T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

KALSİYUM DOBESİLATIN TEK BAŞINA VEYA VASKÜLARİZE LENF NODU TRANSFERİ İLE BİRLİKTE KULLANIMININ LENFÖDEM TEDAVİSİNDEKİ ETKİNLİĞİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. AHSEN ÖNCÜ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İBRAHİM SEYHAN ÇENETOĞLU

ANKARA

ŞUBAT 2022

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

KALSİYUM DOBESİLATIN TEK BAŞINA VEYA VASKÜLARİZE LENF NODU TRANSFERİ İLE BİRLİKTE KULLANIMININ LENFÖDEM TEDAVİSİNDEKİ ETKİNLİĞİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. AHSEN ÖNCÜ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İBRAHİM SEYHAN ÇENETOĞLU

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
TTU-2021-7285 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA

ŞUBAT 2022

KABUL VE ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Ahsen ÖNCÜ
Baba Adı	
Doğum Yeri / Tarihi	
Diploma Tarihi / Diploma No	
Mezun Olduğu Fakülte	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı / Bilim Dalı	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	**Yıl:** 5 **Ay:** 8
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Kalsiyum Dobesilatın Tek Başına veya Vaskülarize Lenf Nodu Transferi ile Birlikte Kullanımının Lenfödem Tedavisindeki Etkinliği

JÜRİ KARARI: Anabilim Dalı Arş. Gör. Dr. Ahsen ÖNCÜ'nün tez savunma sınavı 04.02.2022 tarihinde yapılmış ve başarılı bulunmuştur. Uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY i
İÇİNDEKİLER ii
SİMGELER VE KISALTMALAR iv
ŞEKİLLER LİSTESİ v
TABLOLAR LİSTESİ vii
GRAFİKLER LİSTESİ viii
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Lenfatik Sistem 3
2.1.1. Lenfatik sistem tarihçesi ve anatomisi 3
2.1.2. Lenfatik sistem fizyolojisi 6
2.2. Lenfödem 8
2.2.1. Lenfödem tanımı ve patofizyolojisi 8
2.2.2. Lenfödem etyolojisi ve insidansı 10
2.2.3. Lenfödem kliniği ve evrelemesi 12
2.2.4. Lenfödem tanı yöntemleri 14
2.2.5. Lenfödem tedavi yöntemleri 18
2.3. Kalsiyum Dobesilat 26
2.3.1. Kalsiyum dobesilatın yapısı ve etkileri 26
2.3.2. Kalsiyum dobesilatın lenfatik sistem üzerine etkileri 28
3. GEREÇ VE YÖNTEM 30
3.1. Gruplar ve Açıklamaları 30
3.2. Lenfödem Modeli Oluşturulması 31
3.2.1. Cerrahi prosedür 31
3.2.2. Radyoterapi uygulanması 36
3.3. Lenfödem Modelinde Medikal veya Cerrahi Tedavi Yapılması 37
3.3.1. Kalsiyum dobesilat uygulanması 37
3.3.2. Vaskülarize lenf nodu transferi cerrahi prosedürü 38
3.4. Ayak Bileği Çevresi Ölçümü ve Lenfosintigrafik Değerlendirme 40
3.5. Histolojik ve İmmünhistokimyasal Değerlendirme 42
3.6. İstatistiksel Analiz 44
4. BULGULAR 46
4.1. Ayak Bileği Çevresi Ölçüm Bulguları 46
4.1.1. Grupların kendi içinde değerlendirilmesi 47
4.1.2. Grupların birbirleriyle karşılaştırılması 48
4.2. Lenfosintigrafi Değerlendirme Bulguları 49
4.2.1. Grupların kendi içinde değerlendirilmesi 52

4.2.2. Grupların birbirleriyle karşılaştırılması 59
4.3. Histolojik ve İmmünhistokimyasal Bulgular 61
4.3.1. Subkutanöz yağ doku kalınlaşması 61
4.3.2. Subkutanöz fibrozis 63
4.3.3. Subkutanöz inflamasyon 64
4.3.4. Lenfatik damarlardaki yapısal değişiklikler 66
5. TARTIŞMA 68
6. SONUÇ 72
7. ÖZET 73
8. SUMMARY 75
9. KAYNAKLAR 77
10. ÖZGEÇMİŞ 85

SİMGELER VE KISALTMALAR

°C:	Derece santigrat
Ci:	Curie
cm:	Santimetre
dk:	Dakika
dl:	Desilitre
g:	Gram
G:	Gauge
Gy:	Gray
Hg:	Cıva
kg:	Kilogram
mg:	Miligram
ml:	Mililitre
mm:	Milimetre
MV:	Megavolt
µ:	Mikro
sa:	Saat
Tc-99m:	Teknesyum-99m

ABÇ:	Ayak bileği çevresi
ALND:	Aksiller lenf nodu diseksiyonu
BT:	Bilgisayarlı tomografi
CaD:	Kalsiyum dobesilat (Calcium dobesilate)
DB:	Dermal geri kaçış (Dermal backflow)
FOXC2:	Forkhead box C2
LD_{50}:	%50 letal doz
LSG:	Lenfosintigrafi
LVA:	Lenfatikovenöz anastomoz
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
Ort ± ss:	Ortalama ± standart sapma
PBS:	Fosfat tamponlu salin (Phosphate buffered saline)
RT:	Radyoterapi
VEGF-C:	Vascular endothelial growth factor C
VEGFR-3:	Vascular endothelial growth factor receptor 3
VLNT:	Vaskülarize lenf nodu transferi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Lenfatik damarlar 4
Şekil 2: Lenfatik damar valv yapısı 5
Şekil 3: Lenf nodu 6
Şekil 4: Lenfanjiyon ünitesi 8
Şekil 5: Lenfödemde toplayıcı damar sınıflandırması 9
Şekil 6: A. 'Squared-off' görünümü, B. 'Kaposi-Stemmer' işareti 13
Şekil 7: Lenfödem evreleri 14
Şekil 8: Lenfanjiyografide A. Lineer, B. Splash, C. Stardust, D. Diffüz patern 16
Şekil 9: Lenfosintigrafide sağ alt ekstremitede dermal backflow 17
Şekil 10: Lenfatikovenöz anastomoz öncesi lenfatik damar işaretlenmesi ve anastomoz 23
Şekil 11: Vaskülarize lenf nodu transferi etki mekanizmaları 24
Şekil 12: Meme rekonstrüksiyonu ile eş zamanlı vaskülarize lenf nodu transferi 26
Şekil 13: Kalsiyum dobesilatın yapısı 27
Şekil 14: İzosülfan blue enjeksiyonu 33
Şekil 15: Cerrahi alan hazırlığı 33
Şekil 16: İnguinal yağ yastıkçığı 33
Şekil 17: İnguinal yağ yastıkçığı içindeki lenf nodları (yuvarlak) ve inguinal yağ yastıkçığının pedikülü (ok) 34
Şekil 18: Popliteal fossada lenf nodu 34
Şekil 19: Eksizyon materyalindeki inguinal ve popliteal lenf nodları 35
Şekil 20: Cerrahi prosedür sonrası pansuman ve koruyucu file 35
Şekil 21: Radyoterapi planlaması (renkli alanlar; tedavi alanı) 36
Şekil 22: A. Bolus yerleştirilmesi, B. Tedavi alanı 37
Şekil 23: İnguinal yağ yastıkçığı içinde transfer edilen lenf nodları (yuvarlak) ve süperfisyel epigastrik damarlar (ok) 39
Şekil 24: Subkutanöz tünel hazırlanması 39
Şekil 25: İnguinal yağ yastıkçığının subkutanöz tünelden geçirilip alıcı alana tespitlenmesi 39
Şekil 26: Ayak bileği çevresi ölçümü 40
Şekil 27: Lenfosintigrafi analizlerinde enjeksiyon yerinde radyoaktivite sayımı 41
Şekil 28: A. Sağlıklı ayak dorsal yüz, B. Lenfödemli ayak dorsal yüz, C. Sağlıklı ayak volar yüz, D. Lenfödemli ayak volar yüz 46
Şekil 29: A. 35. gün sağlıklı ve lenfödemli ekstremite, B. 63. Gün Grup 1, C. 63. Gün Grup 2, D. 63. Gün Grup 3, E. 63. Gün Grup 4 (sarı oklar; dermal backflow, kırmızı oklar; lenf nodu aktivitesi) 50

Şekil 30: Subkutanöz yağ doku kalınlıkları A. Grup 1, B. Grup 2, C. Grup 3, D. Grup 4 (oklar; yağ doku kalınlığı) 61
Şekil 31: Subkutanöz kollajen lif artışı A. Grup 1, B. Grup 2, C. Grup 3, D. Grup 4 (yuvarlaklar; fibrozisin olduğu alanlar) 63
Şekil 32: Lenfatik damarların etrafındaki kollajen lif artışı..... 64
Şekil 33: Subkutanöz yağ dokudaki inflamatuar hücreler A. Grup 1, B. Grup 2, C. Grup 3, D. Grup 4 (Ɣ işaretli hücreler; CD45+ inflamatuar hücreler) . 65
Şekil 34: Subkutanöz lenfatik damarlar A. Grup 1, B. Grup 2, C. Grup 3, D. Grup 4 (siyah ok; kontrakte tipte, sarı ok; ektazik tipte, kırmızı ok; normal tipte damarlar)..... 67

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Grup açıklamaları..... 31
Tablo 2: Tc-99m nanokolloidin dikey düzeltme katsayıları..... 42
Tablo 3: Ayak bileği çevresi ortalama ve standart sapma değerleri..... 46
Tablo 4: Lenfosintigrafi ortalama ve standart sapma değerleri..... 51
Tablo 5: Subkutanöz yağ doku kalınlığı ortalama ve standart sapma değerleri... 62
Tablo 6: İnflamatuar hücre sayılarının ortalama ve standart sapma değerleri 65

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1: 35. gün sağlıklı ile lenfödemli ekstremite ayak bileği çevresi ölçümlerinin her grubun kendi içinde karşılaştırılması 47
Grafik 2: Lenfödemli ekstremitede 35 ve 63. gün ayak bileği çevresi ölçümlerinin her grubun kendi içinde karşılaştırılması..... 48
Grafik 3: 63. gün lenfödemli ekstremite ayak bileği çevresi ölçümlerinin gruplar arasında karşılaştırılması..... 49
Grafik 4: Grup 1'de 35. gün sağlıklı ile lenfödemli ekstremite lenfosintigrafi sayımlarının karşılaştırılması..... 52
Grafik 5: Grup 2'de 35. gün sağlıklı ile lenfödemli ekstremite lenfosintigrafi sayımlarının karşılaştırılması..... 53
Grafik 6: Grup 3'te 35. gün sağlıklı ile lenfödemli ekstremite lenfosintigrafi sayımlarının karşılaştırılması..... 54
Grafik 7: Grup 4'te 35. gün sağlıklı ile lenfödemli ekstremite lenfosintigrafi sayımlarının karşılaştırılması..... 55
Grafik 8: Grup 1'de lenfödemli ekstremitede 35 ve 63. gün lenfosintigrafi sayımlarının karşılaştırılması..... 56
Grafik 9: Grup 2'de lenfödemli ekstremitede 35 ve 63. gün lenfosintigrafi sayımlarının karşılaştırılması..... 57
Grafik 10: Grup 3'te lenfödemli ekstremitede 35 ve 63. gün lenfosintigrafi sayımlarının karşılaştırılması 58
Grafik 11: Grup 4'te lenfödemli ekstremitede 35 ve 63. gün lenfosintigrafi sayımlarının karşılaştırılması 59
Grafik 12: 63. gün lenfödemli ekstremite lenfosintigrafi sayımlarının gruplar arasında karşılaştırılması 60
Grafik 13: Subkutanöz yağ doku kalınlıklarının gruplar arasında karşılaştırılması 62
Grafik 14: CD45+ hücre sayılarının gruplar arasında karşılaştırılması 66

1. GİRİŞ

Lenfatik dolaşımın herhangi bir aşamasında bozulma sonucu proteinden zengin sıvının interstisyel aralıkta birikmesiyle lenfödem meydana gelir. Lenfödem etyolojisinde birçok neden vardır ancak gelişmiş ülkelerde en sık nedeni onkolojik tedavilerdir. Klinikte en yaygın prezentasyonu da üst ekstremite lenfödemidir. Meme kanseri tedavisinde aksiller lenf nodu eksizyonu ve ardından verilen radyoterapi lenfödem ile sonuçlanır (1).

Lenfödem; yönetimi ve tedavisi zor, kronik, progresif bir hastalıktır. Medikal ve cerrahi tedaviler olmak üzere çeşitli tedavi seçenekleri vardır. Henüz küratif bir tedavisi olmamasına rağmen; mikrocerrahi tekniklerinin gelişmesi ve cerrahi tedaviyle yeni farmakolojik ajanların bir arada kullanılması ile tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir (2). Günümüzde de tatmin edici sonuçlara ulaşmak için araştırmalar devam etmektedir.

Vaskülarize lenf nodu transferi, cerrahi tedavi seçenekleri arasında göreceli olarak daha yeni bir yöntemdir. Bu yöntemin lenfödemli ekstremitede lenfatik fonksiyonu iyileştirdiğini ve klinik semptomları azalttığını gösteren pek çok çalışma mevcuttur (3-6). Bu sonuçlar heyecan verici olsa da lenf nodu transferinden sonra lenfatik damarların reanastomuzunun altında yatan mekanizma net bir şekilde ortaya konulamamıştır (7).

Kalsiyum dobesilat; kimyasal yapısı kalsiyum 2,5-dihidroksibenzenesülfonat olan, anjiyoprotektif ve antioksidan etkili bir ilaçtır. Kan viskozitesini, trombosit aktivitesini, kapiller geçirgenliği azaltarak mikrodolaşım

ve hemoreolojik anormallikleri düzeltir. Arter, ven ve lenfatik damarların tümü üzerinde olumlu etkileri vardır. Vasküler hastalıklarda, özellikle diyabetik retinopati ve kronik venöz yetmezlikte klinik kullanımı oldukça yaygınlaşmıştır (8).

Lenfatik sistem üzerindeki etkileri ise çoğunlukla hayvan modellerinde araştırılmıştır. Deneysel lenfödemi ve intralenfatik basıncı azalttığı, lenfatik akımı ve lenfatik kontraksiyon yoğunluğunu arttırdığı bu çalışmalarda gösterilmiş; lenfagog ilaç olarak isimlendirilmiştir. Bu çalışmaların bazılarında miyokard infarktüsü sonrası kardiyak lenfatikler üzerinde araştırma yapılmıştır (9-12). Geriye kalan, ekstremitede lenfödem modeli olan çalışmalarda ise son yıllarda popülerleşen cerrahi tedaviler ile etkinlik karşılaştırması yapılmamıştır.

Tüm bu literatür verilerinden yola çıkılarak bu çalışma; kalsiyum dobesilat ile en etkili cerrahi yöntem olarak kabul edilen vaskülarize lenf nodu transferinin, lenfödem tedavisindeki etkinliğini karşılaştırmak *amacıyla* planlanmıştır. Kalsiyum dobesilatın, lenfödem tedavisinde tek başına kullanımının vaskülarize lenf nodu transferi kadar etkili olacağı veya vaskülarize lenf nodu transferi ile birlikte kullanımının lenfatik reanastomozları hızlandıracağı *hipotezi* ortaya konulmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Lenfatik Sistem

2.1.1. Lenfatik sistem tarihçesi ve anatomisi

Lenfatik sistem eşsizliği ve bilinmezliği nedeniyle eski zamanlardan beri araştırılmaktadır. Çalışmalardaki yoğunluğa rağmen, kan dolaşımına göre anlaşılması ve tanımlanması hep daha yavaş ve zor olmuştur. Hipokrat nodlarda bulunan 'beyaz kan'dan, Aristoteles kan damarları ve sinirler arasındaki 'renksiz sıvı' içeren yapılardan bahsetmiştir. Lenfatik sistem ilk kez 1622'de Gasparo Aselli tarafından tanımlanmıştır. Mevcut lenfatik sistem anatomi bilgileri, Sappey tarafından 1874'te yapılan geniş kadavra çalışmalarına dayanmaktadır (13).

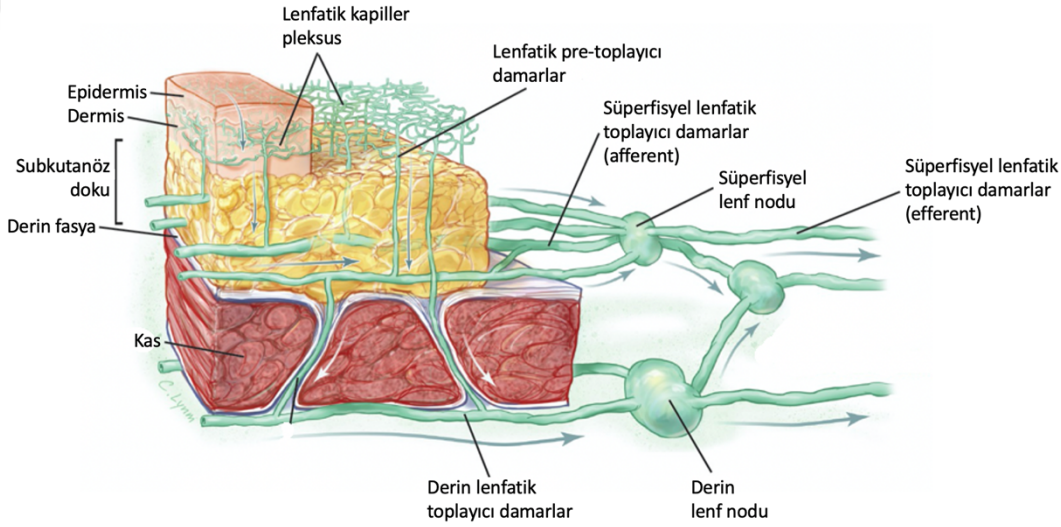
Lenfatik sistem; lenf damarları, lenf nodları ve lenfoid organlardan oluşan özelleşmiş bir sistemdir. Dolaşım sistemi ve immün sistemin bir komponenti olarak fonksiyon görür. İnterstisyel sıvının sistemik dolaşıma tekrar katılmasında %90 venöz sistem, %10 lenfatik sistem rol alır (14, 15).

