

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI

**SIÇAN ARKA BACAĞINDA OLUŞTURULAN LENFÖDEM
MODELİ ÜZERİNDE İNGUİNOOPERİTONEAL LÜMENLİ
FENESTRALI TÜPLERİN VE LÜMENSİZ KILCAL
RODLARIN LENFÖDEM DRENAJINA ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
DR. SELİN GÜLER

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. CENK DEMİRDÖVER

İZMİR
EYLÜL 2020

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI

SIÇAN ARKA BACAĞINDA OLUŞTURULAN LENFÖDEM
MODELİ ÜZERİNDE İNGUİNOOPERİTONEAL LÜMENLİ
FENESTRALİ TÜPLERİN VE LÜMENSİZ KILCAL
RODLARIN LENFÖDEM DRENAJINA ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. SELİN GÜLER

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. CENK DEMİRDÖVER

Bu tez DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından
Proje No: 2019.KB.SAG.051, Talep No: 2019108 ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
RESİM LİSTESİ.....	v
GRAFİK LİSTESİ.....	viii
KISALTMALAR	ix
TEŞEKKÜRLER.....	x
ÖZET.....	1
İNGİLİZCE ÖZET.....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER.....	8
2.1. LENFATİK SİSTEM.....	8
2.1.1. YAPISAL ELEMENTLER.....	8
2.1.2. LENFATİK VASKÜLER SİSTEM.....	9
2.1.3. LENFATİK SİSTEM FİZYOLOJİSİ.....	14
2.1.4. LENFATİK SİSTEMİN GELİŞİMİ.....	16
2.2. LENFÖDEM.....	19
2.2.1. LENFÖDEM SINIFLAMASI.....	20
2.2.1.1. KLİNİK SINIFLAMA.....	20
2.2.1.2. ETİYOLOJİK SINIFLAMA.....	21
2.2.2. LENFÖDEM GELİŞİMİNDE RİSK FAKTÖRLERİ.....	26
2.2.3. LENFÖDEM EPİDEMİYOLOJİSİ.....	26
2.2.4. LENFÖDEMDE BULGULAR.....	29
2.2.5. LENFÖDEMDE TANI VE DEĞERLENDİRME.....	32
2.2.6. LENFÖDEMDE TEDAVİ.....	36
2.2.6.1. LENFÖDEMDE FİZİK TEDAVİ.....	36
2.2.6.2. LENFÖDEMDE MEDİKAL TEDAVİ.....	38
2.2.6.3. LENFÖDEMDE CERRAHİ TEDAVİ.....	38
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	45
3.1. GRUPLARIN BELİRLENMESİ VE İDENTİFİKASYONU.....	46
3.2. BAZAL GÖRÜNTÜLEME VE ÖLÇÜMLER.....	48
3.3. RADYOTERAPİ PLANLANMASI İÇİN TOMOGRAFİ ÇEKİMİ VE RADYOTERAPİ PLANLANMASI.....	50
3.4. CERRAHİ İŞLEMLER.....	52
3.4.1. İNGÜİNAL VE POPLİTEAL LENF NODU DİSEKSİYONLARININ YAPILMASI.....	53

3.4.2. ERKEN FENESTRALI TÜP VE ERKEN LÜMENSİZ ROD GRUPLARINA DRENAJ SİSTEMLERİNİN UYGULANMASI.....	55
3.5. RADYOTERAPİ UYGULANMASI.....	57
3.6. SERİ ÖLÇÜMLERLE EKSTREMİTEDEKİ LENFÖDEMİN GÖZLENMESİ.....	61
3.7. EKSTREMİTE HACİMLERİNİN ÖLÇÜLMESİ AMACI İLE BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ ÇEKİLMESİ.....	63
3.8. SPY FLUORESAN GÖRÜNTÜLEME SİSTEMİYLE FARKLI GRUPLARDA LENFATİK AKIM HIZININ VE PATERNİNİN GÖSTERİLMESİ.....	64
3.9. GEÇ FENESTRALI TÜP VE GEÇ LÜMENSİZ ROD GRUPLARINA ROD VE TÜPLERİN İNGUİNOPERİTONEAL OLARAK YERLEŞTİRİLMESİ.....	65
3.10. FİNAL BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ ÇEKİMLERİNİN YAPILARAK EKSTREMİTE HACİMLERİNİN BELİRLENMESİ.....	66
3.11. EKSTREMİTE HACİMLERİNİN BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ GÖRÜNTÜLEME ARACILIĞIYLA HESAPLANMASI.....	67
3.12. İSTETİKSEL ANALİZ.....	69
3.13. AYAK DORSUMUNA EVANS MAVİSİ VERİLMESİ ARDINDAN SOL EKSTREMİTENİN MAKROSBİK OLARAK İNCELENMESİ.....	70
3.14. TÜM GRUPLARA FLUORESAN GÖRÜNTÜLEME YAPILARAK LENFATİK AKIMIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	71
4. BULGULAR.....	72
4.1. BACAK ÇAP VE KALINLIK ÖLÇÜMLERİ.....	72
4.2. SPY FLUORESAN GÖRÜNTÜLEME SONUÇLARI.....	83
4.3. RADYOLOJİK BULGULAR.....	90
4.4. MAKROSKOBİK İNCELEME BULGULARI.....	93
5. TARTIŞMA.....	97
6. SONUÇ.....	109
7. KAYNAKLAR.....	111

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Lenfödeme Bağlı Görülen Morbiditeler (En sıklıtan en aza doğru)⁴⁸

Tablo 2: Sıçanlara Verilen Doz Tablosu

Tablo 3: ICG'nin belirlenen zaman aralıklarındaki ilerleme mesafeleri



ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1:** Lenfatik sistem
- Şekil 2:** Lenfatik damarların iç yapısı
- Şekil 3:** Lenfatik kontraktıl siklusun mikrskop altında görüntülenmesi.
- Şekil 4:** Lenfatik sistem anatomisi ⁶
- Şekil 5:** Lenf nodu histolojik yapısı ⁷
- Şekil 6:** Lenf nodu içinde lenf akımı ³
- Şekil 7:** Embriyoda ana lenfatik keseler. ⁸
- Şekil 8:** Lenfatik damarların embriyolojik gelişimi ve erişkin ana lenfatik kanallar. ⁸
- Şekil 9:** Alt ekstremitede lenfödem evreleri
- Şekil 10:** Üst ekstremitede lenfödem evreleri
- Şekil 11:** Gode bırakan ödem ¹¹
- Şekil 12:** İnfantta Milroy hastalığı ³²
- Şekil 13:** Lenfödem nedenli ekstremitede asimetrik görünüm ⁴⁸
- Şekil 14:** Lenfödemde hastalar artmış enfeksiyon riski alındadır ⁴⁸
- Şekil 15:** Ağırılık nedeniyle kol abduksiyonunda kısıtlılık ⁴⁸
- Şekil 16:** İleri evre alt ekstremitte ödemi ambulasyonu kısıtlayabilir ⁴⁸
- Şekil 17:** Skrotumda lenfatik veziküller ve veziküllere sekonder kanama odakları ⁴⁸
- Şekil 18:** Hiperkeratoz ve lenfore ⁴⁸
- Şekil 19:** Stemmer bulgusu; soldaki ekstremitte normal, sağda Stemmer bulgusu izlenmekte ⁵¹
- Şekil 20:** MR Lenfanjiografide lenfatik yapıların görünümü ⁶⁴
- Şekil 21:** Aralıklı pnömotik kompresyon cihazı ⁷⁰
- Şekil 22:** Charles prosedürü ⁷⁵
- Şekil 23:** Modifiye Homans Prosedürü ⁷⁶
- Şekil 24:** Thompson Prosedürü ⁷⁵
- Şekil 25:** Lenfatikovenöz anastomoz ⁶⁴
- Şekil 26:** Lenf nodlarıyla transfer edilen serbest doku ⁹¹

RESİM LİSTESİ

- Resim 1:** Hayvanların barınma koşulları
- Resim 2:** Deney hayvanlarının gruplara ayrılarak idantifiye edilmesi
- Resim 3:** Deney hayvanlarının ağırlık ölçümlerinin yapılması
- Resim 4:** Ekstremita hacim ölçümü için tomografi çekimi
- Resim 5:** Ekstremita hacim ölçümü için tomografi çekimi
- Resim 6:** Radyoterapi planlaması için tomografi çekimi
- Resim 7:** Radyoterapi planlanmasında dozun belirli derinlikte verilmesine yönelik bolusların yerleştirilmesi
- Resim 8:** Yeşil izodoz çizgisinin içinde kaldığı bölge en az 20 Gy dozun verildiği bölgeyi göstermektedir
- Resim 9:** Ayak dorsumuna Evans mavisi enjeksiyonu
- Resim 10:** Cerrahi alan hazırlığı
- Resim 11:** İnguinal yağ dokunun eksizyonu
- Resim 12:** Popliteal lenf nodu eksizyonu
- Resim 13:** Eksize edilen inguinal yağ doku ve popliteal lenf nodu
- Resim 14:** Fenestralı tüplerin yerleştirilmesi ve sabitlenmesi
- Resim 15:** Fenestralı tüplerin yerleştirilmesi ve sabitlenmesi
- Resim 16:** Lümensiz rodların yerleştirilmesi ve sabitlenmesi
- Resim 17:** Radyoterapi uygulanması için bolusların yerleştirilmesi
- Resim18:** Radyoterapi uygulanacak alanın gösterilmesi
- Resim 19:** Radyoterapi uygulanması
- Resim 20:** Ayak kalınlığının ölçülmesi
- Resim 21:** Bacak çevresi ölçümü için işaretleme
- Resim 22:** Bacak çevresi ölçülmesi
- Resim 23:** Bilgisayarlı tomografi çekilmesi
- Resim 24:** Bilgisayarlı tomografi görüntülemeleri
- Resim 25:** SPY cihazı ile görüntüleme yapılması
- Resim 26:** Hayvanlara final tomografilerinin çekilmesi
- Resim 27:** Bilgisayarlı tomografi görüntülemelerinin hacimsel analizi
- Resim 28:** Ekstremita hacmi için ölçüm düzeylerinin belirlenmesi

- Resim 29:** Ayak dorsumuna Evans mavisi enjeksiyonu
- Resim 30:** Radyasyona sekonder oluşan alopesi ve radyodermatit
- Resim 31:** Radyoterapi verilen ekstremitede dorsal ve ventral taraflarda oluşan alopesi
- Resim 32:** Ayak dorsumunda ödemin gözlenmesi
- Resim 33:** Ekstremitedeki ödemin kontrol ekstremit ile kıyaslanması, ayak bileğinde ödemin gözlenmesi
- Resim 34:** Sham grubuna ait sağ ve sol ekstremiteye ait indosiyanin yeşili enjeksiyonunu takiben alınan fluoresan görüntülemeler
- Resim 35:** EFT grubuna ait sağ ve sol ekstremiteye ait indosiyanin yeşili enjeksiyonunu takiben alınan fluoresan görüntülemeler
- Resim 36:** ELR grubuna ait sağ ve sol ekstremiteye ait indosiyanin yeşili enjeksiyonunu takiben alınan fluoresan görüntülemeler
- Resim 37:** GLR grubuna ait sağ ve sol ekstremiteye ait indosiyanin yeşili enjeksiyonunu takiben alınan fluoresan görüntülemeler
- Resim 38:** Sham grubuna ait indosiyanin yeşili enjeksiyonundan 24 saat sonra elde edilen fluoresan görüntülemeler
- Resim 39:** EFT grubuna ait indosiyanin yeşili enjeksiyonundan 24 saat sonra elde edilen fluoresan görüntülemeler
- Resim 40:** ELR grubuna ait indosiyanin yeşili enjeksiyonundan 24 saat sonra elde edilen fluoresan görüntülemeler
- Resim 41:** GFT grubuna ait indosiyanin yeşili enjeksiyonundan 24 saat sonra elde edilen fluoresan görüntülemeler
- Resim 42:** GLR grubuna ait indosiyanin yeşili enjeksiyonundan 24 saat sonra elde edilen fluoresan görüntülemeler
- Resim 43:** Evans mavisi sonrası ekstremitenin dışarıdan görünümü
- Resim 44:** Ekstremitenin ve tüpün cilt diseksiyonu sonrası görünümü
- Resim 45:** Cildin enjeksiyon bölgesinde diseksiyonu sonrası tüm ekstremitenin görünümü
- Resim 46:** Tüpün Çevre dokuya entegrasyonunun görünümü
- Resim 47:** Tüpün periton içerisindeki görünümü ve çevre dokuyla ilişkisi
- Resim 48:** Lümensiz rod yerleştirilen hayvanın makroskopik olarak incelenmesi
- Resim 49:** Kontrol ekstremitede normal lenfatik kanalların izlenmesi

Resim 50: Lenfödem modelinin uygulandığı ekstremitede görülen sisli boyanma zemininde punktata boyanma paterni

Resim 51: Lenfödem modelinin oluşturulduğu ekstremitede yaygın ciltaltı indosiyanın yeşili paterni ve distorte lenfatik yapılar



GRAFİK LİSTESİ

- Grafik 1:** Grupların haftalık ağırlık değişimleri
- Grafik 2:** Tüm gruplara ait ilk 8 haftada yapılar sol bacak çevresi ölçümleri
- Grafik 3:** İlk 8 haftadaki bacak çevresi ölçümlerinin istatistiksel analizi.
- Grafik 4:** İlk 8 hafta sonunda tüm grupların sol bacak çevrelerinin karşılaştırılmalı istatistiksel analizi
- Grafik 5:** 9-12. haftalardaki sham grubu sol bacak çevresi ile GFT ve GLR sol bacak çevresi karşılaştırılmasının istatistiksel analizi. GFT ve GLR gruplarına drenaj sistemleri yerleştirilmesi ardından sham grubuyla aralarında istatistiksel anlamlı fark oluşmakta.
- Grafik 6:** 12 hafta boyunca yapılan sol bacak çevresi ölçüm değerleri
- Grafik 7:** İlk 8 haftada yapılan ayak kalınlık ölçümleri. Sham, GFT ve GLR gruplarında sağ ve sol ayak kalınlıkları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanırken, EFT ve ELR gruplarında sağ ve sol ayak kalınlıkları arasında anlamlı fark gözlenmedi.
- Grafik 8:** İlk 8 hafta sol ayak kalınlık ölçümlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.
- Grafik 9:** 12 haftalık ayak kalınlık ölçümleri. Sham grubu ile EFT-ELR gruplarının sol ayak kalınlıkları arasındaki anlamlı fark 12 hafta boyunca devam etmekte.
- Grafik 10:** Sham grubu hacimlerinin istatistiksel analizi
- Grafik 11:** EFT ve ELR gruplarının ekstremitte hacimlerinin istatistiksel analizi
- Grafik 12:** GFT ve GLR gruplarının ekstremitte hacimlerinin istatistiksel analizi
- Grafik 13:** Sol bacakların gruplara göre hacimsel değişimler

KISALTMALAR

ARM:	Axillary Reverse Mapping
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
D:	Mutlak doz
DVT:	Derin ven trombozu
EFT:	Erken Fenestralı Tüp
ELR:	Erken Lümensiz Rod
FFF:	Flattening Filter Free
GFT:	Geç Fenestralı Tüp
GLR:	Geç Lümensiz Rod
Gy:	Gray
KCM:	Kaynak cilt mesafesi
K_{ortam}:	Işınlama koşul sabiti
K_{pol}:	Polarizasyon değişimleri
kS:	İyon rekombinasyon değeri
kTP:	Basınç - sıcaklık düzeltmesi
kVP:	Kilovoltage peak (Kilovoltaj tepe noktası)
LEC:	Lymphoepithelial Cell (Lenfoepitelyal Hücre)
LYMPHA:	Lymphatic Microsurgical Preventing Healing Approach
MALT:	Mucosa Associated Lymphatic Tissue (Mukoza İlişkili Lenfatik Doku)
mbar:	Milibar
μL:	Mikrolitre
mmHg:	Milimetre cıva
MU:	Motor unit
ND,w:	Ionization Chamber Calibration Factor (İyon Odası Kalibrasyon Faktörü)
PMMA:	Poly Methyl Metacrylate (Polimetil Metakrilat)
V:	Volt
VEGFR:	Vasküler Endothelial Growth Factor Receptor (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü)

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca birikimlerini ve deneyimlerini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Cenk DEMİRDÖVER ile yetişmemde büyük katkıları olan kliniğimizin değerli öğretim üyeleri, başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Can KARACA olmak üzere, Prof. Dr. Mustafa YILMAZ, Prof. Dr. Adnan MENDERES ve Prof. Dr. Haluk VAYVADA'ya en derin saygılarımı sunarım.

Asistanlık dönemim boyunca benden bir an olsun desteklerini esirgemeyen hem teorik hem pratik anlamda deneyimlerini paylaşan tüm asistan arkadaşlarıma, servis ve ameliyat hemşirelerimize, personellerimize yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Tezimin Radyasyon Onkolojisi ayağındaki araştırmacıları Doç. Dr. Zümre ARICAN ALICIKUŞ ve Tıbbi Fizik Uzmanı Doğukan AKÇAY'a değerli ve içten katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım. Radyoloji Anabilim Dalı'ndaki araştırmacımız Doç. Dr. Nuri KARABAY'a ve radyoloji teknikeri Yavuz ÜNAL'a katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Tezin gerçekleştirilmesini mümkün kılan, hiçbir zaman ve koşulda yardımlarını esirgemeyen yol arkadaşlarım, Dr. Alper GEYİK ve kardeşlerim Berk GÜLER ve Derya GÜNGÖR'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Son olarak bugün olduğum hekim ve insanın oluşmasında en büyük katkıya sahip olan, ellerini bir an bile üzerimden çekmeyen annem Emine GÜLER ve babam Selahattin GÜLER'e sonsuz şükran ve sevgilerimle teşekkür ediyorum.

Dr. Selin GÜLER

ÖZET

SIÇAN ARKA BACAĞINDA OLUŞTURULAN LENFÖDEM MODELİ ÜZERİNDE İNGUİNOOPERİTONEAL LÜMENLİ FENESTRALI TÜPLERİN VE LÜMENSİZ KILCAL RODLARIN LENFÖDEM DRENAJINA ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Lenfatik sistem vücutta birçok doku ve organda yer alan lenf damarları ve nodlarının kompleks ağı şeklinde organize olan; interstisyel sıvının kan dolaşımına transferini sağlayan ve immün sistemin bir parçası olarak filtre görevi gören bir sistemdir.

Lenfödem; yetersiz lenfatik transport sonucunda, proteinden zengin interstisyel sıvının dokularda birikerek; distansiyon, inflamasyon, yağlı dokuda ve bağ dokuda proliferasyon ve fibroze yol açmasıdır. Lenfödem çoğu zaman ekstremitelerde şişlikle kendini gösteren şekil ve fonksiyon bozukluğuna yol açan bir durumdur. Fakat baş-boyun, meme ve genital bölge gibi organlar da etkilenebilir. Lenfödem lenfatik sistemdeki yapısal malformasyonlar, gelişme geriliği veya kazanılmış bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkabilir.

Manuel lenfatik drenaj, kompresyon terapisi, egzersiz, cilt bakımı ve kompresyon kıyafetlerinin giyilmesinden oluşan *komplet dekonjestif terapi* lenfödem tedavisinde altın standart ve ilk sıra tedavidir. Bu tedaviye yanıt vermeyen olgularda cerrahi tedaviler uygulanabilir. Endikasyonları; ekstremitte fonksiyonunun bozulması ve hareket kapasitesinin azalması, tekrarlayan sellülit ve lenfanjit atakları, ağrı, lenfanjiyosarkom ve kozmetik nedenlerdir. Cerrahi tedavi yapılan hastalar tüm hastaların %5-10'unu oluşturmaktadır. Temelde iki çeşit cerrahi yaklaşım vardır. *Eksizyonel prosedürlerde*; tüm lenfödematöz epifasyal doku eksize edilir. *Mikrocerrahi yaklaşımlarda*; lenfo-lenfatik, lenfatikovenöz, lenfatiko-veno-lenfatik ve lenf nodu-venöz anastomozlar oluşturulması amaçlanır.

Lenfödem tedavisine yönelik drenaj bazlı tedavi yaklaşımlarına ilk olarak 1900'lü yılların başında başvurulmuş ve lenfödemli ekstremiteye ipek sütürler yerleştirilmesini içeren bir tedavi yaklaşımı denenmiştir. Bu tedavi yaklaşımının başarısızlığı ardından uzun yıllar terkedilen drenaja yönelik yöntemlerin yerini, lenfovenöz anastomozlar ve lenf nodu transferleri gibi mikrocerrahi yöntemlerin arayışına bırakmıştır.

Bu çalışmada lenfatik diseksiyon ve radyoterapi sonrasında gelişen lenfödeme yönelik olarak; gerek lenfödem oluşmadan önce uygulanan drenaj sistemleriyle lenfödem

oluşmasının önlenmesi, gerekse oluşmuş lenfödemin drenajı sayesinde lenfödemin azaltılması hedeflenmektedir.

Çalışmada 35 adet 200-300 gram ağırlığında Sprague-Dawley cinsi dişi sıçanlar kullanıldı. Sıçanların sol arka ekstremitesinde inguinal ve popliteal lenf nodu diseksiyonu ve radyoterapi uygulaması ile lenfödem oluşturulması amaçlandı. Karşı ekstremiteler kontrol grubu olarak belirlendi. Ardından hayvanlar 5 gruba ayrıldı. Sham grubunun sol arka ekstremitesine yalnızca lenf nodu diseksiyonu ve radyoterapi uygulandı. Erken fenestralı tüp ve erken lümensiz rod gruplarına lenf nodu diseksiyonu sırasında ekstremiteden peritoneal bölgeye uzanan fenestralı tüp ve lümensiz rodlar yerleştirildi. Geç grupların drenaj sistemleri ise lenfödem oluşmasının ardından 8. haftada, ikinci bir operasyonla yerleştirildi. Hayvanların ekstremitte ölçümleri ve ağırlık takipleri haftalık olarak yapıldı. 0., 8. ve 12. haftalarda hayvanların arka ekstremitelerine hacim analizi amaçlı bilgisayarlı tomografi uygulandı.

Yapılan ölçümlerin istatistiksel analizi doğrultusunda, lenfödem oluşturmak için kullanılan yöntemin lenfödem oluşumunda başarılı olduğu ve hem erken hem de geç uygulanan drenaj sistemlerinin ekstremitte çaplarını ve ayak kalınlıklarını azaltarak lenfödemin azaltılmasına katkıda bulunduğu gösterildi. Bilgisayarlı tomografi aracılığıyla yapılan hacimsel analizler de ölçüm sonuçlarını desteklemiştir.

Anahtar Kelimeler: lenfödem, hayvan modeli, lenfödem drenajı

SUMMARY

THE INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF FENESTRAL TUBES WITH INGUINOPERITONEAL LUMEN AND LUMENLESS CAPILLARY RODS ON LYMPHEDEMA DRAINAGE ON A RAT HINDLIMB LYMPHEDEMA MODEL

Lymphatic system is located into many of our organs and tissues. Its organization consists of a wide network of lymph nodes and lymphatic vessels. The system functions as a filter as a part of the immune system and redirects the interstitial fluid to the circulation.

Lymphedema is a result of lymphatic system dysfunction due to insufficient lymphatic transport of interstitial fluid back to the circulation. The accumulation of protein rich interstitial fluid in the intercellular space causes distention, inflammation, proliferation of fatty and connective tissue and finally fibrosis. Lymphedema usually presents as swelling in extremities and causes disfunction. There are also circumstances that head, neck and genital organs getting affected. Lymphedema can be a result of malformations in lymphatic system, problems in development or can be acquired.

Complete decongestive therapy is the first line and golden standard treatment for lymphedema and contains manual lymphatic drainage, compression therapy, exercise, skin care and compression garments. If enough response is not seen, surgical approaches can be applied. The indications of surgical therapy are dysfunction of extremity and decreased movement, recurrent episodes of cellulitis and lymphangitis, pain, lymphangiosarcoma and aesthetic considerations. Surgical approach is used for %5-10 of all lymphedema patients.

Surgical procedures consist two types of approach: excisional and physiologic procedures. In excisional procedures all lymphedematous epifacial tissue is excised. In physiologic procedures lympho-lymphatic, lympho-venous, lympho-veno-lymphatic or lymph node-venous microsurgical anastomosis are formed. Drainage based treatments in order to reduce lymphedema is first described in early 1900s. Drainage is tried to be accomplished by placing silk suture through extremity. After the failure of this treatment, drainage-based therapies are abandoned for a long time and focused on microsurgical treatments.

In this study we tried to prevent lymphedema through drainage systems applied before the formation of lymphedema at the time of lymphatic dissection. We also apply the drainage systems after formation of lymphedema and try to decrease lymphedema with drainage.

We studied on 35 female Sprague-Dawley rats divided into five groups of seven. All left hind limbs of animals went through inguinal and popliteal lymph node dissection and radiotherapy in order to form lymphedema. Contralateral extremities are spared as internal control. Sham group's left hind limbs are only treated with lymph node dissection and radiotherapy. Early fenestrated tube and early silicone rode group have their drainage systems placed at the time of lymph node dissection. Late groups drainage systems are placed after the formation of lymphedema at the 8th week. The weight and extremities are measured weekly. In the beginning of the study, at the 8th week and at 12th week computed tomography is applied in order to measure the volume of the extremities.

Through the statistical analysis of the leg circumference and paw thickness measurements, the method is used for forming lymphedema shown successful. Also, early and late drainage systems shown to be successful in preventing and decreasing lymphedema. Volumetric analysis made through computed tomography also correlated with the results.

Keywords: lymphedema, animal model, lymphedema drainage

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Lenfatik sistem vücutta birçok doku ve organda yer alan lenf damarları ve nodlarının kompleks ağı şeklinde organize olan; interstisyel sıvının kan dolaşımına transferini sağlayan ve immün sistemin bir parçası olarak filtre görevi gören bir sistemdir. Ek olarak sıvı ve makromoleküler taşınmada, lipid absorpsiyonunda da görevlidir. Lenfatik sistemik normal fonksiyonunu görebilmesi vasküler ve nodal sistemin içinden lenfin santrale doğru akımının devamı ile mümkündür. Lenfatik sistem; lenfatik organlar, lenf damarları ve lenf sıvısından oluşur.

Lenfödem; yetersiz lenfatik transport sonucunda, proteinden zengin interstisyel sıvının dokularda birikerek; distansiyon, inflamasyon, yağlı dokuda ve bağ dokuda proliferasyon ve fibroze yol açmasıdır. Lenfödem çoğu zaman ekstremitelerde şişlikle kendini gösteren şekil ve fonksiyon bozukluğuna yol açan bir durumdur. Fakat baş-boyun, meme ve genital bölge gibi organlar da etkilenebilir. Lenfödem lenfatik sistemdeki yapısal malformasyonlar, gelişme geriliği veya kazanılmış bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkabilir.

Lenfatik yetmezlik üç şekilde ortaya çıkabilir. *Dinamik yetmezlikte*; lenfatik sistem anatomik ve fonksiyonel olarak normaldir ancak mevcut fizyolojik çalışması ile vücudun artan protein yükü taşıma ihtiyacını karşılayamamaktadır. Taşınması gereken sıvı miktarı, lenfatik sistemin taşıma kapasitesini aşmıştır. *Mekanik yetmezlik*; lenfatik sistemin çalışması bozulmuştur ve lenf sıvısı gerektiği şekilde taşınamamaktadır. Lenf sisteminin sıvı taşıma kapasitesi fonksiyonel veya organik sebepler sonucunda azalmıştır. Bu yüzden normal sınırlardaki ihtiyacı karşılayamaz. *Kombine yetmezlikte* ise; hem taşınması gereken sıvı ve protein yükü artmış hem de lenfatik sistemin taşıma kapasitesi azalmıştır. Mekanik veya dinamik yetmezliğin uzun süre devam etmesi kombine yetmezliğe neden olmaktadır.

Lenfödem dünyada yaklaşık 140-250 milyon insanı etkileyen yaygın bir durumdur. Avrupa ülkelerinde yapılmış olan nüfus bazlı iki çalışmada lenfödem prevalansı 1,33 ve 1,44/1000 olarak bulunmuştur. Lenfödemin asıl boyutu tam olarak bilinmemektedir çünkü latent veya ılımlı hastalığa sahip kişiler tedavi için başvurmamakta ve saptanamamaktadır. Normal gelişmiş bir lenfatik sistemin yaralanması sonucunda oluşan sekonder lenfödem, lenfödemin en sık nedeni olup sıklığı Amerika'da 1/1000'dir.

Lenfödemden etkilenmiş hastaların %99'u aksiller veya inguinal radyoterapi, lenfadenektomi veya parazit enfeksiyonuna sekonder gelişmiş lenfödeme sahiptir. Gelişmiş ülkelerde lenfödem en sık nedeni onkolojik tedavi iken, üçüncü dünya ülkelerinde en sık neden parazitik enfeksiyonlardır. Lenfödemi olan hastaların %90'ında alt ekstremitte etkilenmiş olup, nedenleri sırasıyla; filaryazis, inguinal radyoterapi-lenfadenektomi, obezite ve primer lenfödemdir. Hastaların %9'unda üst ekstremitede lenfödem görülüp, bu hastaların çoğunu meme kanseri nedeniyle tedavi görmüş kadın hastalar oluşturmaktadır. İzole genital lenfödem hastalığın en sık görülen üçüncü şekli olup, genelde inguinal radyoterapi-lenfadenektomi, obezite ve primer lenfödeme bağlı olarak izlenir. Genital lenfödem genelde alt ekstremitte lenfödemiyle beraber görülür.

Meme kanseri tedavisine bağlı üst ekstremitte ödemi Amerika'da lenfödem en önemli sebebidir. Aksiller lenfadenektomi ve radyoterapi alan kadınların üçte biri lenfödem geliştirmektedir. Ödem tipik olarak lenfatik damarların yaralanmasından 12 ay sonra başlar. Hastaların dörtte üçünde yaralanmanın ardından ödem görülür ve takip eden her yıl için lenfödem gelişme riski %1'dir. İlerlemiş hastalık, rezeksiyonun uzanımı ve alınan lenf nodu sayısı lenfödem riskini artırır. Modifiye radikal mastektomi parsiyel mastektomiye göre lenfödem oluşumu açısından daha risklidir. On beş adetten fazla lenf nodu çıkarılması, 5 adetten az lenf nodu çıkarılmasına göre lenfödem oluşması açısından on kat daha risklidir. Radyasyon meme kanseri ilişkili lenfödem için majör bir risk faktörüdür. Aksillaya radyoterapi uygulanması, yalnızca meme ve supraklavikuler lenf nodlarına radyoterapi uygulanmasına göre lenfödem riskini iki kat artırmaktadır.

Lenfödem tedavisinde çeşitli modaliteler tanımlanmıştır. Manuel lenfatik drenaj, kompresyon terapisi, egzersiz, cilt bakımı ve kompresyon kıyafetlerinin giyilmesinden oluşan *komplet dekonjestif terapi* lenfödem tedavisinde altın standart ve ilk sıra tedavidir. Bu tedaviye yanıt vermeyen olgularda cerrahi tedaviler uygulanabilir. Endikasyonları; ekstremitte fonksiyonunun bozulması ve hareket kapasitesinin azalması, tekrarlayan sellülit ve lenfanjit atakları, ağrı, lenfanjiyosarkom ve kozmetik nedenlerdir. Cerrahi tedavi yapılan hastalar tüm hastaların %5-10'unu oluşturmaktadır. Temelde iki çeşit cerrahi yaklaşım vardır. *Eksizyonel prosedürlerde*; tüm lenfödematöz epifasyal doku eksize edilir. *Mikrocerrahi yaklaşımlarda*, lenfo-lenfatik, lenfatikovenöz, lenfatiko-veno-lenfatik ve lenf nodu-venöz anastomozlar oluşturulması amaçlanır.

Lenfödem önemli morbiditeye yol açan bir sağlık problemidir. Tedavileri uzun sürmekte, yüksek hasta uyumu gerektirmekte ve pahalı sağlık harcamalarına yol açmaktadır. Cerrahi tedavilerine bakıldığında ise eksizyonel terapilerin başarısı sınırlıdır. Lenfatik akımı fizyolojik olarak restore etmeyi amaçlayan mikrocerrahi tedaviler ise sınırlı sayıda merkezde ve sınırlı sayıda hekim tarafından gerçekleştirilebilen, öğrenme eğrisi dik ve ulaşılabilirliği az tedavilerdir.

Lenfödemin tedavisine yönelik gerek ana tedavi modalitesi olarak gerekse diğer yöntemlere destek olacak drenaj bazlı yeni bir tedavi modalitesinin işlerliğinin değerlendirilmesi adına sıçan arka ekstremitesinde oluşturulan lenfödem modeli üzerinde drenaj sistemlerinin lenfödem önleyici ve lenfödem azaltıcı etkilerini incelemek üzere, sıçan sol arka bacağına lenf nodu diseksiyon ve radyoterapi aracılığıyla lenfödem modeli oluşturuldu. Sıçanlar gruplara ayrılarak erken ve geç dönemlerde uygulanan drenaj sistemleriyle, bu sistemlerin lenfödemin engellenmesine azaltılmasına olan etkileri gözlemlendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Lenfatik Sistem

2.1.1. Yapısal Elementler

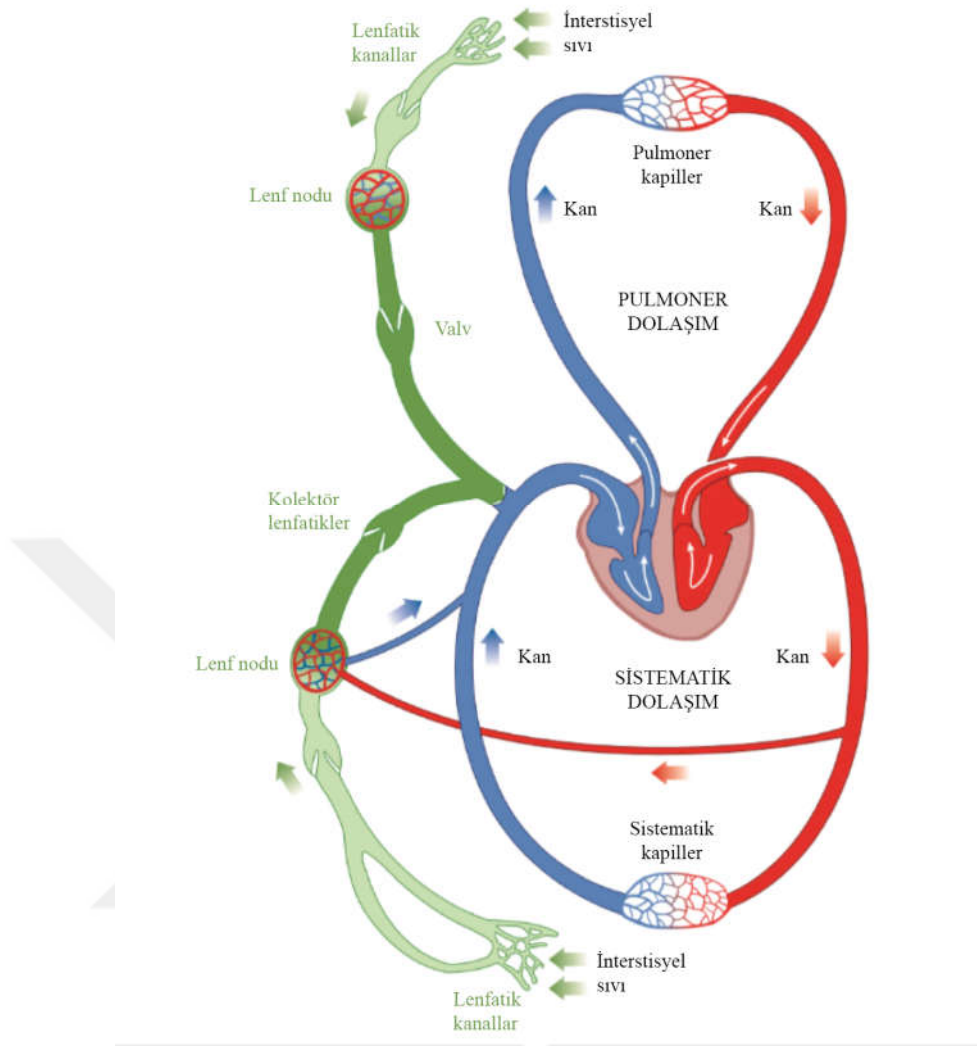
Lenfatik sistem vücutta birçok doku ve organda yer alan lenf damarları ve nodlarının kompleks ağı şeklinde organize olan; interstisyel sıvının kan dolaşımına transferini sağlayan ve immün sistemin bir parçası olarak filtre görevi gören bir sistemdir. Ek olarak sıvı ve makromoleküler taşınmada, lipid absorpsiyonunda da görevlidir. Lenfatik sistemik normal fonksiyonunu görebilmesi vasküler ve nodal sistemin içinden lenfin santrale doğru akımının devamı ile mümkündür. Lenfatik sistem; lenfatik organlar, lenf damarları ve lenf sıvısından oluşur.^{1,2}

Lenfatik sistem lenfatik doku ve lenfatik organlardan oluşur;

- Lenfatik doku; en önemlileri tonsiller ve mukoza ilişkili lenfatik doku (MALT)
- Lenfatik organlar; dalak, timüs ve lenf nodları³

Lenfatik sistemin fonksiyonları;

1. Lenfatik sistem dokuların sıvı dengesinin ayarlanmasına yardım eder. Kapiller bölgeden interstisyuma geçen ve kapiller sisteme geri dönmeyen yaklaşık 3 litre sıvı, lenfatik sistem aracılığı ile dolaşıma geri döner.
2. Lenf sıvısının süzülmesi ile mikroorganizma ve diğer yabancı maddelerin temizlenmesi sağlanır.
3. Lenfatik sistem aracılığıyla sindirim sisteminden yağların emilimi gerçekleşir. Emülsiyon şeklindeki yağlar barsaklardaki özelleşmiş laktosel adındaki lenf damarları ile emilerek venöz sisteme aktarılır.

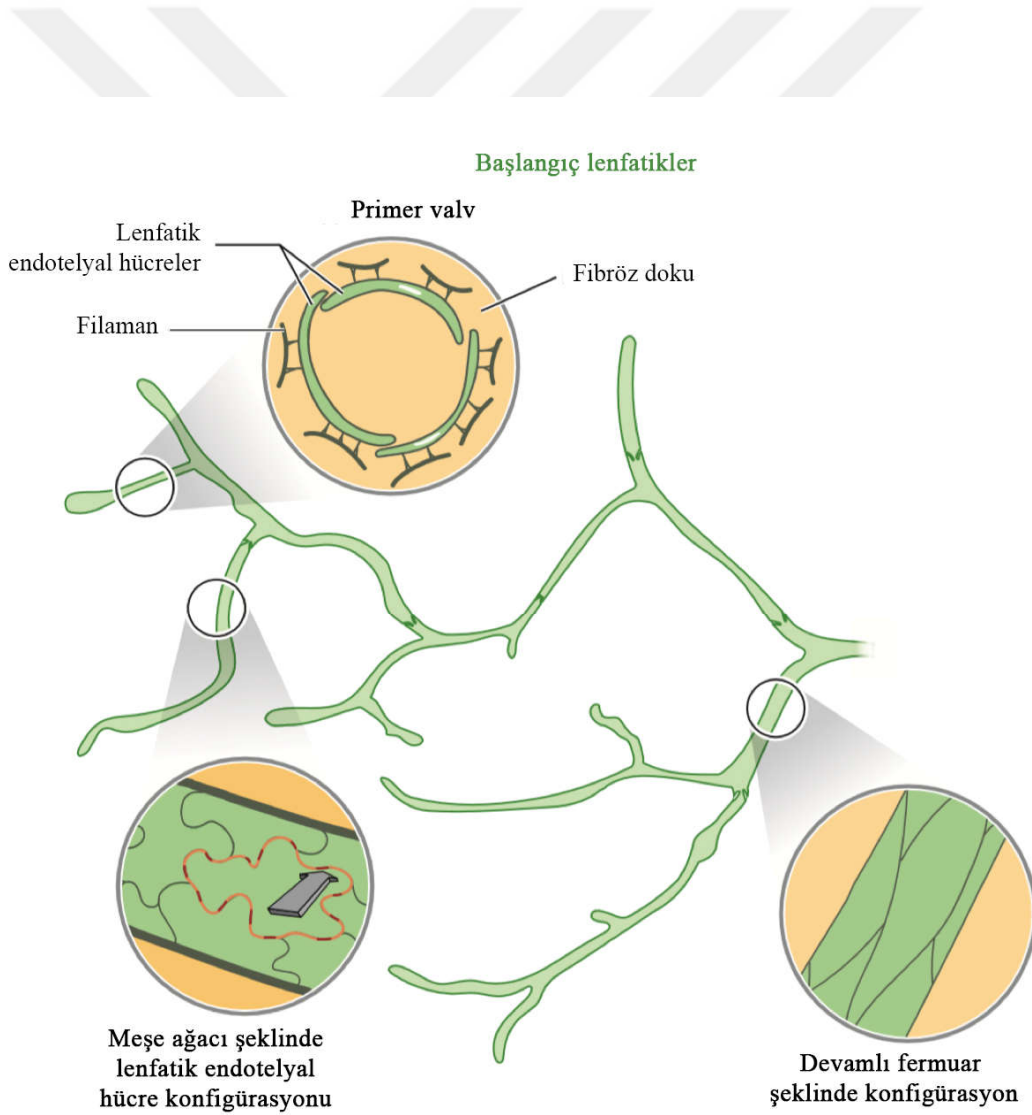


Şekil 1: Lenfatik sistem

2.1.2. Lenfatik Vasküler Sistem

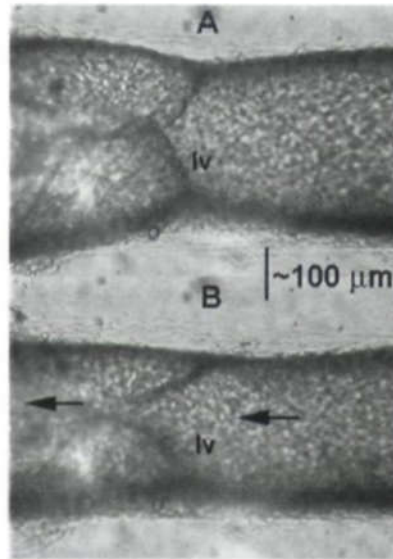
Fonksiyonel olarak lenfatik sistem vasküler sisteme santrale sıvı taşınması açısından paralellik gösterir. Lenfatik damarlar interstisyel alandan çoğunluğu su olan interstisyel sıvıyı taşırlar. Lenfatik vasküler sistem bu su ve proteinleri başlangıç lenfatiklerle toplayarak venöz sirkülasyona boşaltır. Bunun yanında çeşitli makromoleküller, virüs ve bakteriler de toplar. Tüm lenf sıvısı toplayıcı kanallardaki seyri sırasında en az bir lenf nodundan geçerek venöz sisteme ulaşır. Lenf sıvısı duktus lenfaticus dekster ve duktus torasikus aracılığıyla, vena jugularis interna ve vena subklavianın birleştiği angulus venosustan venöz sisteme dökülür.

Lenfatik Kapiller, yaklaşık 50 mikrometre çapındaki kör uçlardan başlar. İnce, non-muskuler duvarları vardır. Lenf sistemindeki ilk valv sistemi lenfatik kapillerin girişinde başlar. Brada bazal membranla devamlılık göstermeen tek sıra lenfatik endotelyal hücre mevcuttur. Lenfatik endotelyal hücreler arasında bağlantıları olmayan üstüste binmiş alanlar mevcuttur. Bunun yanısıra endotelyal hücreleri çevre fibröz dokuya bağlayan ankor filamanlar içermektedir. Bu seviyedeki hücreler birbirlerine sıkı olmayan şekilde mee yaprağı şeklinde bir dizilimle bağlıdırlar. Bu bağlantılar lenfatik sistemdeki ilk valvleri oluşturarak yalnızca damar içerisine sıvı geçmesine izin verirler. Çevredeki fibröz dokuyla bağlantı sağlayan ankor filamanlar nedeni ile ödem sırasında endotel hücrelerin arası açılarak genişler. Bu şekilde doku basıncı arttığında lenfatiklerin kollabe olması önlenir.⁴



Şekil 2: Lenfatik damarların iç yapısı

Kollektör lenfatikler, lenfatik kapiller ardından düzenli aralıklarla valvler tarafından lenfanjiyon adında bölmelere ayrılmış bölmelerden oluşan ve duvar yapısında düz kas ve myokard arasında bir yapıda kas yapısı içeren kollektör lenfatiklerle devam eder. Lenfanjiyon üniteler kas yapısı sayesinde periyodik kontraksiyonlar oluşturabilirler. Bu kontraksiyonların frekansı dakikada yaklaşık 10 defa olarak tanımlanmıştır. Bu kasılmalar tüm lenfanjiyon içerisinde çapın eş zamanlı olarak azalması şeklindedir. Bu yüzden de lenfanjiyon kalp odacıkları benzeri, kontraktıl bir oda vazifesi görür. Lenfanjiyonların ejeksiyon fraksiyonları yaklaşık olarak %80'dir. Komşu lenfanjiyonların kasılması arasında yaklaşık 0,25 saniyelik intervaller mevcuttur. Bu durum lenf damar duvarında ilerleyici bir aksiyon potansiyelinin varlığına işaret eder. Aksiyon potansiyelini oluşturan kuvvetin, damar çeperindeki gerilim olduğu düşünülmektedir. Valv fonksiyonu ile birlikte bu kontraksiyonlar lenfi intrinsek pompalama denilen bir mekanizma ile santrale doğru ilerletir. Diğer bir transport mekanizması olan ekstrinsek pompalama ise çevre dokuların hareketlerinden veya basınç artışından kaynaklanan sıvazlama benzeri hareketle olur. Bu mekanizmanın sorumlusu ise iskelet kası hareketleri, solunum, kan damarlarındaki pulsasyon, intestinal peristalsis ve vücuda uygulanan eksternal pulsasyondur.^{4,5}

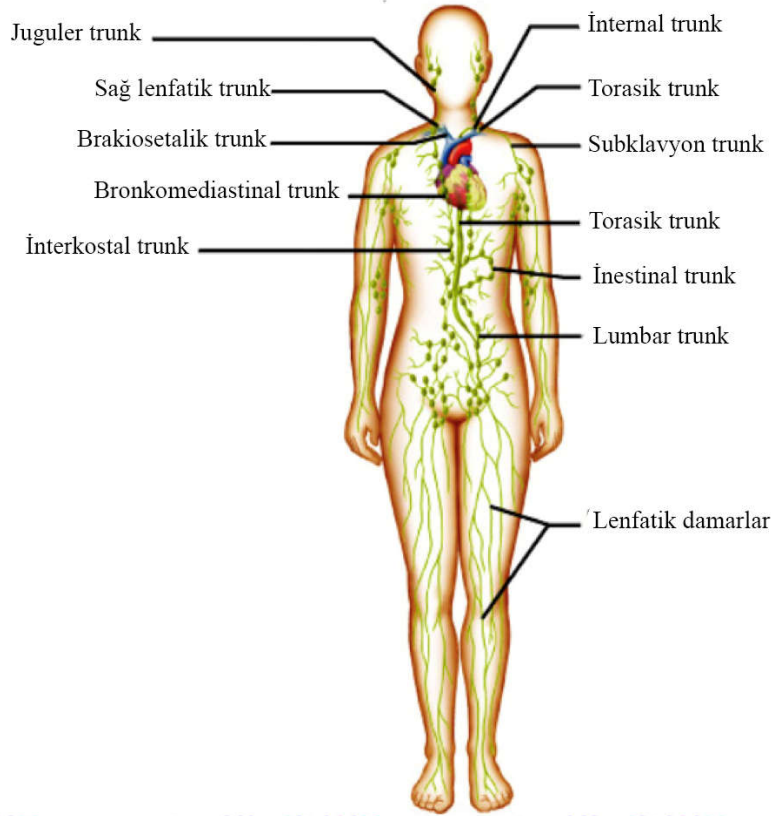


Şekil 3: Lenfatik kontraktıl siklusun mikroskop altında görüntülenmesi.

A. Diyastol (gevşeme) fazı sonunda çekilmiş bir görüntü.

B. Sistol (kontraksiyon) fazında çekilmiş görüntü. Kontraksiyon lenfatik damar çapında azalma yarattığı ve valvi açarak lenf sıvısının işaretli yöne hareketi izlenmektedir.²

Lenf Trunkusları, daha uzun ve geniş çaplı lenfatik damarlardır. En büyük çaplı lenf damarlarıdır ve lenfi lenfatik duktuslara aktarırlar.



Şekil 4: Lenfatik sistem anatomisi ⁶

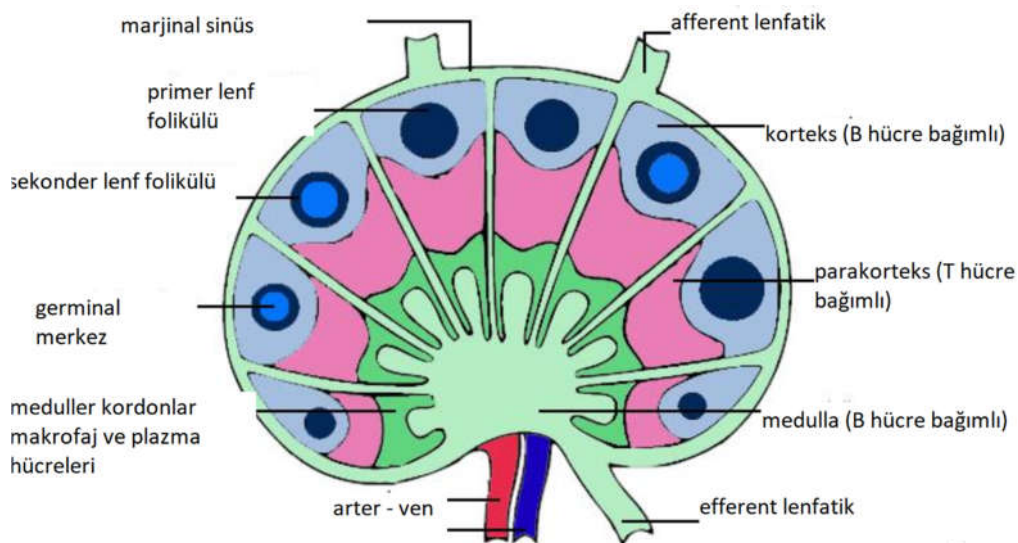
Sisterna Şili: Birinci ve ikinci lumbal vertebra gövdelerinin anteriorunda, aortun sağ posteriorunda, diafragma sağ krusunun komşuluğundadır. Trunkus lumbalis dekster ve sinister ile trunkus intestinalis sisterna şiliye açılır. Trunkus lumbalisler, aort çevresindeki lenf nodlarından çıkan lenf damarlarının birleşmesi ile oluşur. Bu trunkuslar alt ekstremiteden, pelvisteki organlardan, pelvis duvarlarından, böbreklerden, böbreküstü bezlerinden ve karın duvarından lenf sıvısı alırlar. Trunkus intestinalisler ise mide, bağırsaklar, pankreas, dalak ve karaciğerin alt yüzünden lenf sıvısı alırlar.

Topografik olarak ele alındığında; **yüzeyel lenf sistemi**, deri ve epidermisi, **derin lenf sistemi** ise kaslar, eklemler, tendonlar ve sinirleri drene eder.

Derin kollektör lenfatikler aynı vasküler kılıf içerisinde yer aldığı artere eşlik eden venlerin etrafında seyrederler. Derin ve yüzeyel lenfatik sistemler birbirleriyle **perforatör lenf damarları** ile bağlantıdadır.

Lenf Nodları

Lenf nodları boyutları 25 mm'yi geçmeyen, böbrek veya fasulye formunda yapılardır. İnsanda yaklaşık 600-700 adet lenf nodu bulunur. Her lenf nodunun kendine ait damar ve sinir yapısı vardır. Yine her lenf nodu, lenf damarları ile lenf akımı alır. Lenf nodlarına lenf getiren damarlara afferent lenfatikler, süzölmüş lenfi kardiyovasküler sisteme vermek üzere lenf nodundan taşıyan damarlara efferent lenfatikler denir. Lenf sıvısının tamamına yakını lenf nodlarında süzölerek, lenf nodlarındaki makrofajlar tarafından antijenlerinden temizlenir. Bu makrofajlar etkisiz hale getirdikleri mikroorganizmalardan işledikleri antijenleri yine lenf nodlarındaki lenfositlere sunarlar.³ Lenf noduna arter ve sinirlerin girdiği ve venlerin çıktığı yere hilus denir. Yine efferent lenfatikler lenf nodunu hilustan terk ederken, afferent lenfatikler lenf noduna konveks yüzünden girerler.



Şekil 5: Lenf nodu histolojik yapısı⁷

Lenf nodları tip 1 ve tip 2 lenf nodları olarak ikiye ayrılırlar. Daha çok periferde yerleşen tip 1 lenf nodlarının tüm afferent damarları marjinal sinüs içine akarken, daha santralde yerleşen tip 2 lenf nodlarında afferent damarlar komşu lenf nodlarına doğru dökülürken, marjinal sinüsle bağlantılı olan yan dallar verirler.

Korteks, kapsülün hemen altında yer alır. İçerisinde sinüsler yerleşmiştir. *Sinüs subkapsüllaris*; korteks ile kapsül arasında bulunur. *Sinüs peritrabekularis*; trabeküllerin çevresinde bulunur. Sinüslerde mikroorganizmaları fagosit eden makrofajlar bulunur.

Parakorteks, korteks ile medulla arasında yer alan bölgedir. Aktive olmayan T hücreleri ve dentritik hücreler içerir.

Medulla, lenf nodunun hilusa yakın olan en içteki bölümüdür. Meduller kordlarda ağırlıklı olarak aktive olmuş T hücreleri, makrofajlar ve plazma hücreleri bulunur.

2.1.3. Lenfatik Sistem Fizyolojisi

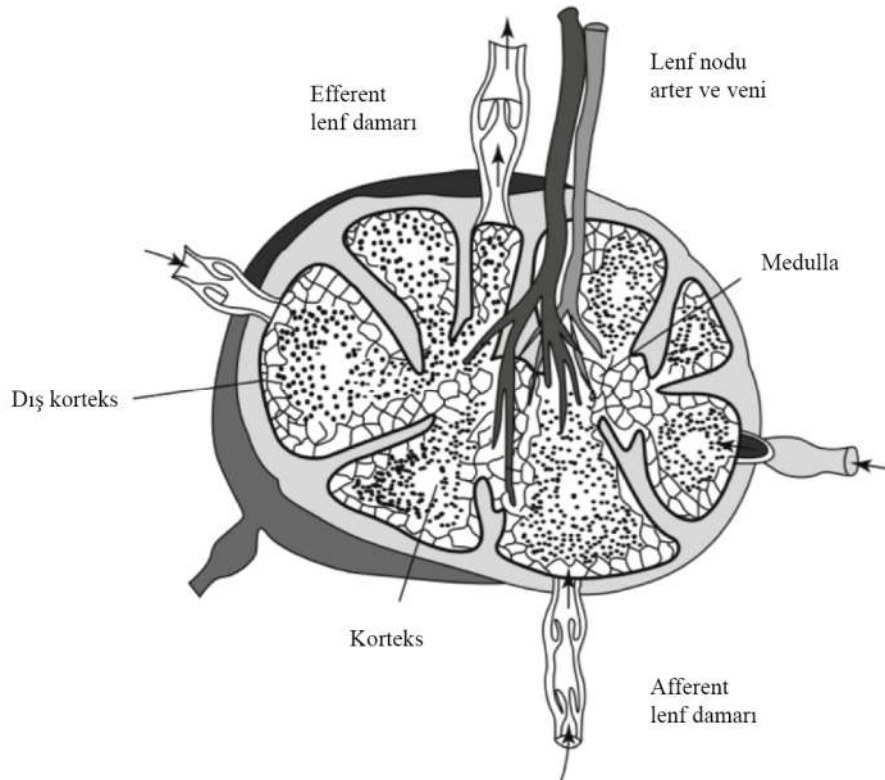
Lenf sıvısı interstisyel bölgeden lenf damarlarına geçen sıvıdan oluşmaktadır. Fakat lenfin protein oranı interstisyel sıvıya göre daha yüksektir. Çünkü lenfin büyük bir kısmı karaciğerden süzülür. Karaciğerdeki lenfin protein yoğunluğu yaklaşık 6 gr/dl'dir ve karaciğerden süzülen lenf, lenf dolaşımındaki lenfin yaklaşık %50'sidir. Geriye kalan lenfin protein konsantrasyonu 2-4 gr/dl arasındadır, bu da interstisyel protein konsantrasyonuna benzerdir. İnterstisyuman farklı olarak lenf nodlarında süzülmesine rağmen lenfatik dolaşımda bakteri hücreleri görülebilir.

Lenfatik sistemindeki toplam sıvı miktarı saatte 125 mililitredir. Bunun 100 mililitreye yakını torasik kanal yardımı ile kardiyovasküler sisteme geri dökülür. Geriye kalan ile sağ lenfatik kanal aracılığı ile kardiyovasküler sisteme aktarılır. Günde 3 litre lenf oluşarak kardiyovasküler sisteme geri aktarılır. Lenfatik sistemin olmadığı varsayılan bir durumda bir insan her gün kendi plazma volümünün tamamını kaybederek yeniden oluşturmalıdır. Lenfatik sistem bu sürekli plazma kaybı ve yeniden oluşturulması döngüsünden tasarruf edilmesini sağlar.

Lenfatik sistemdeki akımın en önemli belirleyicilerinden biri interstisyel hidrostatik basınçtır. Hidrostatik basınç arttıkça lenfatik akım artar. Normalde -3mmHg ve -4mmHg arasında değişen interstisyel hidrostatik basınç 0mmHg ye yükseldiğinde lenfatik akım 10 katına çıkar. Bu basınç 2 mmHg'ye çıktığında ise lenfatik akım 20 katına yükselerek maksimum değerine ulaşır. Bu değerden daha fazlasına yükselemez çünkü 3mmHg den itibaren basınçlarda lenfatikler kollabe olur.

İnterstisyel hidrostatik basıncı etkileyen faktörler; kapiller hidrostatik basınç, kapiller ve interstisyel ozmotik basınç ve endotelial geçirgenliktir. Bu faktörlerdeki değişimler lenf akımını da dolaylı olarak etkiler.³

Lenf sisteminde venöz sistemdekine benzer bir mekanizmayla genişleme sonucu aktive olan düz kas benzeri yapıların kasılmasıyla lenfin ilerletilmesi söz konusudur. Bu durum valvler arasındaki lenfanjiyonlar boyunca yayılarak lenf sıvısının ilerletilmesini sağlar. Lenf damarlarındaki kontraksiyon sonucu oluşan basınç torasik duktta 100mmHg'ye dek ulaşabilir. Komşu iskelet kaslarının kontraksiyonu veya komşu yapılarca oluşturulan kompresyon da lenfin ilerletilmesinde etkilidir.



Şekil 6: Lenf nodu içinde lenf akımı³

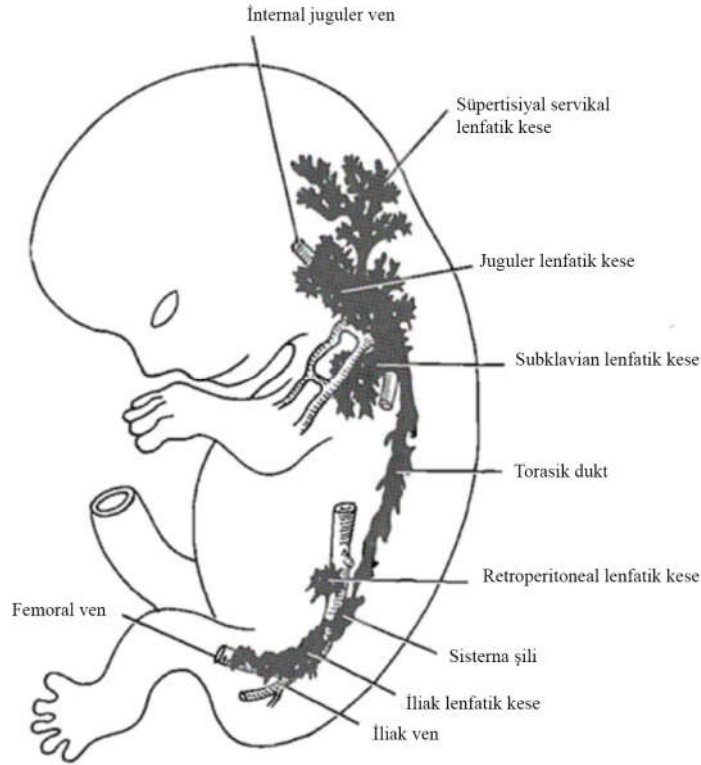
Lenf nodu başına ortalama 5 adet afferent lenf damarı ile lenf, lenf nodlarına ulaşır. Lenf, nodlardaki lenfatik sinüsler boyunca akarak ilerler. Lenfin karşılaştığı ilk sıra sinüsler subkapsüler bölgededir ve çok sayıda makrofaj içerir. Subkapsüler bölgenin ardından lenf sıvısı, B lenfositlerin ağırlıklı bulunduğu dış kortekse ulaşır. Ardından ulaşılan korteks T lenfositlerin ağırlıklı bulunduğu bir bölgedir. Medulla, noddaki tüm lenfi toplayarak bir efferent lenfatik damara yönlendirir. Medulla bol miktarda B lenfosit ve plazma hücresi içermektedir. Her lenf nodu bir arter ve bir ven ile kardiyovasküler sisteme bağlıdır.³

2.1.4. Lenfatik Sistem Gelişimi

Lenfatik sistem beşinci haftada, kardiyovasküler sistemden iki hafta sonra gelişmeye başlar. Lenfatik sistemin embriyolojik gelişmesine ait iki görüş mevcuttur. İlk görüşte lenfatik sistemin, damar sisteminin endotelinden divertiküller şeklinde oluştuğu şeklindedir. İkinci görüşte ise, diğer damarlar gibi mezenkimal kleftlerden oluştuğu ve sekonder olarak venöz sistemler bağlantı kurduğu ifade edilir. Bu teoride mezenkimal kleftlerdeki hücreler endotelial şekil alır, bu yapılar tomurcuklanarak birbiriyle birleşir ve lenfatik kanalları oluşturur.

Altı ve dokuzuncu haftalarda lenfatik kanallardaki lokal genişlemeler altı primer lenfatik keseyi oluşturur.

- Sonrasında internal juguler veni oluşturacak olan iki adet juguler lenfatik kese
- İki iliak lenfatik kese
- Bir retroperitoneal lenfatik kese
- Bir sisterna şili (retroperitoneal lenfatik kesenin dorsalinde, adrenal glandlar hizasında)

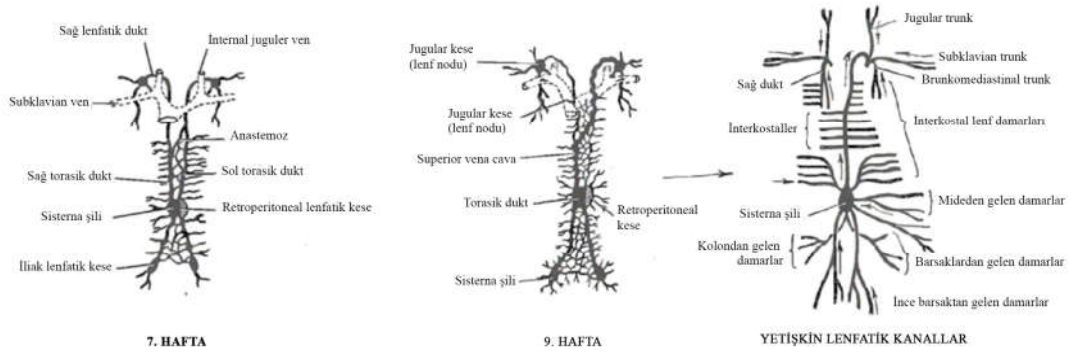


7. HAFTA

Şekil 7: Embriyoda ana lenfatik keseler.⁸

Lenfatik damarlar lenfatik keselerden uzayarak büyürler ve ana damarları takip ederler. Baş, boyun ve kollara juguler lenfatik keseden; gövde alt yarısı ve alt ekstremitelere, iliak keselerden; bağırsağa ise retroperitoneal ve sisternal keselerden lenfatik damarlar ulaşır.

Sisterna şili juguler keselere iki adet büyük kanal ile bağlıdır bunlar; sağ ve sol torasik duktustur. Bu iki kanal arasında bir anastomoz oluşur fakat nihai torasik kanalı oluşturan sağ torasik duktusun kaudal kısmı, anastomoz ve sol torasik duktun kranial kısmıdır. Erişkindeki sağ lenfatik duktus, sağ torasik duktusun kranial kısmından köken alır.



Şekil 8: Lenfatik damarların embriyolojik gelişimi ve erişkin ana lenfatik kanalları.⁸

Sisterna şilinin üst kısmı haricindeki lenfatik keseler fetal hayatın yaklaşık 3. ayında lenf nodu gruplarına dönüşürler. Keselerin çevresindeki mezenkimal doku keselerin içerisine invaze olarak keseleri böler. Bu mezenkimal hücreler lenf nodu kapsülü ve lenf nodu içerisindeki bağ doku elemanların kökenini oluşturur.

Doğumdan önce lenf nodlarında görülen lenfositlerin kaynağı timustur. Lenf nodülleri ve germinal merkezlerde lenfosit üretimi doğuma dek görülmez.⁸

2.2. Lenfödem

Lenfödem; yetersiz lenfatik transport sonucunda, proteinden zengin interstisyel sıvının dokularda birikerek; distansiyon, inflamasyon, yağlı dokuda ve bağ dokuda proliferasyon ve fibroze yol açmasıdır. Lenfödem çoğu zaman ekstremitelerde şişlikle kendini gösteren şekil ve fonksiyon bozukluğuna yol açan bir durumdur. Fakat baş-boyun, meme ve genital bölge gibi organlar da etkilenebilir.^{3,4} Lenfödem lenfatik sistemdeki yapısal malformasyonlar, gelişme geriliği veya kazanılmış bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkabilir.⁹

Lenfatik yetmezlik üç şekilde ortaya çıkabilir. *Dinamik yetmezlikte*; lenfatik sistem anatomik ve fonksiyonel olarak normaldir ancak mevcut fizyolojik çalışması ile vücudun artan protein yükü taşıma ihtiyacını karşılayamamaktadır. Taşınması gereken sıvı miktarı, lenfatik sistemin taşıma kapasitesini aşmıştır. *Mekanik yetmezlik*; lenfatik sistemin çalışması bozulmuştur ve lenf sıvısı gerektiği şekilde taşınmamaktadır. Lenf sisteminin sıvı taşıma kapasitesi fonksiyonel veya organik sebepler sonucunda azalmıştır. Bu yüzden normal sınırlardaki ihtiyacı karşılayamaz. *Kombine yetmezlikte* ise; hem taşınması gereken sıvı ve protein yükü artmış hem de lenfatik sistemin taşıma kapasitesi azalmıştır. Mekanik veya dinamik yetmezliğin uzun süre devam etmesi kombine yetmezliğe neden olacaktır.

Kronik lenfödemde histopatolojik bulgular şunlardır;

- Lenf damarlarının bazal membranlarında kalınlaşma
- Elastin fibrillerinin parçalanması ve dejenerasyonu
- Fibroblastların ve enflamatuar hücrelerin sayılarının artması
- Patolojik yapıdaki kollajen fibrillerinin artması

Bu değişikliklerin sonucunda ise progresif subkutan fibrozis gelişmektedir.

2.2.1. Lenfödem Sınıflaması

2.2.1.1. Klinik Sınıflama

Lenfödem klinik olarak çeşitli şekillerde sınıflandırılmıştır;

Lenfödem Klinik Sınıflandırılması 1:

Evre 0: Lenfatik akım bozulmuştur ancak klinik olarak ödem izlenmez.

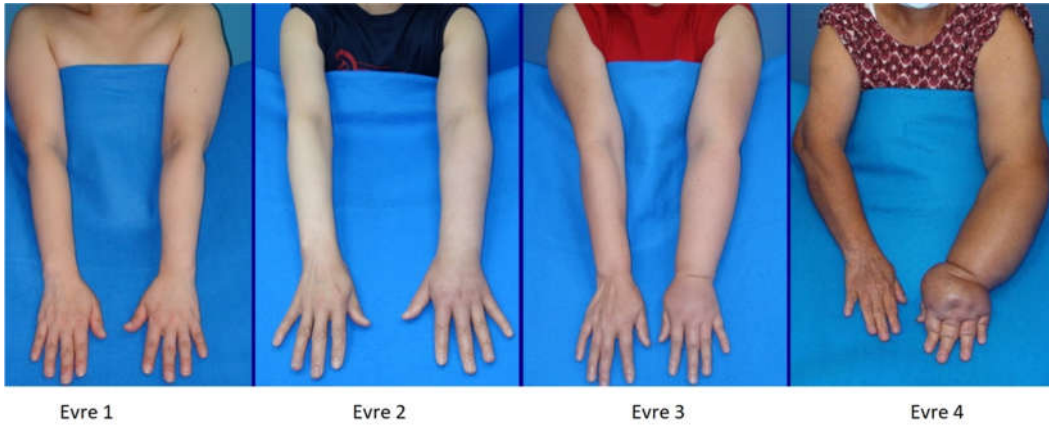
Evre1: Reversibl evre. Ödem kıvamı yumuşaktır ve elevasyon ile geri döner. Ekstremitelerdeki ödem gode bırakır, proteinden zengin ödemdir. Fibrosklerotik doku değişikliği izlenmez.