Lenfatik damarlar:

Lenfatik kapillerler: İnterstisyel aralıktaki kör uçlu tüpler şeklindeki kapillerler, lenfatik sistemin başlangıç damarlarıdır. Epidermisin hemen altında, dermisin yüzeyel tabakasında bulunurlar. Endotel hücrelerinden oluşan tek tabakalı, ince bir duvarları vardır. Endotelin dışında perisit veya düz kas hücresi bulunmaz. Bazal membran yoktur ya da bazen devamlı olmayan, düzensiz bir bazal

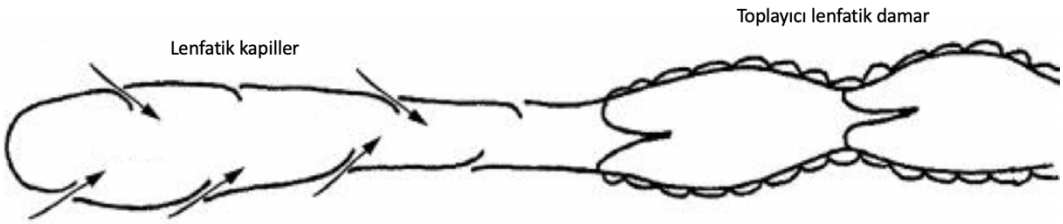
membran görülebilir (14-16). Endotel hücreleri bağlayıcı filamanlar ile ekstrasellüler matrikse tutunur, bu sayede kapillerlerin kollabe olması önlenir (17).

Pre-toplayıcı ve toplayıcı lenfatik damarlar: Kapillerler dermisin derin tabakasında pre-toplayıcı damarlar, subkutanöz doku ve daha derin dokularda toplayıcı damarlar olarak devam eder (Şekil 1) (14). Duvarları endotel, düz kas ve kollajen liflerin bulunduğu adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşur. Devamlı, düzenli bir bazal membranları vardır (15, 16).



Şekil 1: Lenfatik damarlar

Pre-toplayıcı ve toplayıcı damarlarda venlerdeki gibi valvler vardır. Lenfatik kapillerlerde anatomik olarak valv yapısı bulunmamaktadır; kapiller endotel hücrelerinin yan yana sıralı şekilde değil, örtüşen paternde dizilimi valv fonksiyonu görür (Şekil 2) (18). Lenfatik damarlarda bulunan valvler sayesinde periferden merkeze (dokulardan kalbe) doğru tek yönlü bir lenfatik akım görülür.

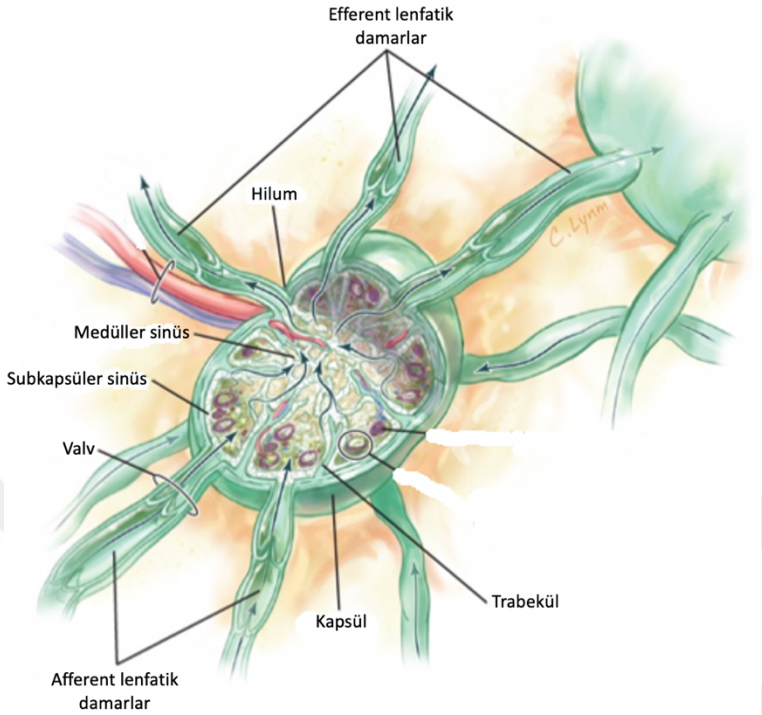


Şekil 2: Lenfatik damar valv yapısı

Lenf nodları:

İnsanda 600-700 tane lenf nodu bulunur. Dışta korteks, içte medulladan oluşan, en dışta fibröz kapsülle çevrili yapılardır. En içte de her lenf nodunun kendine ait arter ve veninin bulunduğu hilum vardır. Kapsülden içeri doğru bağ doku trabekülleri uzanır; lenf nodunu, lenf sıvısının dolaştığı sinüslere böler (15).

Lenf sıvısı toplayıcı damarların oluşturduğu afferent lenfatik damarlar ile lenf nodlarına gelir; subkapsüler, kortikal ve medüller sinüslerden geçerek filtrasyona uğrar. Bir kısmı efferent lenfatik damarlar ile çıkar (Şekil 3), sırasıyla trunkus, sağ/sol lenfatik duktus ve oradan sağ/sol subklavyan vene drene olur (14). Kalan kısmı ise; lenf nodlarında bulunan lenfatikovenöz bağlantılar aracılığıyla intranodal venlere drene olarak sistemik dolaşıma katılır (15). Lenfatikovenöz bağlantılar, vaskülarize lenf nodu transferinin (VLNT) fizyolojisinin anlaşılmasında önemli anatomik yapılardır (19).



Şekil 3: Lenf nodu

2.1.2. Lenfatik sistem fizyolojisi

Lenf sıvısı içeriği plazmaya benzer; plazmadan farklı olarak lökosit ve yüksek konsantrasyonlarda makromoleküller (protein, lipid) bulundurur. Lenf sıvısının protein içeriği, kaynaklandığı dokuya göre değişir. Karaciğerde interstisyel sıvı protein konsantrasyonu 6 g/dl iken, vücudun geri kalanında ortalama 2 g/dl'dir. Tüm vücut lenf sıvısının yaklaşık %50'si karaciğerden gelir, dolayısıyla total lenfatik protein konsantrasyonu 3-5 g/dl olur.

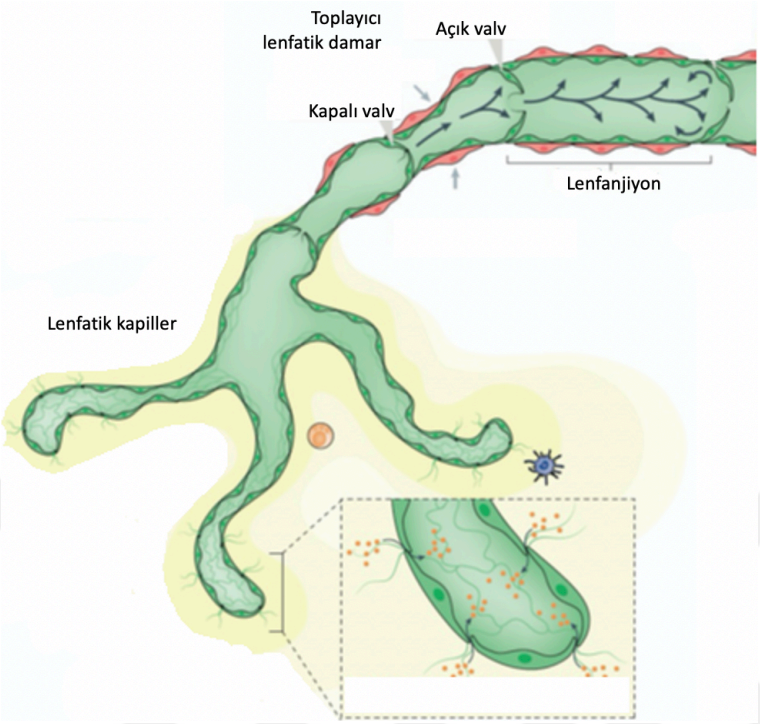
Total lenfatik akım hızı, yaklaşık 125 ml/sa olarak bilinmektedir. Bunun saatte 100 ml'si torasik duktus (sol lenfatik duktus), geri kalanı sağ lenfatik duktus aracılığıyla drene edilir. Günlük 3 litre lenf sıvısı oluşur ve tekrar sistemik dolaşıma

katılır. Diğer bir deyişle; lenfatik sistem, her gün plazma hacminin kaybedilip yeniden üretilmesini önler.

Lenfatik akımın en önemli düzenleyicisi, interstisyel hidrostatik basınçtır. Normalde lenfatik kapiller hidrostatik basıncı -4 ile -6 mmHg arasında, interstisyel hidrostatik basıncı ise -3 ile -4 mmHg arasındadır. Kapiller endotel hücrelerinin örtüşen paternde dizilmesi, intersellüler bağlantıların zayıf ve bazal membranın düzensiz olması duvar geçirgenliğinin yüksek olmasını sağlar. Aradaki hidrostatik basınç farkının da etkisiyle insterstisyel sıvı, kapillerlere kolayca girer.

İnterstisyel hidrostatik basınç 0 mmHg olduğunda lenfatik akım hızı 10 kat artar, basınç 2 mmHg olduğunda akım hızı 20 kat artarak maksimum değerine ulaşır. Çünkü basınç 3 mmHg üstüne çıktığında lenfatik kapillerler kollabe olur ve akım durur. Kapiller hidrostatik basınç, kapiller ve interstisyel osmotik basınç interstisyel hidrostatik basıncı etkileyerek dolaylı olarak lenfatik akımı etkiler (20).

Lenfatik damarlar santralize pompa sistemi kontrolünde değildir; intrinsik ve ekstrinsik faktörlerle uyarılır. Kapillerlerden sonra pre-toplayıcı ve toplayıcı lenfatiklere dolan lenf sıvısı damar duvarında gerilime neden olur. Bu gerilim sonucunda ‘lenfanjiyon’ üniteleri intrinsik, otomatik, ritmik kontraksiyonları başlatır (15). Lenfanjiyonlar; iki valv arasında elektriksel pacemaker olarak çalışan fonksiyonel lenfatik ünitelerdir (Şekil 4). İskelet kaslarının kontraksiyonu, komşu arterlerin pulsasyonu, solunumla değişen torasik basınçlar, bağırsak hareketleri gibi ekstrinsik faktörler de lenfanjiyon aktivitesini arttırarak lenfatik akımı etkiler (17).



Şekil 4: Lenfanjiyon ünitesi

2.2. Lenfödem

2.2.1. Lenfödem tanımı ve patofizyolojisi

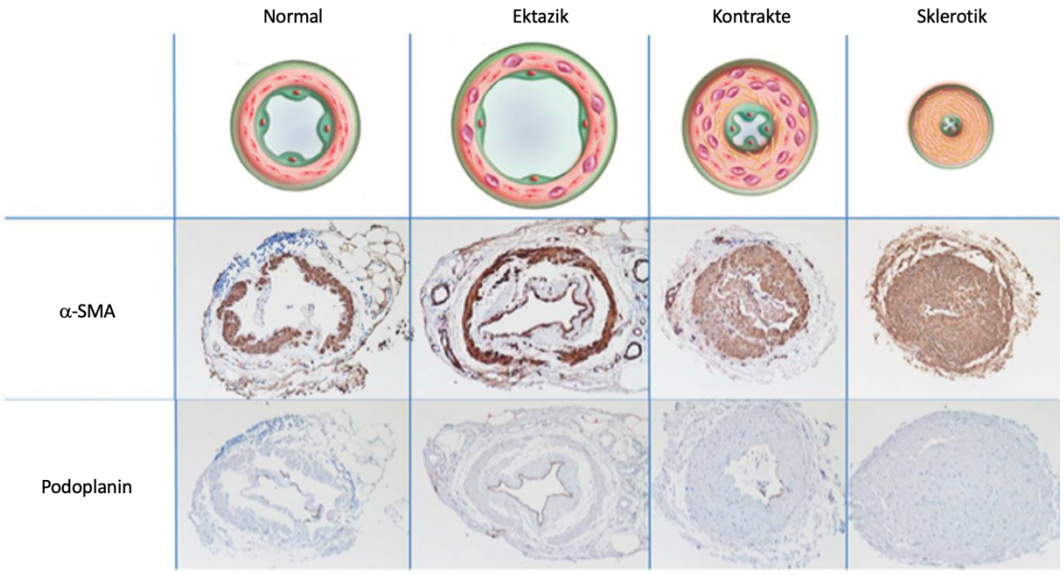
Lenfatik dolaşımın herhangi bir aşamasında bozulma sonucu proteinden zengin sıvının interstisyel aralıkta birikmesiyle lenfödem meydana gelir. Lenfödem patofizyolojisi son yıllarda yapılan çalışmalarla daha net olarak ortaya konulmuştur. Hastalık sadece lenfatik hasarla açıklanamaz, lenfatik hasarın tetiklediği diğer doku patolojilerinin eşlik ettiği düşünülmektedir.

Lenfostaz olunca toplayıcı damarlarda lümen içi basınç artar ve damar duvarının yapısı bozulur. Endotel hasarlanır, intersellüler bağlantılar zayıflar. Valvler hasarlanır, orta tabakadaki düz kas hücreleri incelip yassılaşır. Kontraksiyon ve transport fonksiyonu bozulan lenfatik damarlardan interstisyel

aralığa sıvı kaçışı başlar. Biriken sıvı, dermisteki lenfatik kapillerlere doğru hareket eder; bu durum 'dermal geri kaçış (dermal backflow-DB)' olarak isimlendirilir.

İnterstisyel aralıkta sıvı birikmesi ile hem sellüler hem de ekstrasellüler kompartmanların homeostazisi bozulur. Sellüler düzeyde adiposit, fibroblast, keratinosit, lenfosit, makrofaj aktivasyonu olur. Adipositlerde hipertrofi sonrasında subkutanöz *yağ doku kalınlaşması* görülür. Adipositlerde proinflamatuar sitokin sentezi artışıyla inflamasyon uyarılır, subkutanöz dokuda *inflamatuar hücre infiltrasyonu* izlenir. Fibroblastlarda kollajen ve diğer ekstrasellüler matriks bileşenleri sentezi artar, dermis ve subkutanöz dokuda *fibrozis* görülür. Hipertrofik yağ lobüllerinin etrafı kalın fibröz dokuyla çevrilir (21, 22).

Toplayıcı damarların duvarında da kollajen birikimi olur, damarlar fibrozisin ağırlığına göre sınıflandırılır. Ektazik tipte damar dilate olur, orta tabakada ince, uzun kollajen lifler vardır. Kontrakte tipte damar duvarı kalınlaşır, orta tabakada kalın kollajen lifler vardır. Sklerotik tipte damar duvarı daha da kalınlaşır, lümen daralır (Şekil 5) (23).



Şekil 5: Lenfödemde toplayıcı damar sınıflandırması

İleri evrelerde *cilt değişiklikleri* görülmeye başlar. Bunun nedenlerinden biri; lenf nodlarında lenfoid hücrelerin yerini fibröz doku aldığı için immün sistemin olumsuz etkilenmesidir. Diğeri ise; epidermisteki hiperkeratozis nedeniyle cildin kalınlaşıp kabalaşarak koruyucu bariyer görevini yerine getirememesidir. Sonuç olarak ciltte tekrarlayan enfeksiyonlara, ülserlere, nadiren de olsa kutanöz lenfanjiyosarkomlara yatkınlık artar (21, 22).

2.2.2. Lenfödem etyolojisi ve insidansı

Lenfödem etyolojik olarak primer ve sekonder olarak sınıflandırılır:

Primer lenfödem: Lenfatik sistemin gelişimsel anomalileri nedeniyle olur ve daha nadirdir. Aplastik, hipoplastik veya displastik lenfatikler izlenir. Anomalilere neden olan birçok gen mutasyonu tanımlanmıştır, bazıları sendromik olabilir. Genellikle kadınlarda görülür, çoğunlukla tek taraflı alt ekstremite etkilenir. Hastalığın başlangıç yaşına göre konjenital, prekoks ve tarda olarak üçe ayrılır.

Konjenital lenfödem primer lenfödem olgularının %10-25'ini oluşturur. Doğum ile 2 yaş arasında görülür. Çoğu sporadiktir, nadiren ailesel formları da vardır. Milroy hastalığı ailesel geçişlidir, hastalığa vascular endothelial growth factor receptor 3 (VEGFR-3) gen mutasyonu neden olur (24).

Lenfödem prekoks %65-80 oranıyla en sık görülen primer lenfödem formudur. 2-35 yaş arasında görülmekte olup en sık pubertede bulgu verir. Genellikle kadınlarda, puberte veya gebelikte ortaya çıkması patogenezinde hormonal faktörlerin rol aldığını düşündürmektedir. Meige hastalığı ve lenfödem-

distikiyazis sendromu ailesel geçişlidir. Lenfödem-distikiyazis sendromuna forkhead box C2 (FOXC2) gen mutasyonu neden olur (24, 25).

Lenfödem tarda primer lenfödem olgularının %10'unu oluşturur. 35 yaşından sonra görülür. Konjenital olarak defektif, ancak transport yapabilen lenfatikler izlenir. İleri yaşta transport kapasitesini aşan bir durumla karşılaşıldığında lenfödemle sonuçlanır.

Sekonder lenfödem: Primer lenfödemden daha sık görülür. Normal sağlıklı lenfatik sistemin travma veya obstrüksiyon sonucu hasarlanmasıyla oluşur.

Travmatik nedenler travma, onkolojik cerrahiler, radyoterapi, yanıktır.

Obstrüktif nedenler malign tömör, obezite, venöz trombozdur.

Enfeksiyöz nedenler Wuchereria bancrofti, Brugia malayi parazitleri, bazı bakteri ve mantarlardır.

Sekonder lenfödemin en sık nedeni gelişmekte olan ülkelerde, parazitik enfeksiyonlar (filariyazis=elefantiyazis) (24, 26) iken; gelişmiş ülkelerde, meme kanseri olan hastalarda yapılan onkolojik tedavilerdir (1, 27). Meme kanseri tedavisinden sonra bildirilen lenfödem insidansı çalışılan popülasyona, kullanılan ölçüm kriterlerine, yapılan tedavilere ve takip süresine bağlı olarak %6 ile %63 arasında değişmektedir. Diğer malignitelere bağlı lenfödem insidansı da %15,5 olarak bildirilmiştir; bu maligniteler sarkom, melanom, jinekolojik, genitoüriner ve baş boyun kanserleridir (28).

DiSipio ve ark. tarafından 2013'te yapılan sistematik derleme ve meta-analizde meme kanseri ilişkili lenfödem insidansı %21,4 (14,9-29,8) olarak bulunmuştur. Aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) yapılan hastalarda bu oran

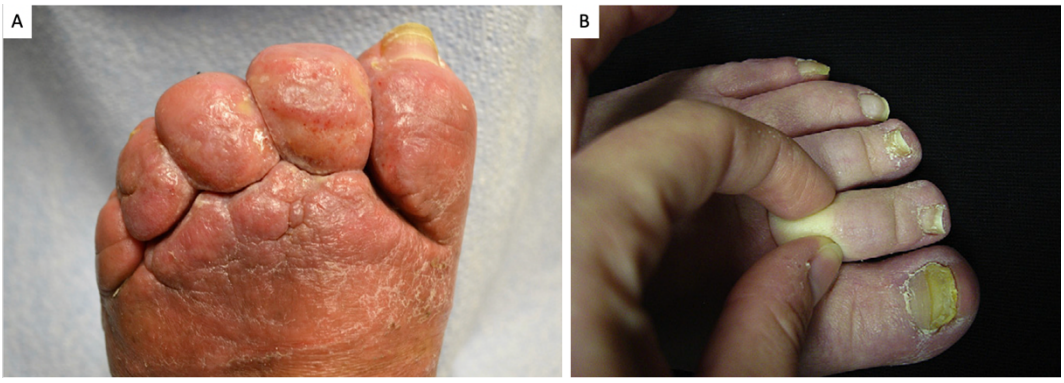
%19,9 iken; sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan hastalarda %5,6 olarak bulunmuştur. ALND yapılması riski yaklaşık 4 kat arttırmaktadır (29). Nguyen ve ark. tarafından yapılan kohort çalışmasında aksiller cerrahi geçirmeyen hastalarda lenfödem gelişmediği saptanmıştır (30). ALND dışındaki diğer risk faktörleri; eksize edilen lenf nodu sayısının fazla olması, mastektomi, radyoterapi (RT), taksan bazlı kemoterapi ve obezitedir (29, 30).