Evre 2: İrreversibl evre. Ödem spontan olarak geri dönmez. Daha sert kıvamlıdır. Elevasyon ile azalmaz. Fibrosklerotik doku değişiklikleri ile birlikte bağ dokuda proliferasyon başlamıştır.

Evre 3: Lenfostatik elefantiazis. Ekstremitelerde mantar enfeksiyonları mevcut olabilir. Akantozis şeklinde cilt değişiklikleri mevcuttur.¹⁰



Şekil 9: Alt ekstremitelerde lenfödem evreleri



Şekil 10: Üst ekstremitelerde lenfödem evreleri

Lenfödem erken evrelerde gode bırakır ancak ilerleyen evrelerde interstisyel fibrozisin ilerlemesiyle sertleşerek gode bırakmaz.



Şekil 11: Gode bırakan ödem¹¹

Lenfödemin Klinik Sınıflandırılması 2: Ekstremitte çaplarına göre sınıflandırma

Hafif Lenfödem: Her iki ekstremitte çevresi arasında 1,5-3 cm fark mevcuttur.

Orta Şiddette Lenfödem: Ekstremitte çevreleri arasında 3-5cm fark mevcuttur.

Şiddetli Lenfödem: Ekstremitte çevreleri arasında 5cm den fazla fark mevcuttur.¹²

Lenfödemin Klinik Sınıflandırılması 3: Ekstremitte hacimlerine göre sınıflandırma

Hafif Lenfödem: Her iki ekstremitte hacmi arasında 250 mililitrede daha az fark mevcuttur.

Orta Şiddette Lenfödem: Her iki ekstremitte hacmi arasında 250-500 mililitre fark mevcuttur.

Şiddetli Lenfödem: Her iki ekstremitte hacmi arasında 500 mililitreden fazla fark mevcuttur.¹²

2.2.1.2. Etiyolojik Sınıflama

Kinmonth, 1957 yılında lenfödemi etiyolojisine göre primer ve sekonder olarak tanımlamıştır.¹³

Primer Lenfödem:

Primer lenfödemin tanı yaşına göre üç gruba ayrılmıştır. *Konjenital lenfödem*; doğumda mevcuttur veya hayatın ilk iki yılında tanı alır. *Lenfödem precox*; en sık görülen

subtipidir. Pubertede veya üçüncü dekadın başlarında tanı alır. Otuzbeş yaştan önce başlar. *Lenfödem tarda* ise 35 yaşından sonra görülen primer lenfödem türüdür.

-Konjenital Lenfödem:

Ailesel geçiş gösterir. Tanımlanmış otozomal dominant geçiş görülmekle birlikte¹⁴⁻¹⁶ farklı geçiş gösteren formları da mevcuttur.^{17,18} Fakat sporadik formları çok daha yaygındır.¹⁹⁻²¹ Primer lenfödem bazı formları, Turner sendromu,²²⁻²⁵ Yellow-nail sendromu^{26,27} gibi kromozomal anomalilerle birliktelik gösterir. Konjenital lenfödem tüm primer lenfödem olgularının yaklaşık %6-12'sini oluşturur. Doğumda var olabileceği gibi, daha sonra örneğin ambulasyonla birlikte fark edilebilir. Şişlik genellikle bir ekstremitede görülür ancak, birden fazla ekstremitte, genital organlar ve hatta yüzde dahi görülebilir.²⁸ Bilateral alt ekstremitte ödemi ve tüm alt ekstremitenin dahil olduğu ödem precox formdan daha fazla görülür.²¹ Konjenital lenfödemde erkek cinsiyet daha çok etkilenmiştir. Turner sendromlu hastalardaki lenfödem spontan olarak kaybolabilir. Bu gibi durumlarda ödemin çözülmesi derin ve yüzeysel lenfatik sistem arasındaki bağlantılar sayesinde olmaktadır.²²

-Lenfödem Precox:

Primer lenfödem en yaygın formudur. Primer lenfödem vakalarının %77-94'ünü oluşturmaktadır. Meige sendromu familyal bir formu olup, resesif kalıtılır ve ergenlikte ortaya çıkar.¹⁶ Lenfödem precox kadın cinsiyette daha fazla görülür ve kadın: erkek oranı yaklaşık 10:1'dir. Ödem genellikle tek taraflı ve hastaların çoğunda ayak ya da baldır kısmına sınırlı şekilde görülür. Semptomlar tipik olarak ergenlikte başlaması ve kadın predominansı patogeneizde östrojen rolünü akıllara getirmektedir.²¹

-Lenfödem Tarda:

Primer lenfödem olgularının yaklaşık %10'unu oluşturur ve nadir görülür.

Tip 1 Konjenital Ailesel Lenfödem (Nonne-Milroy Hastalığı): Primer konjenital lenfödem olarak da bilinen bu hastalık, lenf damarlarının intrauterin gelişim anomalisine bağlı olarak ortaya çıkar. Otozomal dominant geçiş gösterir. Lenfatik damarlara özgü tirozin kinaz reseptörünün anormal fosforilasyonu moleküler etiolojisinde gösterilmiştir. Bu hastalıktan sorumlu tutulan gen VEGRF-3 5 kromozomun uzun kolunun telomerik kısmının 5q43-q35 bölgesinde bulunmaktadır.²⁹ Milroy hastalığında lenfödem doğumdan itibaren izlenmektedir. En sık görüldüğü yerler alt ekstremiteler, kollar, yüz ve genital bölgedir. Alt ekstremitelerdeki ödem genelde bilateraldir. Ödem genelde ayak dorsumundadır, dizden daha proksimalde görülmez, sert ve ağrısızdır. İlerleyen yaşlarda cilt altındaki dokuda protein birikimi ve fibroze sekonder olarak, zamanla gide bırakmaz. Ciltte hiperkeratoz görülebilir. Lenfatik obstrüksiyon streptokokal ve stafilokokal enfeksiyonlara sebep olur. Tekrarlayan sellülit ve lenfanjit atakları mevcut doku harabiyetini artırır.^{30,31}



Şekil 12: İnfantta Milroy hastalığı³²

Tip 2 Lenfödem Prekoks (Meige Hastalığı): Lenfödem prekoks primer lenfödemin en sık görülen biçimidir. Tüm primer lenfödem olgularının %65-80'ini oluşturmaktadır. 35 yaşından önce ortaya çıkar. Olguların %70'inde tutulum tek taraflıdır. Sol alt ekstremitte sağa göre daha fazla etkilenir. Bu hastalarda tutulum gösteren ekstremitelerde lenfatiklerin sayı ve kalibrasyon bakımından azaldığı izlenmektedir. Meige hastalığı kadınlarda erkeklere göre 4 kat daha fazla görülmektedir. Başlangıcının genelde menarş ile birlikte olması patogeneizde östrojen rolünü işaret etmektedir.³³

Sekonder Lenfödem:

Sekonder lenfödem lenfatik kanalların cerrahi, travma, inflamasyon veya neoplastik süreçler sonucunda kesintiye uğraması veya obstrüksiyonu sonucunda oluşur. Sekonder lenfödem primer formdan daha sık görülür. Sekonder lenfödemde yaklaşık 90 milyon insanı etkileyen filaryazis önemli bir etken olmakla birlikte, neoplastik süreçlere sekonder görülen lenfödem günümüzde lenfödemin en büyük sorumlusudur. Bu durum neoplazmın lenfatik sistemi direk invazyonundan veya daha sık olarak cerrahi ve radyoterapi tedavi süreçlerinin sonucunda ortaya çıkmaktadır.

-İyatrojenik Lenfödem: Lenfatik kanalların cerrahi veya radyoterapi ile kesintiye uğraması ardından oluşan fibrozise sekonder görülür. Bu onkolojik cerrahi sırasında tedavi amaçlı diseksiyonlara sekonder veya başka nedenle yapılan operasyonlar sırasında operasyon sahasında bulunan lenfatiklerin yaralanmasıyla oluşabilir. Batı toplumunda sekonder lenfödemin en sık görülen nedeni meme kanserine ve genitoüriner kanserlere sekonder yapılan bölgesel lenf nodu diseksiyonu ve radyoterapi ardından oluşan ekstremitte lenfödemidir. Lenfödem iliofemoral by-pass operasyonu gibi diğer operasyonlardan sonra travmatik ve fibrotik süreçler sonrasında ortaya çıkabilir.

-Travmatik Lenfödem: Lenfatik kanallara travma, obstrüksiyona neden olabilir. Bazı primer lenfödem vakalarında lenfödemin başlangıcı travmatik süreçler sonrasında bildirilmiştir.²¹

-Post-enfeksiyöz Lenfödem: Allen 300 hastadan oluşan lenfödem serisinde, 41 hastada streptokokal sellülit veya lenfanjitin tetiklediği primer lenfödem tanımlamıştır.²⁰ Enfeksiyonun gerilediği 4-14 günlük periyodun ardından lenfödemin gerilemediği ve progrese olduğu izlenmiştir.

Lenfödemin dünyadaki önemli nedenlerinden biri olan filaryazis, dünyanın tropikal bölgelerinde görülmektedir. İnsan filaryazisinde etkenler *Wucheria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Brugia timori* dir. Filaryaziste lenfödeme neden olan mekanizmalar, parazitin toksinlerinin direkt etkisi, konağın immün yanıtı ve bakteriyel süperinfeksiyondur.³⁴

-Neoplastik hastalık: Lenfatik kanalların, damarların veya lenfatik duktaların metastaz veya kompresyon sonucunda tıkanmasıyla oluşur. En sık neden üst ekstremité için meme kanseri, alt ekstremité için prostat kanseridir.³⁵

Diğer nedenler;

- Retroperitoneal fibrozis
- Kordon dolanması
- Yeni doğanda Hair-tourniquet sendromu
- Amiloidoz
- Skar dokular

2.2.2. Lenfödem Gelişiminde Risk Faktörleri³⁶

- **Tedavi ile ilişkili faktörler**
 - Cerrahi
 - Radyoterapi
 - Kemoterapi
 - Kombine tedavi
- **Hastalıkla ilişkili faktörler**
 - Hastalığın evresi
 - Patolojik lenf nodu sayısı
 - Tümör lokalizasyonu
- **Hasta ve klinikle ilişkili faktörler**
 - Hastanın yaşı
 - Vücut kitle indeksi
 - Hipertansiyon
 - Enfeksiyon-inflamasyon hikayesi
 - Ekstremitenin aşırı kullanımı
 - Tedaviye kadar geçen süre
 - Dominant el tarafında operasyon
 - Tedavinin ardından uzun zaman geçmesi

Bu risk faktörleri içerisinde radyoterapi ve lenf diseksiyonunun derecesi diğerlerine göre önemlidir. Lenf nodu diseksiyonuyla beraber radyoterapi uygulanırsa lenfödem riski daha fazla artmaktadır.³⁶

2.2.3. Lenfödem Epidemiyolojisi

Lenfödem dünyada yaklaşık 140-250 milyon insanı etkileyen yaygın bir durumdur³⁷. Avrupa ülkelerinde yapılmış olan nüfus bazlı iki çalışmada lenfödem prevalansı 1,33 ve 1,44/1000 olarak bulunmuştur^{38,39}. Lenfödemin asıl boyutu tam olarak bilinmemektedir çünkü latent veya ılımlı hastalığa sahip kişiler tedavi için başvurmamakta ve saptanamamaktadır. Normal gelişmiş bir lenfatik sistemin yaralanması

sonucunda oluşan sekonder lenfödem, lenfödemin en sık nedeni olup sıklığı Amerika’da 1/1000’dir. Lenfödemden etkilenmiş hastaların %99’u aksiller veya inguinal radyoterapi, lenfadenektomi veya parazit enfeksiyonuna sekonder gelişmiş lenfödeme sahiptir. Gelişmiş ülkelerde lenfödemin en sık nedeni onkolojik tedavi iken, üçüncü dünya ülkelerinde en sık neden parazitik enfeksiyonlardır. Lenfödemi olan hastaların %90’ında alt ekstremitte etkilenmiş olup, nedenleri sırasıyla; filaryazis, inguinal radyoterapi-lenfadenektomi, obezite ve primer lenfödemdir. Hastaların %9’unda üst ekstremitte lenfödem görülüp, bu hastaların çoğunu meme kanseri nedeniyle tedavi görmüş kadın hastalar oluşturmaktadır. İzole genital lenfödem hastalığın en sık görülen üçüncü şekli olup, genelde inguinal radyoterapi-lenfadenektomi, obezite ve primer lenfödeme bağlı olarak izlenir. Genital lenfödem genelde alt ekstremitte lenfödemiyle beraber görülür.

Primer lenfödem, 100.000 çocukta bir görülen nadir bir durumdur.²¹ Pediatrik popülasyonda lenfödem %49,2 infantlarda, %9,5 çocukluk çağında, %41,3 ise adolesanlarda görülür⁴⁰. Primer lenfödem hastaların %19’unda erişkin çağda görülür¹⁹. Alt ekstremiteler hastaların %91,7’sinde etkilenmiştir. Bu hastalarda ödemin %50’si unilateral, %50’si bilateral olarak seyretmektedir⁴⁰. Bilateral alt ekstremitte ödemi infant dönemde başlayan lenfödem vakalarında daha sıktır. Primer lenfödem görülen çocukların %18’inde genital bölge de etkilenmiştir. İzole genital etkilenme %4 iken, üst ekstremitte lenfödem hastaların %16’sında görülmektedir.⁴⁰

Sekonder lenfödem; erişkin vakaların %99’u ve pediatrik vakaların %3’ü lenfatik sistemin yaralanmasına sekonder görülür. Malignite tedavisi sonrası lenfödem görülme riski %15’tir ve bu riskin en önemli belirleyicileri radyoterapi ve lenfadenektomidir.⁴¹ Onkolojik tedavi alsın, almasın; kanser tedavisi gören tüm hastalarda lenfödem gelişme riskleri; baş-boyunda %4, genitoüriner bölgede %10, melanomda %16 (kolda %5, bacakta %28), jinekolojik kanserlerde %20, sarkomlarda %30’dur.⁴¹

Meme kanseri tedavisine bağlı üst ekstremitte ödemi Amerika’da lenfödemin en önemli sebebidir. Aksiller lenfadenektomi ve radyoterapi alan kadınların üçte biri lenfödem geliştirmektedir.⁴² Ödem tipik olarak lenfatik damarların yaralanmasından 12 ay sonra başlar. Hastaların dörtte üçünde yaralanmanın ardından ödem görülür ve takip eden her yıl için lenfödem gelişme riski %1’dir.⁴³ İlerlemiş hastalık, rezeksiyonun uzanımı ve alınan lenf nodu sayısı lenfödemin riskini artırır.⁴⁴ Modifiye radikal mastektomi parsiyel

mastektomiye göre lenfödem oluşumu açısından daha risklidir. 15 adetten fazla lenf nodu çıkarılması, 5 adetten az lenf nodu çıkarılmasına göre lenfödem oluşması açısından on kat daha risklidir.⁴⁵ Radyasyon meme kanseri ilişkili lenfödem için majör bir risk faktörüdür. Aksillaya radyoterapi uygulanması, yalnızca meme ve supraklavikuler lenf nodlarına radyoterapi uygulanmasına göre lenfödem riskini iki kat artırmaktadır.⁴⁶ Radyoterapi ve lenfadenektomi uygulanan hastalarda ise en önemli bağımsız risk faktörü obezitedir.⁴⁷

Pelvik veya abdominal malignite, alt ekstremitte lenfödemnin en sık sebebidir. Belirtilen malignensilere yönelik uygulanan radyoterapi ve lenfadenektomilere sekonder lenfödem gelişme riskleri; prostat kanserinde %13, uterin karsinomda %18, melanomda %25, vulvar karsinomda %28, sarkomda %25, penil karsinomda %30, servikal karsinomda %42'dir.³⁹

Tablo 1: Lenfödeme Bağlı Görülen Morbiditeler (En sıklıktan en aza doğru)⁴⁸

Lenfödeme Bağlı Görülen Morbiditeler (En sıklıktan en aza doğru)
Hastalığın ilerlemesi
Kendine güvende azalma
Enfeksiyon
Kıyafet bulmada güçlük
Ekstremitmeyi kullanmada güçlük
Cilt değişiklikleri
Masif lokalize lenfödem
Rahatsızlık
Malign transformasyon

2.2.4. Lenfödemde Bulgular

Hemen tüm lenfödem hastalarında **progresyon** görülür. Zaman içerisinde yüksek protein içerikli interstisyel sıvı subkutan adipöz depolanmaya neden olur. Ekstremiteler veya genitalyanın çapı artar. Ekstremitedeki yağ oranı %73'e kadar çıkabilir.⁴⁹

Psikososyal olarak lenfödem, hastaların yaşam kalitesini, beden algısını ve seksüalitetlerini negatif yönde etkiler. Lenfödemde en yaygın görülen başvuru sebebi hastaların ekstremiteler veya genital organlarının görüntüsünden şikayetçi olmalarıdır.



Şekil 13: Lenfödem nedenli ekstremitelerde asimetrik görünüm⁴⁸

Lenfödem nedeniyle ortaya çıkan en sık fonksiyonel problem ise **enfeksiyondur**. Lenfödematöz bir ekstremiteler, sağlıklı ekstremitelere göre belirgin olarak artmış bir sellülit riski taşımaktadır. Yetersiz immünite, derinin yetersiz oksijenizasyonu ve bakteri kolonizasyonuna elverişli proteinden zengin ortamın bulunması minör travmaya sekonder enfeksiyon riskini artırmaktadır.



Şekil 14: Lenfödemde hastalar artmış enfeksiyon riski altındadır⁴⁸

Lenfödem sekonder olarak **ortopedik problemlere** neden olabilir. Direkt olarak kemikleri etkilemediğinden pediatrik yaş grubundaki hastalar kemik aşırı büyümesi açısından risk altında değildir ve iki ekstremité arasındaki büyüme eşitsizliği açısından takipleri gerekmemektedir. Ağırlık ve güçsüzlük nedeniyle ekstremitenin kullanılması zorlaşabilir. Lenfödematöz ekstremitelerde artan yağ doku ile birlikte kas dokuda da hipertrofi izlenmektedir. Fakat genelde bu hipertrofi ağırlığı kompanse etmekte yetersiz kalmaktadır.



Şekil 15: Ağırlık nedeniyle kol abduksiyonunda kısıtlılık⁴⁸



Şekil 16: İleri evre alt ekstremité ödemi ambulasyonu kısıtlayabilir⁴⁸

Lenfödem görülen hastaların çoğunda **cilt değişikliklerine** rastlanmaz. Fakat bazı hastalarda görülebilen lenfatik veziküller kozmetik deformitelere, kanamaya ve lenforeye neden olabilir. Cilt hiperkeratotik bir hal alabilir. Arteriyel ve venöz dolaşım intakt olduğundan ülserasyon nadiren görülür.



Şekil 17: Skrotumda lenfatik veziküller ve veziküllere sekonder kanama odakları⁴⁸



Şekil 18: Hiperkeratoz ve lenfore⁴⁸

2.2.5. Lenfödemde Tanı ve Değerlendirme

Lenfödemde tanı için öncelikle fizik muayene ile başlanmalıdır. Hastanın öyküsü alınmalı, inspeksiyon ve palpasyon muayeneleri sırasıyla yapılmalıdır. Bu şekilde lenfödem evrelemesi yapılabilir. Yine bu muayenelerle lenfödem kutanöz fibrozis ve subkutan fibrozis gibi diğer benzer tablolardan ayıran stemmer ve gode gibi bulgular tanımlanabilir.⁵⁰

Ekstremitedeki lenfödem özellikleri;

- Çoğunlukla unilateraldir. Bilateral olması durumunda ise asimetriktir.
- Elefantiyazis, venöz konjesyonun eşlik etmesi, Klippel-Trenaunay Sendromu gibi özel durumlar dışında cilt rengi genellikle değişmemiş olarak izlenir.
- Stemmer işareti lenfödem teşhisinde önemlidir.
- El ve ayak dorsumları ödemlidir.
- Doğal cilt katlantıları derinleşmiştir.
- Cilt ısısında belirgin fark saptanmaz.
- Lenfödem ağrılı değildir.
- Komplike olmayan lenfödemde nekroz ve ülserasyonlar görülmez.



Şekil 19: Stemmer bulgusu; soldaki ekstremit normal, sağda Stemmer bulgusu izlenmekte⁵¹

Lenfödem takibinde volümetrik ölçümler hala altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak volüm ölçümünün klinik uygulamada zor olması nedeniyle, çevresel ölçümler uygulanmaktadır. Çevresel ölçüm için, ulnar stiloid, olekranon, lateral epikondil, metakarpofaringeal eklem gibi belirlenen kemik belirleyiciler referans alınır. Temel olarak olekranonun veya lateral epikondilin 10 cm altından ve üstünden kol çevresinin ölçümü yapılır. Kol çevresini eşit aralıklarla ölçümü de yapılabilir. Ölçümlerde hastanın kilo değişimlerinin etkisini bertaraf edebilmek adına hem lenfödemli hem de sağlam kol ölçülerek, her iki kol arasındaki çevresel fark göz önüne alınır. Çevresel ölçümlerde her iki kol arasında 2 cm veya daha fazla fark olması lenfödem açısından anlamlıdır.

Volümetrik ölçüm metodunda hastanın ekstremitesi su dolu bir tankın içine daldırılır ve taşan suyun hacmi ölçülür.

Deri tonometre yönteminde ise cildin basınca karşı gösterdiği direnç ölçülür. Bu ölçüm fibrotik endurasyon hakkında bilgi verir. Böylece cildin katlanabilirliği ve fibrozis ölçülmüş olur. Bu yöntem özellikle lenfödem tedavisi sırasında değişiklikleri göstermede faydalıdır.⁵²

Perometri; bilgisayar tabanlı bir ölçüm yöntemi olup, etkilenen ekstremitenin hacmini kızılötesi bir tarayıcı yardımı ile tarayarak saptar. Çok kesin ölçüm verebilmekle birlikte, oldukça pahalı bir yöntemdir.⁵³

Lenfödemde kullanılan görüntüleme yöntemleri;

1. Lenfanjiyografi

İndirekt lenfanjiyografide intradermal olarak verilen suda çözünür bir kontrast madde kullanılır. Kontrast madde lenfatik kanallara girer ve bu şekilde görüntüler elde edilir. Bu teknik lokal cilt lenfatiklerini ve lenfatik trunkları göstermede faydalıdır.⁵⁴

Kontrast lenfanjiyografi, izosulfan mavisinin subkutan enjeksiyonu sonrasında bulunan lenfatik damarların kanüle edilerek, iyot bazlı yağda çözünen kontrast maddenin direkt lenfatik sisteme verilmesi ile yapılır. Rekonstrüktif cerrahi öncesi lenfatik damarların görüntülenmesi için kullanılabilir. İnvaziv bir yöntem olduğundan yerini lenfosintigrafiye bırakmıştır. Tercih edildiği durumlar;

- Mikrovasküler lenfatik rekonstrüksiyon planlanan hastalar
- Lenfanjiyektaziler
- Şilöz reflü
- Şilöz assit
- Şilotoraks

Yöntemin komplikasyonları; iyot allerjisi, obstrüktif lenfanjit, pulmoner embolidir.

2. Lenfosintigrafi

En sık tercih edilen tanı yöntemidir. Teknesyum 99 sülfür kolloidlerinin intradermal enjeksiyonundan sonra, maddenin lenfatik kanallarca alınarak bölgesel lenf nodlarına geçişini bir gama kamera aracılığı ile görüntülenmesidir. Radyokolloid maddenin lenf sisteminde alınması, lenf akımı ve lenf nodlarının fagositer fonksiyonu hakkında bilgi vermektedir. Radyoaktif kolloid enjeksiyonu ardından porlar ve pinositoz aracılığıyla lenfatik lümenlere geçer ve lenf kanalında akım doğrultusunda ilerler. Lenf noduna geldiğinde ise makrofajlar tarafından fagosit edilir.⁵⁵

Lenfosintigrafide temel olarak epifasyal lenfatik transport görülebilir. Yüzeyel lenfatiklerin görüntülenmesinde yetersizdir.⁵⁴

Lenfödemde saptanan tipik anomaliler; dermal geri kaçış (backflow), işaretli maddenin taşınmasının olmayışı veya gecikmesi, geriye akım, lenf nodlarının görüntülenmesinin gecikmesi veya olmaması.

Primer ve sekonder lenfödem ayrımı lenfosintigrafide duktus hipoplazisi-aplazisinin gösterilmesiyle ayırt edilebilir. Lenfödem için lenfosintigrafinin sensitivitesi %92, spesifitesi ise %100'e yakındır.⁵⁶⁻⁵⁸

3. Bilgisayarlı Tomografi

Ödemin subfasial veya epifasyal yerleşimi gösterilebilir. Bu bakımdan ödemin lokalizasyonunu göstermek açısından faydalıdır. Bunun yanı sıra ciltteki kalınlaşmayı ve lenfödemde subkutan dokuda izlenen bal peteği paterni tomografide izlenebilir. Yine kesitsel görüntülerin ölçümlerinin yapılması ile lenfödem tedavisine verilen yanıtın takibini mümkün kılar.⁵⁹

4. Manyetik Rezonans Görüntüleme

MR görüntülemesi ekstremitte ödeminin etiyolojisinin ayırt edilmesinde kullanılabilir. Lenfödemde, görüntülemeye özgü epifasyal bölgede ödem izlenir ve ciltte kalınlaşma ile birlikte subkutan bal peteği görüntüsü seçilir. Bunun yanı sıra lenf nodlarını, genişlemiş lenfatik trunkları ve sekonder lenfödeme ne de olabilecek lenfatik sistemdeki tıkanıklıkları gösterebilir. MR görüntülenmesinden el de edilen anatomik bilgiler, lenfosintigrafiden edinilen fonksiyonel verileri tamamlayıcı niteliktedir.⁶⁰⁻⁶³



Şekil 20: MR Lenfanjiografide lenfatik yapıların görünümü⁶⁴

2.2.6. Lenfödemde Tedavi

2.2.6.1. Lenfödemde Fizik Tedavi

Manuel lenfatik drenaj, kompresyon terapisi, egzersiz, cilt bakımı ve kompresyon kıyafetlerinin giyilmesinden oluşan *komplet dekonjestif terapi* lenfödem tedavisinde altın standart tedavidir. Güvenli ve efektif bir yöntem olmasına rağmen pahalı, zaman gerektiren ve sertifikalı terapistleri gerektirmesi açısından sürdürülmesi zor olabilmektedir. Komplet dekonjestif terapinin redüksiyon ve muhafaza olmak üzere iki fazı bulunmaktadır.⁶⁵⁻⁶⁶

- Redüksiyon fazı yaklaşık 4 hafta sürmektedir
- Lenfödemi azalmış olan ekstremitenin durumunu muhafaza etmeyi hedefleyen ikinci fazda bu, kompresyon giysileri ve egzersizle sağlanırken aynı zamanda cilt bakımı yapılmaktadır.

Manuel lenfatik drenaj, prensipleri Winivarter, Vodder ve Foldi tarafından tanımlanan özel bir masaj tekniğidir. Bu tekniğin amacı lenfi intakt cilt lenfatikleri ve akımı hala çalışmakta olan komşu lenfatik alanlara yönlendirmektir. Manuel lenfatik drenaja karşı vücut kadranına masaj yapılarak başlanır. Bu hamle ile lenfatik kontraktilite artırılarak komşu lenf alanlarındaki lenfin toplanması hızlandırılır. Ardından masaja ekstremitenin proksimalinden distaline doğru devam edilir. Masajın ardından giyilen kompresyon kıyafetleri lenfin yeniden göllenmesini önler.⁶⁷⁻⁶⁸ Tedavinin amacı lenf transportunu artırmak, lenfödem azaltmak, doku fibrozisini önlemek ve lenfödemden yeneide oluşmasına engel olmaktır.⁶⁹

Kompresyon tedavisi, eksternal basınç sağlamak amacı ile kompresyon bandajları veya kompresyon çorapları şeklinde uygulanabilmektedir. Genellikle 80 mmHg'ya kadar basınç uygulayabilen yüksek basınçlı giysiler lenfödemden geri dönüşünü önleyecektir. Bu giysiler 3-6 ayda bir yeterli basınç uygulama özelliklerini yitireceğinden değiştirilmelidir. Orta şiddette ödemi olan hastalar için 30-40 mmHg basınçlı giysiler yeterli olacaktır.

Bu tedaviyle, interstisyel basınç artacağından oluşan ultrafiltrat azalacaktır. Reflü engellenecek ve rezorpsiyon yüzeyi artacaktır. Venöz dönüş düzenlenecek, ekstremitenin volümü azalarak şekillendirilecektir. Cildi travmadan koruyarak cilt bütünlüğünün korunmasına da yardım eder.

Aralıklı pnömotik kompresyon, ekstremitedeki fazla sıvıyı efektif olarak uzaklaştırabilen sistemlerdir ve lenfödem tedavisinde primer ve adjuvan tedavi olarak kullanılabilirler. Tedavide kullanılan basınçlar genellikle 30-60 mmHg arasındadır. Kompresyon cihazları çok veya tek kompartmanlı olabilirler. Bu cihazlar ekstremitenin üzerine sabit bir basınç veya distalden proksimale doğru basınç uygulayacak şekilde çalışırlar. Kompresyon tedavisi iskemik ekstremitelerde, enfeksiyon ve malignite varlığında, antikoagülan kullanımında, akut DVT durumunda ve inflamatuvar ödem varlığında kontraendikedir.⁴³



Şekil 21: Aralıklı pnömotik kompresyon cihazı⁷⁰

2.2.6.2. Lenfödemde Medikal Tedavi

Medikal tedavileri primer ve adjuvan terapiler olarak açıklayan çalışmalar mevcuttur. Kumarinin insan ve hayvan çalışmalarında lenfödemde yavaş gelişen ve belirgin azalma sağladığı gösterilmiştir. Kumarin etkisini kutanöz makrofaj stimülasyonu ve protein reabsorbsiyonunun artırılması ile göstermektedir.⁷¹⁻⁷⁴ Diüretikler kan basıncını azaltarak etkilerini gösterirler. Medikal tedavide yeri olan diğer ilaçlar flavonoidler ve antibiyotiklerdir.

2.2.6.3. Lenfödemde Cerrahi Tedavi

Lenfödemde cerrahi tedavi diğer medikal tedavi modalitelerinin yetersiz kaldığı durumlarda uygulanır. Endikasyonları; ekstremitte fonksiyonunun bozulması ve hareket kapasitesinin azalması, tekrarlayan sellülit ve lenfanjit atakları, ağrı, lenfanjiyosarkom ve kozmetik nedenlerdir. Cerrahi tedavi yapılan hastalar tüm hastaların %5-10'unu oluşturmaktadır. Temelde 2 çeşit cerrahi yaklaşım vardır. *Eksizyonel prosedürlerde*; tüm lenfödematöz epifasyal doku eksize edilir. *Mikrocerrahi yaklaşımlarda*, lenfo-lenfatik, lenfatikovenöz, lenfatiko-veno-lenfatik ve lenf nodu- venöz anastomozlar oluşturulması

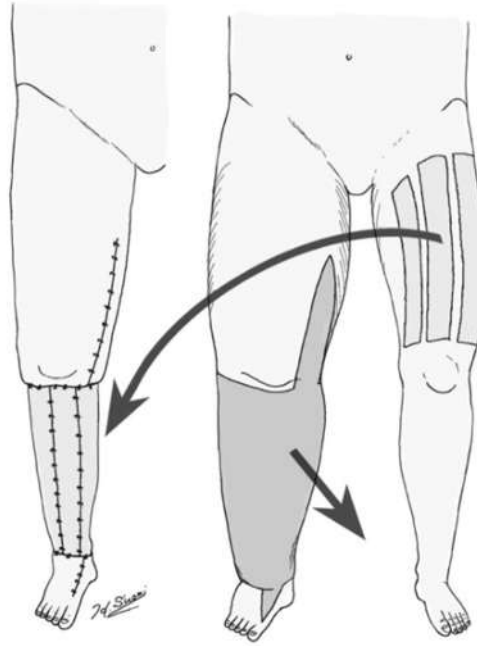
amaçlanır. Diğer yöntemler ise omental pedikül transportu ve myokutanöz flep uygulanmasıdır.

EKSİZYONEL OPERASYONLAR

Tüm ödemli epifasyal dokunun eksizyonunu içerirler.

1. Charles Prosedürü

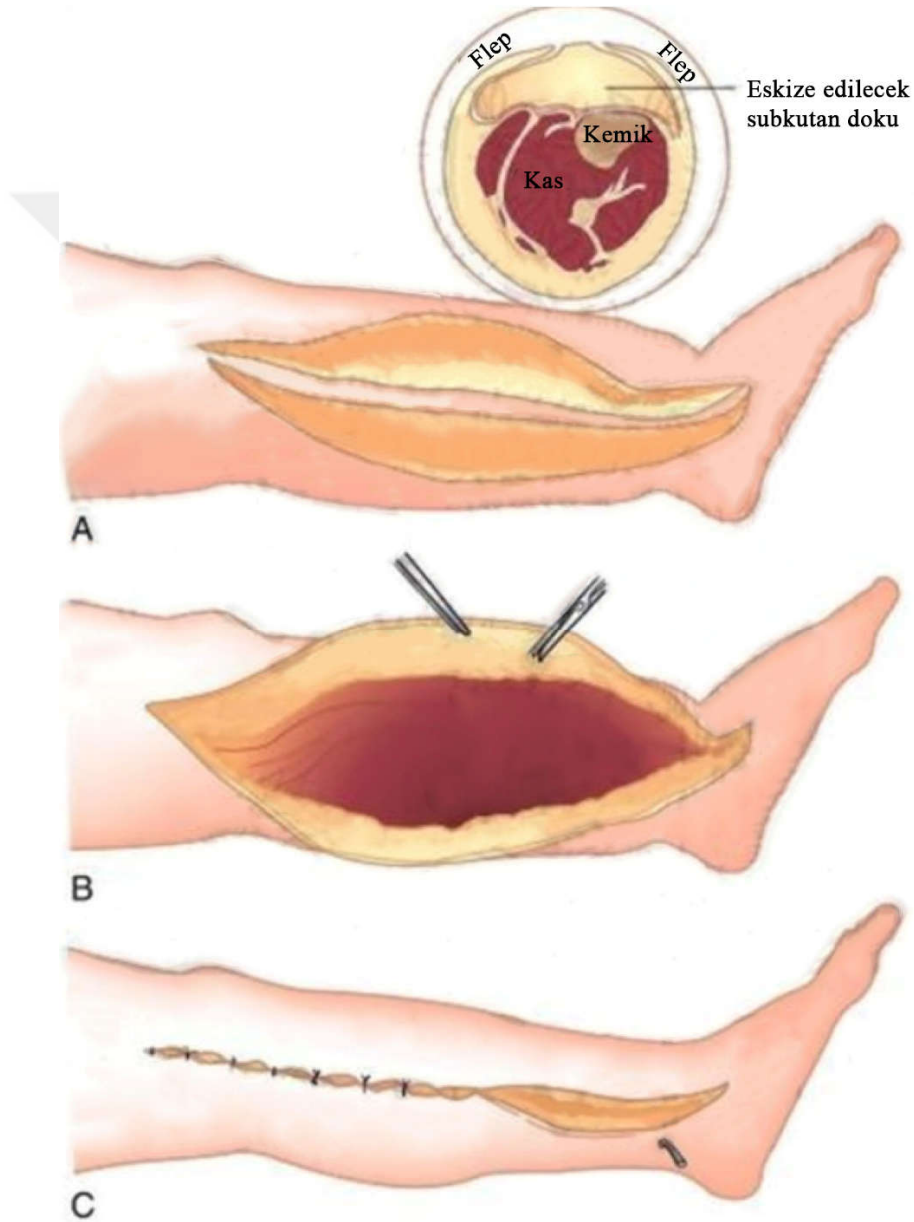
Tuberositas tibiadan malleole kadar tüm cilt ve cilt altı dokunun eksize edilmesidir. Yoğu fibrozis olması durumunda derin fasya da eksize edilebilir. Oluşan defekt etkilenmemiş başka bir ekstremiteden alınan cilt greftleri ile kapatılır. Operasyon sık enfeksiyon geçiren ve yoğu fibrozisi mevcut olan hastalara yapıldığından, zor operasyonlardır. Mikrocerrahi denenemeyen veya başarısız olan hastalarda son seçenek olarak saklanmalıdır. Uzun dönem sonuçları orta-kötü olarak değerlendirilebilir.