Sentinel lenf nodu biyopsisi ve meme koruyucu cerrahideki gelişmelere rağmen, meme kanseri ilişkili lenfödem insidansı artmaktadır. Meme kanseri olan hastaların sağkalım sürelerinin uzaması ve onkolojik tedaviden yıllar sonra bile lenfödem gelişebilmesi insidansı arttırıyor olabilir (31).

2.2.3. Lenfödem kliniği ve evrelemesi

Lenfödem çoğunlukla ekstremitelerde; daha az oranda baş, gövde ve genital bölgede görülür. Ekstremitelerde genellikle tek taraflıdır, distalden başlayıp proksimale doğru ilerler (26). Ağrısız şişlik, ağırlık hissi, güç kaybı, eklem hareket açıklıklarında azalma şikayetleri olur. Fiziksel semptomlara psikolojik semptomlar da eşlik eder, yaşam kalitesi olumsuz etkilenir (1).

Ciltte subkutanöz fibrozise bağlı bazı tanısal bulgular elde edilir. Başlangıçta gode bırakan ödem, fibrozisle birlikte gode bırakmayan ödeme dönüşür. ‘Peau d’orange’ görünümü vardır. Ayak parmaklarında künt ‘squared-off’ görünümü olur. Ayağın dorsal yüzünde ikinci parmağın bazındaki cilt sıkıştırılamaz, buna ‘Kaposi-Stemmer’ işareti denilir (Şekil 6) (26, 32).



Şekil 6: A. 'Squared-off' görünümü, B. 'Kaposi-Stemmer' işareti

İleri evrelerde hiperkeratotik, hiperpigmente, papillomatoz lezyonlar gelişir. Koruyucu bariyeri bozulan ciltte immün disfonksiyonun da etkisiyle sellülit, erizipel, tinea pedis, lenfanjit gibi enfeksiyonlara (26) ve kutanöz anjiyosarkom, lenfoma, Kaposi sarkomu gibi malignitelere yatkınlık artar (33).

Stewart-Treves sendromu, kronik lenfödemin nadir bir komplikasyonu olarak kutanöz lenfanjiyosarkom gelişmesidir. İlk kez Fred Stewart ve Norman Treves tarafından mastektomili hastalarda tanımlansa da diğer lenfödem tablolarında da görülebilir. Başlangıçta mavi-mor renkli makül, papül, nodüller izlenirken, sonrasında hızla büyüyüp yayılan tümöre bağlı olarak ülserasyon ve hatta kanama gelişebilir (34).

Lenfödem, Uluslararası Lenfoloji Topluluğu (International Society of Lymphology) tarafından klinik olarak evrelendirilir (Şekil 7) (15):

Evre 0=Ia (latent, subklinik evre): Lenfatik transport azalmıştır, ancak henüz klinik bulgu yoktur.

Evre I: İnterstisyel aralıkta sıvı birikmeye başlar, henüz fibrozis yoktur. Gode bırakan ödem görülür, elevasyon veya kompresyon ile geriler.

Evre II: Fibrozis gelişmeye başlar. Gode bırakmayan ödem görülür, elevasyon veya kompresyon ile gerilemez.

Evre III (lenfostatik elefantiyazis): Ağır ödem, fibrozis görülür. Cilt değişiklikleri eşlik eder (35).



Şekil 7: Lenfödem evreleri

2.2.4. Lenfödem tanı yöntemleri

Lenfödem tanısı, çoğu hastalıkta olduğu gibi anamnez ve fizik muayene ile başlar. Sonrasında girişimsel olmayan ölçüm yöntemleri ve çeşitli görüntüleme tekniklerinden de yararlanılır.

Anamnez: Lenfödem semptomları, travma veya cerrahi öyküsü, aile öyküsü sorgulanır.

Fizik muayene: Lenfödemin karakteristik cilt bulgularına bakılır ve ödem tespiti için ölçümler yapılır. Sağlıklı ekstremite ile karşılaştırıldığında, lenfödemli ekstremite çevresinin 2 cm'den veya hacminin 200 ml'den fazla olması klinik olarak anlamlıdır. Hacim ölçümü, su yer değiştirme yöntemi veya kızılötesi tarama teknolojisi prensibine dayanan perometri ile yapılır.

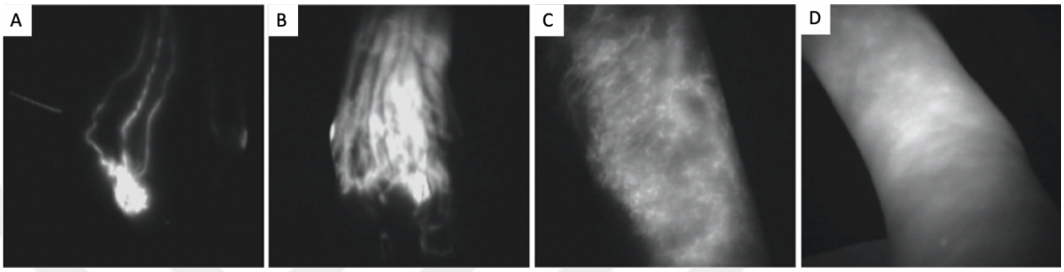
Tonometri: Kompresyona karşı oluşan doku direnci ölçülerek cilt esnekliği ve fibrozis değerlendirilir.

Biyoimpedans spektroskopi: Dokuların elektriksel direnci ölçülerek elektriksel iletkenlikteki değişiklikler ortaya konur. Sıvıların diğer dokulara göre elektriksel direnci daha düşüktür; interstisyel sıvı miktarı arttıkça direnç düşer. İnterstisyel sıvı birikiminin başlayıp, klinik semptomların henüz başlamadığı ilk evrelerde erken tanı için spektroskopi güvenilir bir yöntemdir.

Lenfanjiyografi: Mikroskop yardımıyla periferik lenfatik damarlara radyoopak madde enjekte edilerek *direkt* lenfanjiyografi çekilir. Ancak teknik olarak zor olması ve kalan lenfatik damarlara da zarar verme ihtimalinin olması nedeniyle nadiren kullanılmaktadır. Günümüzde *indirekt* yeni teknikler daha çok tercih edilmektedir (24, 36).

Floresan lenfanjiyografide intradermal floresan boya enjeksiyonu sonrası yakın kızılötesi görüntüleme yapılır. Floresan boya olarak kullanılan indosiyanin yeşili küçük partikül boyutuna sahip olduğu için çok hızlı atılmaktadır. Bu sayede dakikalar içinde lenfatik damarlar ve akım paterni görüntülenebilir. Hızlı olması ve radyasyon maruziyetinin olmaması bu yöntemin avantajlarıdır (37).

Lenfanjiyografi bulgularına göre iki ana lenfatik akım paterni tanımlanmıştır; lineer akım normali, DB ise patolojik durumları gösterir. DB splash, stardust ve diffüz olarak ayrılır; splash patern erken bulgu iken, diffüz patern lenfödemin ilerlediğine işaret eder. (Şekil 8) (37, 38).



Şekil 8: Lenfanjiyografide A. Lineer, B. Splash, C. Stardust, D. Diffüz patern

Lenfosintigrafi (LSG): Radyoizotop veya radyonüklid lenfanjiyografi olarak da isimlendirilen LSG, lenfatik sistemin değerlendirilmesinde altın standarttır. Lenfödem tanısı, onkolojik tedavi sonrası lenfödem oluşma riskinin belirlenmesi veya lenfödem tedavisi sonrası tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılır.

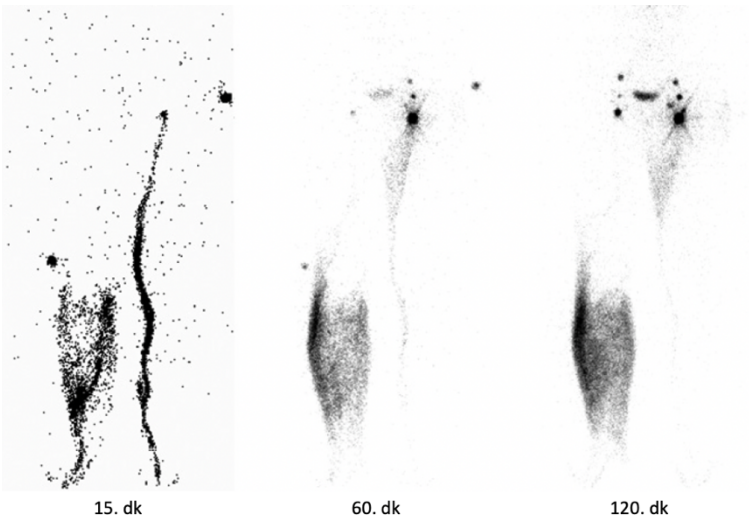
Prensip olarak radyoaktif işaretli taşıyıcı enjeksiyonu sonrası gama kamera ile görüntüleme yapılır. Ancak LSG protokolü standardize edilememiştir. Radyoaktif madde, enjeksiyon derinliği, görüntüleme zamanları, statik/dinamik görüntüleme seçimleri değişiklik göstermektedir.

Radyoaktif madde olarak genellikle Teknesyum-99m (Tc-99m) işaretli kolloidler ve makromoleküller kullanılır. Tc-99m sülfür kolloid, antimon sülfid kolloid, albumin kolloid (nanokolloid) kolloidler grubundan; Tc-99m insan serum albumin, insan immünglobulin, dekstran makromoleküller grubundandır.

Partikül boyutu ve yüzey özellikleri, sıcaklık, pH, enjeksiyon yerine masaj gibi faktörler radyoaktif maddenin transport hızını etkiler. Makromoleküllerin partikül boyutu küçük olduğu için enjeksiyon yerinden temizlenmesi hızlı, lenf nodu tarafından tutulumu azdır; dolayısıyla lenfatik damarları iyi gösterir. Kolloidlerin partikül boyutu makromoleküllerden büyük olduğu için enjeksiyon yerinden temizlenmesi yavaş, lenf nodu tarafından tutulumu fazladır; dolayısıyla lenf nodlarını iyi gösterir.

İntradermal veya subkutan enjeksiyonlarla yüzeyel lenfatikler; subfasyal enjeksiyonlarla derin lenfatikler daha iyi gösterilir. Radyoaktif maddenin yarılanma ömrüne bağlı olarak istenilen dakika ve saatlerde statik/dinamik görüntüler alınabilir (31, 39, 40).

Kalitatif olarak lenfatik sistem anatomisi değerlendirilir. Lenfödemde radyoaktif maddenin gecikmiş transportu nedeniyle lenf nodları ve damarlarının geç görüntülenmesi veya hiç görüntülenmemesi, kollateral lenfatik kanallar, DB gibi patolojik bulgular elde edilir. (Şekil 9) (14).



Şekil 9: Lenfosintigrafide sağ alt ekstremitede dermal backflow

Kantitatif olarak lenfatik sistem fonksiyonu değerlendirilir. Bunun için enjeksiyon yerinden temizlenme hızı veya lenf nodu tutulum hızı ölçülür.

Kantitatif analiz için enjeksiyon yerinden hızlı temizlenen makromoleküller tercih edilmelidir. Ancak Tc-99m nanokolloid, kolloidler grubundan olmasına rağmen küçük partiküllüdür ve makromoleküller gibi hızlı temizlenir. Bu nedenle Tc-99m nanokolloid de kantitatif analiz için uygun bir seçenektir (31, 39, 40).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT), ultrasonografi: Bu görüntüleme yöntemleri ile yumuşak dokular değerlendirilir, MR/BT lenfanjiyografi ile lenfatik damarlar görüntülenir (37).

2.2.5. Lenfödem tedavi yöntemleri

Medikal tedavi:

Komplet dekonjestif terapi: Lenfödemin başlıca tedavi protokolüdür. Bu tedavi ile semptomları azaltmak, hastalığın progresyonunu önlemek, yaşam kalitesini arttırmak amaçlanır. *Kompresyon tedavisi, manuel lenfatik drenaj, egzersiz* ve *cilt bakımı*ndan oluşan kombine bir tedavidir. İki fazı vardır; redüktif faz 4-6 hafta sürer, idame fazı ömür boyu devam etmelidir.

Kompresyon tedavisi mutlaka yapılmalıdır. Bu amaçla kompresyon bandajları, giysileri ve pnömatik kompresyon cihazları kullanılır. Lenfatik akımı arttırır ve cildi travmalara karşı korur.

Kilo kontrolü: Obezite lenfödem gelişimi için bir risk faktörüdür; ancak tedavide kilo vermenin rolü net olarak aydınlatılamamıştır.

Farmakoterapi: Tedavide çeşitli farmakolojik ajanlar denenmiştir. Coumarin, diüretikler, selenyum, E vitamini bunlardan bazılarıdır. *Coumarin* makrofajları aktive ederek proteolizisi arttırır; antifibrotik etkili olduğu düşünülerek kullanılmıştır. *Diüretikler* sistemik dolaşımdaki volüm yükünü azaltırlar, dolayısıyla lenfödemde interstisyel aralıkta biriken sıvı yüküne bir etkileri yoktur. *Selenyum* ve *E vitamini* antioksidan etkileri nedeniyle kullanılmıştır. Ancak günümüzde hiçbirinin lenfödem tedavisinde geçerliliği yoktur.

Düşük doz lazer tedavisi: Diğer tedavi modaliteleriyle birlikte veya tek başına kullanıldığında semptomları azalttığını gösteren bazı çalışmalar mevcuttur (41, 42).

Cerrahi tedavi:

Lenfödemin erken evrelerinde öncelikle komplet dekonjestif terapiler denenir. 3-6 aylık süreçte medikal tedavilere cevap vermeyen dirençli lenfödem cerrahi tedavi endikasyonudur. Özellikle tekrarlayan sellülit atakları cerrahiye gidişi hızlandırır; ancak aktif enfeksiyon varlığında cerrahi tedavi kontrendikedir. Bu nedenle cerrahi hazırlık aşamasında profilaktik antibiyotikler kullanılabilir (43).

Cerrahi tedavi redüktif ve fizyolojik yaklaşım olarak ikiye ayrılır. Fizyolojik cerrahiler lenfatik akımın yeniden düzenlenmesini amaçlarken, redüktif cerrahiler fibroadipoz dokuları ortadan kaldırarak morbiditeyi azaltır. Fibroadipoz birikimin henüz başlamadığı erken evrelerde, lenfatik akımı optimize etmek için fizyolojik cerrahiler uygulanmalıdır. Fibroadipoz birikimin gerçekleştiği ileri evre sekonder lenfödem vakaları veya lenfatik damar bulunmadığı için fizyolojik cerrahi

yapılamayan primer lenfödem vakalarında ise redüktif cerrahiler uygulanabilir (44).

Redüktif cerrahi tedavi:

Eksizyonel teknikler:

Charles prosedürü (1912) lenfödem cerrahi tedavisinde ilk tanımlanan tekniktir. Lenfödematöz tüm cilt ve subkutanöz dokular eksize edilir, oluşan defekt greftle kapatılır. Oldukça agresif olan bu tekniğin modifikasyonları tanımlanmıştır.

Kondoleon prosedüründe (1912) ekstremite mediali boyunca, primer kapatmaya izin verecek şekilde vertikal eliptik eksizyon yapılır. Lenfödematöz dokularla birlikte derin fasyadan vertikal bir şerit eksize edilir. Fasya eksizyonunun amacı, yüzeyel ve derin lenfatik sistem arasında spontan bağlantılar oluşacağının öngörülmesidir. Ancak bu yolağın başarılı olduğunu gösteren objektif kanıtlar yoktur.

Sistrunk prosedüründe (1918) Kondoleon'dan farklı olarak, daha geniş fasya eksizyonu yapılır.

Homans-Miller prosedüründe (1936) vertikal insizyon sonrası cilt flepleri 1-1,5 cm kalınlığında eleve edilir. Subkutanöz dokular eksize edilir. Cilt fleplerinin fazlalığı da eksize edilerek primer kapatılır.

Thompson prosedüründe (1962) cilt eksizyonu yapılmaz. Cilt flepleri eleve edilir, subkutanöz dokular eksize edildikten sonra oluşan fazla cilt deepitelize edilerek derin fasyanın altına gömülür. Burada yine yüzeyel ve derin lenfatik sistem arasında spontan bağlantılar oluşması amaçlanmıştır (14, 45).

Aşamalı subkutanöz eksizyonlar: İki aşamalıdır. İlkinde ekstremite medialinde vertikal insizyon sonrası cilt flepleri eleve edilir. Subkutanöz dokular eksize edilir. Fazla cilt de eksize edilerek primer kapatılır. 3 ay sonra ikinci aşama olarak ekstremite lateraline de aynı işlemler uygulanır (14, 44).

Liposakşın: 1989'da O'Brien ve ark. liposakşının lenfödem tedavisinde kullanılabileceğini göstermiştir (46). 1998'de Brorson ve Svensson liposakşının yağ doku hipertrofisinin olduğu lenfödemde ekstremite volümlerini azalttığını bulmuştur (47). Medikal tedavilere yanıt vermeyen, fizyolojik cerrahilere uygun olmayan veya fizyolojik cerrahi uygulanmış ancak yeterli yanıt alınamamış ileri evre hastalarda liposakşın yapılabilir. Medikal tedavi ve fizyolojik cerrahilerle azaltılamayan hipertrofik yağ dokusu, liposakşın ile etkili bir şekilde ortadan kaldırılır. Bu etkinin devam etmesi için liposakşın sonrası ömür boyu kompresyon giysileri kullanılması gerekmektedir (48).

Fizyolojik cerrahi tedavi:

Flep transferi: Lenfödematöz alana lenfatik damarlardan zengin kutanöz, muskulokutanöz veya omental flep transfer edilir, lenf sıvısı flep tarafından drene edilir.

Lenfotikolenfatik bypass: Mikrocerrahi tekniklerin gelişmesinden önce subkutanöz ipek tünel, tensor fasya lata şeridi, lastik tüp gibi materyaller aracılığıyla lenf sıvısı lenfödematöz alandan çevre sağlıklı dokuya yönlendirilmiştir.

1960'larda mikrocerrahi tekniklerin gelişmesiyle lenfatikolenfatik veya lenfatikovenöz anastomozlar yapılarak lenfödematöz alan bypass edilir (24).

Lenfatikolenfatik bypass için anteromedial uyluk bölgesinden yüzeyel lenfatikleri de içeren kompozit yumuşak doku grefti alınır, greftteki lenfatik damar lenfödematöz alanın proksimal ve distalindeki sağlıklı lenfatik damarlar arasına yerleştirilir, her iki uçta anastomoz yapılır (49, 50). Lenfatik greftler yerine ven greftleri de aynı amaçla kullanılabilir (51).

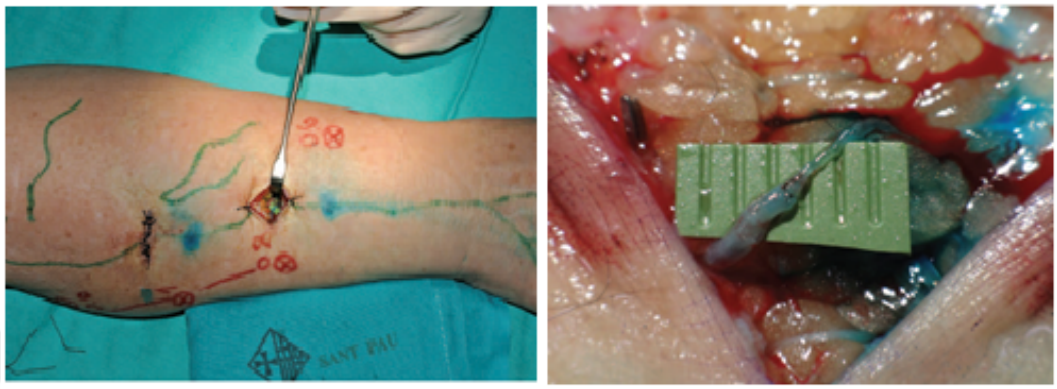
Lenfatikovenöz anastomoz (LVA): 1963'te Laine ve Howard ratlarda deneysel çalışma ile LVA'yı tanımlamışlardır. Lenfatik damarların kutanöz venlere end-to-side anastomozuyla lenf sıvısı venöz sisteme drene olur (52). 1969'da Yamada köpeklerde ve lenfödemli hastalarda yaptığı çalışmada end-to-side ve end-to-end LVA başarı oranlarını karşılaştırmıştır (53).

O'Brien ve ark. tarafından 1977'de yapılan LVA çalışmaları, lenfödem mikrocerrahi tedavisindeki dönüm noktalarından biridir (54). 1990'da da uzun dönem sonuçları raporlanmıştır. Bu prosedür alt ekstremitede, üst ekstremiteden daha az etkilidir. Venöz hipertansiyonu olan sekonder lenfödem vakalarında uygun bir tedavi yöntemi değildir (55).

Kutanöz venöz basınçların lenfatik basınçlardan yüksek olması nedeniyle sıklıkla venöz backflow ve trombozlar görülmüştür. Bu komplikasyonları önlemek için süpermikrocerrahi tekniklerin de gelişmesiyle lenfatik damarların 0,8 mm'den küçük çaplı subdermal venüllere end-to-end anastomozu yapılmaya başlanmıştır (56, 57).

LVA cerrahi teknik olarak zor olmasına rağmen minimal invaziv bir prosedürdür. Floresan lenfanjiyografi ile yüzeyel lenfatik damarlar cilt üzerinde

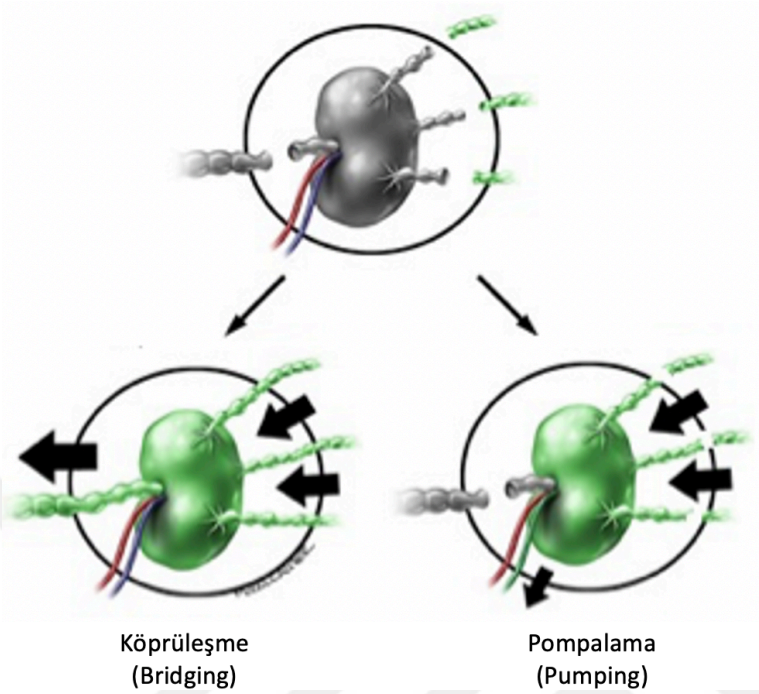
işaretlendikten sonra çoğunlukla lokal anestezi altında, birkaç cm'lik cilt insizyonu ile yapılır (Şekil 10) (41).



Şekil 10: Lenfatikovenöz anastomoz öncesi lenfatik damar işaretlenmesi ve anastomoz

Vaskülarize lenf nodu transferi (VLNT): 1979'da Shesol ve ark. ratlarda deneysel çalışma ile (58), 1982'de Clodius ve ark. klinik çalışma ile VLNT'yi tanımlamışlardır (59). Sağlıklı lenf nodları bir yağ pakesi içinde, vasküler kaynağı ile birlikte lenfödemli ekstremiteye transplante edilir. Alıcı alan olarak lenfadenektomi yapılan bölgeye yani ekstremitenin proksimaline ortotopik veya ekstremitenin distaline heterotopik transplantasyon yapılabilir (7).

Lenf nodu pakesinin arter ve veni, alıcı arter ve vene anastomoz edilir; ancak lenfatik damar anastomozu yapılmaz. Lenf nodları ile alıcı alan lenfatikleri arasındaki bağlantıların nasıl geliştiği ve lenf sıvısı drenajının nasıl sağlandığı net olarak aydınlatılamamıştır (Şekil 11) (15). Deneysel ve klinik çalışmalar sonucunda iki mekanizma ortaya konulmuştur (60-70).



Şekil 11: Vaskülarize lenf nodu transferi etki mekanizmaları

Köprüleşme (bridging) mekanizması lenfatik sistemin hasarlı olduğu bölgeye transfer edilen lenf nodlarının yüksek rejenerasyon kapasitesi göstermesi ile açıklanır. Salgıladıkları vascular endothelial growth factor C (VEGF-C) ile lenfanjiyogenez uyarılır, lenf nodları ve alıcı alan arasında afferent ve efferent lenfatik bağlantılar oluşur. Sağlıklı bölgeye transfer edilen lenf nodlarının ise lenfanjiyogenezi uyarmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle proksimal transplantasyonda bu mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir.

Pompalama (pumping) mekanizması transfer edilen lenf nodlarının arteriyel ve venöz akımları arasındaki basınç farkı ile açıklanır. Yüksek basınçlı arteriyel sistem pulsasyonu ile uyarılıp interstisyumdan lenf nodlarına giren lenf sıvısı, lenf nodlarındaki mevcut lenfatikovenöz bağlantılar aracılığıyla düşük basınçlı venöz sisteme drene olur. Distal transplantasyonda bu mekanizmanın rol oynadığı

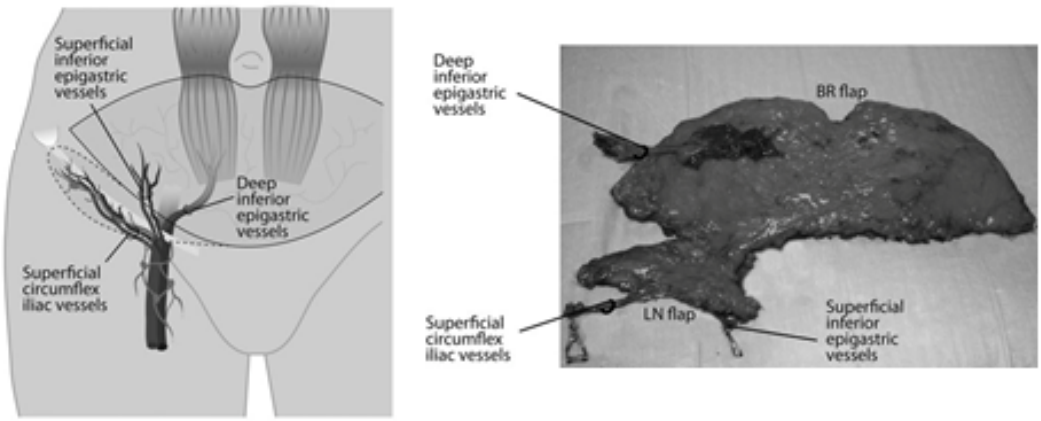
düşünülmektedir. Yer çekimi, distal transportu kolaylaştırır. Yer çekiminin etkisiyle proksimalden distale inen fazla lenf sıvısı, distal lenf nodlarından venöz dolaşıma katılır (19, 71, 72).

Donör alan olarak servikal (submental ve submandibular lenf nodları), aksiller (lateral torasik lenf nodları), inguinal (yüzeyel inguinal lenf nodları) ve intraabdominal (gastroepiploik ve jejunal mezenterik lenf nodları) bölgelerden lenf nodu flebi kaldırılabilir. İnguinal bölge; anatomisinin iyi tanımlanmış olması, meme rekonstrüksiyonunda serbest abdominal flepler ile kombine edilebilmesi ve skarının gizlenebilmesi gibi avantajları nedeniyle en sık tercih edilen donör alandır.

Dezavantajları ise; vasküler pedikülünün dar ve kısa olması, lenf nodları etrafındaki yumuşak doku fazlalığı nedeniyle distal transplantasyonlarda kabarık bir görüntü oluşturması ve çoğunlukla cilt adası gerektirmesi, donör alanda lenfödem riski taşımasıdır (7, 71). İnguinal bölgedeki santral ve medial lenf nodları alt ekstremiteyi drene ederken, lateral lenf nodları suprailiak bölgeyi drene eder. Alt ekstremite lenfödemi gelişmemesi için flep kaldırılırken santral ve medial lenf nodları korunmalıdır (41, 72).

Meme rekonstrüksiyonunda derin inferior epigastrik arter bazlı abdominal flep ve süperfisyel sirkümfleks iliak arter bazlı lenf nodu flebi eş zamanlı olarak kaldırılabilir (Şekil 12) (61). Abdominal flep memeye, lenf nodu flebi aksiller bölgeye transfer edilecek şekilde tasarlanır. Lenf nodu transferinden önce aksiller damar, sinir ve kasların etrafındaki tüm fibrotik ve nekrotik dokular eksize edilir, yapışıklıklar açılır. Geniş skar eksizyonu, hem alıcı damarları anastomoza

hazırlamak için hem de lenfanjiyogenezin gerçekleşeceği sağlıklı bir alıcı yatak oluşturabilmek için önemli bir basamaktır (41, 61).

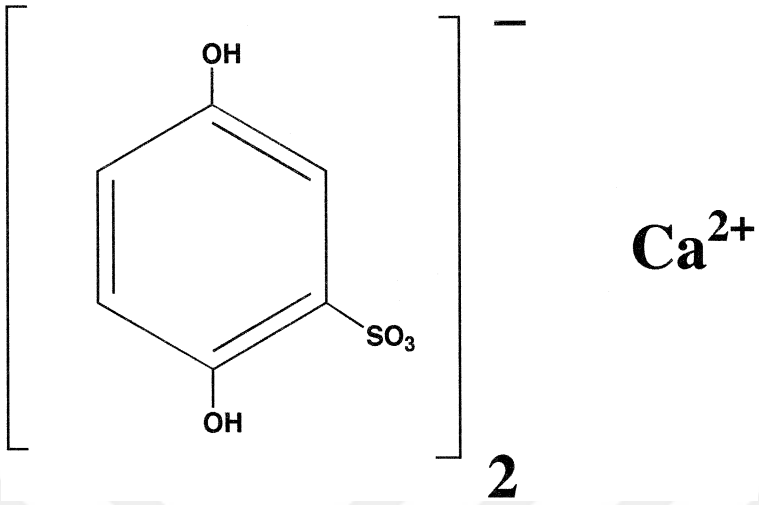


Şekil 12: Meme rekonstrüksiyonu ile eş zamanlı vaskülarize lenf nodu transferi

2.3. Kalsiyum Dobesilat

2.3.1. Kalsiyum dobesilatın yapısı ve etkileri

Kalsiyum dobesilat (CaD); kimyasal yapısı kalsiyum 2,5-dihidroksibenzenesülfonat olan, 1 Ca atomu ile birbirine bağlı 2 benzen halkasından (2. ve 5. pozisyonda OH grubu, 1. pozisyonda SO_3 grubu) oluşan bir ilaçtır (Şekil 13) (9, 73). 1970'lerden günümüze CaD'ın etkileri ile ilgili birçok çalışma vardır. Anjiyoprotektif ve antioksidan etkili ilaçlar kategorisinde yer almaktadır (8, 73).



Şekil 13: Kalsiyum dobesilatın yapısı

Etki mekanizması net olarak tanımlanmamıştır (73) ancak etkilerini vasküler endotel üzerinden gösterdiği bilinmektedir (74). Kapiller geçirgenliği, trombosit aktivitesini, kan viskozitesini azaltır, mikrodolaşım ve hemoreolojik anormallikleri düzeltir. Arter, ven ve lenfatik damarların tümü üzerinde olumlu etkileri vardır. Diyabetik retinopati, nefropati, nöropati, kronik venöz yetmezlik ve hemoroid gibi mikrovasküler hastalıklarda klinik kullanımı oldukça yaygınlaşmıştır (8, 73, 75, 76).

1980'de Beyer ve ark. CaD'ın diyabetik retinopatide kapiller geçirgenliği azalttığını (77), 1984'te Vojnikovic kan, plazma ve aköz humor viskozitesini azalttığını (78), 1990'da Leite ve ark. kan-retina bariyerinin stabilizasyonunu arttırdığını göstermişlerdir (79).

1985'te Michal ve Giessinger CaD'ın trombüs formasyonunu azalttığını (80), 1988'te yine Michal ve Gotti trombosit agregasyonunu azalttığını deneysel çalışmalar ile göstermişlerdir (81).

1999'da Tamas ve ark. gebelikle ilişkili hipertansiyonu veya preeklampsisi olan gebelerde CaD kullanımı ile arteriyel basınçta azalma olduğunu (82), 2003'te Angulo ve ark. erektil disfonksiyonu olan diyabetik hastalarda CaD kullanımının endotel kaynaklı hiperpolarizan faktörü (vazodilatör mediatör) arttırarak, penil arterlerde relaksasyon sağladığını (83), 2013'te Javadzadeh ve ark. diyabetik retinopatisi olan hastalarda CaD kullanımının endotelin-1 (vazokonstrüktör mediatör) ve C-reaktif protein serum düzeylerini azalttığını göstermişlerdir (84). Bu çalışmalar hipertansiyonun veya diyabetin neden olduğu endotelyal disfonksiyonun CaD tarafından geri döndürülebileceğini ortaya koymaktadır.

CaD'ın kronik venöz yetmezlik tedavisinde kullanıldığında alt ekstremite hacmini azalttığını ve venöz yetmezlik semptomlarını iyileştirdiğini gösteren birçok çalışma mevcuttur (85-88).

2008'de Flota-Cervera ve ark. tarafından kronik venöz yetmezliği olan hastalarda CaD'ın lenfatik akım ve lenfovenöz ödem üzerine etkilerini araştıran plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. CaD uygulanan hastalarda; lenfatik fonksiyonların arttığı, alt ekstremite çevresi ölçümlerinin ve semptomların azaldığı bulunmuştur (89).

2.3.2. Kalsiyum dobesilatın lenfatik sistem üzerine etkileri

CaD'ın arteriyel ve venöz sistem etkileri ile ilgili çok sayıda klinik çalışma mevcut iken lenfatik sistem etkileri çoğunlukla deneysel çalışmalar ile sınırlı kalmıştır. Çalışmaların bazılarında kardiyak lenfatikler üzerinde araştırmalar yapılmıştır. Kardiyak lenfatik sistem geniş bir ağ şeklinde kalbin tüm tabakalarını

sarar. Deneysel kardiyak lenfatik damar obstrüksiyonu modellerinde subendokardiyal ödem, hemoraji, endokardiyum kalınlaşması, miyosit ve miyofibril dejenerasyonu gibi histopatolojik değişiklikler bulunmuştur (90, 91). Bu da intakt bir lenfatik sistemin ödematöz sıvıyı ve toksik maddeleri ortamdan uzaklaştırarak, miyokard infarktüsü sonrası gelişen doku hasarını sınırlandıracağını göstermektedir (17, 92, 93).

Lenfatik akımı arttıran ilaçlar 'lenfagog' olarak bilinmektedir (94). 1985 ve 1986'da Szlavy ve ark., 1990'da Repa ve ark. tarafından köpeklerde koroner arter oklüzyonu ile oluşturulan deneysel miyokard infarktüsü modellerinde; CaD kullanımının kardiyak lenfatikleri koruduğu, lenfatik transportu kolaylaştırdığı, miyokardiyal iskemi ve nekroz alanlarını azalttığı gösterilmiştir (93-95).

1985'te Casley-Smith ve Casley-Smith CaD'ın lenfödemi azalttığını, yine 1985'te Casley-Smith intralenfatik basıncı azalttığını, 1986'da Piller ve Browning lenfanjiyon kontraksiyon frekansını azaltırken kontraksiyon yoğunluğunu arttırdığını, 1988'de Piller lenfatik akımı arttırdığını deneysel çalışmalar ile göstermişlerdir (9-12).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 16.04.2021 tarihli toplantıda G.Ü.ET-21.037 kod numarası ile etik kurul onayı almış olup Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde (GÜDAM) gerçekleştirildi.

Çalışmada minimum 12 haftalık, ağırlıkları 250-280 g, dişi cinsiyette Wistar Albino ırkı ratlar kullanıldı. 4 grup ve her grupta 6 hayvan olacak şekilde toplamda 24 adet deney hayvanı kullanıldı. Ratlar standart kafeslerde serbest yem ve su ile beslenerek, 23±2°C sıcaklıkta ve 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık döngüsünün sağlandığı koşullarda barındırıldı.

3.1. Gruplar ve Açıklamaları

Tüm deney gruplarında sol inguinal ve popliteal lenf nodu eksizyonu yapıldı ve 7 gün sonra sol inguinal bölgeye radyoterapi verilerek arka ekstremitede lenfödem modeli oluşturuldu. 28 gün sonra;

Grup 1'de lenfödem tedavisi için herhangi bir işlem yapılmadı, kontrol grubu olarak takip edildi.