Şekil 22: Charles prosedürü⁷⁵

2. Modifiye Homans Prosedürü

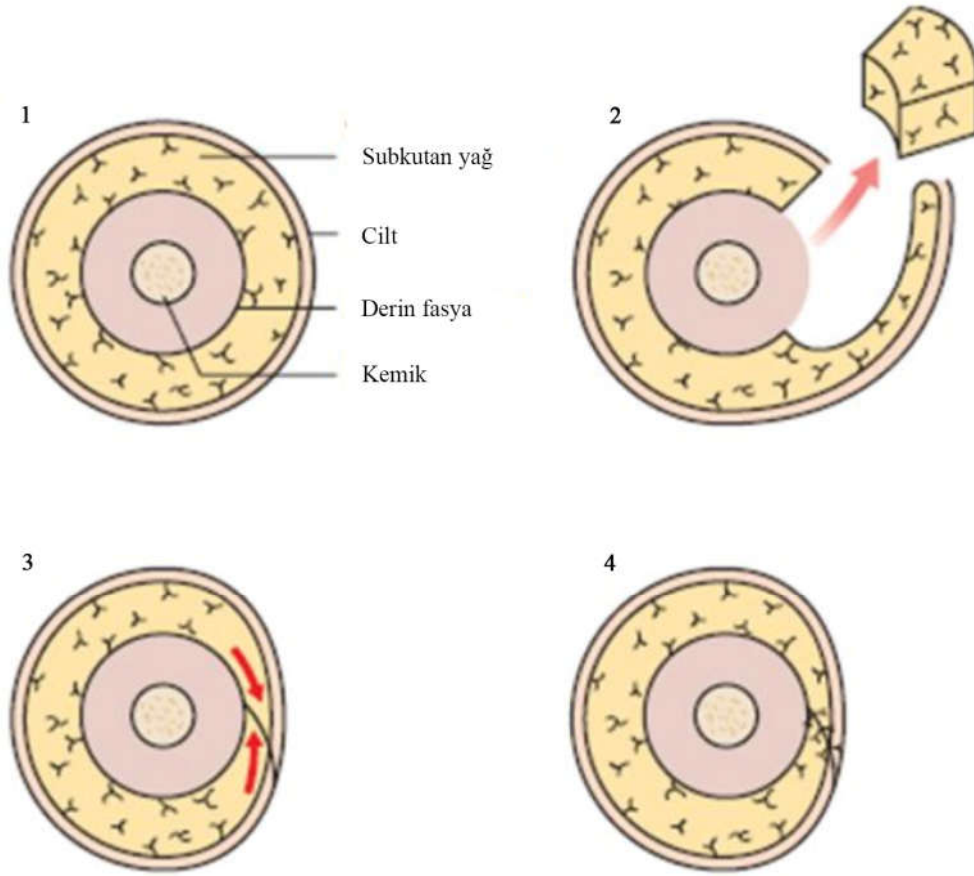
Üzerindeki cildi bırakacak şekilde fibrotik epifasyal dokunun eksizyonudur. Tibial kenarın 1 cm posteriorundan longitudinal bir insizyon yapılır. Bir, bir buçuk cm kalınlığında subkutan doku baldırın orta-sagittal ekseninin anterior ve posteriorundan eksize edilir. Fazla cilt çıkarılır ve flepler alttaki fasyaya tam temas edecek şekilde kapatılır. Genelde %65-80 oranlarında redüksiyon sağlanabilmektedir.



Şekil 23: Modifiye Homans Prosedürü⁷⁶

3. Thompson Prosedürü

Subkutan flep prosedürüdür. Normal lenfatik fonksiyonlu subkutan dokunun lenfödemli sahaya kaydırılması amaçlanmaktadır. Flebin ilerletileceği bölgedeki fibrotik dokunun eksizyonu ardından ilerletilecek flep dezepitelize edilip alana ilerletilir. Normal lenfatik kanalların bölgeyle bağlantı sağlanması amaçlanmaktadır. Bu fayda gösterilememiştir. Operasyonun faydası eksize edilen dokudan kaynaklanmaktadır. Diğer eksizyonel prosedürlere herhangi bir üstünlüğü yoktur.



Şekil 24: Thompson Prosedürü⁷⁵

LENFATİK REKONSTRÜKSİYONLAR

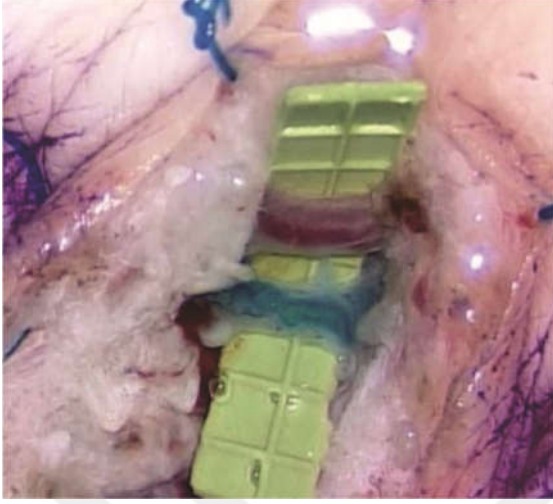
Lenfödem tedavisinin en direkt ve fizyolojik metodu mevcut bozulmuş lenf akımının iyileştirilmesi olacaktır. Günümüzde mikrocerrahideki gelişmeler lenfatik anastomozları mümkün kılmaktadır. Bu işlemlerin yapılabilmesi için blokajın distalindeki lenfatiklerin intakt olması gerekmektedir. Bu yüzden bu gibi işlemler genelde cerrahiye sekonder lenfödemde veya primer lenfödem proksimal tıkanıklığı olan türlerinde kullanılabilir. Primer lenfödemdeki yaygın lenfatik sistem bozuklukları bu işlemler için uygun adaylar değildir.

1. Lenfovenöz Anastomozlar

Bu yöntemde ekstremitenin proksimalinde veya distalinde lenfatik ve venöz sistem arasında bağlantı kurmayı amaçlamaktadır. Yüzeyel veya derin lenf damarları komşu venlere anastomoz edilir. Floresan görüntülemeler lenf kanallarının tespitine yardımcı olmaktadır. Bir mm'nin altındaki damarlar süper mikrocerrahi tekniklerle genelde uç-uca olacak şekilde anastomoz edilmektedir.^{77,78}

Lenfatikovenöz anastomoz endikasyonları;

- Yeni başlamış sekonder lenfödem
- Daha önceden sellülit veya lenfanjit geçirmemiş olmak
- Konservatif yöntemlerden fayda görmemiş olmak



- Venöz hipertansiyon olmaması

Şekil 25: Lenfatikovenöz anastomoz⁶⁴

2. Vaskülarize Lenf Nodu Transferi

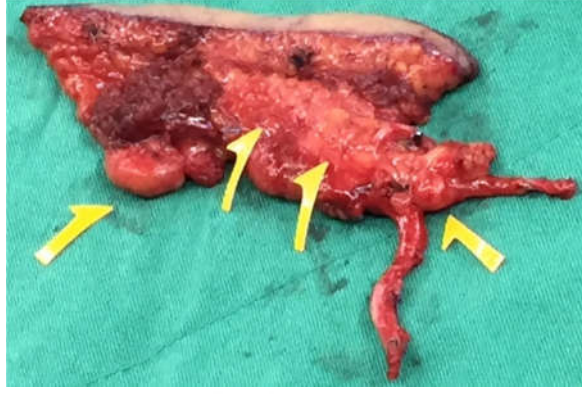
Lenf nodlarının vasküler yapılarıyla beraber, fonksiyonlarını koruyacak şekilde alıcı bölgeye transfer edilmesidir. Lenf nodlarının alıcı yatakla olan ilişkileri tam olarak anlaşılabilmiş değilse de bu konuda birçok hipotez mevcuttur.⁷⁹

Transfer edilen lenf nodlarından salgılanan büyüme faktörleri lenfanjiogenezi uyartıyor olabilir.⁸⁰⁻⁸² Transfer edilen lenf nodlarının fonksiyonel damarlar arasında köprü görevi görüyor olması da düşünülen mekanizmalardandır.⁸³ Bir başka teoride ise lenf nodlarının pompa görevi yaparak mevcut lenfi venöz sisteme mevcut fonksiyonel lenfatikovenöz bağlantılar aracılığıyla pompalamasıdır.^{84,85} Son olarak da cilt fleplerinin dermal tabakasındaki lenfatik sistemin transfer edilen dokuyla alıcı yatak arasında bağlantılar oluşturmasını kolaylaştırdığı düşünülmektedir.^{83,86,87}

Vasküler lenf nodu transferi sağlayan, pediküllü kasık flebi, ilk olarak Clodius ve arkadaşları tarafından alt ekstremité ödemi olan bir hastada tanımlanmıştır.⁸⁸ Diğer donör alanlar boyun, supraklavikuler bölge, aksilla ve lateral torasik bölgelerdir. Genelde monitörizasyon için lenf nodu ile birlikte bir cilt adası da alınmaktadır fakat yalnızca lenf nodu transferi de mümkündür.

Kasık ve aksiller bölgede skarı saklamak daha kolaydır ve daha fazla yumuşak doku alınabilir. Submental ve supraklavikuler bölgeler daha az iyatrojenik lenfödem riski

taşıymaktadırlar fakat anatomideki varyasyonlardan ve kısıtlı yumuşak doku alma imkânına bağlı olarak daha az tercih edilmektedirler.^{85,89,90}



Şekil 26: Lenf nodlarıyla transfer edilen serbest doku⁹¹

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı alınmasının ardından, çalışmanın yürütülmesi amacıyla Dokuz Eylül Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Müdürlüğü'nden destek alındı.

Çalışmada 35 adet 200-300 gram ağırlığında Sprague-Dawley cinsi dişi sıçanlar kullanıldı. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı hayvan deneyleri laboratuvarı tarafından sağlanan hayvanlar, yine aynı laboratuvarda barındırılarak bakımları verildi.

Cerrahi işlemler, tomografi çekimleri, radyoterapi uygulamaları ve SPY floresan görüntüleme sistemleri ile yapılacak görüntülemeler sırasında, hayvanlara Ketamin, 60mg/kg (Ketalar,TM 002038, Eczacıbaşı Sağlık Ürünleri Sanayi ve Ticaret AŞ. Lüleburgaz, Türkiye ve Xylazine, 6mg/kg (Alfazine,TM 0804125-11, Alfasan, Woorden, Holland), dozlarında intraperitoneal olarak işlem öncesi anestezinin sağlanması amaçlı uygulandı.

Sıçanlar kafeslerde beşerli gruplar halinde muhafaza edildi. Deney hayvanlarının bulunduğu ortam, uluslararası hayvan deney ve bakım kılavuzlarına göre standart laboratuvar koşulları (sıcaklık 23±2 °C, 12 saat gündüz/gece siklusu) sağlanarak günlük olarak takip edildi. Sıçanlara standart pelet yem ve çeşme suyu verilerek beslenmeleri sağlandı.



Resim 1: Hayvanların barınma koşulları

3.1. Grupların Belirlenmesi ve İdentifikasyonu

Çalışma grupları hepsi yedişer hayvandan oluşan 5 gruba ayrıldı. Gruplar, sham grubu, erken fenestralı tüp grubu (EFT), erken lümensiz rod grubu (ELR), geç fenestralı tüp grubu (GFT) ve geç lümensiz rod grubu (GLR) olarak belirlendi.

Deney hayvanları tüm işlemlerden önce gruplara rastgele olarak ayrılarak idantifiye edildi. Her grup kendine özgü rengi ve grup içindeki numarası kuyruk üzerine işaretlenerek idantifiye edildi. Hayvanlar beşerli halde aynı ve farklı deney gruplarını içerebilecek şekilde muhafaza edildi. Tüm işlemlerden önce deney hayvanları tartılarak ağırlıkları kayıt altına alındı.



Resim 2: Deney hayvanlarının gruplara ayrılarak idanifiye edilmesi



Resim 3: Deney hayvanlarının ağırlık ölçümünün yapılması

3.2. Bazal Görüntüleme ve Ölçümler

Deney hayvanlarının bazal ekstremite hacimlerinin ölçülmesi amacıyla Dokuz Eylül Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda uygun izinlerin alınması ardından, arka ekstremiteye yönelik bilgisayarlı tomografi ile görüntülemeler yapıldı. Görüntülemelerin kayıt altına alınması için her deney hayvanına dosya numarası atanarak, sistem üzerinde birer adet kayıt oluşturuldu.

Tomografi çekimleri öncesinde hayvanlara Ketamin, 60mg/kg (Ketalar,TM 002038, Eczacıbaşı Sağlık Ürünleri Sanayi ve Ticaret AŞ. Lüleburgaz, Türkiye) ve Xylazine, 6mg/kg (Alfazine,TM 0804125-11, Alfasan, Woorden, Holland) dozlarında intraperitoneal olarak uygulandı. Tomografi sırasında immobilizasyon amaçlı flaster ile 4 ekstremite ve kuyruk bağları yapılarak strafor yüzeye sabitlendi.



Resim 4: Ekstremiter hacim ölçümü için tomografi çekimi



Resim 5: Ekstremit  hacim ölçümü için tomografi  ekimi

Bilgisayarlı tomografi görüntülemeleri, Philips Brilliance 64 Slice tomografi cihazı ile 80 kVP ve 0,8 mm kesit kalınlığı ile gerçekleştirildi. Elde edilen görüntüler hastane dijital görüntüleme arşivleme sisteminde, her deney hayvanı için oluşturulan dosya numarası üzerine kaydedilerek saklandı.

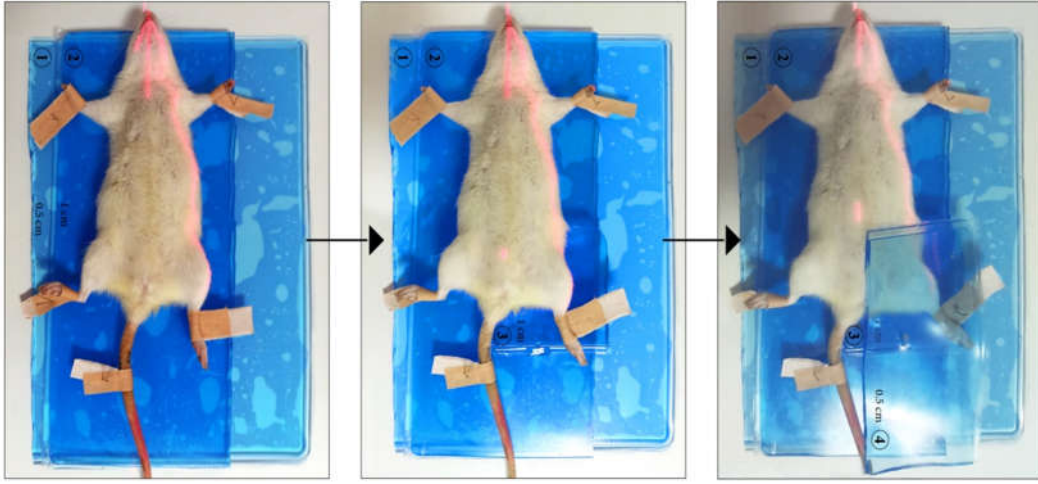
3.3. Radyoterapi Planlanması İçin Tomografi Çekimi ve Radyoterapi Planlaması

Deney hayvanlarının ortalama ağırlıklarına yakın ağırlıkta bir adet deney hayvanı belirlenerek, radyoterapi planlaması için tomografi çekimi Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Tomografi çekimi öncesinde deney hayvanına Ketamin, 60mg/kg (Ketalar,TM 002038, Eczacıbaşı Sağlık Ürünleri Sanayi ve Ticaret AŞ. Lüleburgaz, Türkiye) ve Xylazine, 6mg/kg (Alfazine,TM 0804125-11, Alfasan, Woorden, Holland) dozlarında intraperitoneal olarak uygulandı. Sıçanların sol inguinal bölgelerine 20 Gray (Gy) doz uygulanması hedefine yönelik planlamalar yapıldı.

Sıçan ışınlamasında 20 Gy absorbe dozu vermek için, doz miktarı ve sıçan boyutları göz önünde bulundurulduğunda, Varian (Varian Medical Systems Palo Alto, CA, ABD) marka TrueBeam model cihazın filtresiz 6 megavolt X ışını (6 FFF) enerjisi uygun görüldü. Sıçan inguinal bölgesinde uygun dozları sağlamak için sıçanlar 5 cm PMMA fantom ve 2,5 cm bolus üzerinde olacak şekilde sabitlendi. Işınlanacak yüzey bölgesi ek olarak 0,5 cm bolus ile kaplandı. Işınlama miktarını hesaplamak için bu koşullarda sabitlenmiş örnek bir sıçanın bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüsü çekildi. Çekim 80 kVp ve 1 mm kesit kalınlığı ile yapıldı.

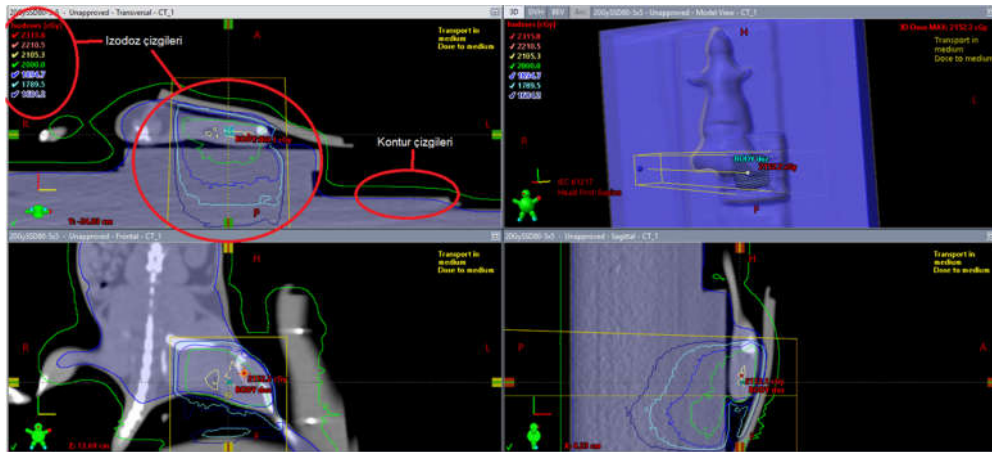


Resim 6: Radyoterapi planlaması için tomografi çekimi



Resim 7: Radyoterapi planlanmasında dozun belirli derinlikte verilmesine yönelik bolusların yerleştirilmesi

Elde edilen BT görüntüleri kullanılarak Varian Eclipse (versiyon 15.6) tedavi planlama sisteminde doz hesaplaması yapıldı. Doz hesabı için 1 mm hesap çözünürlüğü ile AcurosXB doz hesaplama algoritması kullanıldı. Bolus yüzeyinde kaynak cilt mesafesi (KCM) 80 cm, gantry açısı 0 derece, ışın alan boyutu 6,3x6,3 cm² (bolus yüzeyinde alan boyutu 5x5 cm² olmakta), ışın enerjisi 6 FFF seçilerek inguinal bölge merkezine 20 Gy verilecek şekilde dozlar hesaplandı. Tüm ışın bölgesinde 20 Gy'e ulaşmak için dozlar %95'e normalize edildi. Doz hesabı sonucuna ait ekran görüntüsü 'Resim 'de gösterilmiştir. Şekilde doz çizgileri ile karıştırılmaması için doz hesabında gerekli olan kontur çizgileri ayrıca belirtilmiştir. Sarı çizgiler ışın alanıdır. Işın alanı içinde kalan düzgün olmayan çizgiler ise izodoz çizgileridir. Hesaplama sonucuna göre sıçanlara 20 Gy vermek için 1426 "monitor unit" (MU) ışın miktarı gerekeceği ön görüldü.



Resim 8: Yeşil izodoz çizgisinin içinde kaldığı bölge en az 20 Gy dozun verildiği bölgeyi göstermektedir.

3.4. Cerrahi İşlemler

Cerrahi işlemler hayvanların barınmalarının gerçekleştirildiği Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Hayvan Deneyleri Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Cerrahi işlemler asepti-antisepsi kurallarına uygun olarak gerçekleştirildi.

Cerrahiden bir gün önce deney hayvanlarının ayak kalınlığı ve bacak çap ölçümlerinin yapılması ardından sol ayak dorsumlarına 10µL %10 Evans mavisi (Sigma Aldrich, Buchs, Switzerland), 26 gauge iğne ile intradermal olarak uygulandı.



Resim 9: Ayak dorsumuna Evans mavisi enjeksiyonu

Cerrahi işlemden önce anestezi olarak hayvanlara Ketamin, 60 mg/kg (Ketalar,TM 002038, Eczacıbaşı Sağlık Ürünleri Sanayi ve Ticaret AŞ. Lüleburgaz, Türkiye) ve Xylazine, 6 mg/kg (Alfazine,TM 0804125-11, Alfasan, Woorden, Holland) dozlarında intraperitoneal olarak uygulandı.

Anestezi verilmesinin ardından sol inguinal bölgeleri tıraş edilerek tüyden arındırıldı. Deney hayvanları strafor üzerine uygun şekilde sabitlenerek, cerrahi alanın hazırlığı povidon iyot ile yapıldı.



Resim 10: Cerrahi alan hazırlığı

3.4.1. İnguinal ve Popliteal Lenf Nodu Diseksiyonlarının Yapılması

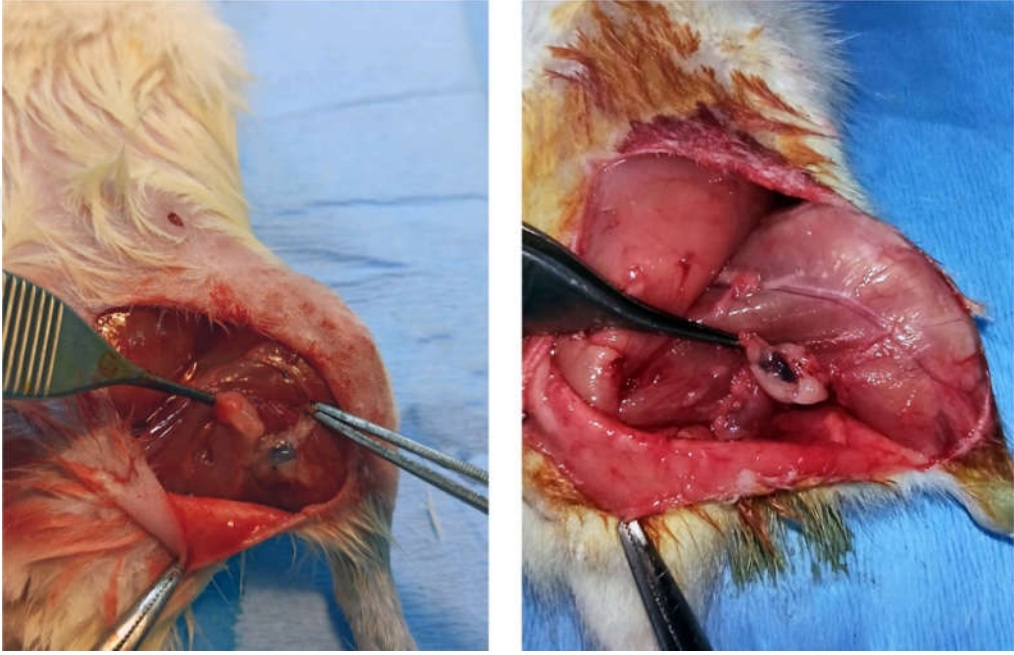
İnguinal bölgeden uyluğa uzanan yaklaşık 4 cm'lik kesiden girilerek inguinal yağ doku üzerine düşüldü. Makas yardımı ile inguinal yağ doku ve içerisinde yer yer boyanma gösteren inguinal lenf nodları toplandı.



Resim 11: İnguinal yağ dokunun eksizyonu

İnguinal yağ dokunun eksizyonu sırasında sınırlar pilli koter (Shippert Medical Technologies, Clearwater FL 33760 USA) yardımı ile koterize edildi. Eksize edilen inguinal yağ doku boyutları ortalama yaklaşık 4x4 cm'dir.

Ardından uyluk kasları posteromedialinden popliteal fossaya künt diseksiyonla ilerlenerek, boyanmış olarak görülen popliteal lenf nodları eksize edildi. Eksizyon sırasında lenf nodu bağlantılarının kesilmesinde koterden faydalanılarak lenfatik yolakların koterize edilmesi amaçlandı.



Resim 12: Popliteal lenf nodu eksizyonu



Resim 13: Eksize edilen inguinal yağ doku ve popliteal lenf nodu

3.4.2 Erken Fenestralı Tüp ve Erken Lümensiz Rod Gruplarına Drenaj Sistemlerinin Uygulanması

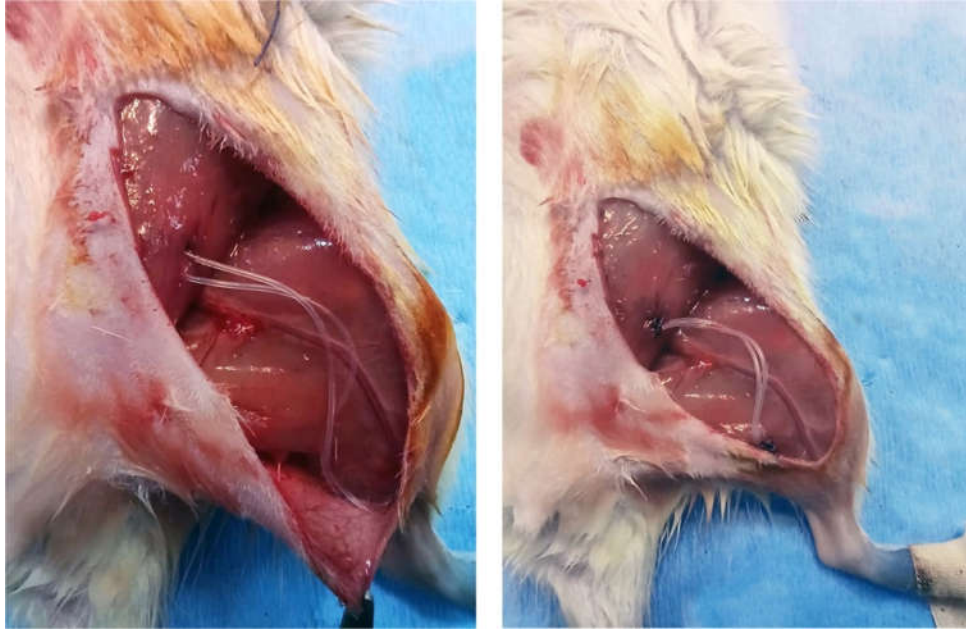
Lenf nodu diseksiyon işlemlerinin tamamlanmasının ardından erken fenestralı tüp ve lümensiz rod gruplarında inguinal bölgedeki karın duvarı künt diseksiyonla geçilerek periton içerisine ulaşılması için bir pencere açıldı. Gruplarına uygun olarak fenestralı tüpler (Cardiac/Peritoneal Catheter, Standart, Barium Impregnated, Medtronic Neurosurgery, Goleta CA 93117 USA) ve lümensiz rodlar (FCI2 probe bicanaliculus intubation set, FCI opthalmics Pembroke MA 02359 USA) bu pencereden intraperitoneal olarak yerleştirildi. Ardından tüp ve rodların geçirildiği pencereyi daraltmak üzere yanından, 3-0 yuvarlak polyglaktin 910 sütür ile 1 adet basit sütür atılarak bağlanmasının ardından rod ve tüplerin etrafı sabitlenmek üzere dönüldü ve yeniden bağlandı. Bu şekilde hem açılan pencere kapatıldı hem de rod ve tüplerin sabitlenmesi sağlandı.



Resim 14: Fenestralı tüplerin yerleştirilmesi ve sabitlenmesi



Resim 15: Fenestralı tüplerin yerleştirilmesi ve sabitlenmesi



Resim 16: Lümensiz rodların yerleştirilmesi ve sabitlenmesi

Ardından tüp ve rodların distal uçları uyluk kasları üzerine yine 3-0 yuvarlak polyglaktin 910 suture ile sabitlendi. Sabitleme arka ekstremitte en gergin pozisyonda iken yapıldı.

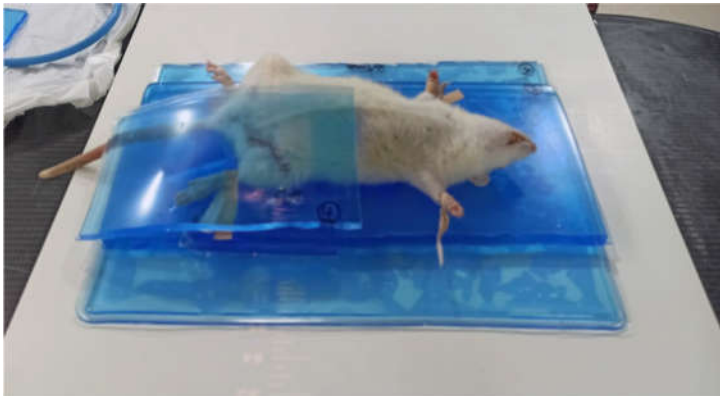
İşlemlerin tamamlanması ardından cilt suture edildi. Yaraya povidon iyot uygulandı. Lezyon içerisine 20 mg/kg dozunda sefazolin (Cezol, Deva Holding A.Ş., İstanbul, Türkiye) operasyon sonrasında uygulandı.

3.5. Radyoterapi Uygulaması

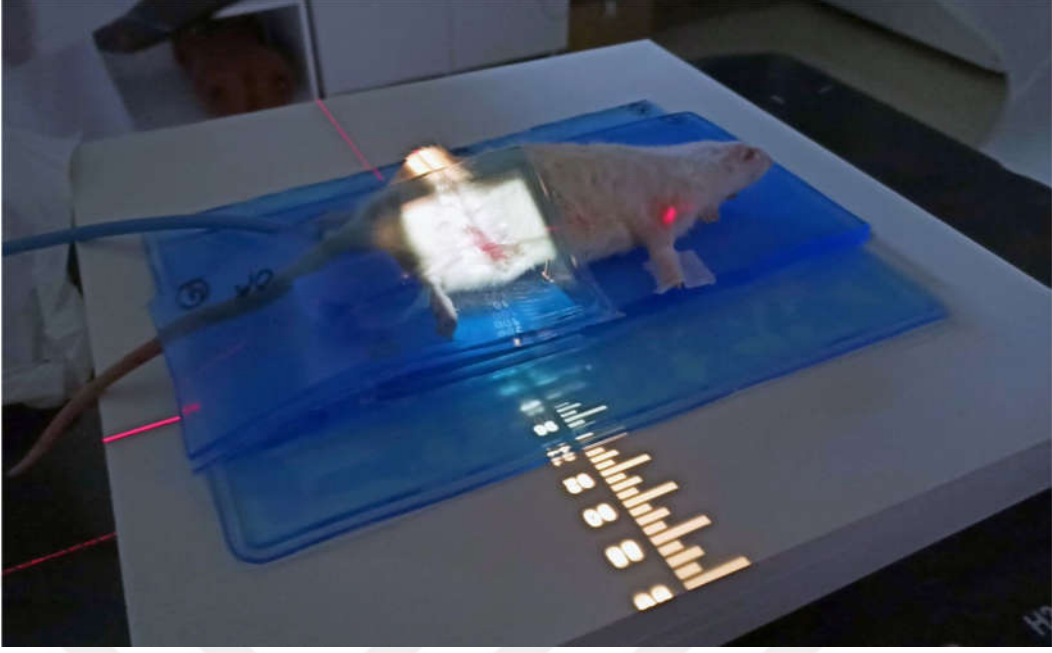
Sıçanlara radyoterapi uygulanması işlemi Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda, gerekli izinlerin alınması ardından, ilgili bölüm araştırmacıları eşliğinde gerçekleştirildi. İşlem öncesinde hayvanlara Ketamin, 60 mg/kg (Ketalar,TM 002038, Eczacıbaşı Sağlık Ürünleri Sanayi ve Ticaret AŞ. Lüleburgaz, Türkiye) ve Xylazine, 6mg/kg (Alfazine,TM 0804125-11, Alfasan, Woorden, Holland) dozlarında intraperitoneal olarak uygulandı.

Sıçanlara radyoterapi verilmesi işlemi, aşağıdaki sıra ile uygulandı.

- 1) Sıçanlar BT çekiminde olduğu gibi cihaz masasında sabitlendi.
- 2) KCM yaklaşık 100 cm'de, 5x5 cm² alan boyutu ışınlanacak bölgenin üzerine gelecek şekilde masa kaydırmaları yapıldı.
- 3) Işın sırasında verdiğimiz dozu görmek için iyon odası sistemi alan merkezinde olacak şekilde sıçanların altına yerleştirildi.
- 4) Işınlanacak bölge ayarlandıktan sonra 0,5 cm bolus sıçan üzerine yerleştirildi. Bolus üzerinde KCM 100 cm'yi elde etmek için masa yüksekliği ayarlandı.
- 5) Işın öncesinde KCM'yi 80 cm yapmak için masa 20 cm yukarı kaldırıldı, ışınlanacak alanın boyutunu korumak için alan boyutu 6,3x6,3 cm² 'ye çıkarıldı.
- 6) 1390 ile 1460 MU arasında seçilen ışınlama miktarları kullanılarak 6 FFF ışın enerjisine 1400 MU/dk doz hızı ile ışınlamalar tamamlandı.