Grup 2'de 28 gün süreyle her gün oral kalsiyum dobesilat verildi.

Grup 3'te vaskülarize lenf nodu transferi yapıldı.

Grup 4'te vaskülarize lenf nodu transferi yapıldı ve hemen ardından 28 gün süreyle her gün oral kalsiyum dobesilat verildi.

Gruplara uygulanan işlemler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Grup açıklamaları

	Hayvan sayısı	Lenf nodu eksizyonu + RT	CaD	VLNT
Grup 1	6	+	-	-
Grup 2	6	+	+	-
Grup 3	6	+	-	+
Grup 4	6	+	+	+

Tüm gruplara 35 ve 63. günlerde ayak bileği çevresi (ABÇ) ölçümü ve lenfosintigrafi yapıldı. Tüm ratlar 63. günde intrakardiyak kan alınarak sakrifiye edildi ve lenfödemli ekstremiteden alınan doku örnekleri histolojik ve immünhistokimyasal olarak değerlendirildi.

3.2. Lenfödem Modeli Oluşturulması

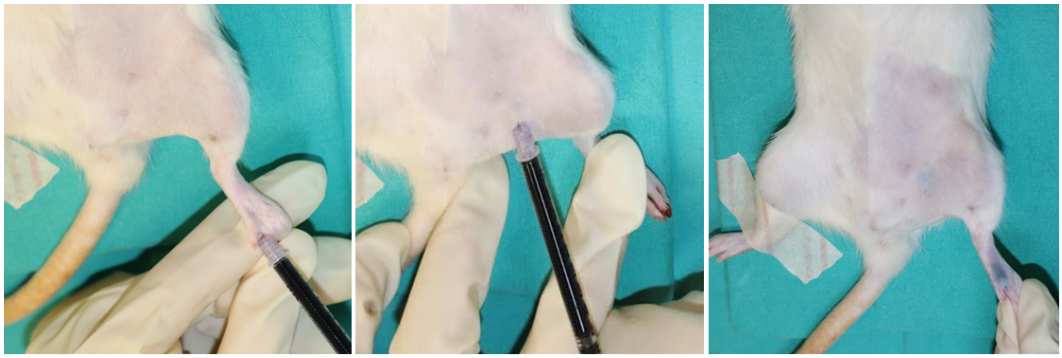
Arka ekstremitede lenfödem modeli oluşturmak için literatürdeki deneysel çalışmalara uygun olarak tek taraflı inguinal ve popliteal lenf nodu eksizyonu yapıldı, 7 gün sonra inguinal bölgeye 20 gray (Gy) tek doz RT uygulandı (96, 97).

3.2.1. Cerrahi prosedür

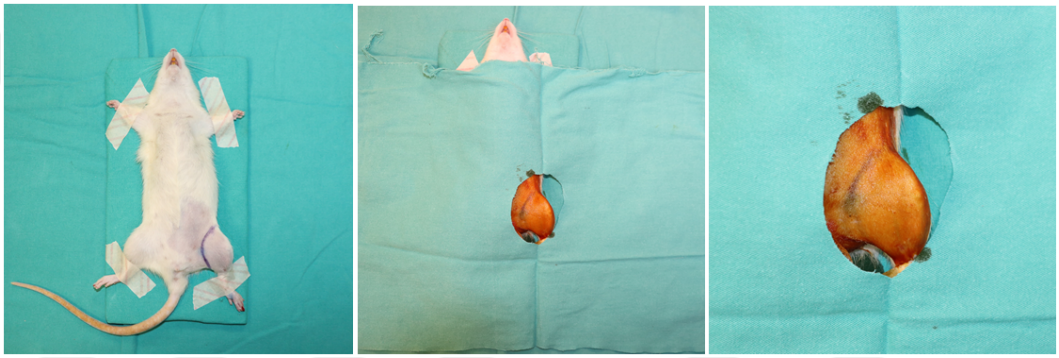
Ratlarda, intramuskuler 45 mg/kg ketamin (Ketalar®, Pfizer, İstanbul, Türkiye) ve 5 mg/kg ksilazin (Alfazyne®, Alfasan İnternational B.V., Woerden, Utrecht, Netherlands) ile uygun anestezi sağlandı. Sol inguinal bölge traş edildikten

sonra ratlar supin pozisyonda tespit edildi. Popliteal lenf nodlarının görünürlüğü için ayak dorsumundan, inguinal lenf nodlarının görünürlüğü için alt abdominal bölgeden 0,05 ml %10 izosülfan blue boyası (Isosulfan blue, Mylan Institutional Inc., Canonsburg, Pennsylvania, USA) 30 gauge (G) insülin enjektörü ile intradermal enjekte edilip 15 dakika beklendi (Şekil 14). Bu sırada insizyon yeri işaretlendi, povidon iyot (Baticonol, Dermosept, İstanbul, Türkiye) ve steril örtüler ile cerrahi alan hazırlığı yapıldı (Şekil 15). Tüm işlemler büyütmeli ameliyat gözlüğü (Heine C 2.3x Binocular Loupe, Heine Optotechnik GmbH & Co. KG, Gilching, Bavaria, Deutschland) ile gerçekleştirildi.

Sol inguinal bölgede işaretlenmiş yerden yaklaşık 5 cm oblik insizyon yapıldı. Cilt, cilt altı geçilerek inguinal yağ yastıkçığına ulaşıldı (Şekil 16). Boyalı inguinal lenf nodlarını içeren yağ yastıkçığı, vasküler pedikülü bağlandıktan sonra eksize edildi (Şekil 17). Ardından uyluk kasları posteromedialinden künt diseksiyonla ilerlenerek popliteal fossaya ulaşıldı. Boyalı popliteal lenf nodu, çevresindeki bir miktar yağ doku ile birlikte eksize edildi (Şekil 18). Kanama odakları koterize edildikten sonra 4-0 poliglekapron emilebilen sütür ile cilt altı, 5-0 poliglekapron emilebilen sütür (Monocryl®, Ethicon US, LLC, Ohio, USA) ile cilt kapatıldı. Yara yerine povidon iyot uygulanarak spançla pansuman yapıldı ve ratlara koruyucu file giydirildi (Şekil 20).



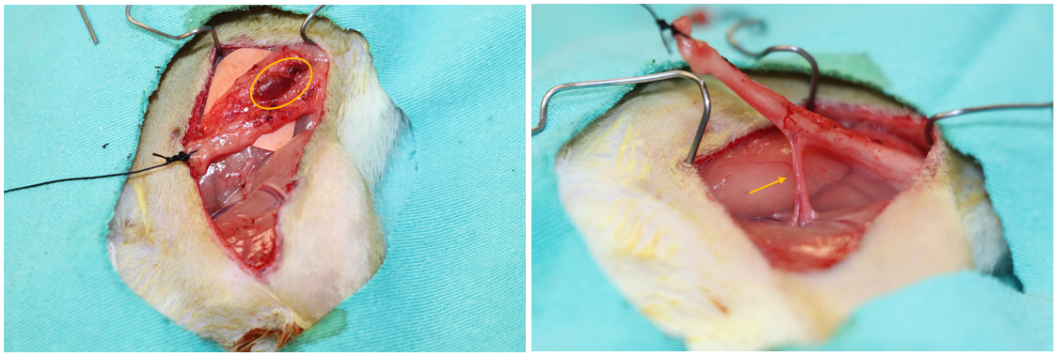
Şekil 14: İzosülfan blue enjeksiyonu



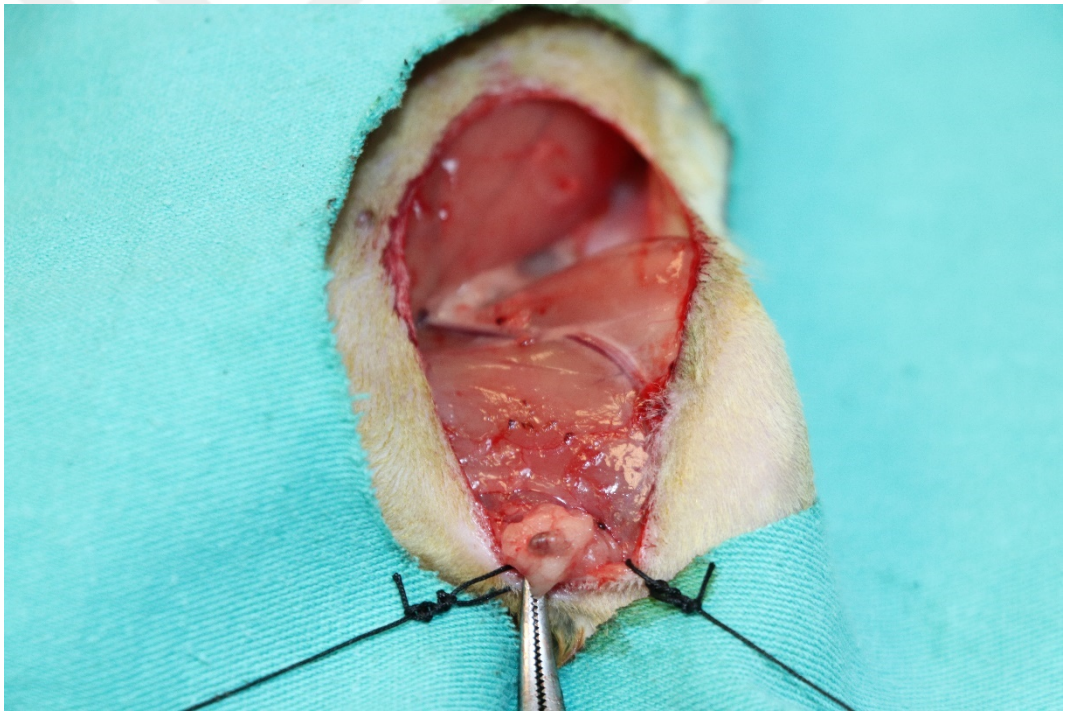
Şekil 15: Cerrahi alan hazırlığı



Şekil 16: İnguinal yağ yastıkçığı



Şekil 17: İnguinal yağ yastıkçığı içindeki lenf nodları (yuvarlak) ve inguinal yağ yastıkçığının pedikülü (ok)



Şekil 18: Popliteal fossada lenf nodu



Şekil 19: Eksizyon materyalindeki inguinal ve popliteal lenf nodları

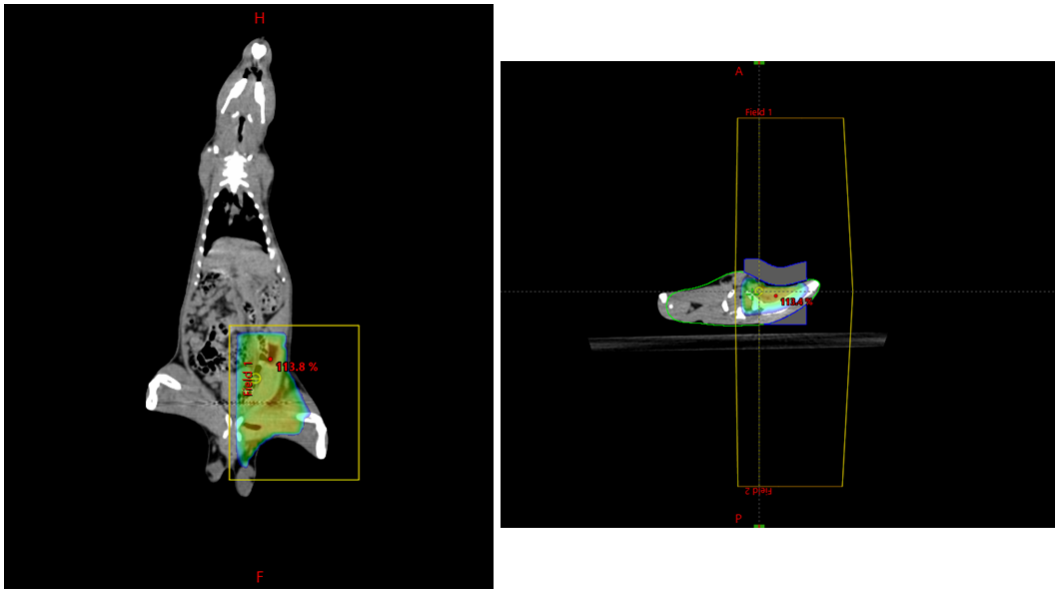


Şekil 20: Cerrahi prosedür sonrası pansuman ve koruyucu file

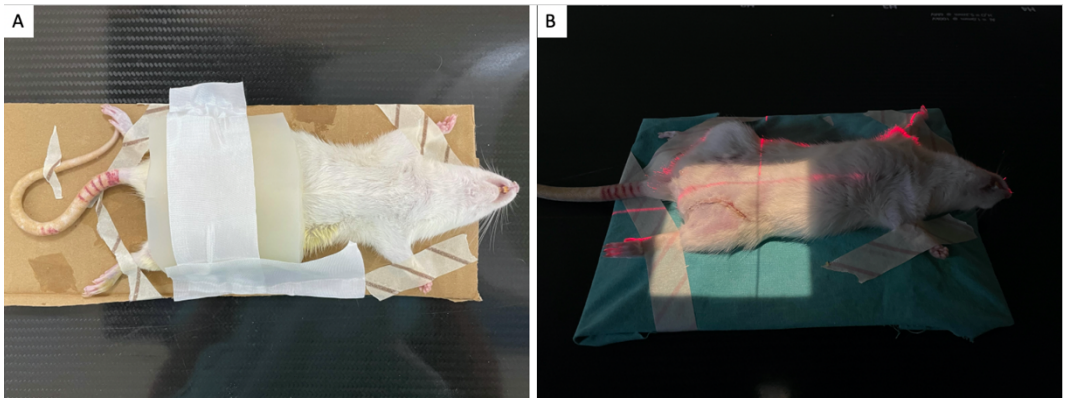
3.2.2. Radyoterapi uygulanması

RT planlaması için ortalama ağırlıkta bir ratta uygun anestezi ve tespitlemenin ardından Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda tüm vücut BT (Siemens Somatom Sensation Open CT Scanner, Siemens Medical Solutions Inc., Malvern, Pennsylvania, USA) çekildi. BT görüntüleri kullanılarak Varian Eclipse Tedavi Planlama Sistemi ile inguinal bölgede 4x5 cm'lik bir tedavi alanı belirlendi (Şekil 21).

Lenf nodu eksizyonundan 7 gün sonra yara iyileşmesinin görülmesi üzerine, uygun anestezi altında tüm ratlara lineer akseleratör (Varian Clinac DHX Linear Accelerator, Varian Medical Systems, Palo Alto, California, USA) ile RT uygulandı. Tedavi alanının üzerine bolus yerleştirildi ve 20 Gy absorbe doz oluşacak şekilde 6 megavolt (MV) X ışını verildi (Şekil 22).



Şekil 21: Radyoterapi planlaması (renkli alanlar; tedavi alanı)



Şekil 22: A. Bolus yerleştirilmesi, B. Tedavi alanı

3.3. Lenfödem Modelinde Medikal veya Cerrahi Tedavi Yapılması

3.3.1. Kalsiyum dobesilat uygulanması

Literatürde, ratlarda CaD'ın tekrarlayan oral ve intravenöz uygulamalarda yan etki ve teratojen etki göstermediği söylenmiştir. Ratlarda oral uygulamalarda %50 letal dozu (LD_{50}) 7,1-9,4 (8-11) g/kg olarak belirlenmiştir (75). Ortalama 250 g ağırlığındaki bir rat için LD_{50} yaklaşık 2,5 g'dır.

21 gün, 100 mg/kg/gün veya 150 mg/kg/gün şeklinde oral yolla CaD uygulanan rat çalışmaları vardır (98, 99). Bunlardan yola çıkılarak bu çalışmada 28 gün süreyle, 100 mg/kg/gün dozunda, oral gavaj ile CaD verilmesinde karar kılınmıştır. Ortalama 250 g ağırlığındaki bir rat için çalışmadaki total doz 0,7 g olmaktadır.

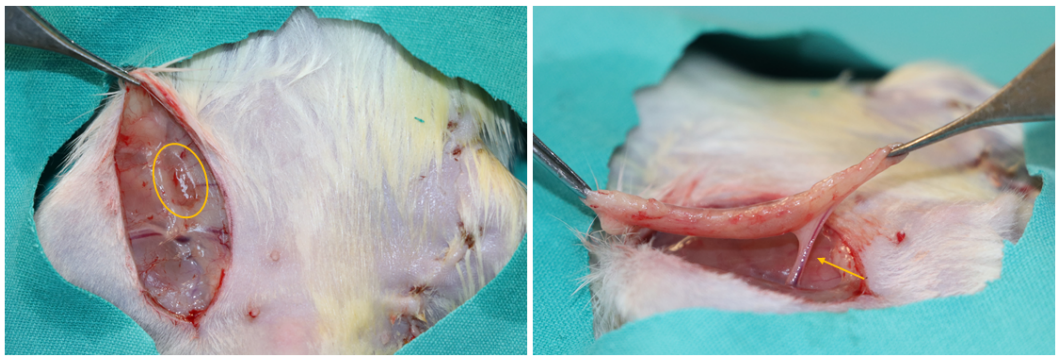
36. günden itibaren Grup 2 ve 4'teki ratlar, sonraki 28 gün boyunca her gün tartıldı ve ağırlığa göre günlük dozlar hesaplandı. Kalsiyum dobesilat kapsül (Doxium®, Abdi İbrahim, İstanbul, Türkiye) içindeki toz ilacın hassas terazi ile

ölçümleri yapıldı. Hesaplanan doz miktarı kadar toz ilaç, 0,5 ml çeşme suyu içinde çözündürüldü. Hazırlanan ilaç ratlara her gün aynı saatte oral gavaj ile verildi.

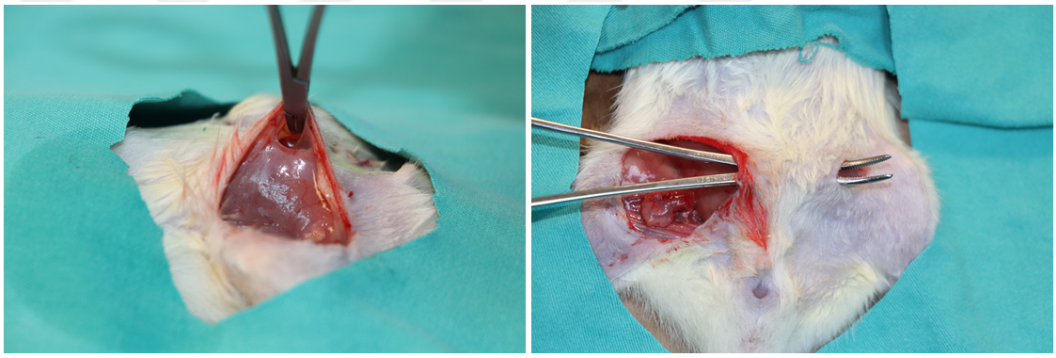
3.3.2. Vaskülarize lenf nodu transferi cerrahi prosedürü

36. günde Grup 3 ve 4'teki ratlarda, daha önce tarif edildiği şekilde uygun anestezi, tespitleme ve cerrahi alan hazırlığı yapıldı. Yine tüm işlemler loupe ile gerçekleştirildi. Sağlam taraf olan sağ inguinal bölgeden pediküllü lenf nodu flebi kaldırmak için işaretlenmiş yerden yaklaşık 5 cm oblik insizyon yapıldı. Cilt, cilt altı geçilerek inguinal yağ yastıkçığına ulaşıldı. İnguinal lenf nodlarını içeren yağ yastıkçığı, vasküler pedikülü olan süperfisyel epigastrik arter ve ven üzerinden kaldırıldı (Şekil 23).

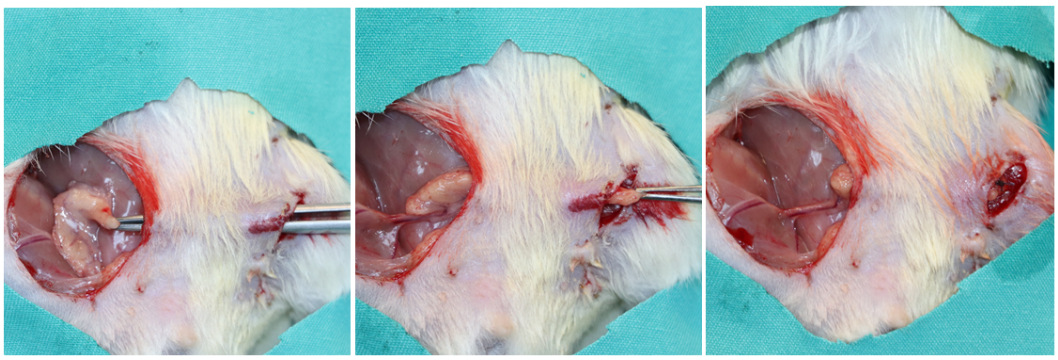
Orta hatta subkutanöz tünel oluşturuldu ve sol inguinal bölgede eski insizyon skarında 1 cm'lik insizyon yapıldı (Şekil 24). Pediküllü lenf nodu flebi tünelden geçirilerek sol inguinal bölgeye 1 adet 5-0 poliglaktin emilebilen sütür (Vicryl™, Ethicon US, LLC, Ohio, USA) ile tespit edildi (Şekil 25). 4-0 poliglekapron emilebilen sütür ile cilt altı, 5-0 poliglekapron emilebilen sütür (Monocryl®, Ethicon US, LLC, Ohio, USA) ile cilt kapatıldı. Yara yerine povidon iyot uygulanarak spançla pansuman yapıldı ve ratlara koruyucu file giydirildi.



Şekil 23: İnguinal yağ yastıkçığı içinde transfer edilen lenf nodları (yuvarlak) ve süperfisyel epigastrik damarlar (ok)



Şekil 24: Subkutanöz tünel hazırlanması

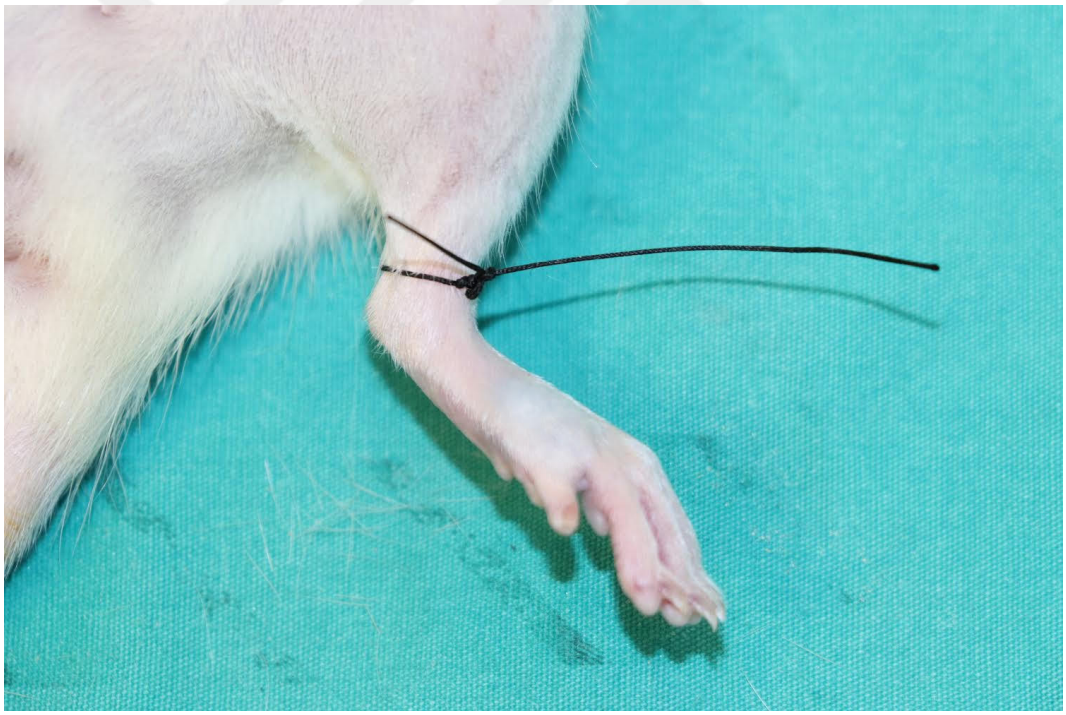


Şekil 25: İnguinal yağ yastıkçığının subkutanöz tünelden geçirilip alıcı alana tespitlenmesi

3.4. Ayak Bileği Çevresi Ölçümü ve Lenfosintigrafik Değerlendirme

35. günde tüm ratlara uygun anestezi verildi. Hem deneyin gerçekleştirildiği sol tarafta hem de sağlıklı olan sağ tarafta ABÇ ölçümleri ve LSG sayımları yapıldı. Sağlıklı ekstremite internal kontrol olarak varsayıldı ve lenfödem oluşup oluşmadığını değerlendirmek amacıyla sağlıklı ile lenfödemli ekstremite değerleri karşılaştırıldı.

ABÇ için her iki ekstremitede malleoller üstünden esnek olmayan ip ile ölçü alındı, dijital kumpas ile ip uzunluğu ölçüldü (Şekil 26).

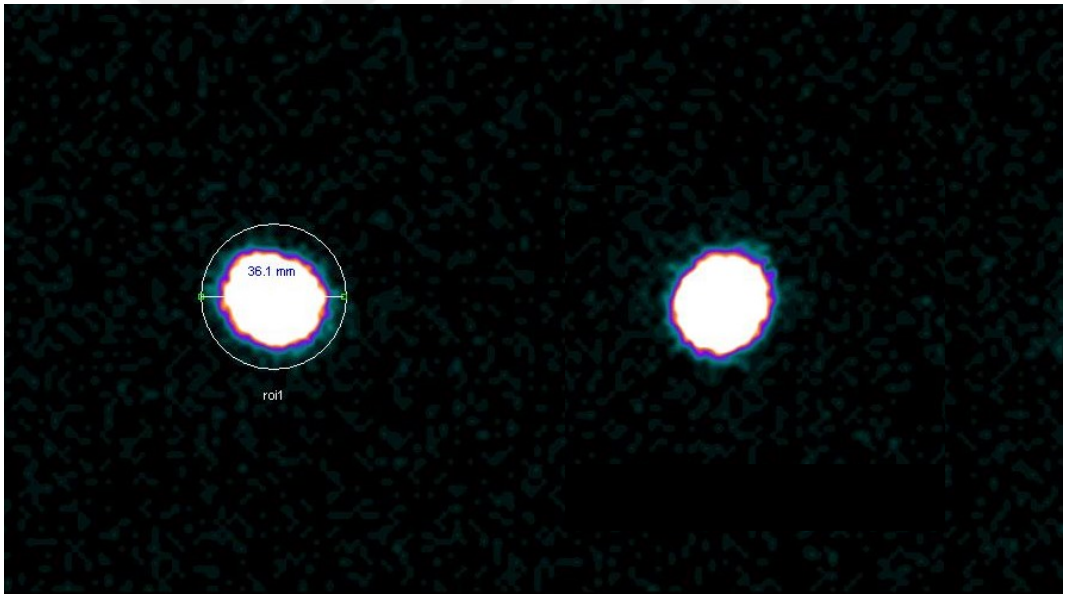


Şekil 26: Ayak bileği çevresi ölçümü

Aynı gün Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda LSG çekildi. Bunun için her iki taraf ayak dorsumunda 1. interdijital aralığa 0,05 ml 60 mikrocurie (μCi) Tc-99m nanokolloid (Senti-Scint®, Medi-

Radiopharma Co. Ltd., Erd, Hungary) 30G insülin enjektörü ile intradermal enjekte edildi. Lenfatik akımı etkileyen iskelet kaslarının kontraksiyonunu taklit etmek amacıyla enjeksiyon alanına masaj yapıldı. Gama kamera (GE Millennium MG Nuclear Medicine System Dual Head, Milwaukee, Wisconsin, USA) ile 2, 15, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda supin pozisyonda 5'er dakikalık statik görüntüler alındı.

Görüntüler GE Xeleris yazılım programı ile analiz edildi. Çekim yapılan her dk için enjeksiyon yerinde 36 mm çapında dairesel bir alan oluşturularak radyoaktivite sayımı yapıldı (Şekil 27). Sayımlar ilgili dk'daki dikey düzeltme katsayısına bölünerek düzeltildi.



Şekil 27: Lenfosintigrafi analizlerinde enjeksiyon yerinde radyoaktivite sayımı

Radyoaktif maddenin enjeksiyon yerinden temizlenmesi hem lenfatik akımla taşınmasına hem de zaman içindeki fiziksel bozunmasına bağlıdır. Lenfatik fonksiyonun doğru değerlendirilebilmesi için radyoaktif bozunma etkisinin giderilmesi gereklidir. Bu etkinin giderilmesi için dikey düzeltme yapılır. Farklı

radyoaktif maddelerin farklı dakikalar için farklı dikey düzeltme katsayıları vardır. Tc-99m nanokolloidin dakikalara göre katsayıları Tablo 2'de gösterilmiştir (100).

Tablo 2: Tc-99m nanokolloidin dikey düzeltme katsayıları

Dakikalar	**2. dk**	**15. dk**	**30. dk**	**60. dk**	**90. dk**	**120. dk**
Katsayılar	0,9962	0,9716	0,9440	0,8912	0,8413	0,7942

2. dk sayımları bazal değer (%100) olarak kabul edildi, diğer dakikalardaki sayımlar 2. dk sayımlarına oranlanarak enjeksiyon yerinde kalan radyoaktivite yüzdeleri hesaplandı.

63. günde yine tüm ratlara uygun anestezi verildi. CaD'ın tek başına veya VLNT ile birlikte kullanımının lenfödem tedavisindeki etkinliğini değerlendirmek amacıyla sadece deneyin gerçekleştirildiği sol tarafta ABÇ ölçümleri ve LSG sayımları yukarıda açıklandığı şekilde yapılıp gruplar birbirleriyle karşılaştırıldı.

3.5. Histolojik ve İmmünhistokimyasal Değerlendirme

63. günde LSG çekiminden sonra tüm ratlar intrakardiyak kan alınarak sakrifiye edildi ve deneyin yapıldığı sol inguinal bölgeden cilt, cilt altı yumuşak dokuları içeren örnekler alındı. Örnekler histolojik ve immünhistokimyasal olarak değerlendirilip gruplar birbirleriyle karşılaştırıldı.

Histolojik inceleme için dokular 72 saat %10 nötral formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Kasetlere konulup akar su altında yıkanarak formaldehit uzaklaştırıldı. Artan alkol serilerinden (%50, 70, 80, 90, 100) geçirilerek dehidrate

edildi. Ksilol ile parlatılan dokular erimiş parafine gömüldü ve parafin bloklar elde edildi. Parafin bloklardan 4-5 µm kalınlığında kesitler alındı. 56°C'lik etüvde 2 saat boyunca deparafinize edildi. Azalan alkol serilerinden (%100, 96, 90, 80, 70) geçirilerek rehidrate edilen kesitler hematoksilen eozin ve Masson'un üçlü boyası kullanılarak boyandı. Kesitler 15 dk hematoksilenle boyandı, yıkanarak fazla boya uzaklaştırıldı. Glasiyal asetik asit solüsyonuyla boyama durduruldu, yıkanarak asit uzaklaştırıldı. 15 dk eozinle boyandı, yıkanarak fazla boya uzaklaştırıldı. Artan alkol serilerinden geçirilip ksilole alınan kesitler entellan kullanılarak lamel ile kapatıldı.

Masson'un üçlü boyaması için rehidratasyon sonrası kesitler 10 dk Weigert'in demirli hematoksilen boyasında bekletildi, yıkamadan 5 dk kurutuldu. 4 dk pikrik asit ile bekletildi, distile suyla yıkandı. 4 dk asit fuksin ile bekletildi, distile suyla yıkandı. 10 dk fosfotungstik asit ile bekletildi, yıkamadan 5 dk kurutuldu. 5 dk anilin mavisiyle boyandı, distile suyla yıkandı. Artan alkol serilerinden geçirilip ksilole alınan kesitler entellan kullanılarak lamel ile kapatıldı.

İmmünhistokimyasal inceleme için kesitler 2 kez 15'er dk ksilolde bekletildi. Azalan alkol serilerinden geçirilerek ve 2 kez 5'er dk distile suda bekletilerek rehidrate edildi. Nemli ortamda immünhistokimya barına dizilen dokuların etrafı PAP Pen ile çizilerek 3 kez 3'er dk Phosphate Buffered Saline (PBS, pH:7,4) ile yıkandı. Özgün olmayan bağlanmayı engellemek için 10 dk bloke edici solüsyon (Cat:54-003, Lot:40522067, Acu-Stain™ HRP Kit Mouse+Rabbit, Genemed Biotechnologies, Inc., Torrance, California, USA) uygulandı. CD45 (Cat:orb10328, Lot:02469) ve Podoplanin (Cat:orb454968, Lot:07506) primer

antikorları ile +4°C'de 1 gece inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası dokular PBS ile yıkandı. Endojen peroksidaz aktivitesini önlemek için 15 dk %3 hidrojen peroksit çözeltisi uygulandı, PBS ile yıkandı. Biotinli sekonder antikor (Cat:54-003, Lot:40522067, Acu-Stain™ HRP Kit Mouse+Rabbit, Genemed Biotechnologies, Inc., Torrance, California, USA) uygulandı, PBS ile yıkandı. Diaminobenzedin (DAB) substratı içeren kromojen (Cat:DABS-125, Lot:HD25395, Thermo Fisher Scientific, California, USA) uygulanarak gözle görülebilir immün tepkime oluşana kadar bekletildi, PBS ile yıkandı. Zemin boyası olarak Mayer'in hematoksileni kullanıldı. Artan alkol serilerinden geçirilip ksilole alınan kesitler entellan kullanılarak lamel ile kapatıldı.

Dokulardaki histolojik ve immünhistokimyasal değişimler bilgisayar destekli ışık mikroskobu (Leica DM4000 Microscope, Leica Microsystems, Wetzlar, Germany) ile incelendi. Leica Qwin yazılım programında fotoğrafları çekilerek Hemotoksilen-Eozin ile subkutanöz yağ doku kalınlığı, Masson Trikrom ile subkutanöz fibrozis, CD45 (pan-lökosit marker) antikoru ile subkutanöz inflamasyon, Podoplanin antikoru ile lenfatik damarlardaki yapısal değişiklikler değerlendirildi. Subkutanöz yağ doku kalınlığı ImageJ yazılım programı ile ölçüldü. Lökosit sayımı ve lenfatik damar analizi, her slayt için seçilen bağımsız 7 alanda yapıldı.

3.6. İstatistiksel Analiz

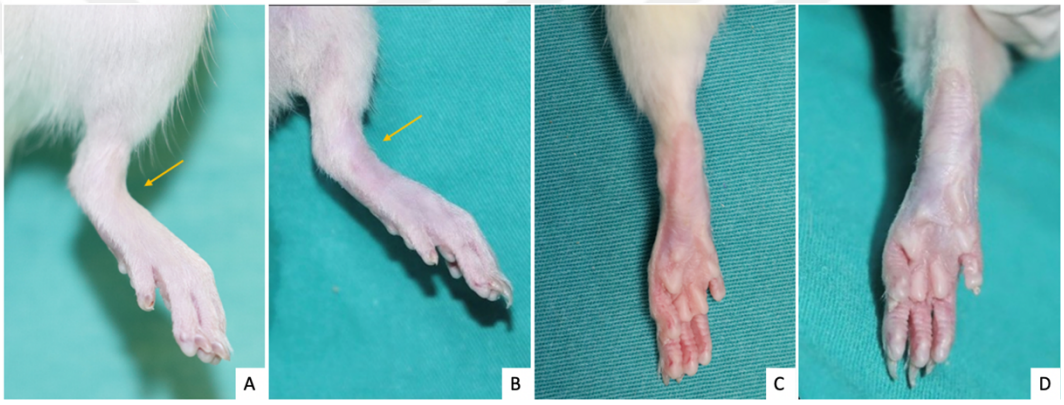
Verilerin istatistiksel analizi için IBM SPSS 27.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) paket programı kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk

Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma (ort ± ss) olarak verildi. Üç ve daha fazla grup arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan sayısal değişkenler için Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ile belirlendi. Hangi gruplar arasında fark olduğunu belirlemek için post-hoc değerlendirmelerde Bonferroni düzeltmeli Tukey HSD yöntemi kullanıldı. Her grubun kendi içindeki farklılık normal dağılıma sahip olan sayısal değişkenler için Paired Samples t-Testi ile belirlendi. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Ayak Bileği Çevresi Ölçüm Bulguları

Ekstremitedeki lenfödematöz değişiklikler makroskopik olarak izlenip fotoğraflanmıştır. Lenfödemli ayağın dorsal ve volar yüzündeki ödem Şekil 28'de gösterilmiştir.