Resim 17: Radyoterapi uygulanması için bolusların yerleştirilmesi



Resim18: Radyoterapi uygulanacak alanın gösterilmesi



Resim 19: Radyoterapi uygulanması

PTW (Freiburg GmbH, Almanya) marka TM 31010 model iyon odası ve PTW marka Unidos model elektrometre ile radyasyon okuması yapıldı. Işın sırasında verilen mutlak dozların tahmini aşağıdaki yöntem verilen hesaplama ile yapıldı.

$$D(\text{Mutlak Doz Tahmini, Gy}) = M_1 k_{TP} k_s k_{pol} k_Q k_{ortam} N_{D,W} / 1000$$

M_1 , elektrometreden okunan yük değeridir. Birimi nC dir.

k_{TP} , basınç, sıcaklık düzeltmesidir.

Işın günü okunan basınç 1011 mbar, sıcaklık ise 24,3 °C olduğundan, k_{TP} 1,017 olarak hesaplandı.

k_S , iyon rekombinasyon değeri +400 V elektrik potansiyeli altında, 6 FFF enerji, 1400 MU/dk doz hızı için 1,006 olarak hesaplandı.

k_{pol} , polarizasyon düzeltme mertebesi on binde bir olarak hesaplandığı için 1,000 olarak alındı.

k_Q , ışın enerjine bağlı bu faktör kullanılan iyon odası ve enerjide 0,998'dir.

k_{ortam} , kullanılan ışınlama koşulları referans doz tahmini koşullarının dışında olduğundan daha hassas bir doz tahmini için ek bir düzeltme faktörü uygulanmalıdır. Kullanılan dozimetrik ekipman ile bu faktörü elde etmek mümkün olmadığından bu faktör hesabın dışında bırakıldı. Bu faktörün doz tahminine katacağı belirsizliğin %2'nin altında olacağı tahmin edilmektedir.

Tüm k faktörleri birimsiz niceliklerdir.

$N_{D,w}$, iyon odası kalibrasyon faktörü, 289,58 mGy/nC'dur.

İlk ışınlama tedavi planlama sisteminin hesapladığı 1426 MU ile yapıldı. Elektrometre okuması 66,92 nC oldu. İlk sıçana verilen doz tahmini hesabı aşağıdaki gibidir.

$$D = 66,92 \text{ nC} \times 1,017 \times 1,006 \times 1,000 \times 0,998 \times 0,28958 \frac{\text{Gy}}{\text{nC}} = 19,78 \text{ Gy}$$

Geri kalan sıçan ışınlamalarında MU değerleri $20 \pm 0,5$ Gy olacak şekilde ayarlandı. Tablo 2'de 33 sıçanın ışınlamasına ait ışın miktarı, elektrometre okuması ve doz tahmini bilgileri verilmiştir.

Tablo 2: Sıçanlara Verilen Doz Tablosu

Sıçan No	MU	Elektrometre Okuması (nC)	Doz Tahmini (Gy)
1	1426	66,92	19,78
2	1450	66,42	19,63
3	1426	66,90	19,77
4	1426	69,53	20,55
5	1426	69,36	20,50
6	1463	66,99	19,80
7	1430	68,35	20,20
8	1466	66,95	19,79
9	1426	69,37	20,50
10	1426	68,31	20,19
11	1426	68,94	20,38
12	1426	68,31	20,19
13	1426	66,31	19,60
14	1440	67,10	19,83
15	1426	68,20	20,16
16	1426	67,13	19,84
17*	1426	60,92	-
18	1460	67,13	19,84
19	1426	68,90	20,37
20	1426	68,37	20,21
21	1405	68,38	20,21
22	1391	67,68	20,00
23	1426	68,15	20,14
24	1426	68,53	20,26
25	1426	69,39	20,51
26	1395	67,06	19,82
27	1395	67,00	19,80
28	1400	67,05	19,82
29	1450	66,50	19,66
30	1420	68,43	20,23
31	1400	67,53	19,96
32	1440	67,30	19,89
33	1450	67,40	19,92
34	1450	66,50	19,60
Ortalama**	1427±18,7	67,81±0,94	20,04±0,28
Ortanca**	1426±19,0	67,61±0,95	19,98±0,28

*17 nolu sıçanda iyon odası alan kenarında kaldığından doz tahmini hesabı yapılmamıştır.

**± değerler normal dağılıma göre tek standart sapma olarak verilmiştir.

3.6. Seri Ölçümlerle Ekstremitedeki Lenfödemin Gözlenmesi

Haftalık olarak ayak kalınlıkları ve arka ekstremité çapları ölçüldü. İlk ölçüm preoperatif olarak gerçekleştirildi. Ölçümler ayakta 1. Web komissür hizasından ve ayak bileğinin 1 cm yukarısından olacak şekilde, ayak dorsum kalınlık ölçümleri kaliper ile, bacak çevresi ölçümleri ise metal esnek olmayan mezura ile uygulandı. Ölçümler kayıt altına alındı. Ölçümler 8 hafta boyunca haftanın aynı günü olacak şekilde, haftalık olarak uygulandı.



Resim 20: Ayak kalınlığının ölçülmesi



Resim 21: Bacak çevresi ölçümü için işaretleme

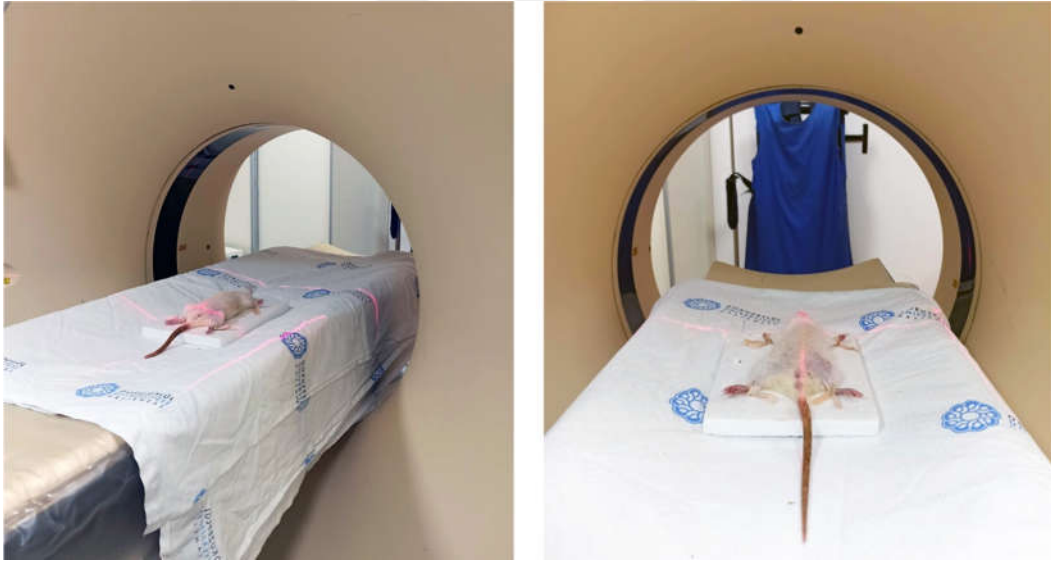


Resim 22: Bacak çevresi ölçülmesi

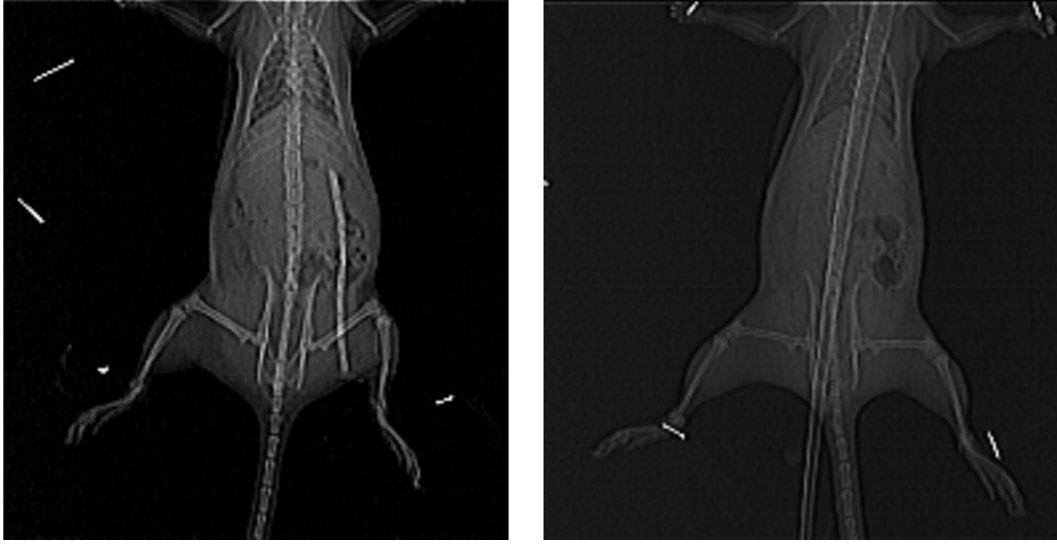
3.7. Ekstremitte Hacimlerinin Ölçülmesi Amacı ile Bilgisayarlı Tomografi Çekilmesi

Tomografi çekimleri öncesinde hayvanlara Ketamin, 60mg/kg (Ketalar,TM 002038, Eczacıbaşı Sağlık Ürünleri Sanayi ve Ticaret AŞ. Lüleburgaz, Türkiye) ve Xylazine 6mg/kg (Alfazine,TM 0804125-11, Alfasan, Woorden, Holland) dozlarında intraperitoneal olarak uygulandı. Tomografi sırasında immobilizasyon amaçlı flaster ile dört ekstremitte ve kuyruk bağları yapılarak strafor yüzeye sabitlendi.

Bilgisayarlı tomografi görüntülemeleri, Philips Brilliance 64 Slice tomografi cihazı ile 80 kVP ve 0,8 mm kesit kalınlığı ile gerçekleştirildi. Elde edilen görüntüler hastane dijital görüntüleme arşivleme sisteminde, her deney hayvanı için oluşturulan dosya numarası üzerine kaydedilerek saklandı.



Resim 23: Bilgisayarlı tomografi çekilmesi



Resim 24: Bilgisayarlı tomografi görüntülemeleri

3.8. Spy Floresan Görüntüleme Sistemiyle Farklı Gruplarda Lenfatik Akım Hızının ve Paterninin Gösterilmesi

Floresan görüntüleme için SPY floresan görüntüleme sistemi kullanıldı (SPY, Novadaq Technologies, Inc. 8329 Eastlake Drive, Unit 101 Burnaby, BC V5A 4W2 Canada). Görüntüleme için 8. haftanın sonunda sham grubu, erken tüp ve rod grupları ve geç gruplardan birer hayvan rastgele seçildi.

Floresan görüntüleme öncesinde hayvanlara Ketamin, 60mg/kg (Ketalar,TM 002038, Eczacıbaşı Sağlık Ürünleri Sanayi ve Ticaret AŞ. Lüleburgaz, Türkiye) ve Xylazine, 6mg/kg (Alfazine,TM 0804125-11, Alfasan, Woorden, Holland) dozlarında intraperitoneal olarak uygulandı. Çekim sırasında immobilizasyon amaçlı flaster ile dört ekstremit ve kuyruk bağları yapılarak strafor yüzeye sabitlendi.

İndosiyanin yeşili (Aurogreen, Aurolab 1, Sivagangai Main Road, Veerapanjan, Madurai 626 020 India) 1mg/ml dozunda dilüe edilmesinin ardından 5 mikrogram dozunda sıçanların her iki ayak dorsumlarına enjekte edildi. Bir zamanlayıcı yardımı ile her 5 dakikada bir görüntüler alınarak kaydedildi. Floresan boyanın ilerlediği mesafe her 5 dakikada bir ölçülerek kaydedildi.

İndosiyanin yeşili enjeksiyonunun 24. Saatinde tüm hayvanlara yeniden çekim yapılarak floresan boyanın dağılımı görüntülendi.



Resim 25: SPY cihazı ile görüntüleme yapılması

3.9. Geç Fenestralı Tüp ve Geç Lümensiz Rod Gruplarına Rod ve Tüplerin İnguinooperitoneal Olarak Yerleştirilmesi

Geç fenestralı tüp ve lümensiz rod gruplarındaki hayvanlara, anestezi olarak Ketamin, 60mg/kg (Ketalar,TM 002038, Eczacıbaşı Sağlık Ürünleri Sanayi ve Ticaret AŞ. Lüleburgaz, Türkiye) ve Xylazine, 6mg/kg (Alfazine,TM 0804125-11, Alfasan, Woorden, Holland) dozlarında intraperitoneal olarak uygulanmasının ardından, sol inguinal bölgeleri

tıraş edilerek tüyden arındırıldı. Deney hayvanları strafor üzerine uygun şekilde sabitlenerek, cerrahi alanın hazırlığı povidon iyot ile yapıldı. İnguinal bölgeden yaklaşık 4 cm'lik bir insizyonla inguinal bölge ve karın ön duvarı kasları görüldü.

İnguinal bölge komşuluğundaki karın duvarı kasları künt diseksiyonla aralanarak periton içerisine ulaşılması için bir pencere açıldı. Gruplarına uygun olarak fenestralı tüpler (Cardiac/Peritoneal Catheter, Standart, Barium Impregnated, Medtronic Neurosurgery, Goleta CA 93117 USA) ve lümensiz rodlar (FCI2 probe bicanaliculus intubation set, FCI ophtalmics Pembroke MA 02359 USA) bu pencereden intraperitoneal olarak yerleştirildi. Ardından tüp ve rodların geçirildiği pencereyi daraltmak üzere yanından, 3-0 yuvarlak polyglaktin 910 sütür ile 1 adet basit sütür atılarak bağlanmasının ardından rod ve tüplerin etrafı sabitlenmek üzere dönüldü ve yeniden bağlandı. Bu şekilde hem açılan alan kapatıldı hem de rod ve tüplerin sabitlenmesi sağlandı. Ardından tüp ve rodların distal uçları uyluk kasları üzerine yine 3-0 yuvarlak polyglaktin 910 sütür ile sabitlendi. Sabitleme arka ekstremitte en gergin pozisyonda iken yapıldı.

İşlemlerin tamamlanması ardından cilt sütüre edildi. Yaraya povidon iyot uygulandı. Lezyon içerisine 20 mg/kg dozunda sefazolin (Cezol, Deva Holding A.Ş., İstanbul, Türkiye) operasyon sonrasında uygulandı.

İşlemin ardından hayvanların haftalık tartı ve ölçümlerine aynı şekilde devam edildi.

3.10. Final Bilgisayarlı Tomografi Çekimlerinin Yapılarak Ekstremitte Hacimlerinin Belirlenmesi

Tomografi çekimleri öncesinde hayvanlara Ketamin, 60mg/kg (Ketalar,TM 002038, Eczacıbaşı Sağlık Ürünleri Sanayi ve Ticaret AŞ. Lüleburgaz, Türkiye) ve Xylazine, 6mg/kg (Alfazine,TM 0804125-11, Alfasan, Woorden, Holland) dozlarında intraperitoneal olarak uygulandı. Tomografi sırasında immobilizasyon amaçlı flaster ile 4 ekstremitte ve kuyruk bağları yapılarak strafor yüzeye sabitlendi.



Resim 26: Hayvanlara final tomografilerinin çekilmesi

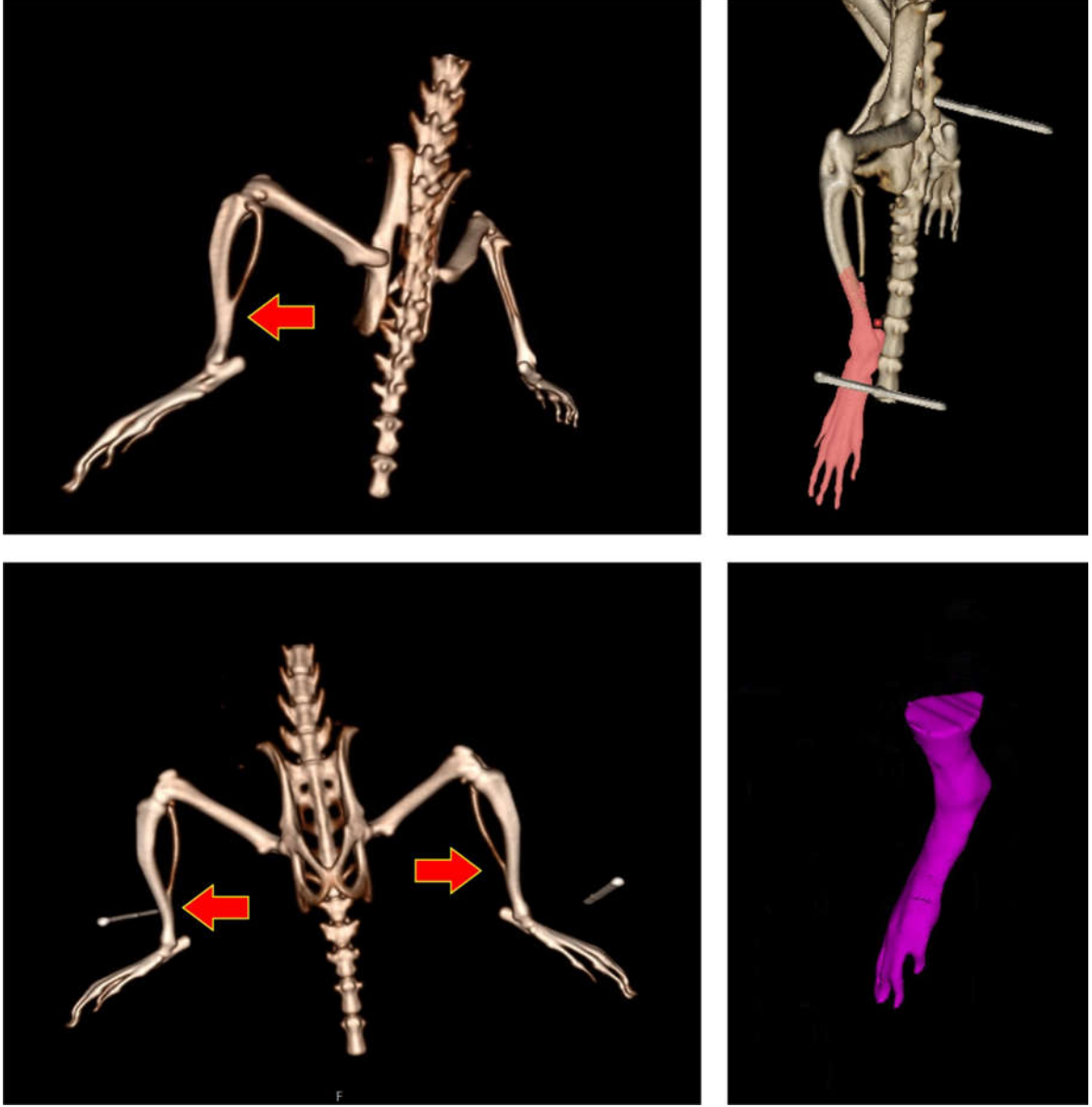
Bilgisayarlı tomografi görüntülemeleri, Philips Brilliance 64 Slice tomografi cihazı ile 80 kVP ve 0,8 mm kesit kalınlığı ile gerçekleştirildi. Elde edilen görüntüler hastane dijital görüntüleme arşivleme sisteminde, her deney hayvanı için oluşturulan dosya numarası üzerine kaydedilerek saklandı.

İşlemlerin tamamlanması ardından deney hayvanları, solunumunu depreşe edecek dozda Ketamin (Ketalar,TM 002038, Eczacıbaşı Sağlık Ürünleri Sanayi ve Ticaret AŞ. Lüleburgaz, Türkiye) ve 6mg/kg Xylazine (Alfazine,TM 0804125-11, Alfasan, Woorden, Holland) verilmesi ardından dekapitasyon ile sakrifiye edilerek verilerin toplanması işlemi tamamlandı.

3.11. Ekstremitte Hacimlerinin Bilgisayarlı Tomografi Görüntüleme Aracılığıyla Hesaplanması

Hastane dijital görüntüleme arşivlerinde saklanan veriler üzerinden ekstremitte hacim ölçümlerinin yapılabilmesi için gerekli donanıma sahip bilgisayara aktarıldı. Hacim ölçümler Myrian 3-Boyutlu Volümetri Programı (Intrasense, Montpellier, France) aracılığıyla gerçekleştirildi. Ölçümler semi-otomatik, lineer interpolasyon yöntemi ile gerekli yerlerde manuel müdahaleler gerçekleştirilerek yapıldı.

Radyolojik veriler üzerinden hacim ölçümlerini gerçekleştiren araştırmacı, grupların dağılımı konusunda bilgilendirilmeyerek, ölçümleri kör olarak gerçekleştirdi.



Resim 28: Ekstremité hacmi için ölçüm düzeylerinin belirlenmesi

3.12. İstatiksel Analiz

Ayak kalınlıkları ve bacak çevrelerinin ve bilgisayarlı tomografi ile elde edilen hacimsel verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde IBM SPSS Statistics V21.0 programı, (IBM New York, USA) programı kullanıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde verildi. Tüm gruplar arasındaki farklılıklar bağımlı örneklerde Student t-testi, ikili

gruplar arasındaki fark ise tek yönlü ANOVA, Tukey's yöntemi ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki farklılıklarda, p değerinin 0,05 ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

3.13. Ayak Dorsumuna Evans Mavisi Verilmesi Ardından Sol Ekstremitenin Makroskopik Olarak İncelenmesi

İncelemeden 24 saat geç fenestralı tüp ve geç lümensiz rod gruplarından birer hayvan rastgele olarak seçilerek, sol ayak dorsumlarına 10µL %10 Evans Mavisi (Sigma - Aldrich, Buchs, Switzerland), 26 gauge iğne ile intradermal olarak uygulandı.



Resim 29: Ayak dorsumuna Evans mavisi enjeksiyonu

İşlem öncesinde hayvanlara Ketamin, 60mg/kg (Ketalar,TM 002038, Eczacıbaşı Sağlık Ürünleri Sanayi ve Ticaret AŞ. Lüleburgaz, Türkiye) ve Xylazine, 6mg/kg (Alfazine,TM 0804125-11, Alfasan, Woorden, Holland) dozlarında intraperitoneal olarak uygulandı.

Hayvanların Evans mavisi enjeksiyonu yapılan sol ayak dorsumundan itibaren inguinal bölgeye dek cilt diseke edilerek tüp ve rod yapılarının çevre doku ile ilişkisi makroskopik olarak gözlendi. Drenaj sistemleri periton içerisine dek takip edilerek çevre dokuyla ilişkisi makroskopik olarak gözlendi.

3.14. Tüm Gruplara Fluoresan Görüntüleme Yapılarak Lenfatik Akımın Değerlendirilmesi

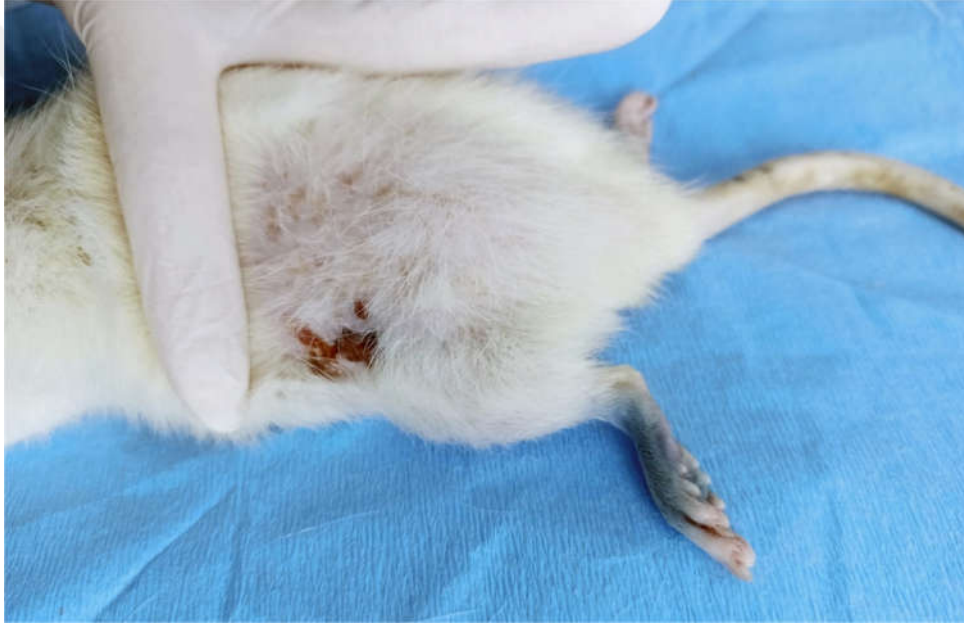
SPY fluoresan görüntüleme sistemi (SPY, Novadaq Technologies, Inc. 8329 Eastlake Drive, Unit 101 Burnaby, BC V5A 4W2 Canada) ile fluoresan görüntüleme deney sonunda yinelenildi. On ikinci haftanın sonunda yapılan görüntülemelerde tüm gruplardan birer hayvan rastgele seçilerek her iki ayak dorsumlarına 8. Haftaki uygulamayla benzer şekilde indosiyanin yeşili enjekte edildi. Enjeksiyondan 24 saat sonra SPY fluoresan görüntüleme sistemleri ile tüm gruplarda fluoresan boyanın dağılım ve ilerleme paternleri gözlenerek lenfatik akım değerlendirildi.



4. BULGULAR

4.1. Bacak Çap ve Ayak Kalınlık Ölçümleri

Çalışmaya toplam 5 grupta 35 sıçan dahil edildi. Sham grubundan 1 adet sıçan diseksiyon operasyonu sırasında anestezi nedeniyle kaybedildi. Hayvanlara inguinal ve popliteal lenf nodu diseksiyonları ardından postoperatif 2. haftada radyoterapi verildi. Radyoterapi sonrasında radyoterapi verilen alanlarda tüylerde azalma ve bazı hayvanlarda radyodermatit nedenli döküntüler oluştu.



Resim 30: Radyasyona sekonder oluşan alopesi ve radyodermatit



Resim 31: Radyoterapi verilen ekstremitelerde dorsal ve ventral taraflarda oluşan alopesi

Gereç ve yöntemde ifade edildiği üzere ayak dorsum ölçümleri 1. web komissür hizasından kaliper ile, bacak çevresi ölçümleri ayak bileği ekleminin 1 santimetre üzerinden esnek olmayan metal mezura ile gerçekleştirildi.

İzlem sırasında sol arka ekstremitelerde klinik olarak gözlenebilir ödem saptandı.

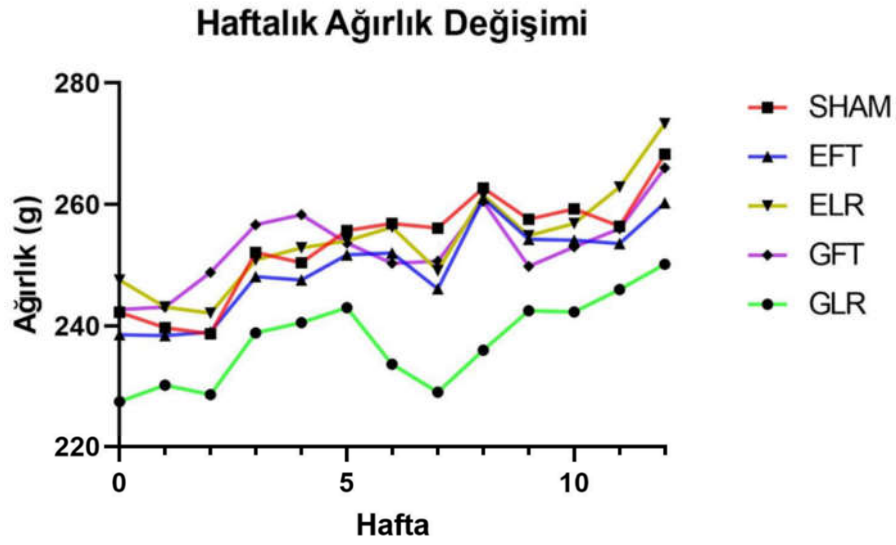


Resim 32: Ayak dorsumunda ödemin gözlenmesi



Resim 33: Ekstremitedeki ödemin kontrol ekstremit ile kıyaslanması, ayak bileğinde ödemin gözlenmesi

Tüm hayvanlara işlemler öncesinde ve haftalık olarak ağırlık ölçümleri yapıldı.

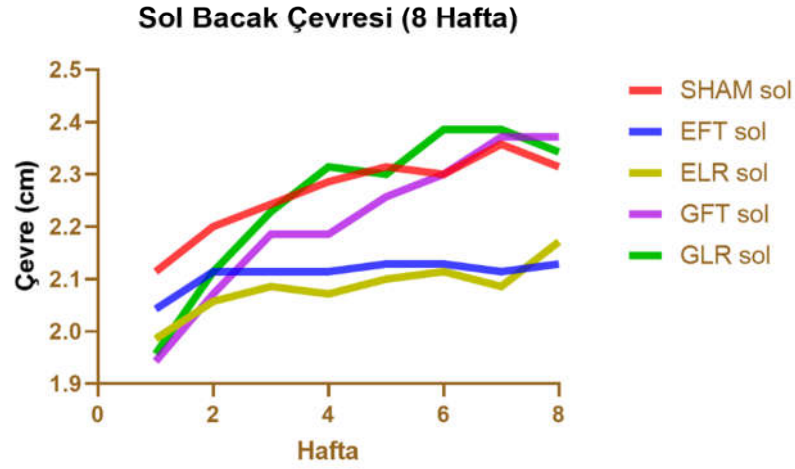


Grafik 1: Grupların haftalık ağırlık değişimleri

Tüm hayvanların sağ bacakları kontrol grubu olarak değerlendirildi. İlk grup olan sham grubuna sol inguinal ve popliteal lenf nodu diseksiyonu ve postoperatif 2. haftada radyoterapi uygulandı. Yalnızca erken fenestralı tüp grubu, erken lümensiz rod grubunun sol bacaklarına ilk operasyon sırasında gruplara uygun olarak drenaj sistemleri yerleştirildi. İlk 8 hafta boyunca ek bir müdahale olmaksızın ayak kalınlıkları ve bacak çevreleri takip edildi.

Takip süresince erken lümensiz rod grubundan bir adet hayvan kaybedildi. Geç lümensiz rod grubundan bir hayvan ise 7. haftada ağırlık kaybını takiben kaybedildi.

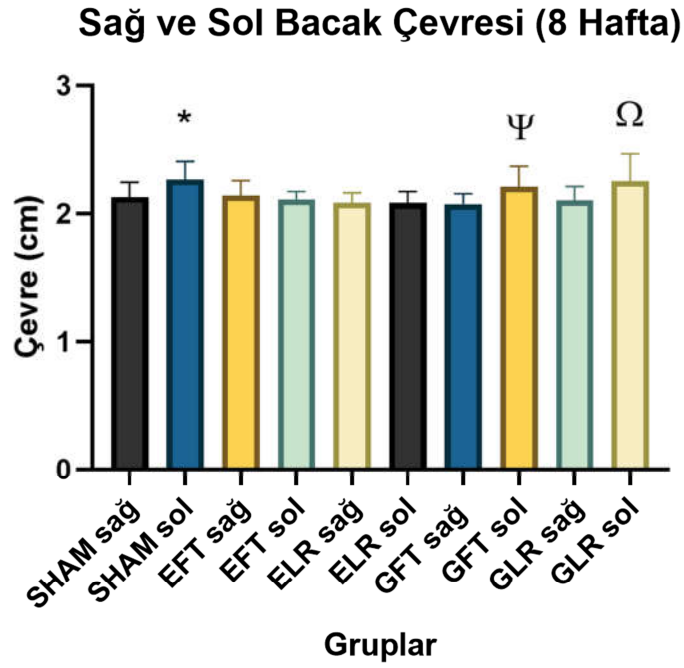
Geç gruplara müdahale edilmeden önceki ilk 8 hafta boyunca hayvanların ölçülen sol bacak çevresi çapları aşağıdaki grafikteki gibidir.



Grafik 2: Tüm gruplara ait ilk 8 haftada yapılan sol bacak çevresi ölçümleri

İlk 8 haftada yapılan ölçümlerin istatistiksel analizinde sham, geç fenestralı tüp ve geç lümensiz rod gruplarının sağ ve sol bacak çap ölçümleri arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0,0001$).

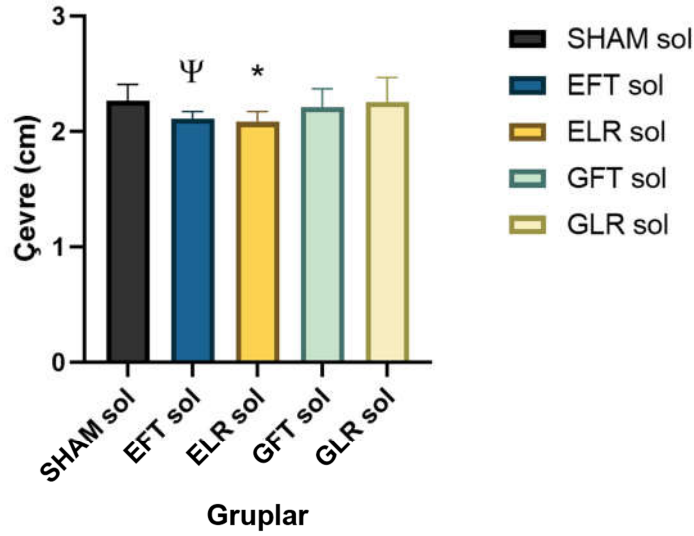
Yine EFT ve ELR gruplarının sağ ve sol ekstremitelerinin bacak çevresi verilerinin istatistiksel analizlerinde, sağ ve sol ekstremiteleri arasında, müdahale edilemeyen diğer grupların aksine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. EFT grubunda sağ ve sol bacak çevrelerinin karşılaştırılmasında p değeri 0,9563 olarak bulundu. ELR grubunda ise $p > 0,9999$ olarak saptandı.



Grafik 3: İlk 8 haftadaki bacak çevresi ölçümlerinin istatistiksel analizi.

İlk 8 haftada yapılan ölçümlerin istatistiksel analizinde EFT ve ELR gruplarının sol ekstremitelerinin bacak çevreleri, diğer müdahale edilmeyen sham, GFT ve GLR grupların sol bacak çevresi ölçümleriyle karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptandı ($p < 0,0001$).

Sol Bacak Çevresi (8 Hafta)



Grafik 4: İlk 8 hafta sonunda tüm grupların sol bacak çevrelerinin karşılaştırılmalı istatistiksel analizi

İlk 8 haftada EFT ve ERD gruplarının sol ekstremiteleri bacak çevresi ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p: 0,9808).