Şekil 28: A. Sağlıklı ayak dorsal yüz, B. Lenfödemli ayak dorsal yüz, C. Sağlıklı ayak volar yüz, D. Lenfödemli ayak volar yüz

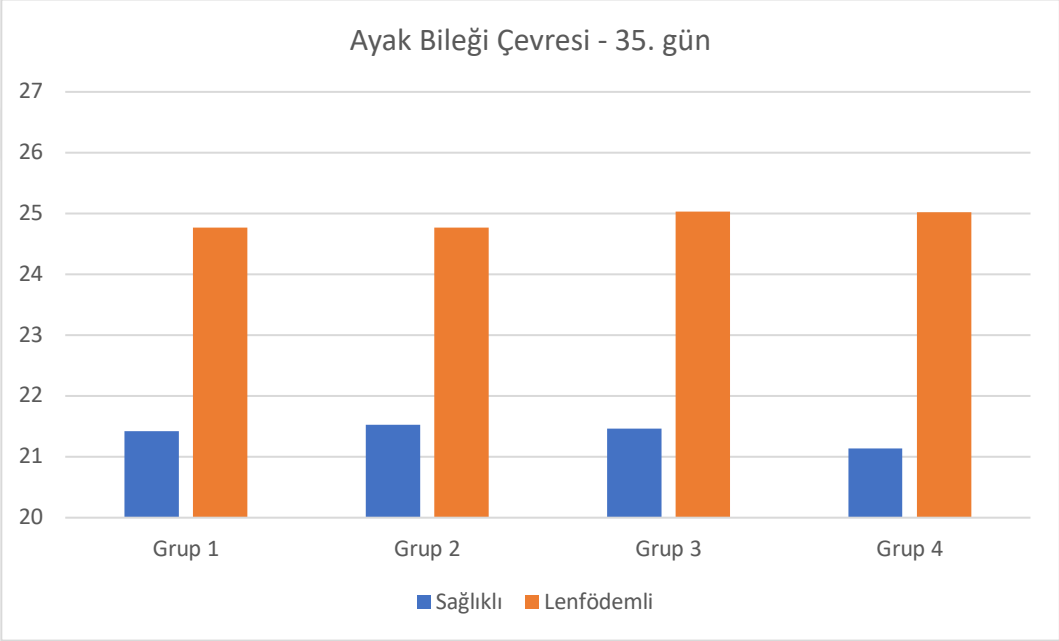
35 ve 63. günde yapılan ABÇ ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Ayak bileği çevresi ortalama ve standart sapma değerleri

	Sağlıklı ekstremite ABÇ (mm) 35. gün (ort ± ss)	**Lenfödemli ekstremite ABÇ (mm) 35. gün** (ort ± ss)	**Lenfödemli ekstremite ABÇ (mm) 63. gün** (ort ± ss)
Grup 1	21,42 ± 0,84	24,77 ± 0,73	25,85 ± 0,68
Grup 2	21,52 ± 0,86	24,77 ± 0,73	23,36 ± 0,57
Grup 3	21,46 ± 0,87	25,03 ± 0,43	22,57 ± 1,01
Grup 4	21,13 ± 0,69	25,01 ± 1,00	22,02 ± 0,53

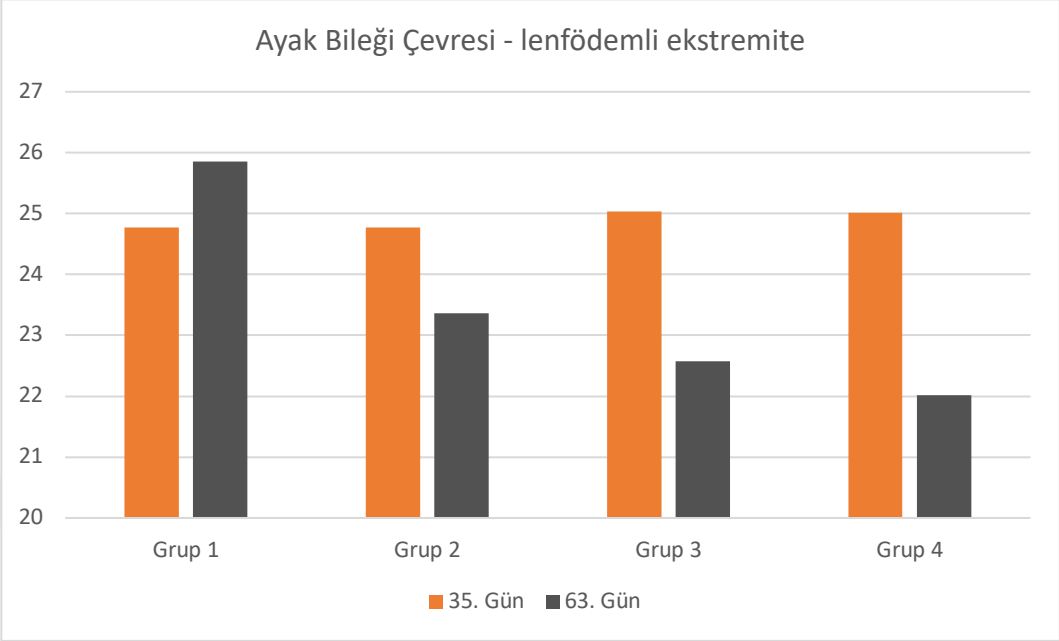
4.1.1. Grupların kendi içinde değerlendirilmesi

35. gün sağlıklı ile lenfödemli ekstremite ABÇ ölçümleri her grubun kendi içinde karşılaştırıldığında, tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Grup 1 p<0,001; Grup 2 p<0,001; Grup 3 p<0,001; Grup 4 p<0,001) (Grafik 1).



Grafik 1: 35. gün sağlıklı ile lenfödemli ekstremite ayak bileği çevresi ölçümlerinin her grubun kendi içinde karşılaştırılması

Lenfödemli ekstremitede 35 ve 63. gün ABÇ ölçümleri her grubun kendi içinde karşılaştırıldığında, tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Grup 1 p<0,001; Grup 2 p<0,001; Grup 3 p=0,001; Grup 4 p<0,001) (Grafik 2).

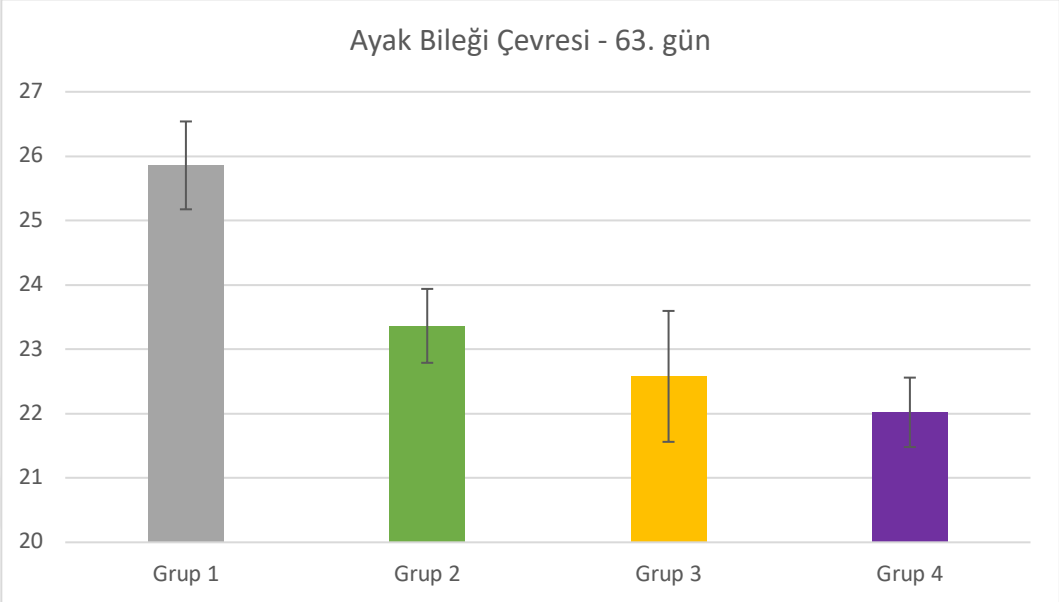


Grafik 2: Lenfödemli ekstremitede 35 ve 63. gün ayak bileği çevresi ölçümlerinin her grubun kendi içinde karşılaştırılması

4.1.2. Grupların birbirleriyle karşılaştırılması

35. gün sağlıklı ekstremite ABÇ ölçümlerinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,849). Yine 35. gün lenfödemli ekstremite ABÇ ölçümlerinde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,874).

63. gün lenfödemli ekstremite ABÇ ölçümlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda Grup 1 ile Grup 2 (p<0,001), Grup 1 ile Grup 3 (p<0,001), Grup 1 ile Grup 4 arasında (p<0,001) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Grafik 3).

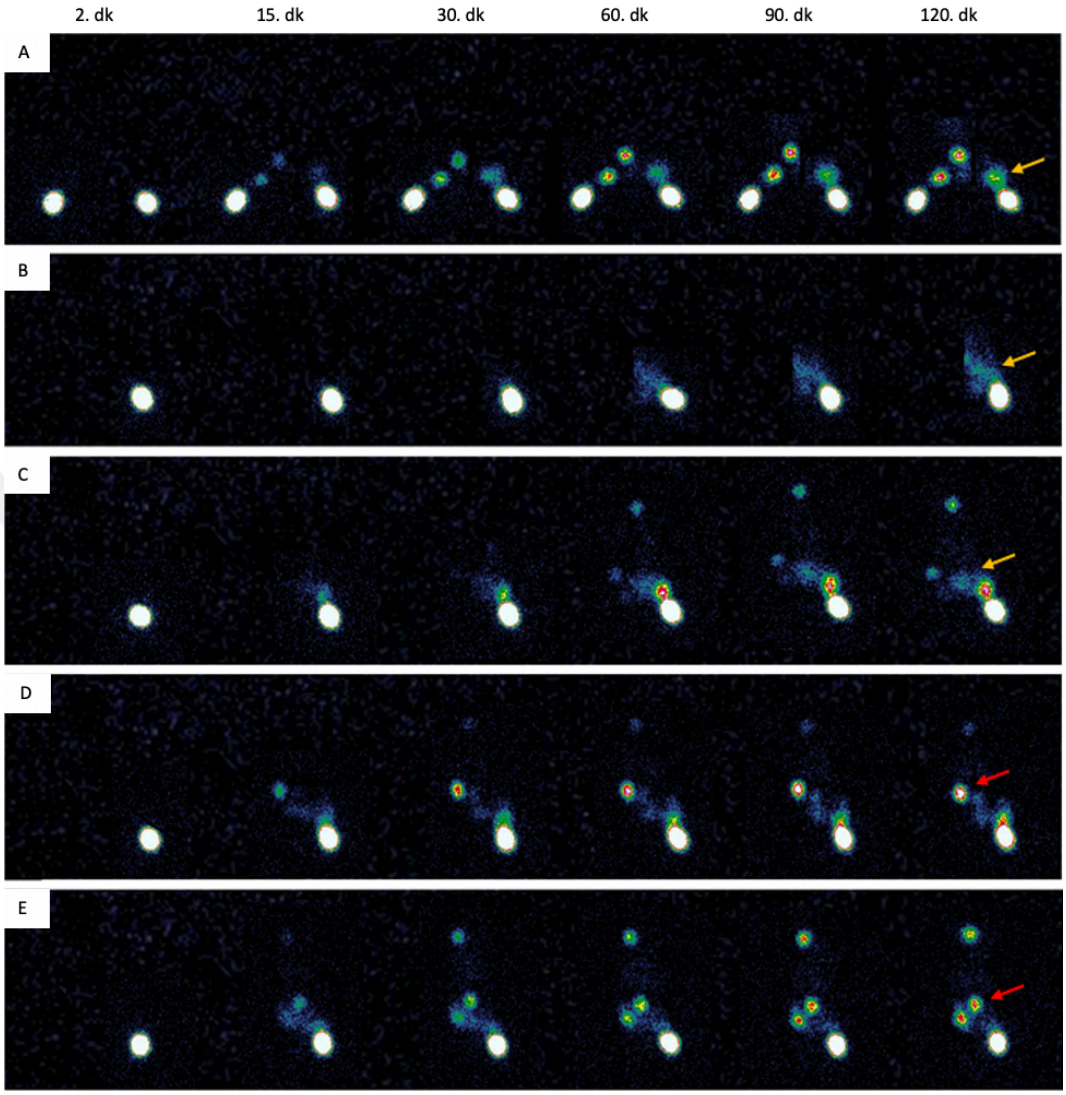


Grafik 3: 63. gün lenfödemli ekstremite ayak bileği çevresi ölçümlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

4.2. Lenfosintigrafi Değerlendirme Bulguları

Lenfosintigrafik görüntüler Şekil 29'da gösterilmiştir. En üstteki 35. gün sağlıklı ile lenfödemli ekstremitedeki çekimdir. Sağlıklı ekstremitede popliteal ve inguinal lenf nodu tutulumları net bir şekilde görülürken, lenfödemli ekstremitede lenf nodu tutulumu olmayıp DB izlenmektedir.

Alt sıralar 63. gün lenfödemli ekstremiteye ait çekimlerdir. İkinci sıradaki görüntü Grup 1'e aittir. DB 35. güne göre artmış olarak izlenmektedir. Üçüncü sıradaki görüntü, Grup 2'ye aittir. DB azalmış olarak izlenmektedir ve farklı olarak sistemik dolaşımda radyoaktivite görülmektedir. Dördüncü sıradaki görüntü, Grup 3'e aittir. DB çok azalmıştır ve yine sistemik dolaşımda radyoaktivite görülmektedir. Beşinci sıradaki görüntü, Grup 4'e aittir. DB yok denecek kadar azdır ve yine sistemik dolaşımda radyoaktivite görülmektedir.



Şekil 29: A. 35. gün sağlıklı ve lenfödemli ekstremite, B. 63. Gün Grup 1, C. 63. Gün Grup 2, D. 63. Gün Grup 3, E. 63. Gün Grup 4 (sarı oklar; dermal backflow, kırmızı oklar; lenf nodu aktivitesi)

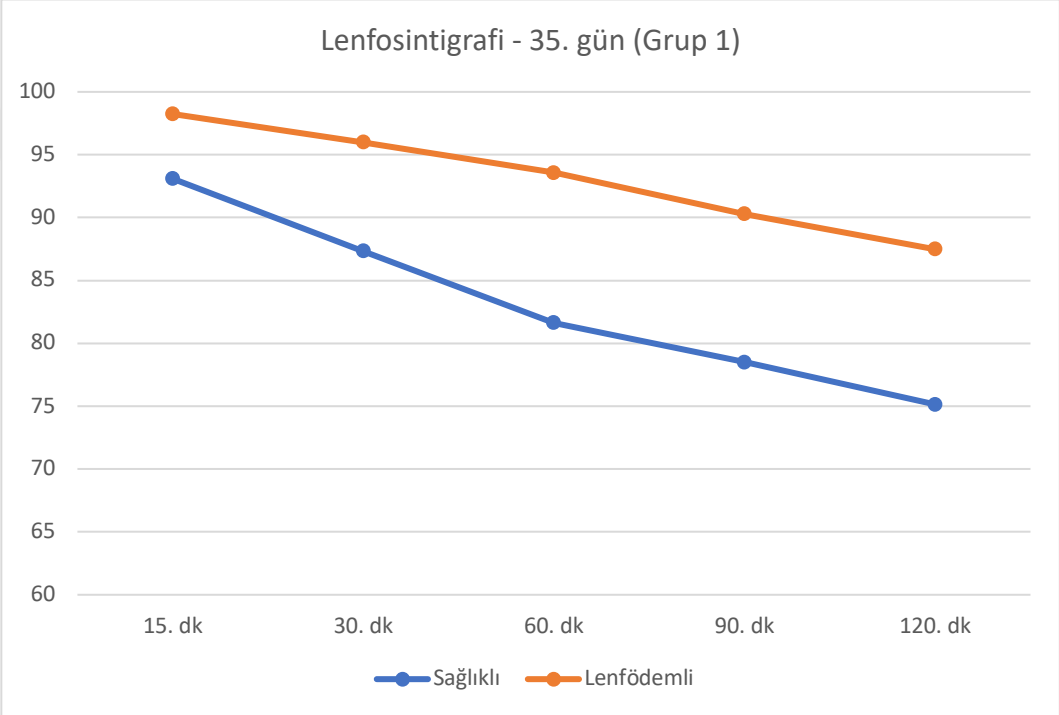
35 ve 63. günde yapılan LSG ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Lenfosintigrafi ortalama ve standart sapma değerleri

		Sağlıklı ekstremite enjeksiyon yeri radyoaktivitesi (%) 35. gün (ort ± ss)	**Lenfödemli ekstremite enjeksiyon yeri radyoaktivitesi (%) 35. gün** (ort ± ss)	**Lenfödemli ekstremite enjeksiyon yeri radyoaktivitesi (%) 63. gün** (ort ± ss)
Grup 1	**15. dk**	93,09 ± 2,40	98,24 ± 1,04	98,89 ± 0,68
	30. dk	87,33 ± 2,74	96,00 ± 1,28	97,16 ± 0,84
	60. dk	81,62 ± 3,46	93,56 ± 0,91	95,57 ± 0,88
	90. dk	78,50 ± 3,78	90,30 ± 0,54	94,28 ± 0,97
	120. dk	75,14 ± 3,36	87,48 ± 1,12	93,38 ± 0,75
Grup 2	**15. dk**	93,92 ± 2,17	98,01 ± 1,15	95,10 ± 3,40
	30. dk	88,91 ± 2,34	95,05 ± 2,18	90,15 ± 5,13
	60. dk	82,94 ± 2,99	92,45 ± 2,36	86,10 ± 4,92
	90. dk	78,84 ± 1,99	89,31 ± 2,40	81,91 ± 4,90
	120. dk	75,22 ± 3,30	86,90 ± 2,22	79,11 ± 4,49
Grup 3	**15. dk**	93,77 ± 2,26	97,49 ± 0,77	94,62 ± 1,40
	30. dk	88,58 ± 2,50	95,18 ± 1,02	89,54 ± 1,43
	60. dk	82,94 ± 3,00	91,60 ± 1,88	86,47 ± 2,61
	90. dk	79,00 ± 2,22	88,85 ± 2,10	81,92 ± 2,52
	120. dk	75,56 ± 2,86	86,90 ± 1,95	79,62 ± 2,48
Grup 4	**15. dk**	93,82 ± 1,77	97,90 ± 0,90	91,85 ± 1,81
	30. dk	88,68 ± 3,35	95,40 ± 1,88	86,11 ± 2,61
	60. dk	83,01 ± 3,22	93,46 ± 1,76	82,87 ± 2,74
	90. dk	78,97 ± 2,45	89,86 ± 1,42	78,14 ± 3,00
	120. dk	75,33 ± 3,06	87,28 ± 1,38	74,20 ± 3,24

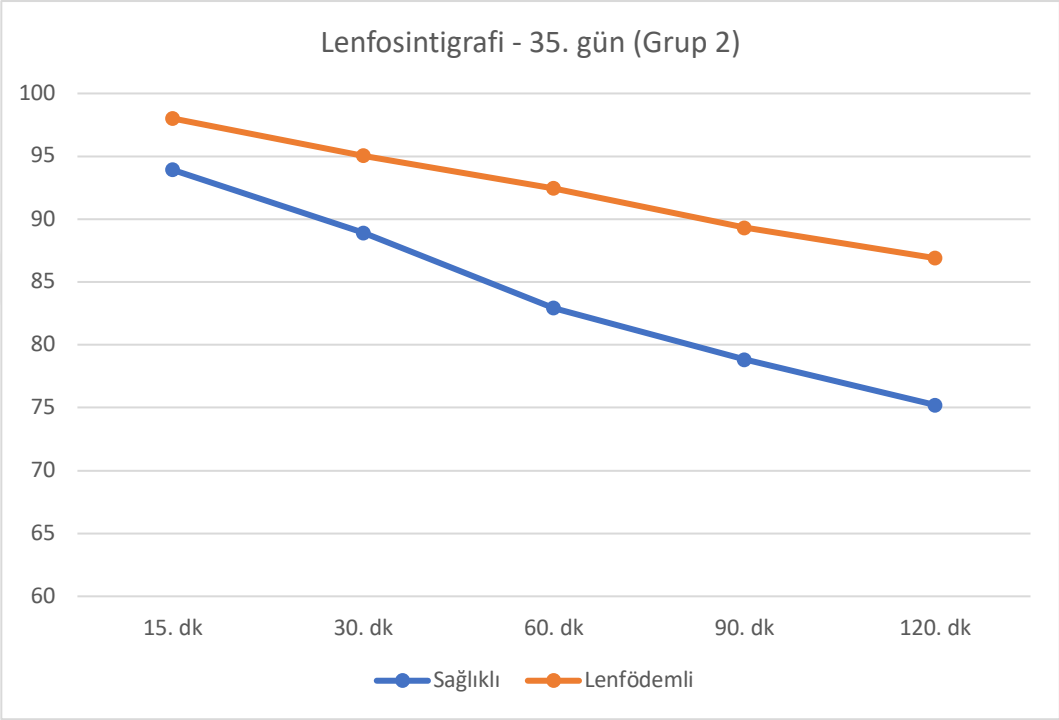
4.2.1. Grupların kendi içinde değerlendirilmesi

35. gün sağlıklı ile lenfödemli ekstremite LSG 15, 30, 60, 90 ve 120. dk sayımları her grubun kendi içinde karşılaştırıldı. Grup 1'de tüm dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (15. dk p=0,011; 30. dk p=0,001; 60. dk p=0,001; 90. dk p=0,001; 120. dk p<0,001) (Grafik 4).