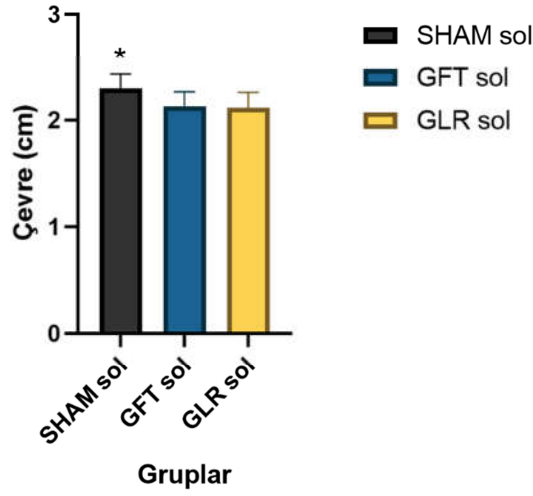
İlk 8 hafta için sham ve GFT ile sham ve GLR gruplarının sol bacak çevreleri ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştı (p değerleri sham ve GFT için p:0,2546, sham ve GLR için p:0,9909 olarak bulunmuştu).

8. haftanın sonunda geç fenestralı tüp ve geç lümensiz rod gruplarına da drenaj sistemleri yerleştirildi. Dokuz-on ikinci haftalarda elde edilen bacak çevresi verileri istatistiksel olarak analiz edildi.

GFT grubunun sol ekstremit ve sham grubu sol ekstremit bacak çevresi ölçümlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucunda son 4 hafta için anlamlı fark görüldü (p<0,0001).

GLR ve sham gruplarının sol ekstremit bacak çevresi ölçümlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucunda anlamlı fark görüldü (p<0,0001).

Sol Bacak Çevresi (Son 4 hafta)



Grafik 5: 9-12. haftalardaki sham grubu sol bacak çevresi ile GFT ve GLR sol bacak çevresi karşılaştırılmasının istatistiksel analizi. GFT ve GLR gruplarına drenaj sistemleri yerleştirilmesi ardından sham grubuyla aralarında istatistiksel anlamlı fark oluşmakta.

Tüm 12 hafta verileri değerlendirildiğinde sham grubunun sağ ve sol bacak çevreleri arasındaki ölçümlerde anlamlı istatistiksel farkın devam etmekte olduğu görüldü ($p<0,0001$).

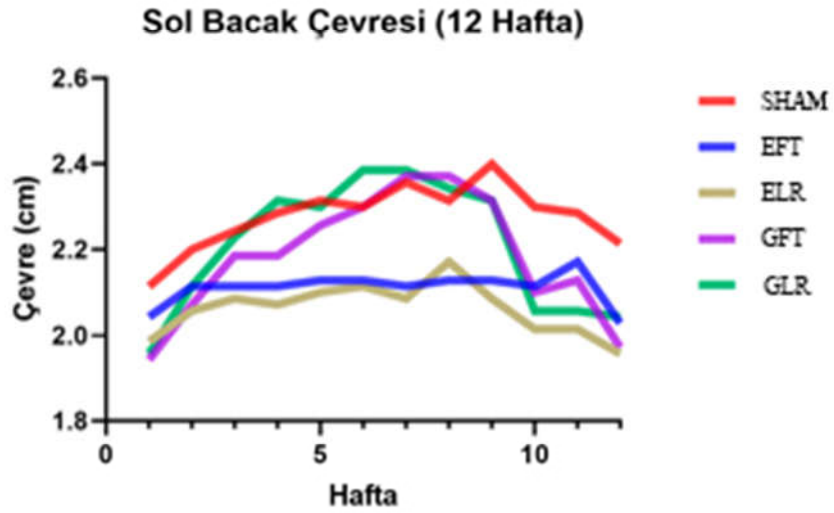
12 hafta boyunca sham grubunun sol bacak çevresi ölçümleri ile EFT ve ELR gruplarının sol bacak çevresi ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı fark devam etmekte. Sham ve EFT grupları arasındaki istatistiksel analizde $p < 0,0001$ ve sham ve ELR grupları arasındaki istatistiksel analizde $p < 0,0001$ olarak bulundu.

12 haftanın tamamı değerlendirildiğinde EFT ve ELR gruplarının sol bacak çevreleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p:0,2264$).

12 haftanın tamamı değerlendirildiğinde GFT ve GLR gruplarının sol bacak çevreleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p:0,9481$).

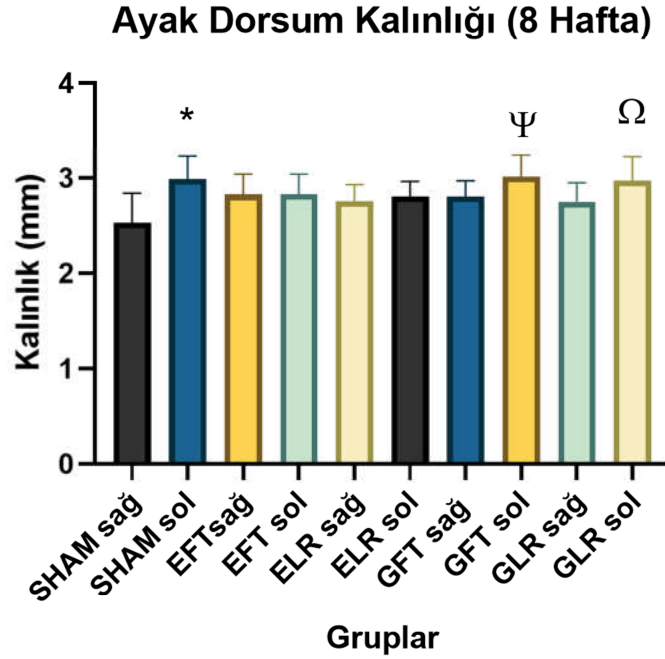
12 haftanın tamamı değerlendirildiğinde EFT ve GFT grupları sol bacak çevreleri arasında istatistiksel anlamlı fark görülmüş olup, sonuçlar EFT grubunun lehinedir (ortalama fark $-0,07262$, $p=0,005$). EFT ve GLR grupları karşılaştırıldığında yine istatistiksel anlamlı fark izlenmiş olup EFT lehinedir (ortalama fark $-0,09762$, $p<0,0001$).

ELR ile GFT ve GLR grupları karşılaştırıldığında ise yine anlamlı istatistiksel fark izlenmiş olup. Sonuçlar erken grup lehine görülmüştür. (ELR-GFT arasındaki ortalama fark -0,1214 ve $p<0,0001$, ELR-GLR arasındaki ortalama fark -0,1464 ve $p<0,0001$ olarak bulunmuştur)



Grafik 6: 12 hafta boyunca yapılan sol bacak çevresi ölçüm değerleri

İlk 8 haftada yapılan ölçümlerin istatistiksel analizinde sham, geç fenestralı tüp ve geç lümensiz rod gruplarının sağ ve sol ayak kalınlık ölçümleri arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,0001$).

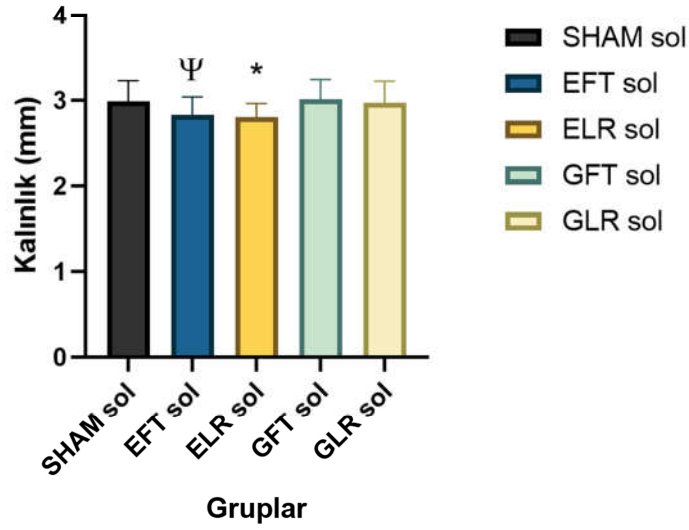


Grafik 7: İlk 8 haftada yapılan ayak kalınlık ölçümleri. Sham, GFT ve GLR gruplarında sağ ve sol ayak kalınlıkları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanırken, EFT ve ELR gruplarında sağ ve sol ayak kalınlıkları arasında anlamlı fark gözlenmedi.

Yine EFT ve ERD gruplarının sağ ve sol ayak kalınlık verilerinin istatistiksel analizlerinde, sağ ve sol ekstremiteleri arasında, müdahale edilmeyen diğer grupların aksine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. EFT grubunda sağ ve sol bacak çevrelerinin karşılaştırılmasında $p > 0,9999$ olarak bulundu. ELR grubunda ise p değeri 0,9717 olarak saptandı.

İlk 8 haftada yapılan ölçümlerin istatistiksel analizinde EFT ve ELR gruplarının sol ayak kalınlıkları, diğer müdahale edilmeyen Sham, GFT ve GLR grupların sol ayak kalınlık ölçümleriyle karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptandı ($p < 0,0001$).

Ayak Dorsum Kalınlığı (8 Hafta)



Grafik 8: İlk 8 hafta sol ayak kalınlık ölçümlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.

EFT ve ERD gruplarının sol ekstremiteleri ayak kalınlık ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p: 0,9753$).

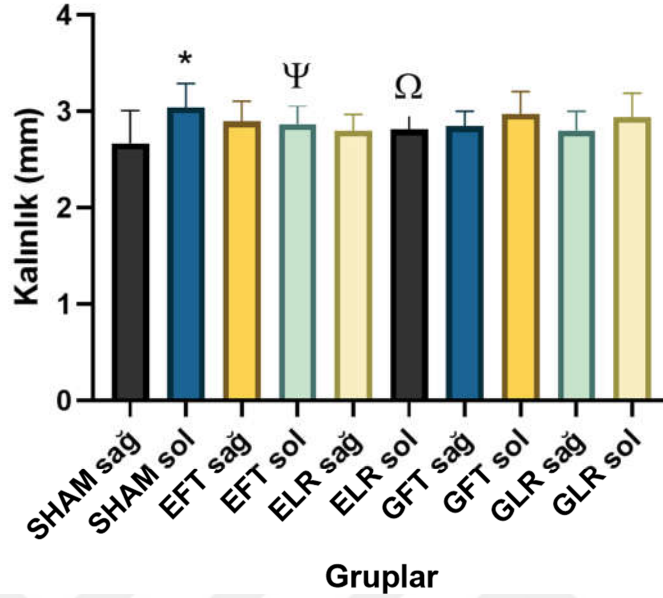
İlk 8 hafta için sham ve GFT ile sham ve GLR gruplarının sol ayak kalınlık ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştı (p değerleri sham ve GFT için $p:0,9996$, sham ve GLR için $p>0,9999$ olarak bulunmuştu).

Sekizinci haftanın sonunda geç fenestralı tüp ve geç lümensiz rod gruplarına da drenaj sistemleri yerleştirildi. Dokuz ve on ikinci haftalar arasında elde edilen ayak kalınlık verileri istatistiksel olarak analiz edildi.

GFT grubunun sol ekstremiteleri ve sham grubu sol ayak kalınlık ölçümlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucunda son 4 hafta için anlamlı fark görüldü ($p<0,0001$).

GLR ve sham gruplarının sol ayak kalınlık ölçümlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucunda anlamlı fark görüldü ($p<0,0001$).

Ayak Dorsum Kalınlığı (12 Hafta)



Grafik 9: 12 haftalık ayak kalınlık ölçümleri. Sham grubu ile EFT-ELR gruplarının sol ayak kalınlıkları arasındaki anlamlı fark 12 hafta boyunca devam etmekte.

Tüm 12 hafta verileri değerlendirildiğinde sham grubunun sağ ve sol ayak kalınlıkları arasındaki ölçümlerde anlamlı istatistiksel farkın devam etmekte olduğu görüldü ($p < 0,0001$).

12 hafta boyunca sham grubunun sol ayak kalınlık ölçümleri ile EFT ve ELR gruplarının sol ayak kalınlık ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı fark devam etmekte. Sham ve EFT arasındaki istatistiksel analizde $p < 0,0001$ ve sham- ELR arasındaki istatistiksel analizde $p < 0,0001$ olarak bulundu.

12 haftanın tamamı değerlendirildiğinde EFT ve ELR gruplarının sol ayak kalınlıkları arasında istatistiksel anlamlı fark saptamadı ($p: 0,8603$).

GFT ve GLR gruplarının 12 haftalık verilerinin analiz edilmesi sonucunda 12 hafta sonunda sol bacak kalınlıkları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p: 0,1638$).

12 haftanın tamamı değerlendirildiğinde EFT ile GFT ve GLR gruplarının ayak kalınlıkları arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir (EFT-GFT için $p: 0,0536$ ve EFT-GLR için $p: 0,5286$ olarak bulunmuştur).

ELR ile GFT ve GLR grupları karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark izlenmiş olup. Sonuçlar erken grup lehine görülmüştür. (ELR-GFT arasındaki ortalama fark -0,1607 ve $p<0,0001$, ELR-GLR arasındaki ortalama fark -0,1250 ve $p:0,0095$ olarak bulunmuştur)

4.2. SPY Floresan Görüntüleme Sonuçları

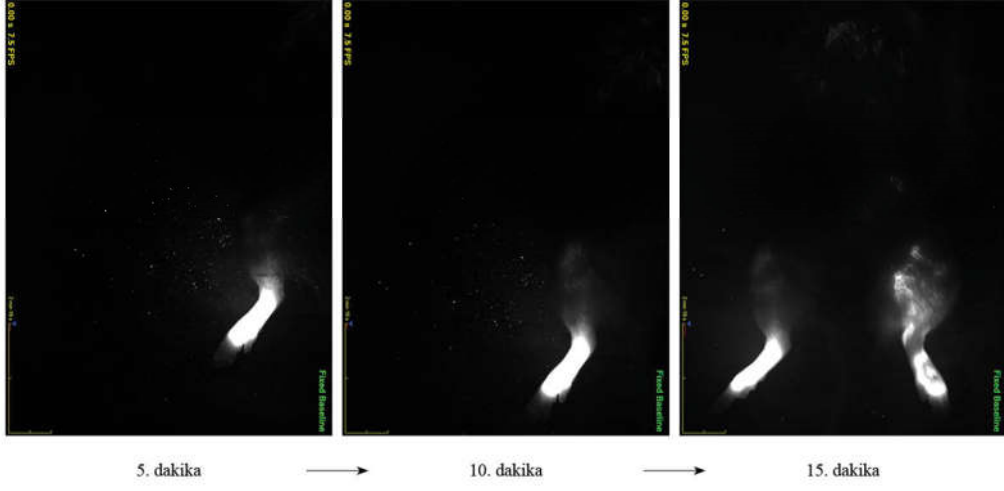
Sekizinci haftanın sonunda gruplar arasında lenfatik akım farklarının görülebilmesi amacıyla SPY cihazı ile lenf Floresan görüntüleme gerçekleştirildi. Ayak dorsumuna indosiyanin yeşili enjeksiyonu sonrasında her 2 bacakta 5 dakikada bir yapılan ölçümlerle, Floresan maddenin ilerleyiş hızının tespit edilmesi amaçlandı.

Floresan görüntüleme için sol bacaklarına lenf nodu diseksiyonu dışında herhangi bir işlem yapılmamış olan sham ve GLR gruplarından birer hayvan ve EFT ve ELR gruplarından birer hayvan rastgele olarak seçildi.

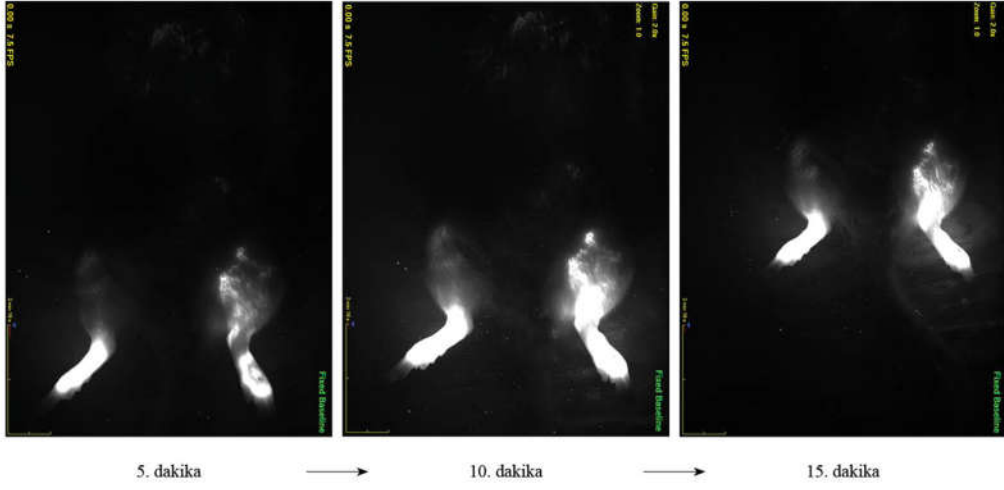
Tablo 3: ICG'nin belirlenen zaman aralıklarındaki ilerleme mesafeleri

	5. dakika	10. dakika	15. dakika
SHAM Sağ	2 mm	14 mm	23 mm
SHAM Sol	54 mm	10.mm	10 mm
GLR Sağ	1 mm	15 mm	10 mm
GLR Sol	30 mm	10 mm	5 mm
EFT Sağ	1 mm	5 mm	5 mm
EFT Sol	28 mm	5 mm	1 mm
ELR Sağ	5 mm	10 mm	0 mm
ELR Sol	15.mm	32 mm	2 mm

SHAM (Sağ)

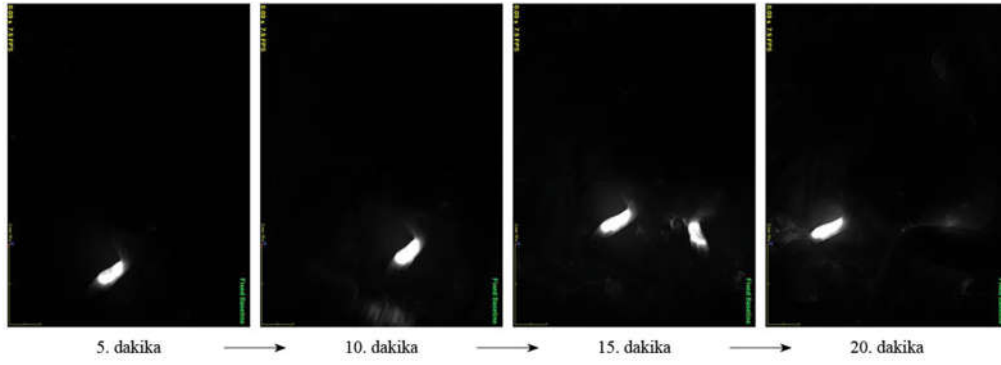


SHAM (Sol)

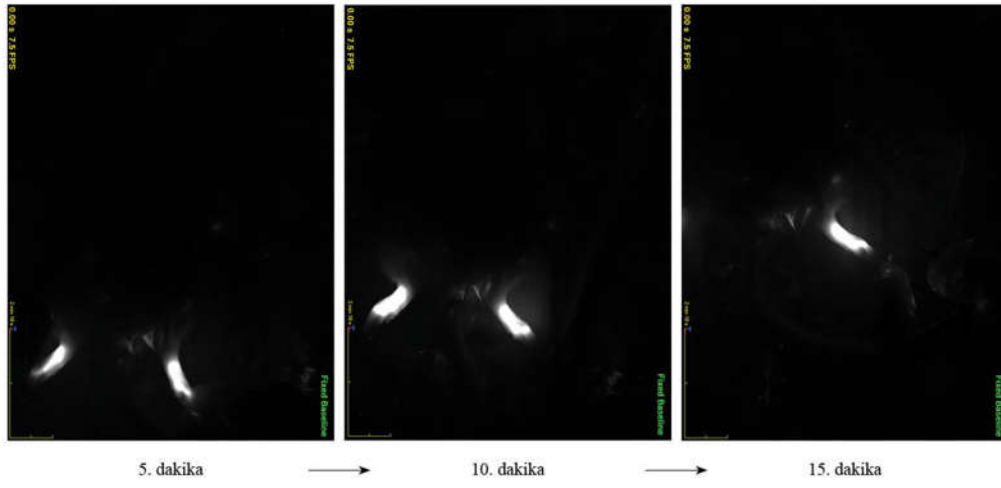


Resim 34: Sham grubuna ait sağ ve sol ekstremiteye ait indosiyanin yeşili enjeksiyonunu takiben alınan floresan görüntülemeler

EFT (Sağ)

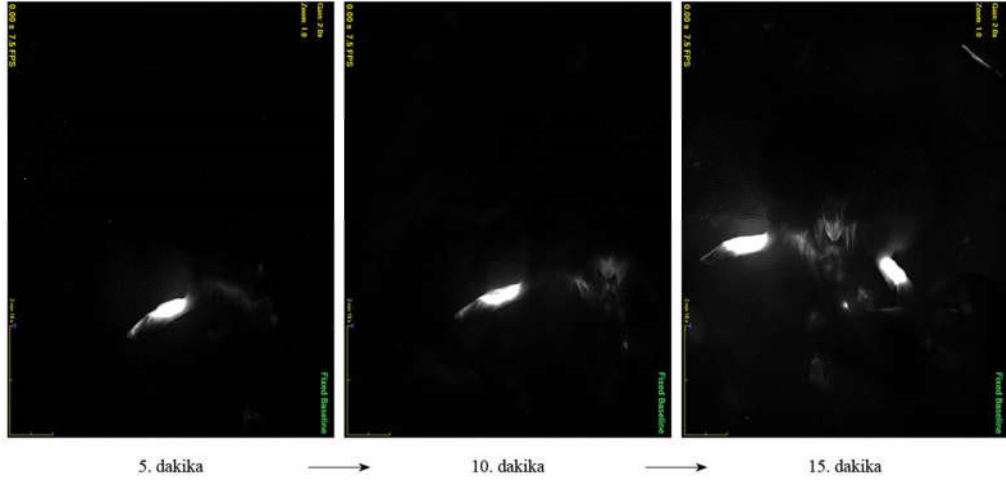


EFT (Sol)

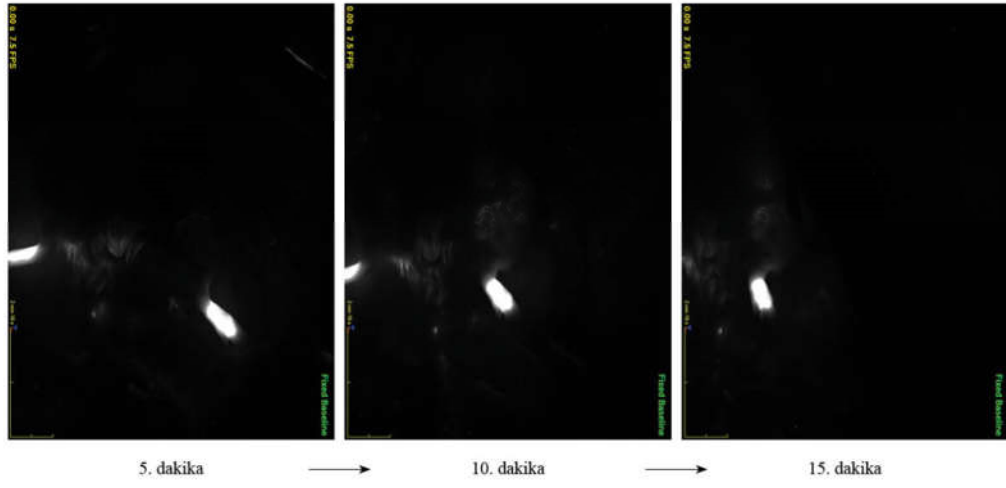


Resim 35: EFT grubuna ait sağ ve sol ekstremiteye ait indosiyanin yeşili enjeksiyonunu takiben alınan fluoresan görüntülemeler

ELR (Sağ)

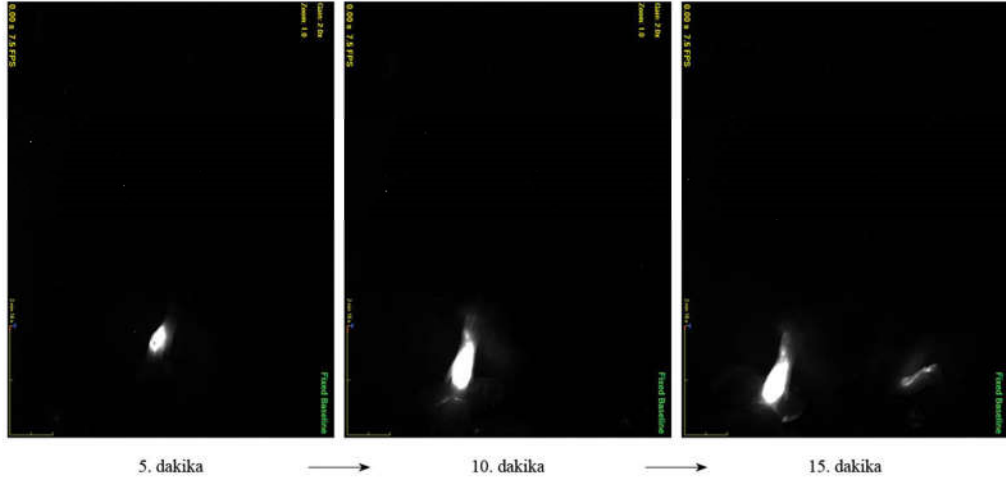


ELR (Sol)

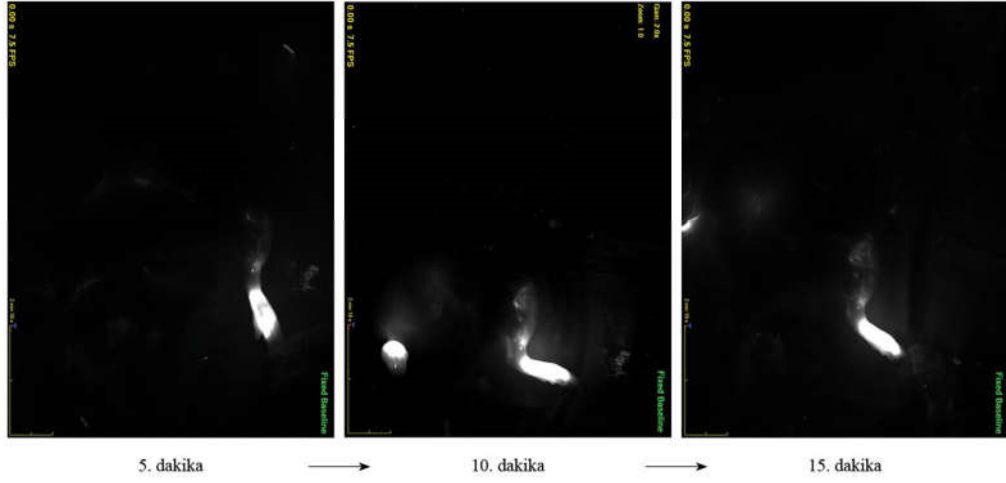


Resim 36: ELR grubuna ait sağ ve sol ekstremiteye ait indosiyanin yeşili enjeksiyonunu takiben alınan fluoresan görüntülemeler

GLR (Sağ)

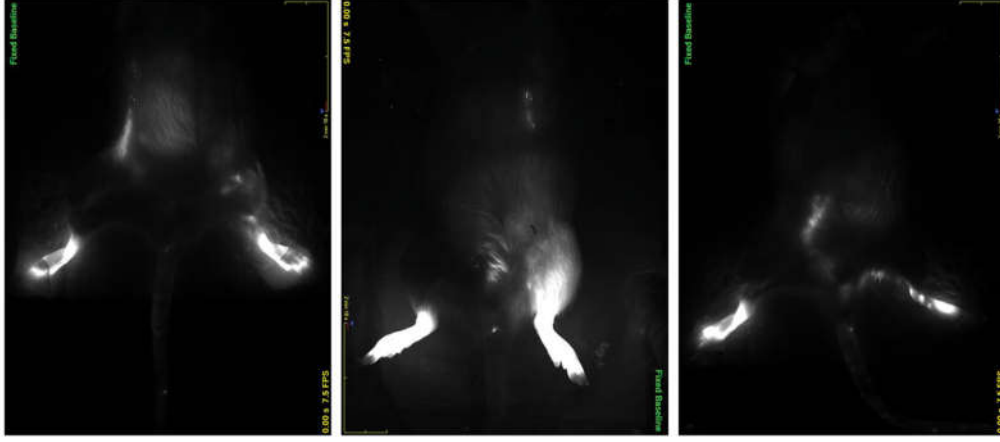


GLR (Sol)



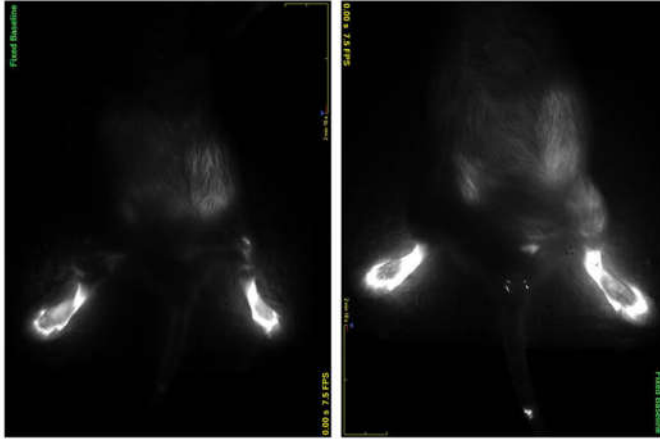
Resim 37: GLR grubuna ait sağ ve sol ekstremiteye ait indosiyanin yeşili enjeksiyonunu takiben alınan fluoresan görüntülemeler

24. SAAT (SHAM)



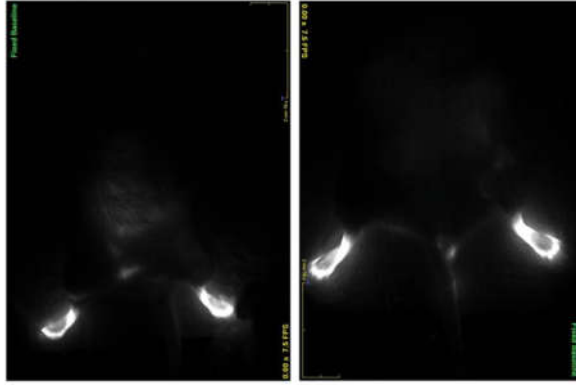
Resim 38: Sham grubuna ait indosiyanin yeşili enjeksiyonundan 24 saat sonra elde edilen fluoresan görüntülemeler

24. SAAT (EFT)



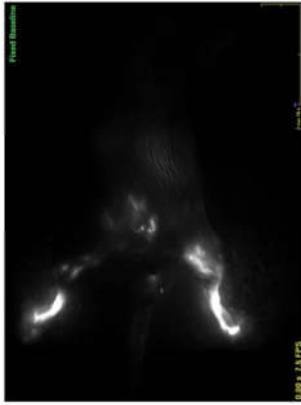
Resim 39: EFT grubuna ait indosiyanin yeşili enjeksiyonundan 24 saat sonra elde edilen fluoresan görüntülemeler

24. SAAT (ELR)



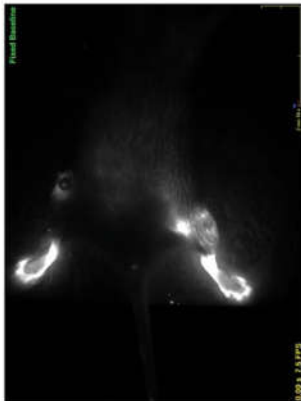
Resim 40: ELR grubuna ait indosiyanin yeşili enjeksiyonundan 24 saat sonra elde edilen fluoresan görüntülemeler

24. SAAT (GFT)



Resim 41: GFT grubuna ait indosiyanin yeşili enjeksiyonundan 24 saat sonra elde edilen fluoresan görüntülemeler

24. SAAT (GLR)

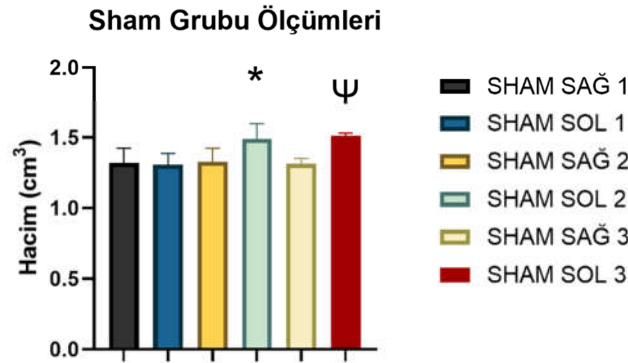


Resim 42: GLR grubuna ait indosiyanin yeşili enjeksiyonundan 24 saat sonra elde edilen fluoresan görüntülemeler

4.3. Radyolojik Bulgular

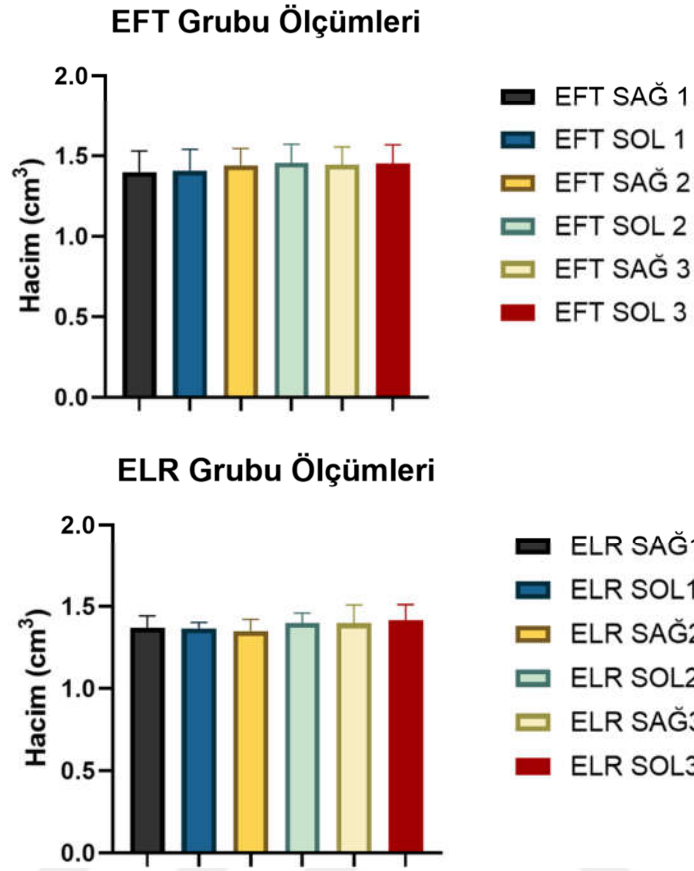
Deneyin 0., 8. ve 12. haftalarında yapılan bilgisayarlı tomografi görüntülemelerinin değerlendirilmesi sonucunda elde edilen hacimsel veriler, istatistiksel olarak analiz edildi.

İlk 8 haftada sol ekstremitelerine lenf nodu diseksiyonu ve radyoterapi uygulanan ancak herhangi bir lenf drenaj sistemi uygulanmayan sham, GFT ve GLR gruplarının 8. haftada yapılan ekstremitte hacim analizlerinin sonucunda tüm grupların sağ ve sol ekstremitte hacimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu gösterildi ($p<0,005$).



Grafik 10: Sham grubu hacimlerinin istatistiksel analizi

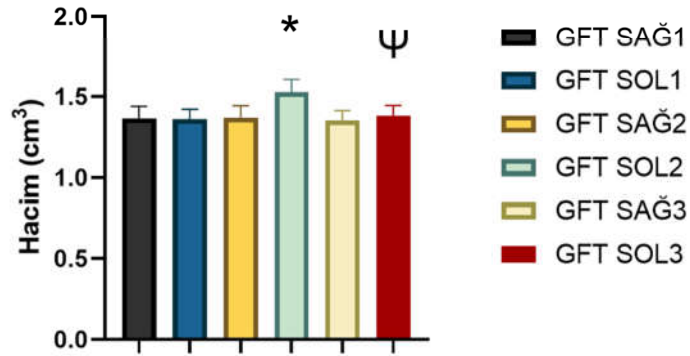
Erken lenf nodu drenaj sistemleri yerleştirilen EFT ve ELR gruplarının yapılan ekstremitte hacim analizlerinde ise, sekizinci ve 12. haftalara ait görüntülemelerin hacimsel analizlerinde, sağ ve sol ekstremiteler arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı görüldü.



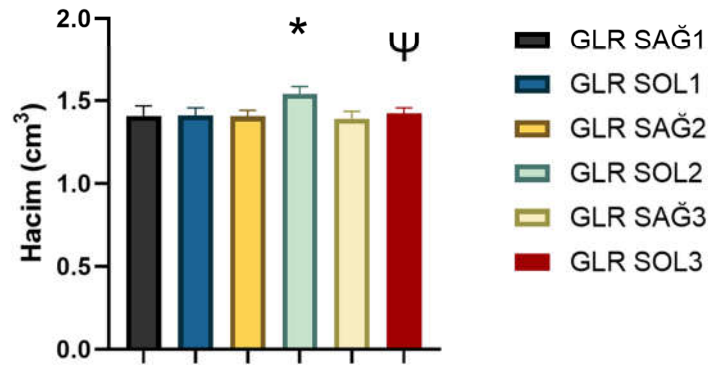
Grafik 11: EFT ve ELR gruplarının ekstremiteler hacimlerinin istatistiksel analizi

Sekizinci haftada yapılan ikinci görüntülemelerin ardından lenf drenaj sistemleri yerleştirilen GFT ve GLR gruplarında, 12. haftada yapılan ölçümlerin hacimsel olarak değerlendirilmesi ve verilerin istatistiksel analizi ile sağ ve sol ekstremiteler hacimleri arasında, sekizinci haftada saptanan istatistiksel olarak anlamlı farkın 12. haftada görülmediği izlendi.

GFT Grubu Ölçümleri



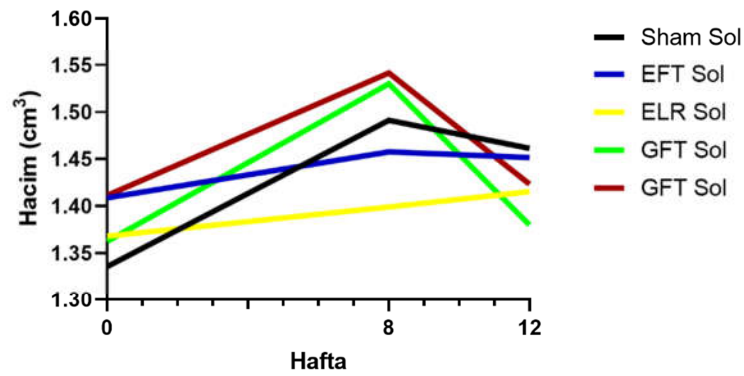
GLR Grubu Ölçümleri



Grafik 12: GFT ve GLR gruplarının ekstremiteler hacimlerinin istatistiksel analizi

Sol bacakların toplam 3 ölçümde hesaplanan hacim ortalamaları şu şekilde gösterilebilir;

Sol Bacak Hacim Ortalama Grafiği



Grafik 13: Sol bacakların gruplara göre hacimsel değişimleri

4.4. Makroskobik İnceleme Bulguları

Ayak dorsumlarına incelemeden 24 saat önce Evans mavisi verilmesi ardından, bacak cildi diseke edilerek boyanın yayılım ve yerleştirilen drenaj sistemlerinin dokularla ilişkisi gözlemlendi. Drenaj sistemlerinin çevre dokuya entegre olduğu, periton içinde kalan kısımlarının çevresinde plastron benzeri bir doku olduğu izlendi.



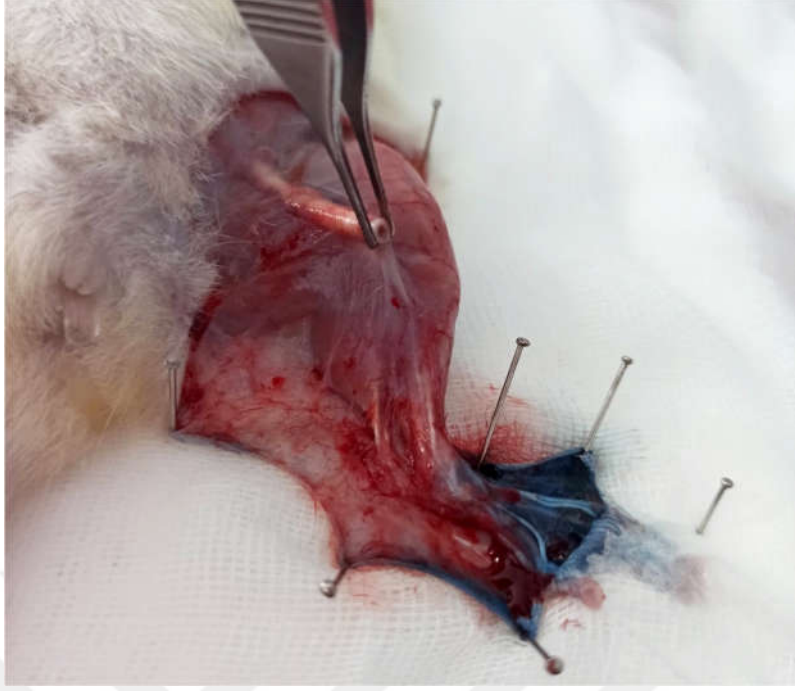
Resim 43: Evans mavisi sonrası ekstremitenin dışarıdan görünümü



Resim 44: Ekstremitenin ve tüpün cilt diseksiyonu sonrası görünümü



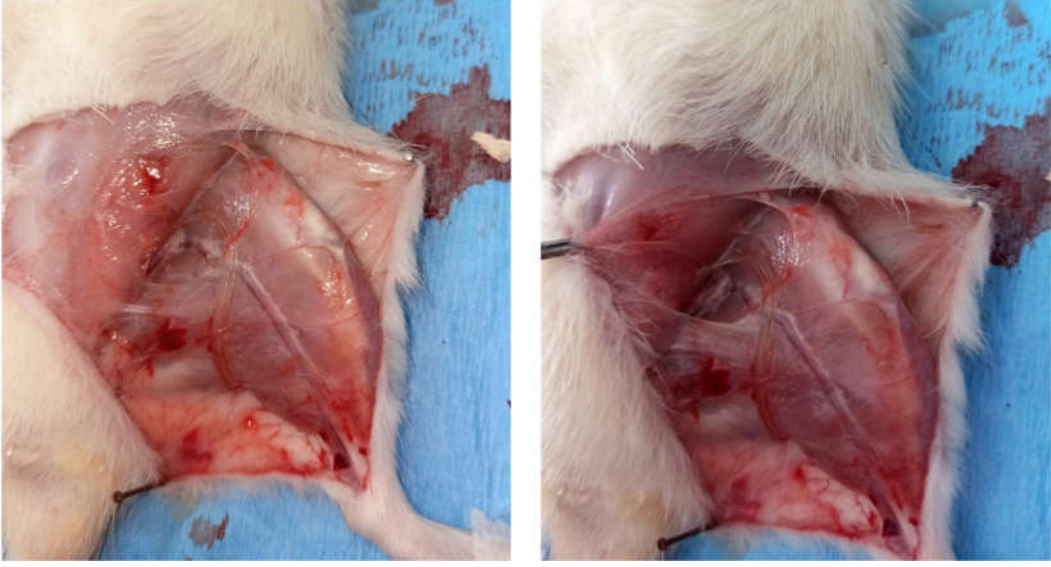
Resim 45: Cildin enjeksiyon bölgesinde diseksiyonu sonrası tüm ekstremitenin görünümü



Resim 46: Tüpün Çevre dokuya entegrasyonunun görünümü



Resim 47: Tüpün periton içerisindeki görünümü ve çevre dokuyla ilişkisi



Resim 48: Lümensiz rod yerleştirilen hayvanın makroskopik olarak incelenmesi

5. TARTIŞMA

Lenfödem, yetersiz lenfatik transport sonucunda, proteinden zengin interstisyel sıvının dokularda birikerek; distansiyon, inflamasyon, yağlı dokuda ve bağ dokuda proliferasyon ve fibroze yol açmasıdır. Lenfödem çoğu zaman ekstremitelerde şişlikle kendini gösteren şekil ve fonksiyon bozukluğuna yol açan bir durumdur. Fakat baş-boyun, meme ve genital bölge gibi organlar da etkilenebilir.⁹²

Sekonder lenfödem lenfödem en sık görülen şeklidir ve lenfatik sistemin direkt veya indirekt olarak yaralanması sonucunda gelişmektedir. Gelişmiş ülkelerde sekonder lenfödem en sık nedeni kanser tedavisine, kanserler içerisinde de meme kanseri tedavisine sekonder görülür. Bunun yanında lenfödem yalnızca meme kanseri hastalarına ait bir problem değildir, yapılan çalışmalarda melanom, sarkom ve jinekolojik maligniteleri olan hastaların lenfödemli olan hastaların altında birini oluşturdukları gösterilmiştir.⁴¹ Kanser evrelemesi için yapılan sentinel lenf nodu biyopsisinde dahi %5-7 oranında lenfödem görülebilmektedir.⁹²

Lenfödem lenf nodu biyopsisi ve eksizyonu dışında sarkom gibi malignitelerin tedavisi için yapılan geniş cilt eksizyonlarının sonucunda, özellikle de bu eksizyonlar radyoterapi ile kombine edildiğinde oluşan derin ve yüzeysel lenf nodları ve lenf yolları hasarının sonucunda da görülebilir.

Radyasyon terapisi birçok kanserin tedavisinde adjuvan terapi olarak kullanılmaktadır. Bu tedavilerin etkili olmasının yanında tedavi sonucunda belirgin doku hasarı ve fibrozis oluşmaktadır. Radyasyonun özellikle cerrahi tedavinin ardından verilmesi lenfödem riskini belirgin olarak artırmaktadır.⁹³ Avraham ve arkadaşlarının sıçan kuyruğunda oluşturduğu bir radyasyon hasarı modelinde lenfatik endotel hücrelerin radyasyona duyarlı olduğu ve bu hasarın apoptozisi indükleyebildiği gösterilmiştir.⁹⁴ Bu çalışma, radyasyon hasarının küçük lenfatik damarların yoğunluğunu azalttığının gösterildiği çalışmalarla korelasyon göstermektedir.⁹⁵

Lenfatik sistemin hasarlanması sonucunda oluşan interstisyel sıvı birikimi etkilenen ekstremitedeki hücre davranışları üzerine etkiyerek, inflamatuvar yolakların başlamasına ve adipöz depolanmaya neden olur. Kronik sıvı birikimi progresif inflamasyonla sonuçlanır.

Lenfödem tedavisi, birinci sırada cerrahi dışı tedavi yöntemleri olmakla birlikte, cerrahi ve cerrahi olmayan yöntemlerle sağlanmaktadır.

Lenfödemin tedavisi için standart bir cerrahi prosedür bulunmamaktadır. Cerrahi tedaviler kendi içerisinde eksizyonel prosedürler ve lenfatik rekonstrüksiyonlar (fizyolojik prosedürler) olarak ayrılmaktadır. Fizyolojik prosedürler lenfatik akımı yeniden oluşturma amacı güderken, eksizyonel operasyonlarda hastalıklı doku eksize edilir. En sık uygulanan fizyolojik prosedür lenfo-venöz anastomoz ve vaskülarize lenf nodu transferidir. En çok uygulanan eksizyonel prosedür ise liposuction ve aşamalı cilt-cilt altı doku eksizyonudur. Lenfödem tedavisinde birçok cerrahi yöntem ortaya konulmuş olsa da en iyi yaklaşımı belirleyen bir konsensus oluşmamıştır.

Lenfödemin oluşmasını engellemesi ön görülen ARM (Axillary Reverse Mapping)⁹⁶ ve LYMPHA⁹⁷ (Lymphatic Microsurgical Preventing Healing Approach) gibi tekniklerin onkolojik olarak güvenliği tartışmalı olmakla birlikte⁹⁸⁻¹⁰¹, bu işlemler teknik olarak zordur ve özel eğitim ve ekipman gerektirmektedir.

Çalışmamızda drenaj sistemleri aracılığıyla lenf nodu diseksiyonu ve radyoterapi sonrasında klinik olarak lenfödem oluşumunun önlenmesi ve yine aynı sistemler ile oluşturulan lenfödemin azaltılabilmesi araştırılmıştır. Bu yüzden bir adet sham grubu ile birlikte 2 farklı drenaj sisteminin kullanıldığı erken ve geç gruplar oluşturulmuştur.

Hayvanlarda lenfödem modelinin oluşturulması için uzun yıllar boyunca birçok çalışma yapılmıştır. Kronik lenfödemin deneysel modelini oluşturmak üzere yapılan çalışmaların tarihi 1888 yılında Meyer'in yaptığı çalışmaya dek uzanmaktadır. Meyer çalışmasında köpek safen venin yanındaki lenfatik trunkları bağlayarak ayırmıştır. Bu işlemin sonucunda gözlemlenebilir bir ödem bildirilmemiştir.¹⁰² Bunu takip eden yıllarda Reichert yine köpeklerde lenfatik dokunun geniş ablasyonu ile lenfödem modeli oluşturmaya çalışmıştır. Femoral arter ve ven yapısı iskeletize edilerek ciltten periosta kadar tüm dokuların insizyonu ve lenfatik dokunun geniş rezeksiyonuna rağmen lenfödem oluşumu gösterilememiştir. Ancak histolojik olarak iyileşen dokudaki lenfatik rejenerasyonun lenfödem oluşumuna engel olduğu gösterilmiştir. Lenfatik rejenerasyon lenfödem deney modelinin oluşturulmasındaki asıl zorluktur. Bizim çalışmamızda da lenfatik rejenerasyonu engelleyerek başarılı bir lenfödem modeli oluşturmak amacıyla postoperatif 2. haftada lenfatik diseksiyon yapılan bölgelere radyoterapi uygulanmıştır.¹⁰³

İlk başarılı kronik lenfödem modeli Drinker ve arkadaşları tarafından 1934 yılında, köpek inguinal bölgesindeki lenfatiklerin tekrarlayan diseksiyonu ve silika-kinin sklerozan solüsyonunun tekrarlayan intralenfatik enjeksiyonu ile oluşturulmuştur.¹⁰⁴

Lenfödem deney modeli oluşturma sürecinde ulaşılabilirlik problemleri ve ekonomik kaygılar lenfödem modelini rodentlerde oluşturmak için yöntem arayışını doğurmuştur. Kanter ve arkadaşları 1989 yılında yaptıkları çalışmalarında; kronik lenfödem modeli oluşturmak için lenfatik diseksiyon, radyoterapi, ven ligasyonu, venin kimyasal obliterasyonu ile lenfatik diseksiyonun ve ligasyonun radyoterapi ile kombinasyonlarını karşılaştırmıştır. Bu çalışmada lenfödem başarılı olarak oluşturulabildiği gruba, preoperatif 4500 rad dozunda radyoterapi uygulanmasının ardından lenf nodu diseksiyonu uygulanmıştır. Radyoterapi ve lenfatik diseksiyonun kombine edildiği yöntemle ratlarda 9 aya kadar süren lenfödem tablosu oluşturulabilmiştir.¹⁰⁵

Yapılan çalışmalarda rodent ekstremitesinde çalışılan lenfödem modellerinde cerrahi ile kombine şekilde uygulanan radyoterapinin fare ve sıçanlarda en etkili ve stabil lenfödem sağladığı gösterilmiştir.¹⁰⁶ Bu bilgiler doğrultusunda tarafımızca oluşturulan lenfödem modelinde de lenf nodu diseksiyonu radyoterapi ile kombine olarak uygulanmıştır.

Lee-Donaldson ve arkadaşlarının çalışmasında ise preoperatif veya postoperatif verilen radyasyonun lenfödem oluşturmadaki etkisinin benzer olduğu, cerrahi ile kombine edilen radyoterapinin cerrahi öncesi veya sonrası olmasından bağımsız olarak kronik lenfödem oluşturmada başarılı olduğu gösterilmiştir. Bu veriler doğrultusunda, bizim çalışmamızda da insanlarda uygulanan kanser tedavisine benzer şekilde lenf nodu diseksiyonunu takiben radyoterapi uygulanmıştır.¹⁰⁷

Chin Yu Yang ve arkadaşlarının 2013 tarihli çalışmasında, yalnızca inguinal lenf nodlarının diseksiyonu ile kombine edilen 20, 30 ve 40 Gray dozlarında radyoterapi ile inguinal ve popliteal lenf nodlarının diseksiyonu ardından 20 Gray dozunda radyoterapi verilerek oluşan lenfödem karşılaştırılmıştır. Yalnızca inguinal lenf nodu diseksiyonu yapan gruplarda lenfödem oluşturma yüzdesi inguinal diseksiyon ile 40 Gray dozunda radyasyon alan gruba ve %50 olarak saptanmıştır. Yine en yüksek mortalite (%26,9) ve morbidite (%23,1) bu grupta izlenmiştir. Bununla birlikte inguinal ve popliteal lenf nodu diseksiyonunun beraber yapıldığı ve 20 Gray radyasyon uygulanan grupta 4 aya kadar gözlenebilen lenfödem oluşturma oranı %81,5 olarak saptanırken bu grupta herhangi bir mortalite ve morbidite görülmemiştir. Söz edilen model etkili ve güvenilir olarak gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da hayvan kısıtlılığı göz önüne alınarak mortaliteyi azaltmak ve başarılı bir lenfödem modeli oluşturulmak üzere inguinal lenf nodu

diseksiyonu ile birlikte popliteal lenf nodları da disseke edilmiştir. Ardından inguinal bölgeye 20 Gray dozunda radyasyon uygulanmıştır.¹⁰⁸

Hyung Sub Park ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı 2013 tarihli çalışmada farelerde lenfödem oluşturmaya yönelik oldukça radikal bir cerrahi işlem gerçekleştirilmiştir. Sağ arka bacakta 1 cm genişliğinde cilt ve ciltaltı dokunun strip şeklinde çıkarılması ardından nörovasküler yapılar korunarak, alttaki kas doku derin lenfatik sistemin devamlılığını kesmek amacı ile eksize edilmiştir. Eksize edilen dokunun proksimal ve distal kenarları da koterize edilmiştir. Yine açıkta kalan doku bir eldiven stribi ile dış etkenlerden korunmak üzere kapatılmıştır. Ardından postoperatif 5. günden itibaren 3 fraksiyon halinde 15 Gray toplamda 45 Gray radyasyon uygulanmıştır. Ancak cerrahi ve radyoterapi uygulanan bacaklarda görülen yüksek nekroz insidansı nedeniyle, doku hacmi ciddi olarak azalarak, 4. haftadan sonra lenfödem takibini imkansız kılmıştır. Doku bütünlüğünün ciddi anlamda bozulduğu ve yüksek dozda radyasyon uygulanan ve insandaki lenf nodu diseksiyonu uygulamasına daha az benzer olan bu uygulama lenfödem sonuçları açısından da tatmin edici değildir. Ayrıca mortalite ve morbiditeyi minimum seviyede tutmayı amaçladığımız çalışma modelimiz için ideal olmaktan uzaktır.¹⁰⁹

Jørgensen ve arkadaşlarının fareler üzerinde lenfödem modeli oluşturmak üzere yaptıkları çalışmada, lenfovasküler yapılar çevresindeki makroskobik olarak izlenen lenf damarlarının bağlanması ardından popliteal ve inguinal lenf nodlarına yönelik diseksiyon uygulanmıştır. Ciltten sirküler şekilde yapılan eksizyonun ardından cilt kenarları arasında 2mm boşluk kalacak şekilde kas fasyasına sütüre edilerek yüzeysel lenfatik akımın kesilmesi amaçlanmıştır. Bu işlemlerin ardından postoperatif 3. günde farelere gruplara göre değişen dozlarda radyoterapi uygulanmıştır. Gruplara 2x20 Gray, 2x15Gray, 1x30 Gray, 1x20 Gray, 2x10 Gray, 2x7,5 Gray dozlarında radyasyon verilmiştir. Diğer gruplar ise yalnızca cerrahi yapılan grup ve yara dudakları arasında silikon splint yerleştirilen grup olarak belirlenmiştir. 2x15 Gray, 2x20 Gray ve 1x30 Gray doz verilen gruplarda postoperatif 2. haftada yumuşak doku ve ciltte yara ayrılması izlenmiştir. Ekstremitte volümleri ölçüldüğünde yalnızca cerrahi yapılan, silikon splint uygulanan ve 2x7,5 Gray dozda radyasyon uygulanan grup hariç tüm gruplarda kontrol ekstremitte ile aralarında istatistiksel anlamlı fark izlenmiştir. Çalışmada elde edilen lenfödem ve morbiditenin az olması açısından en ideal ilişkinin 2x10 Gray dozunda elde edildiği ifade edilmiştir. Oluşan lenfödemin 8 hafta boyunca gözlenebildiği ifade

edilmiştir. Çalışmamızda Toplam 20 Gray radyasyon dozunu anesteziye bağlı mortaliteyi ve radyoterapinin getirdiği ek maddi yükün azaltılması adına, bu dozda yüksek başarı gösteren çalışmaların olması nedeniyle tek doz olarak uygulanmıştır.¹¹⁰

Tingting Dai ve arkadaşlarının çalışmasında lenfödem modeli oluşturmak için verilecek radyoterapinin zamanlaması ile ilgili, lenfanjiyogenezisin büyük kısmının gerçekleştiği zaman olması nedeniyle postoperatif 2. haftada uygulanan radyoterapinin lenfanjiyogenezisi inhibe ederek lenfödem oluşturmak açısından avantajlı olacağı ifade edilmiştir. Bizim de çalışmamızda bu bilgiler doğrultusunda radyoterapi zamanını postoperatif 2. hafta olarak belirlenmiştir.¹¹¹

Valentina Triacca ve arkadaşlarının 2018 tarihli sıçan arka bacağındaki lenfödemin negatif basınç etkisiyle drenajını konu alan çalışma temel olarak çalışmamızın modelini örnek aldığı ve lenfödemin drenajı açısından benzer amaçlara sahip olan bir çalışma olup bizim çalışmamızda bu çalışmadaki drenaj yönteminin kısıtlayıcı yönleri aşılmaya çalışılmıştır. Öncelikle oluşturulan lenfödem modelinde benzer yöntemler kullanılmış olup bu zamana kadarki çalışmalarda etkinliği kanıtlanmış olan inguinal ve popliteal lenf nodu diseksiyonu ardından radyoterapi ile modelin oluşturulması planlanmıştır. Triacca ve arkadaşlarının çalışmasında radyoterapi postoperatif 7-14 günler arasında verilmiş olup, kendi çalışmamızda da bu çalışma ve Tingting Dai ve arkadaşlarının çalışmalarındaki bilgiler doğrultusunda lenfatik doku iyileşmesinin önlenmesi açısından kritik zaman olarak belirtilen postoperatif 2. haftada uygulanmıştır.^{111,112}

Deney koşullarımız göz önüne alındığında rodent modellerin ulaşılabilir olması ve hayvan boyutunun büyük olması nedeniyle gerek cerrahi gerekse ölçüm, radyoterapi, tomografi gibi ek girişimlerin planlanmasının kolay olması nedeniyle tarafımızca sıçan modeli seçilmiştir.

Çalışmamızda insanlarda lenfödeme yol açan tedavi modalitelerinin replike edilmesi amaçlandığından ve literatürde de bu uygulamaların hayvanlardaki lenfödem modellerinde etkili olduğu gösterildiğinden lenfatik diseksiyonu takip eden radyoterapi işlemi seçilmiştir. Yine bahsedildiği üzere literatürdeki sonuçlar ışığında radyoterapinin zamanlaması ve dozu belirlenerek uygulanmıştır.

Lenfödem oluşturmak üzere yapılan uygulamalar ardından lenfödemin oluştuğunun gösterilmesi şüphesiz ki gereklidir. Literatürde de lenfödemin kantite edilmesi için çeşitli

yöntemler kullanılmıştır. Ekstremitedeki lenfödemın gösterilmesi amaçlı en sık kullanılan yöntem, bacak çaplarının ve ayak kalınlıklarının ölçümü şeklindedir.^{105,112,113}

Ekstremitenin hacminin ölçülmesi için ise ilk olarak su hacim yer değiştirme yöntemleri kullanılmıştır. Bu yöntemde hayvanın ekstremitesi tam dolu bir kaptaki su içerisine daldırılmış, taşan su miktarının tamamlanması için gereken hacim hesaplanarak ekstremita hacimleri bulunmuştur.^{105,109,111}

Ekstremita hacminin hesaplanması için görüntüleme yöntemlerinden faydalanılarak daha güvenilir ve objektif sonuçlar elde edileceği sonucuna varan çalışmalar da mevcuttur. Chin Yu Yang ve Jørgensen'in çalışmalarında ekstremita hacimleri mikro-bilgisayarlı tomografi ile görüntülemelerinin yapılması ardından bilgisayar ortamında 3 boyutlu modellenerek hesaplanmıştır.^{108,110}

Hayvanların immobilizasyonunun zor olması, su hacmiyle yer değiştirme yönteminin anestezi almadan yapılmasını imkansız kılmaktadır. Yine de hayvanların küçük ekstremitelerindeki az miktardaki değişimlerin takibi için, işlemin oldukça hassas olarak gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Bu açıdan bu ölçümün yapılabilmesi için anestezi uygulanması şarttır. Yine de uygulaması zor ve daha az objektif bir ölçüm olduğu söylenebilir. Çalışmamızda da hacmin daha objektif hesaplanabilmesi amacıyla çalışmanın başında, lenfödemın oluşturulduğu 8. haftada ve çalışmanın sonunda hayvanların alt ekstremitelerine bilgisayarlı tomografi çekilerek, ekstremita hacimlerinin hesaplanması ve karşılaştırılması amaçlanmıştır. Literatürdeki çalışmalara karşı çalışmamızın dezavantajı ise imkanlarımız dahilinde ulaşılabilir, deney hayvanlarına özgü, yüksek çözünürlüklü görüntüleme cihazları bulunmaması ve hacimsel ölçümün yarı otomatik olarak, gerektiğinde manuel yöntemle ölçülmesinin az da olsa değerlendiren araştırmacıya bağlı farklar oluşturabilmesidir. Çalışmamızda hacimsel ölçümleri gerçekleştiren araştırmacı kör tutularak bias önlenmeye çalışılmıştır.

Hayvanlarda lenfödem modeli üzerinde indosiyanin yeşili aracılığıyla yapılan floresan görüntüleme ile ilgili Ogata ve arkadaşlarının 2006 tarihli çalışmasında, yöntemin uygulanması ve değerlendirilmesi ile ilgili ayrıntılı bilgiler vermektedir. Yine aynı çalışmada normal ve lenfatik diseksiyon ve radyasyon gibi sebeplerle lenfatik akımın sekteye uğradığı ekstremitelerde alınan floresan görüntüleme sonuçlarıyla ilgili bilgiler mevcuttur. Lenfatik akımın normal olduğu ekstremitelerde lenfatik kanallar izlenebilmektedir. Lenfatik akımın bozulduğu diğer ekstremitelerde ise lenfatik damar

yapısı izlenmezken sisli fluoresan boyanma zemininde, yaygın parlak ve punktat boyanma paterni görüldüğü ifade edilmiştir.¹¹⁴

Triacca ve arkadaşları, Oashi ve arkadaşları ve Mendez ve arkadaşlarının çalışmalarında kontrol ve lenfödemli ekstremitelerde lenf akımını ve müdahale edilen bacakta lenf akımının sekteye uğramasını göstermek için indosiyanin yeşili yardımıyla fluoresan görüntüleme yapılmıştır. Oashi ve arkadaşlarının çalışmasında fluoresan görüntüleme sonuçlarında, radyoterapi ve lenfatik diseksiyon uygulanan ekstremitelerde ana lenfatik yapıların kaybı izlenmiş olup, Ogata ve arkadaşlarının çalışmasına benzer, sisli fluoresan boyama zemininde parlak, punktat şeklinde dağınık bir görüntü saptanmıştır. Yine Triacca ve arkadaşlarının çalışmasında müdahale edilen bacakta fluoresan boya cilt altına yaygın şekilde difüz olarak yayılmış ve belirli bir yol izlememiştir. Kontrol ekstremitelerde 24. saatte boyanın büyük oranda drenajının tamamladığı ancak müdahale edilen ekstremitelerde ise boyanmanın devam ettiği görülmüştür. Yine lenfokloroskopiye kantite etmek amacıyla beşer dakikalık sürelerde fluoresan boyanın ilerleme miktarı ölçülmüştür. Çalışmamızda da Triacca ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde beşer dakikalık aralarla fluoresan boyanın ekstremitelerde ilerlemesi işaretlenerek ve dakikadaki ilerleme mesafesi ölçülerek kaydedilmiştir. Müdahale edilmeyen bacaklarda aynı aralıklarda benzer mesafeler kat edildiği görülmüştür. Lenfödem oluşturulan ekstremitelerde ise cilt altından hızlıca yayılan fluoresan boyanın inguinal bölgeye ulaşmasının ardından kayda değer bir yayılım göstermediği izlenmiştir.^{112,115,116}

Çalışmamızda da lenfatik akımın gözlenmesi üzere indosiyanin yeşili aracılı fluoresan görüntüleme yöntemi kullanılmış ve lenf nodu diseksiyonu ve radyoterapi uygulanan ekstremitelerde bu çalışmalarla benzer paternde görüntüler elde edilmiştir.

Literatürde özellikle lenfödem modelinin oluşturulması ve lenfödem oluşturmaya yönelik belirli bir prosedürün oluşturulmasına yönelik çalışmalarda, yapılan işlemlerin lenfatik akıma etkisini göstermek üzere müdahale edilen ekstremitelere lenfosintigrafi işlemi uygulanmıştır. Sintigrafi yapılan ekstremitelerde lenfatik yapılarda staz izlemiş ve lenfatik yapılar görüntülenememiştir.^{105,108-110}

Çalışmamızda kullanılan hayvan sayısındaki kısıtlılık, anesteziye bağlı mortalitenin azaltılmak istenmesi, lenf akımı ile ilgili benzer görüntülerin SPY fluoresan görüntüleme ile elde edilebilmesi ve SPY fluoresan görüntüleme sisteminin daha ucuz ve ulaşılabilir olması nedeniyle lenfosintigrafi tercih edilmemiştir.

Çalışmamızdaki ölçümlerin sonuçlarına yönelik yaptığımız değerlendirmede öncelikle geç gruplara tüp ve rodların uygulanmasından önceki ilk 8 hafta değerlendirilmiştir. İlk olarak lenfödem oluşturulmasının değerlendirilmesi üzere müdahale edilmeyen sham, GFT ve GLR gruplarının sağ ve sol bacak çevreleri ve ayak kalınlıkları değerlendirilmiş olup, istatistiksel olarak bu ölçümler arasında anlamlı fark olması, lenfödem başarılı olarak oluşturulduğunu göstermektedir.

Drenaj sistemlerinin uygulandığı EFT ve ELR gruplarının sol bacaklarına ait ölçümlerin aynı grupların sağ ekstremiteye ait ölçümlerle karşılaştırıldığında aralarında anlamlı istatistiksel farkın saptanmamış olması bu gruplarda lenfödem oluşumunun gerçekleşmediğini göstermektedir.

Sekizinci haftada yapılan bilgisayarlı tomografi aracılı hacimsel değerlendirme sonuçları da yukarıda bahsedilen ölçüm sonuçlarını destekleyici nitelikte saptanmıştır.

Yine EFT ve ELR grubun sol ekstremitelerine ait ölçümleriyle, diğer grupların sol ekstremitelerine ait ölçümlerle arasında anlamlı istatistiksel farkın görülmüş olması, erken yerleştirilen drenaj sistemlerin, ekstremitede lenfödem oluşumunu azalttığı veya önlediği kanısını desteklemektedir.

Bunun yanında EFT ve ELR gruplarının sol ekstremiteye ait ölçümleri kendi aralarında değerlendirildiğinde de anlamlı fark görülmemiş olması yöntemlerin birbirlerine herhangi bir üstünlükleri olmadığını göstermektedir.

Sekizinci haftanın sonunda GFT ve GLR gruplarına drenaj sistemlerinin yerleştirilmesinin ardından son 4 haftaya ait ölçümlerin değerlendirilmesini ardından, ilk 8 haftada aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmeyen sham, GFT ve GLR gruplarının sol ekstremitelik ölçümleri arasında, 9-12. haftalarda anlamlı fark oluştu. Yine GFT ve GLR gruplarının sağ ve sol ekstremitelik ölçümleri arasında ilk 8 haftada anlamlı fark saptanırken, 9-12. haftalara ait ölçümlerde drenaj sistemi uygulanan bu gruplarda sağ ve sol ekstremitelik ölçümleri arasında anlamlı fark izlenmedi.

Bu sonuçlar ise lenfödem oluşması ardından uygulanan drenaj sistemlerinin bacak çevresi ve dorsum kalınlığında azalmayı sağladığını göstermektedir.

Sham grubunun sağ ve sol ekstremitelik ölçümleri arasındaki anlamlı istatistiksel fark 12 haftanın sonunda da devam etmektedir. Bu da oluşturulan modelin sonucunda oluşan lenfödem deney süresi boyunca devamlılık gösterdiğini ifade etmektedir.

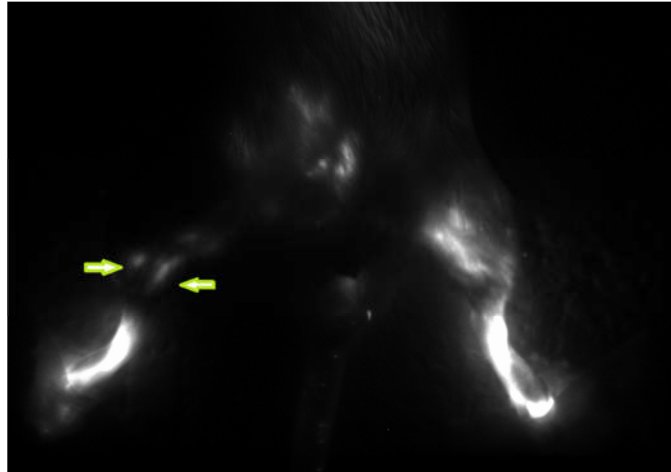
Sham ve erken gruplara ait 12 haftanın tamamı boyunca yapılan ölçümler değerlendirildiğinde, sham grubunun sol ekstremitesi ve erken grupları sol ekstremiteleri arasındaki anlamlı fark korunmuş olup. Drenaj sistemlerinin ekstremitedeki lenfödem üzerine etkisinin 12 hafta boyunca devam ettiği şeklinde değerlendirilebilir.

Drenaj sistemlerinin erken ve geç uygulanmasının karşılaştırmak amacıyla 12 haftalık bacak çevresi ve ayak kalınlık ölçümleri karşılaştırılmıştır.

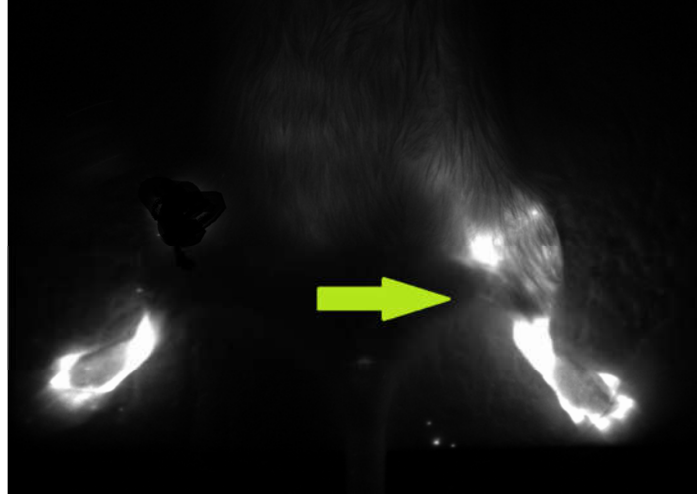
Bacak çevresine ait ölçümlerin karşılaştırılmasında sonuçlar erken gruplar lehine görülmektedir. Ayak kalınlıklarına ait ölçümlerle ise EFT gruplarıyla geç gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir. Ancak ELR grubu ayak kalınlık ölçümlerinde yine GFT ve GLR gruplarına üstünlük sağlamıştır.

Bu sonuçlar ışığında drenaj sistemlerinin lenfödem oluşmadan önce uygulanmasının daha etkili olduğu, ancak lenfödem oluşumundan sonra uygulandığında da etki gösterdiği sonucuna ulaşılabilir.

Yaptığımız SPY fluoresan görüntülemelerde yapılan ölçümlerde, kontrol ekstremitelerde belirlenen zamanlarda ölçülen indosiyanin yeşili ilerlemesinin intakt lenfatik akımın benzer hızlarda olması nedeniyle, benzer olarak değerlendirildi. Lenfatik diseksiyon yapılan ekstremitede ise ilk ölçümden itibaren cilt altından hızlı difüzyon ve ilerleme izlenmiş olup, fluoresan boyanma paterninin de karşı ekstremiteden farklı olduğu dikkat çekmektedir.

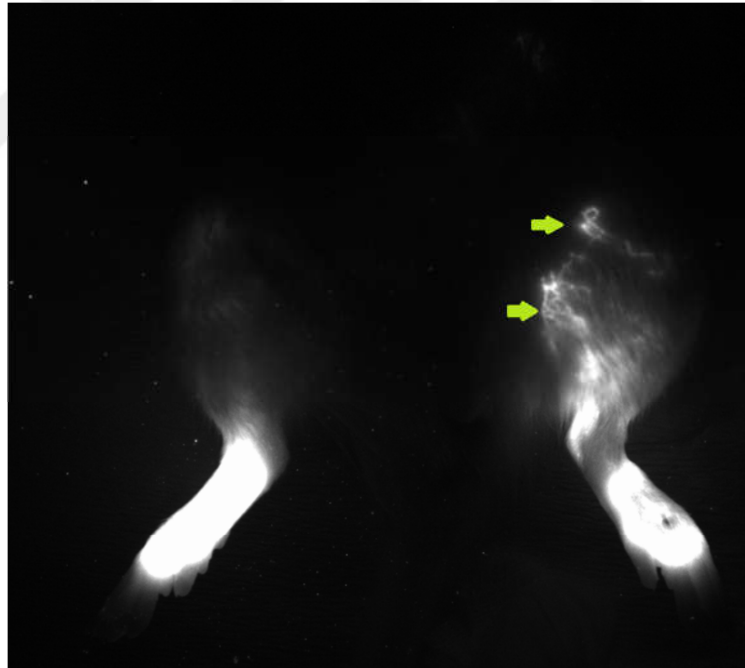


Resim 49: Kontrol ekstremitede normal lenfatik kanalların izlenmesi



Resim 50: Lenfödem modelinin uygulandığı ekstremitede görünen sisli boyanma zemininde punktat boyanma paterni

Lenfatik diseksiyon ve radyoterapi uygulanan ekstremitelerde rezidü distorsiyona uğramış lenfatik yapılar gözlemlenmiştir.



Resim 51: Lenfödem modelinin oluşturulduğu ekstremitede yaygın ciltaltı indosiyanın yeşili paterni ve distorte lenfatik yapılar

Fluoresan görüntülemelerimize ait görüntülemeler literatürdeki sonuçlarla benzer özellikte olup, lenfatik normal lenfatik akımın, müdahale edilen ekstremitelerinde izlenmediğini göstermektedir.

Ekstremitelerde oluşan lenfödeme yönelik fizyolojik ve eksizyonel prosedürler dışında cerrahi olarak uygulanması denenilen tedaviler arasında literatürde bazı çalışmalar mevcuttur.

Olszewski ve arkadaşları tarafından insanlar üzerinde yapılan çalışmada fizyoterapi ve masaj gibi tedavilerden cevap alınamayan, alt ekstremitelerde dirençli lenfödemi bulunan hastaların alt ekstremitelerine fenestralı silikon tüpler yerleştirilmiştir. Tüplerin proksimal uçları hipogastrik bölgede cilt altına yerleştirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda silikon tüplere karşı inflamatuvar reaksiyon gözlemediği, lümenlerde ve tüplerin çevresinde herhangi bir hücrel birikim gözlenmediği ve lümenlerinin açık olduğu ifade edilmiştir. Bu çalışmada ekstremitenin belli bölgelerinde çapta azalma gözlenmiştir. Tüplerin proksimal uçlarının hipogastrium ve lumbal bölgede cilt altında bulunması nedeniyle çalışmada buradaki dokuların absorpsiyon kapasitesinin yeterliliği tartışılmıştır.¹¹⁷ Bu çalışma doğrultusunda tarafımızca da silikon malzeme kullanılmıştır. Drenaj sistemlerinin proksimal ucu ise periton içine yerleştirilmiştir. Olszewski ve arkadaşlarının çalışmasında da belirtildiği üzere tüpün proksimaldeki ucunun bulunduğu dokunun absorbe etme kapasitesi tartışmalıdır. Bu gibi kaygılar çalışmamızda tüpün proksimalinin, emici bir yüzey olan peritona yönlendirilmesi doğrultusunda şekillenmiştir.

Valentina Triacca ve arkadaşlarının 2018 tarihli sıçan arka bacağındaki lenfödemin negatif basınç etkisiyle drenajını konu alan çalışma temel olarak çalışmamızın modelini örnek aldığı ve lenfödemin drenajı açısından benzer amaçlara sahip olan bir çalışma olup bizim çalışmamızda bu çalışmadaki drenaj yönteminin kısıtlayıcı yönleri aşmaya çalışılmıştır. Bu çalışma yönteminde negatif basınç oluşturan bir ilaç pompasının distal ucu deneyimizdekine benzer şekilde ekstremiteye yerleştirilmiştir. Pompa ise hayvanların sırt derisi altına yerleştirilmiştir. Bu deneyin süresince boruların kink yapması ve 3 hafta gibi kısa bir sürede pompanın pilinin bitmesi gibi sorunlar izlenmiştir. Bizim çalışmamızda ekstremita içerisine yerleştirdiğimiz drenaj sistemlerinin proksimalini periton içerisine yerleştirerek sıvı absorpsiyonunun sağlanması hedeflenmiştir. Yine sistemin ek bir enerji kaynağı gerektirmemesi pil ömrü veya eksternal pil teknolojisine bağımlılık gibi endişeleri ortadan kaldırmaktadır.

Çalışmamızda EFT ve ELR gruplarında, diseksiyon ve radyoterapi sonrası dönemde kontrol ekstremiteleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark görülmemiş olup, bu sonuçlar lenfödem oluşumunun izlenmediği yönünde değerlendirilmiştir. GFT ve GLR

gruplarında ise kontrol ve müdahale ekstremiteleri arasında ilk 8 haftada oluşan anlamlı fark drenaj sistemlerinin yerleştirilmesini izleyen 4 haftada kaybolmuştur. Bu veriler ışığında, lenfödeme yönelik yapılan deneysel girişimler ile lenfödemin, diseksiyonla eşzamanlı gerçekleştirilen girişimlerle, engellenebileceği kanaatini oluşturmaktadır. Buna ek olarak, lenfödemin oluşmasının ardından yapılan girişimler ile de lenfödemin azaltılabildiği gözlemlenmiştir. Eşzamanlı kullanılan iki farklı yöntem arasında etkinlik açısından belirgin fark saptanmazken, erken müdahale edilen gruplardan özellikle ELR grubunun geç gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı üstünlüğü saptanmıştır. Farklı zamanlarda müdahale edilen gruplar arasındaki bu sonuçların nedeninin diseksiyon ve radyoterapi sonrasında, erken dönemlerden itibaren oluşan interstisyel sıvı birikiminin azaltılarak dokularda lenfödeme bağlı patolojik değişikliklerin azaltılması ya da engellenmesi olduğu düşünülmektedir.

6. SONUÇ

Ekstremitede lenfödem modeli oluşturulması, uzun çalışmalar sonunda bulunmuş yöntemleri olan ve hala mortalite ve morbidite sonuçları nedeniyle standardize edilememiş bir konudur. Çalışmamızdaki deney modelinin oluşturulması, önceki çalışmaların analiz edilerek en güvenli ve en etkili yöntemin seçilmesini gerektirmiştir. Yine çalışmamızda lenfödem oluşumuna dair düşük mortalite ve morbidite ile pozitif sonuçların alınması hem literatürdeki modellerin yinelenebilirliği konusunda katkı sağlayabilecek hem de sonraki çalışmalarda yol gösterici olabilecektir.

Literatürde karşılaştığımız sınırlı sayıdaki, lenfödem drenaj bazlı tedavi yöntemlerinin etkisinin gözlenmesinin yanı sıra, diğer çalışmaların kısıtlı yönlerini geliştirmeyi hedeflediğimiz bu çalışmada, diğer çalışmalardan farklı olarak lenfödem oluşmadan önce drenaj sistemlerini yerleştirerek lenfödem oluşmadan önlenmesine çalışılmıştır. Lenfödem primer nedeni olan interstisyel sıvı birikiminin azaltmayı hedefleyerek, lenfödem klinik bulgularının oluşmadan giderilebilmesi amacıyla lenf nodu diseksiyonu sırasında drenaj sistemleri uygulanmıştır.

Yine lenfödem oluşumunu takiben uyguladığımız drenaj sistemleri ile de mevcut lenfödem azaltılabildiğinin mümkün olup olmadığı incelenmiştir.

Uyguladığımız drenaj sistemlerinin diseksiyonla eşzamanlı uygulanarak lenfödem oluşumunu engelleyebildiği ya da azaltabildiği saptanmıştır. Benzer şekilde, lenfödem oluşumunun ardından, lenfödemli ekstremiteye bu sistemlerin uygulanmasının uygulanan ekstremitenin yapılan ölçümlerinde belirgin gerileme sağladığı gösterilmiştir.

Vardığımız sonuçlar lenfödem hem oluşmadan önce hem de oluştuktan sonra drenaj sistemleri ile azaltılabildiği kanısını oluşturmaktadır. Daha geniş kapsamlı ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmakla beraber, bu çalışma özellikle lenfödem oluşabilme riski yüksek olan hastalara cerrahi diseksiyonlar sırasında müdahale edilerek lenfödem oluşumunun engellenmesine veya erken dönemde saptanmış olan lenfödem giderilmesi veya azaltılmasına yardımcı olabilmesine yol gösterici olabilir.

Deney süresi kısıtlı olduğundan ve mortalitenin süre geçtikçe artması nedeniyle denekleri uzun süre gözlemleyememekle beraber, proliferasyon ve fibrozisin daha yoğun olarak izlendiği hastalarda bu yöntemin etkisi yeniden araştırılabilir. Yumuşak doku birikimi ardından etkisi az olarak öngörülebilecek olan bu yöntemin diğer cerrahi

tedavilerle ve konservatif tedavilerle kombine olarak uygulanabileceği görüşündeyiz. şüphesiz ki bunun gösterilebilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Lenfödem tedavisine farklı güncel tedavilerden farklı bir yaklaşımı araştırdığımız bu çalışmanın lenfödem tedavisi yolunda yeni çalışmalara yol gösterici bir basamak olmasını umut etmekteyiz.



KAYNAKLAR

1. Kubik S, Kretz O. Földi's Textbook of Lymphology for Physicians and Lymphedema Therapists. 2nd edition. Munich, Mosby-Elsevier. 2006;1-149.
2. Gashev AA, Zawieja DC Physiology of human lymphatic contractility: A historical perspective. *Lymphology* 2005, 34:124–134
3. Rubenstein DA, Yin W, Mary D. Fame, Biofluid Mechanics. Elsevier. 2012;249-61.
4. Moore JE, Bertram CD. Lymphatic System Flows, *Annual Review of Fluid Mechanics*. 2018. 50:459–82.
5. Hsu MC, Itkin M. Lymphatic Anatomy. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2016;19(4):247-54.
6. <https://legacy.owensboro.kctcs.edu/gcaplan/anat2/notes/APIINotes7%20Lymphatic%20Anatomy.htm> internet adresinden 16.01.2020 tarihinde elde edilmiştir.
7. <https://www.eurocytology.eu/en/course/334>, adlı internet adresinden 16.01.2020 tarihinde elde edilmiştir.
8. Pansky, B. Review of Medical Embryology. New York: Macmillan, 1982; 128
9. Szuba A, Coke JP, Yousuf S, Rockson SG. Decongestive Lymphatic Therapy for Patients with Cancer-related or Primary Lymphedema Therapists. 2nd edition. Munich: Mosby-Elsevier; 2006:223-317.
10. Bakar Y. Mastektomi sonrası gelişen lenfödemde fizyoterapinin etkinliği (Ankara, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi,.2005.); 23-27
11. <https://www.healthline.com/health/pitting-edema>, adlı internet adresinden 16.01.2019 tarihinde elde edilmiştir.
12. Ramos SM, O'Donnell LS, Knight G. Edema Volume, Not Timing, Is the Key to Success in Lymphedema Treatment. *Am J Surg*. 1999; 178:311-5.
13. Kinmoth JB, Taylor GW, Tracy GD, Marsh JD. Primary lymphoedema, Clinical and lymphangiographic studies of a series of 107 patients in which lower limbs were affected. *British Journal of Surgery*. 1957;45(189): 1-10. In: Szuba A, Rockson SG. Lymphedema: Classification, Diagnosis and Therapy. *Vascular Medicine*. 1998; 3:145-56.
14. Nonne MH. Elephantiasis congenita. *Dtsch Med Wochenschr* 1890; 16: 1124.
15. Milroy WF. undescribed variety of hereditary oedema. *NY Med J* 1892; 56: 505–08.
16. Milroy WF. Chronic hereditary edema: Milroy's disease. *JAMA* 1928; 91: 1172–74.

17. Mucke J, Hoepffner W, Scheerschmidt G, Gornig H, Beyreiss K. Early onset lymphoedema, recessive form – a new form of genetic lymphedema syndrome. *Eur J Pediatr* 1986; 145: 195–8.
18. Dahlberg PJ, Borer WZ, Newcomer KL, Yutuc WR. Autosomal or X-linked recessive syndrome of congenital lymphedema, hypoparathyroidism, nephropathy, prolapsing mitral valve and brachytelephalangy. *Am J Med Genet* 1983; 16: 99–104.
19. Wolfe JHN, Knmonth JB. The prognosis of primary lymphedema of the lower limbs. *Arch Surg* 1981; 116: 1157–60.
20. Allen EV. Lymphedema of the extremities. Classification, etiology *Vascular Medicine* 1998; 3: 145–156 and differential diagnosis. A study of three hundred cases. *Arch Intern Med* 1934; 54: 606–24.
21. Smeltzer DM, Stickler GB, Schirger A. Primary lymphedema in children and adolescents: a follow-up study and review. *Pediatrics* 1985; 76(2): 206–18.
22. Toro-Sola MA. Distichiasis-lymphedema syndrome and the Turner phenotype. *Bol Assoc Med PR* 1991; 83(12): 543–44.
23. Hall JG, Gilchrist DM. Turner syndrome and its variants. *Pediatr Clin North Am* 1990; 37(6): 1421–40.
24. Erickson RP, Hudgins L, Stone JF, Schmidt S, Wilke C, Glover TW. A ‘balanced’ Y; 16 translocation associated with Turner-like neonatal lymphedema suggests the location of a potential anti-Turner gene on the Y chromosome. *Cytogenet Cell Genet* 1995; 71(2): 163–7.
25. Cordasco EM, Jr, Beder S, Coltro A, Bavbek S, Gurses H, Mehta AC. Clinical features of the yellow nail syndrome. *Cleve Clin J Med* 1990; 57(5): 472–6.
26. Fields CL, Roy TM, Ossorio MA, Mercer PJ. Yellow nail syndrome: a perspective. *J Ky Med Assoc* 1991; 89(11): 563–6.
27. Govaert P, Leroy JG, Pauwels R et al. Perinatal manifestations of maternal yellow nail syndrome. *Pediatrics* 1992; 89(6): 1016–8.
28. Schirger A, Harrison EG, Janes JM. Idiopathic lymphedema. Review of 131 cases. *JAMA* 1962; 182: 124–32.
29. Irrthum A, Karkkainen MJ, Devriendt K, Alitalo K, Vikkula M. Congenital hereditary lymphedema caused by a mutation that inactivates VEGFR3 tyrosine kinase. *Am J Hum Genet*. 2000; 67:295-301.

30. Mehta SD, Robinson RJ, Bern SA. Pedal manifestations of Milroy's disease. *J Am Ped Med Assoc.* 1996;86;400-2.
31. Camitta BM. Lymphatic system. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson textbook of pediatrics*, 17th edition Philadelphia; WB Saunders, 2004; 1677-88.
32. Leung AK. Dominantly inherited syndrome of microcephaly and congenital lymphedema. *Clin Genet.* 1985 Jun;27(6):611-2.
33. Thielitz A, Bellutti M, Bonnekoh B, Franke I, Wiede A, Lotzing M, et al. Progressive lymphedema associated with increased activity of dermal fibroblasts in monoclonal gammopathy of undetermined significance: is there a casual relationship? *Lymphology*, 2012;45:124-9.
34. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39309> internet adresinden 16.01.2020 tarihinde elde edilmiştir.
35. Smith RD, Spittell JA, Schirger A. Secondary lymphedema of the leg: its characteristics and diagnostic implications. *JAMA* 1963; 185(2): 116–18.
36. Kocak Z, Overgaard J. Risk factors of arm lymphedema in breast cancer patients. *Acta. Oncol.* 2000;39:389-92.
37. Mendoza N, Li A, Gill A, Tying S. Filariasis: diagnosis and treatment. *Dermatol Ther.* 2009; 22:475–90.
38. Moffatt CJ. Lymphoedema: an underestimated health problem. *QJM.* 2003; 96:731–8.
39. Rockson SG. Estimating the population burden of lymphedema. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1131:147–54.
40. Schook CC, Mulliken JB, Fishman SJ, Grant F, Zurakowski D, Greene AK. Primary lymphedema: clinical features and management in 138 pediatric patients. *Plast Reconstr Surg.* 2011; 127:2419–31.
41. Cormier JN, Askew RL, Mungovan KS, Xing Y, Ross MI, Armer JM. Lymphedema beyond breast cancer: a systematic review and meta-analysis of cancer related secondary lymphedema. *Cancer.* 2010; 116:5138–49.
42. Gärtner R, Mejdahl MK, Andersen KG, Ewertz M, Kroman N. Development in self-reported arm-lymphedema in Danish women treated for early-stage breast cancer in 2005 and 2006 - a nationwide follow-up study. *Breast.* 2014; 23:445.

43. Petrek JA, Senie RT, Peters M, Rosen PP. Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. *Cancer*. 2001; 92:1368–77.
44. Dayangac M, Makay O, Yeniay L, Aynaci M, Kapkac M, Yilmaz R. Precipitating factors for lymphedema following surgical treatment of breast cancer: implications for patients undergoing axillary lymph node dissection. *Breast J*. 2009; 15:210–1.
45. Yen TW, Fan X, Sparapani R, Laud PW, Walker AP, Nattinger AB. A contemporary, population-based study of lymphedema risk factors in older women with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16:979–88.
46. Hayes SB. Does axillary boost increase lymphedema compared with supraclavicular radiation alone after breast conservation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 72:1449–55.
47. Helyer LK, Varnic M, Le LW, Leong W, McCready D. Obesity is a risk factor for developing postoperative lymphedema in breast cancer patients. *Breast J*. 2010; 16:48–54.
48. Greene A., Slavin S., Brorson H. Lymphedema; Presentation, Diagnosis and Treatment, New York. Springer Publishers, 2015, 33-44
49. Brorson H, Ohlin K, Olsson G, Karlsson MK. Breast cancer-related chronic arm lymphedema is associated with excess adipose and muscle tissue. *Lymphat Res Biol*. 2009; 7:3–10.
50. Cordero FI, Langa MJ, Cordero AF, Jimeno JM. Predictive factors of response to decongestive therapy in patients with breast cancer related lymphedema. *Annals of Surgical Oncology*. 2010; 17(3): 744-51.
51. <https://ceufast.com/course/wound-series-part-4-lymphedema-and-chronic-wounds>, adlı internet adresinden 16.01.2020 tarihinde elde edilmiştir.
52. Piller NB, Clodius L. The use of a tissue tonometer as a diagnostic aid in extremity lymphedema: a determination of its conservative treatment with benzopyrones. *Lymphology*. 1976; 9:127-32.
53. Grabb and Smith's Plastic Surgery, 7th edition. In: Thorne CH, editor, Wolters Kluwer Health, 2013. Lymphedema: Diagnosis and treatment, Chapter 97 p. 980-8.
54. Partsch H. Assessment of abnormal lymph drainage for the diagnosis of lymphedema by isotopic lymphangiography and by indirect lymphography. *Clin Dermatol* 1995; 13: 445–50.

55. Robert E Henkin. Nuclear Medicine St. Louis Mosby Elsevier ,1996;1505.
56. Cambria RA, Gloviczki P, Naessens JM, Wahner HW. Noninvasive evaluation of the lymphatic system with lymphoscintigraphy: a prospective, semiquantitative analysis in 386 extremities. *J Vasc Surg* 1993; 18(5): 773–82.
57. Ter SE, Alavi A, Kim CK, Merli G. Lymphoscintigraphy. A reliable test for the diagnosis of lymphedema. *Clin Nucl Med* 1993; 18(8): 646–54.
58. Case TC, Witte CL, Witte MH, Unger EC, Williams WH. Magnetic resonance imaging in human lymphedema: comparison with lymphangioscintigraphy. *Magn Reson Imaging* 1992; 10(4): 549–58.
59. Collins CD, Mortimer PS, D’Ettorre H, A’Hern RP, Moskovic EC. Computed tomography in the assessment of response to limb compression in unilateral lymphoedema. *Clin Radiol* 1995; 50(8): 541–4.
60. Duewell S, Hagspiel KD, Zuber J, von Schulthess GK, Bollinger A, Fuchs WA. Swollen lower extremity: role of MR imaging. *Radiology* 1992; 184(1): 227–31.
61. Haaverstad R, Nilsen G, Myhre HO, Saether OD, Rinck PA. The use of MRI in the investigation of leg oedema. *Eur J Vasc Surg* 1992; 6(2): 124–9.
62. Haaverstad R, Nilsen G, Rinck PA, Myhre HO. The use of MRI in the diagnosis of chronic lymphedema of the lower extremity. *Int Angiol* 1994; 13(2): 115–8.
63. Werner GT, Rodiek SO. Value of nuclear magnetic resonance tomography in leg edema of unknown origin. Preliminary report. *Z Lymphol* 1993; 17(1): 2–5.
64. Kayiran O, De La Cruz C, Tane K, Soran A. Lymphedema: From diagnosis to treatment. *Turk J Surg* 2017; 33(2): 51-7.
65. Mayrovitz HN. The standard of care for lymphedema: current concepts and physiological considerations. *Lymphat Res Biol* 2009; 7: 101-8.
66. Williams AF, Vadgama A, Franks PJ, Mortimer PS. A randomized controlled crossover study of manual lymphatic drainage therapy in women with breast cancer-related lymphoedema. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2002; 11: 254-61.
67. Foldi E, Foldi M, Weissleder H. Conservative treatment of lymphedema of the limbs. *Angiology* 1985; 36(3): 171–80.
68. Boris M, Weindorf S, Lasinski B, Boris G. Lymphedema reduction by noninvasive complex lymphedema therapy. *Oncology* 1994; 8(9): 95–106.

69. Leduc O, Leduc A, Bourgeois P, Belgrado JP. The physical treatment of upper limb edema. *Cancer*.1998;83:2835-9.
70. <https://accessphysiotherapy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=465§ionid=40195363> adlı internet adresinden 16.01.2020 tarihinde elde edilmiştir.
71. Casley-Smith JR, Morgan RG, Piller NB. Treatment of lymphedema of the arms and legs with 5,6-benzo-[alpha]-pyrone. *N Engl J Med* 1993; 329(16): 1158–63.
72. Casley-Smith JR, Wang CT, Casley-Smith JR, Zi-hai C. Treatment of filarial lymphoedema and elephantiasis with 5,6-benzo-alpha-pyrone (coumarin). *BMJ* 1993; 307(6911): 1037–41.
73. Casley-Smith JR, Jamal S, Casley-Smith J. Reduction of filaritic lymphoedema and elephantiasis by 5,6 benzo-alpha-pyrone (coumarin), and the effects of diethylcarbamazine (DEC). *Ann Trop Med Parasitol* 1993; 87(3): 247–58.
74. Knight KR, Hurley JV, Hickey MJ, Lepore DA, O'Brien BM. Combined coumarin and omental transfer treatments for canine proximal obstructive lymphoedema. *Int J Exp Pathol* 1991; 72(5): 533–42.
75. <https://www.broadcastmed.com/cancer/5253/videos/current-techniques-and-approaches-to-lymphedema-surgery> adlı internet adresinden 16.01.2020 tarihinde elde edilmiştir.
76. [http:// www.elsevierimages.com](http://www.elsevierimages.com) adlı internet adresinden 16.01.2020 tarihinde elde edilmiştir.
77. Chang DW. Lymphaticovenular bypass for lymphedema management in breast cancer patients: a prospective study. *Plast Reconstr Surg*. 2010; 126: 752-8.
78. Koshima I, Inagawa K, Urushibara K, Moriguchi T. Supermicrosurgical lymphaticovenular anastomosis for the treatment of lymphedema in the upper extremities. *J Reconstr Microsurg* 2000; 16: 437-42.
79. Ozturk CN, Ozturk C, Glasgow M, Platek M, Ashary Z, Kuhn J, et al. Free vascularized lymph node transfer for treatment of lymphedema: a systematic evidence based review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2016; 69:1234-47.
80. Becker C, Vasile JV, Levine JL, et al. Microlymphatic surgery for the treatment of iatrogenic lymphedema. *Clin Plast Surg* 2012;39 :385-98.
81. Lahtenvuo M, Honkonen K, Tervala T, et al. Growth factor therapy and autologous lymph node transfer in lymphedema. *Circulation* 2011; 123:613-20.

82. Honkonen KM, Visuri MT, Tervala TV, et al. Lymph node transfer and perinodal lymphatic growth factor treatment for lymphedema. *Ann Surg* 2013; 257:961-7.
83. Ito R, Suami H. Overview of lymph node transfer for lymphedema treatment. *Plast Reconstr Surg* 2014;134: 548-56.
84. Lin CH, Ali R, Chen SC, et al. Vascularized groin lymph node transfer using the wrist as a recipient site for management of postmastectomy upper extremity lymphedema. *Plast Reconstr Surg* 2009; 123:1265-75.
85. Cheng MH, Huang JJ, Nguyen DH, et al. A novel approach to the treatment of lower extremity lymphedema by transferring a vascularized submental lymph node flap to the ankle. *Gynecol Oncol* 2012; 126:93-8.
86. Slavin SA, Upton J, Kaplan WD, van den Abbeele AD. An investigation of lymphatic function following free-tissue transfer. *Plast Reconstr Surg* 1997; 99:730-41.
87. Khazanchi R, Rakshit K, Bal C, Guleria S, Sinha S, Srivastava A. Evaluation of lymphatic drainage in free flaps by lymphoscintigraphy: a preliminary study. *Br J Plast Surg* 1996;49: 123-8.
88. Clodius L, Smith P, Bruna J, Serafin D. The lymphatics of the groin flap. *Ann Plast Surg* 1982; 9:447-58.
89. Raju A, Chang DW. Vascularized lymph node transfer for treatment of lymphedema: a comprehensive literature review. *Ann Surg* 2015; 261:1013-23.
90. Althubaiti GA, Crosby MA, Chang DW. Vascularized supraclavicular lymph node transfer for lower extremity lymphedema treatment. *Plast Reconstr Surg* 2013; 131:133-5.
91. <http://www.lymphedema.org.uk/lymph-node-transfer/> internet adresinden 16.01.2020 tarihinde elde edilmiştir
92. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, Sampson MR, Brockway JP, Hurley KE, et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: patient perceptions and precautionary behaviors. *J Clin Oncol*. 2008;26(32):5220–6.
93. Hinrichs CS, Watroba NL, Rezaishiraz H, Giese W, Hurd T, Fassl KA, et al. Lymphedema secondary to postmastectomy radiation: incidence and risk factors. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(6):573–80.

94. Avraham T, Yan A, Zampell JC, Daluvoy SV, Haimovitz-Friedman A, Cordeiro AP, et al. Radiation therapy causes loss of dermal lymphatic vessels and interferes with lymphatic function by TGF-beta1-mediated tissue fibrosis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2010;299(3): 589–605.
95. Jackowski S, Janusch M, Fiedler E, Marsch WC, Ulbrich EJ, Gaisbauer G, et al. Radiogenic lymphangiogenesis in the skin. *Am J Pathol.* 2007;171(1):338–48.
96. Klimberg VS. A new concept toward the prevention of lymphedema: axillary reverse mapping. *J Surg Oncol* 2008; 97:563–4.
97. Boccardo F, Casabona F, De Cian F, et al. Lymphedema microsurgical preventive healing approach: a new technique for primary prevention of arm lymphedema after mastectomy. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:703–8.
98. Boneti C, Badgwell B, Robertson Y, Korourian S, Adkins L, Klimberg V. Axillary reverse mapping (ARM): initial results of phase II trial in preventing lymphedema after lymphadenectomy. *Minerva Ginecol* 2012; 64:421–30.
99. Connor C, McGinness M, Mammen J, et al. Axillary reverse mapping: a prospective study in women with clinically node negative and node positive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20:3303–7.
100. Rubio IT, Cebrecos I, Peg V, et al. Extensive nodal involvement increases the positivity of blue nodes in the axillary reverse mapping procedure in patients with breast cancer. *J Surg Oncol* 2012; 106:89–93.
101. Schunemann E Jr, Doria MT, Silvestre JB, Gasperin P Jr, Cavalcanti TC, Budel VM. Prospective study evaluating oncological safety of axillary reverse mapping. *Ann Surg Oncol* 2014; 21:2197–202.
102. Meyer, A.W. An experimental study on the recurrence of lymphatic glands and the regeneration of lymphatic vessels in the dog. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 17: 185, 1906
103. Reichert FL. The Regeneration of the Lymphatics. *Arch Surg.* 1926;13(6):871–881.
104. Drinker CK, Field MJ, Homans J. The experimental production of edema and elephantiasis as a result of lymphatic obstruction. *Am J Physiol.* 1934; 108:509-520.
105. Kanter MA, Slavin SA, Kaplan W. An experimental model for chronic lymphedema. *Plast Reconstr Surg.* 1990;85(4):573-80.

106. Frueh FS, Gousopoulos E, Rezaeian F, Menger MD, Lindenblatt N, Giovanoli P. Animal models in surgical lymphedema research--a systematic review. *J Surg Res.* 2016;200(1):208-20.
107. Lee-Donaldson L, Witte MH, Bernas M, Witte CL, Way D and Stea B. Refinement of a rodent model of peripheral lymphedema. *Lymphology* 1999; 32: 111-7.
108. Yang CY, Nguyen DH, Wu CW, et al. Developing a Lower Limb Lymphedema Animal Model with Combined Lymphadenectomy and Low-dose Radiation. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2014; 2:121.
109. Park HS, Jung IM, Choi GH, Hahn S, Yoo YS, Lee T. Modification of a rodent hindlimb model of secondary lymphedema: surgical radicality versus radiotherapeutic ablation. *Biomed Res Int.* 2013;2013
110. Jørgensen MG, Toyserkani NM, Hansen CR, et al. Quantification of Chronic Lymphedema in a Revised Mouse Model. *Ann Plast Surg.* 2018;81(5):594-603.
111. Tingting, Dai & Cui, Chunxiao & Cao, Wei-gang & Jiang, Zhaohua & Li, Shengli. A refined mouse hind limb model of secondary lymphedema. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2016(9). 7565-72.
112. Triacca V, Pisano M, Lessert C, et al. Experimental Drainage Device to Reduce Lymphoedema in a Rat Model. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;57(6):859-67.
113. Wang GY, Zhong SZ. A model of experimental lymphedema in rats' limbs. *Microsurgery.* 1985;6(4):204-10.
114. Ogata F, Azuma R, Kikuchi M, Koshima I, Morimoto Y. Novel lymphography using indocyanine green dye for near-infrared fluorescence labeling. *Ann Plast Surg.* 2007;58(6):652-5.
115. Oashi K, Furukawa H, Oyama A, et al. A new model of acquired lymphedema in the mouse hind limb: a preliminary report. *Ann Plast Surg.* 2012;69(5):565-8.
116. Mendez U, Stroup EM, Lynch LL, Waller AB, Goldman J. A chronic and latent lymphatic insufficiency follows recovery from acute lymphedema in the rat foreleg. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012;303(9):1107-13.
117. W.L. Olszewski, M. Zaleska A novel method of edema fluid drainage in obstructive lymphedema of limbs by implantation of hydrophobic silicone tubes *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 2015(3), 401-8.