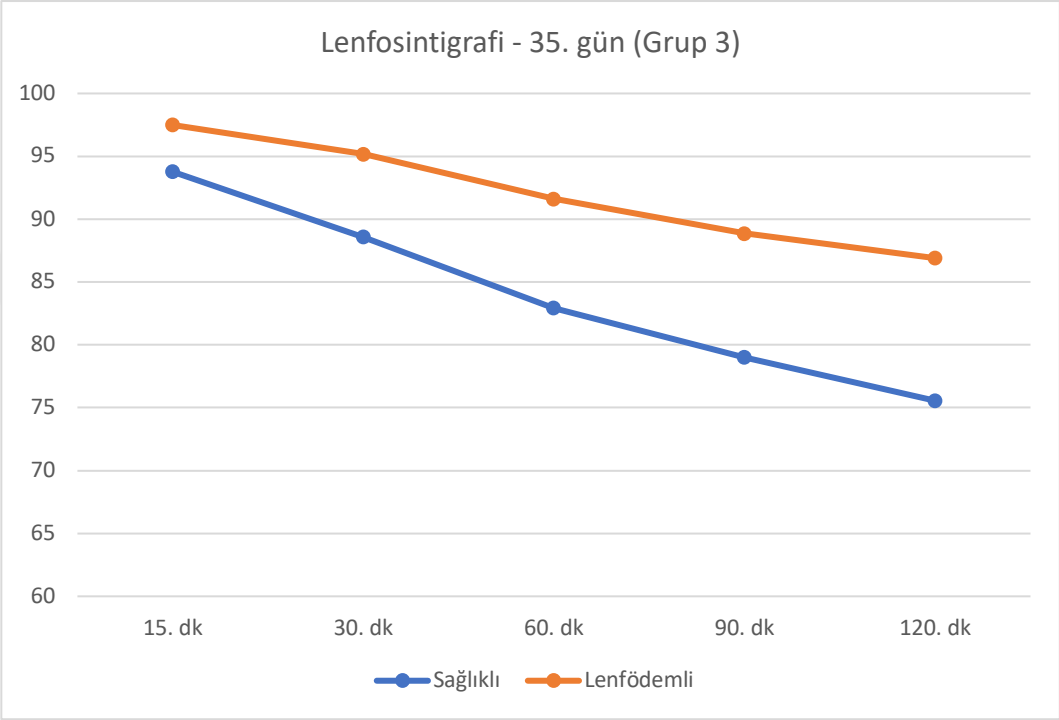
Grafik 4: Grup 1'de 35. gün sağlıklı ile lenfödemli ekstremite lenfosintigrafi sayımlarının karşılaştırılması

Grup 2'de tüm dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (15. dk p=0,005; 30. dk p=0,002; 60. dk p=0,001; 90. dk p<0,001; 120. dk p=0,001) (Grafik 5).



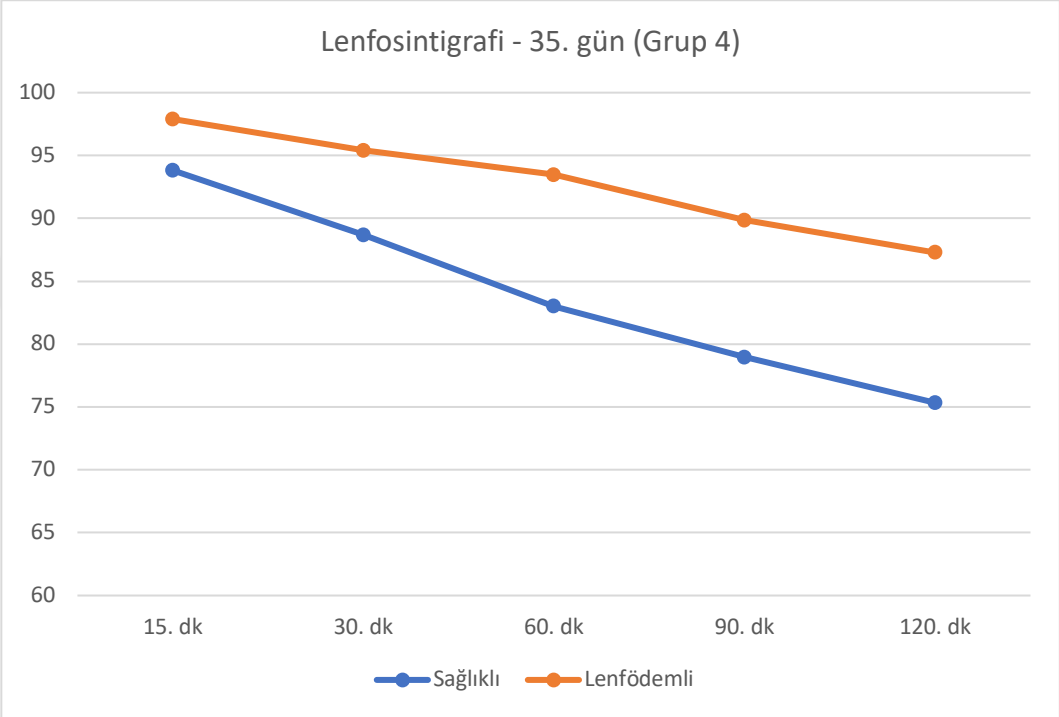
Grafik 5: Grup 2'de 35. gün sağlıklı ile lenfödemli ekstremite lenfosintigrafi sayımlarının karşılaştırılması

Grup 3'te tüm dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (15. dk p=0,016; 30. dk p=0,002; 60. dk p=0,001; 90. dk p<0,001; 120. dk p=0,001) (Grafik 6).



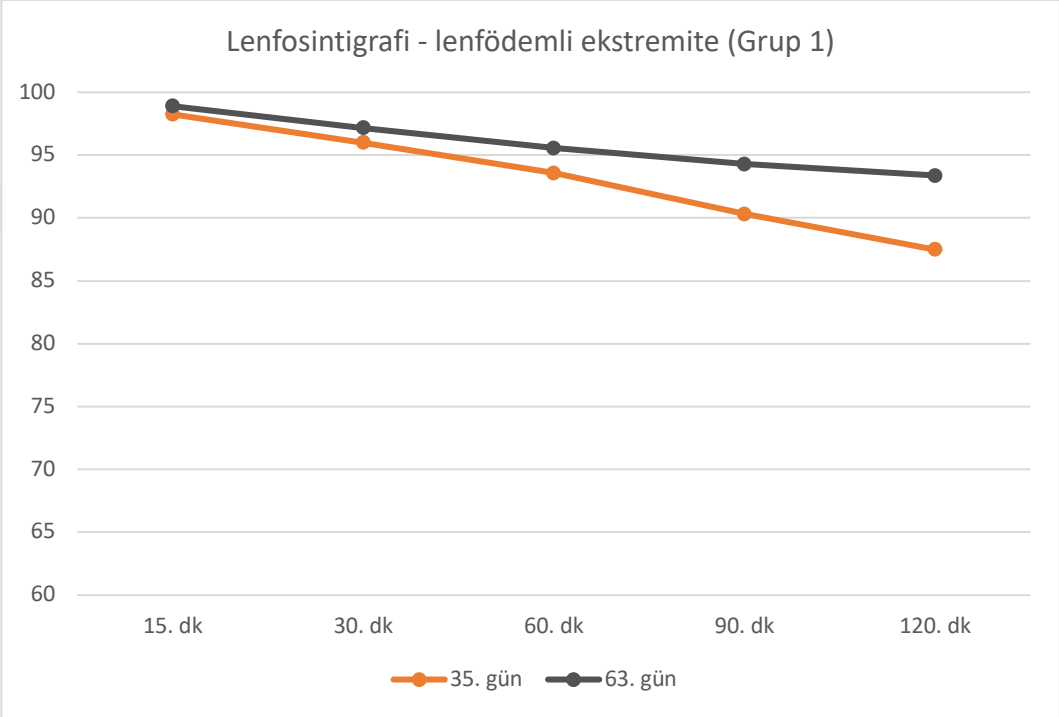
Grafik 6: Grup 3'te 35. gün sağlıklı ile lenfödemli ekstremite lenfosintigrafi sayımlarının karşılaştırılması

Grup 4'te tüm dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (15. dk p=0,005; 30. dk p=0,013; 60. dk p=0,003; 90. dk p=0,001; 120. dk p=0,001) (Grafik 7).



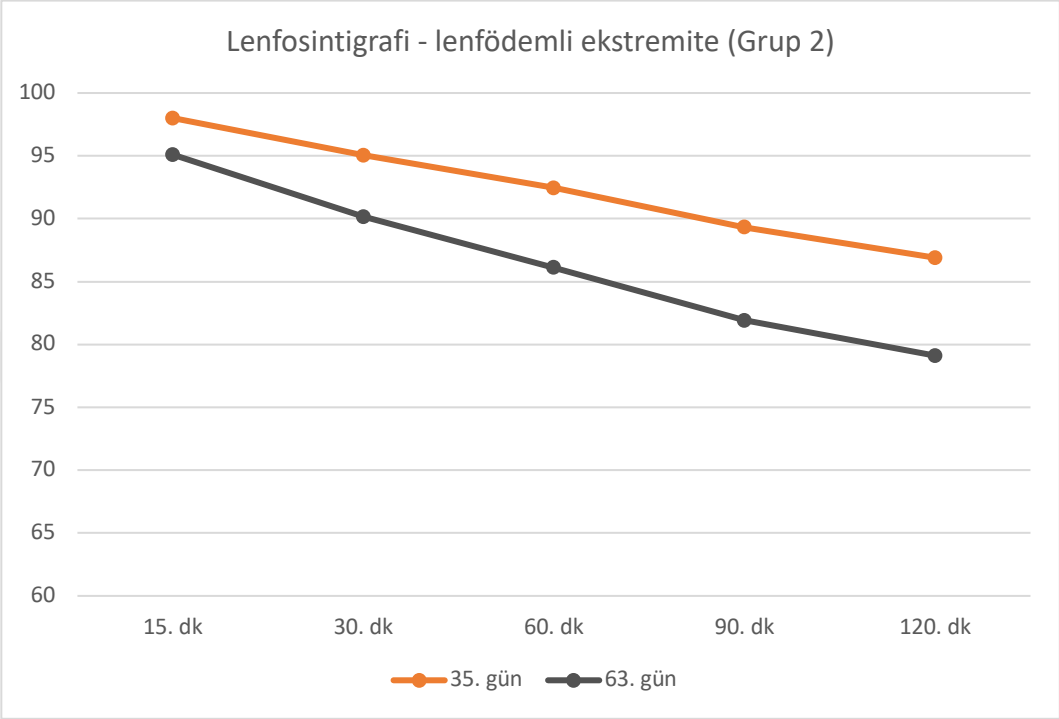
Grafik 7: Grup 4'te 35. gün sağlıklı ile lenfödemli ekstremite lenfosintigrafi sayımlarının karşılaştırılması

Lenfödemli ekstremitede 35 ve 63. gün LSG 15, 30, 60, 90 ve 120. dk sayımları her grubun kendi içinde karşılaştırıldı. Grup 1'de 30. dk (p=0,008), 60. dk (p=0,012), 90. dk (p=0,001) ve 120. dk'da (p=0,001) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Grafik 8).



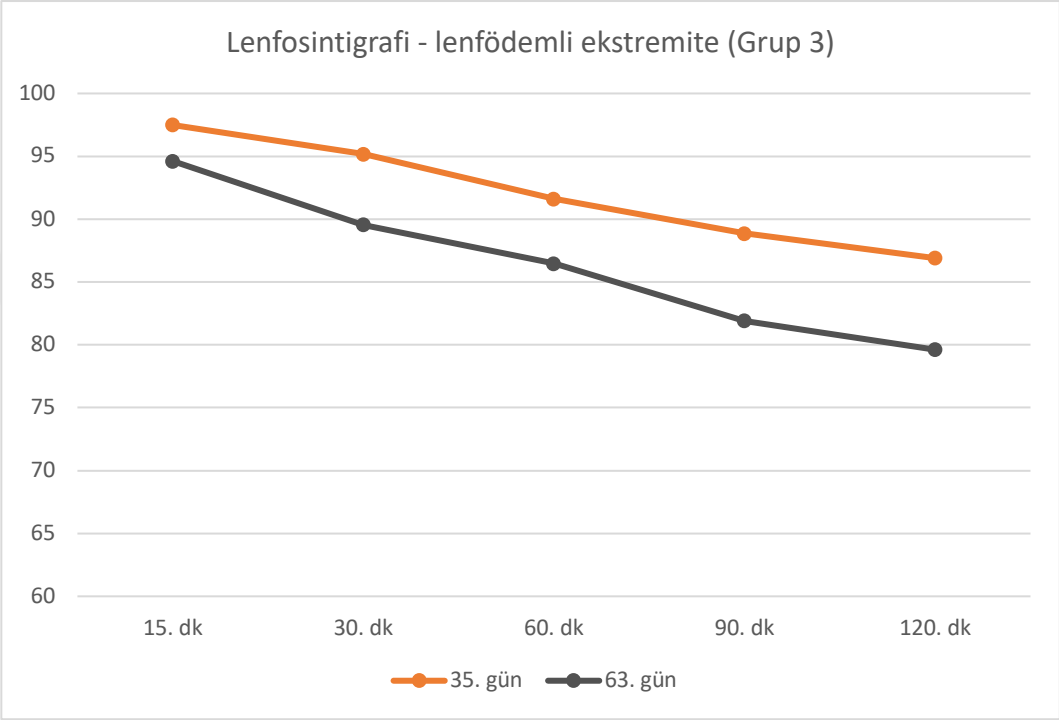
Grafik 8: Grup 1'de lenfödemli ekstremitede 35 ve 63. gün lenfosintigrafi sayımlarının karşılaştırılması

Grup 2'de 60. dk (p=0,039), 90. dk (p=0,022) ve 120. dk'da (p=0,007) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Grafik 9).



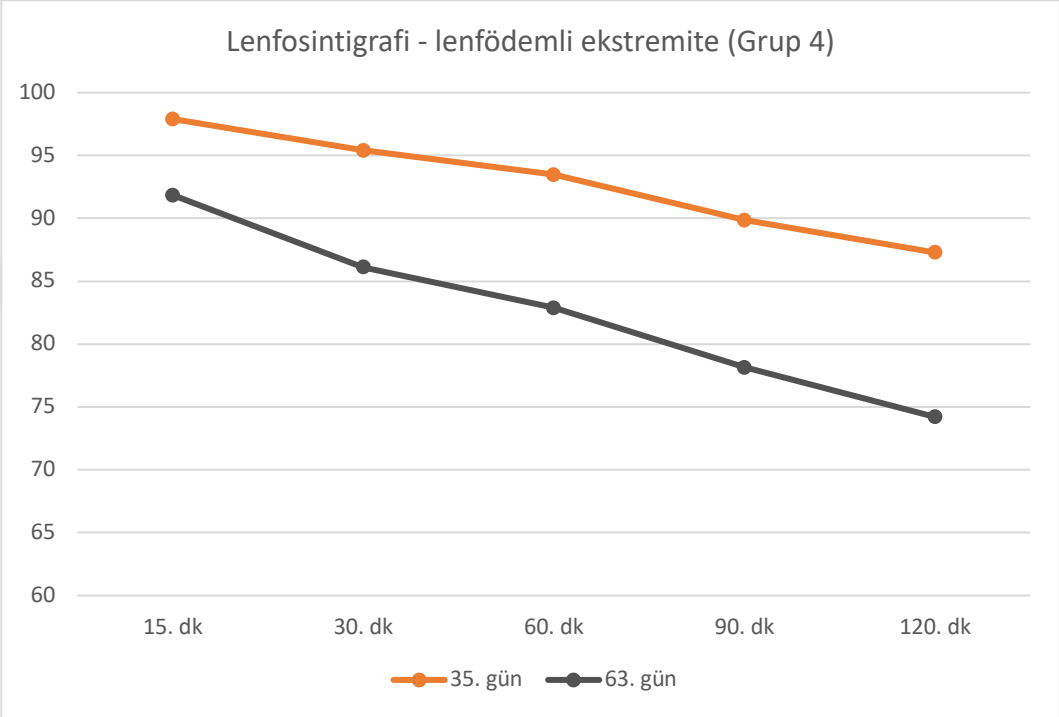
Grafik 9: Grup 2'de lenfödemli ekstremitede 35 ve 63. gün lenfosintigrafi sayımlarının karşılaştırılması

Grup 3'te tüm dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (15. dk p=0,006; 30. dk p<0,001; 60. dk p=0,011; 90. dk p=0,001; 120. dk p<0,001) (Grafik 10).



Grafik 10: Grup 3'te lenfödemli ekstremitede 35 ve 63. gün lenfosintigrafi sayımlarının karşılaştırılması

Grup 4'te tüm dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (15. dk p=0,002; 30. dk p=0,002; 60. dk p=0,002; 90. dk p=0,001; 120. dk p=0,001) (Grafik 11).



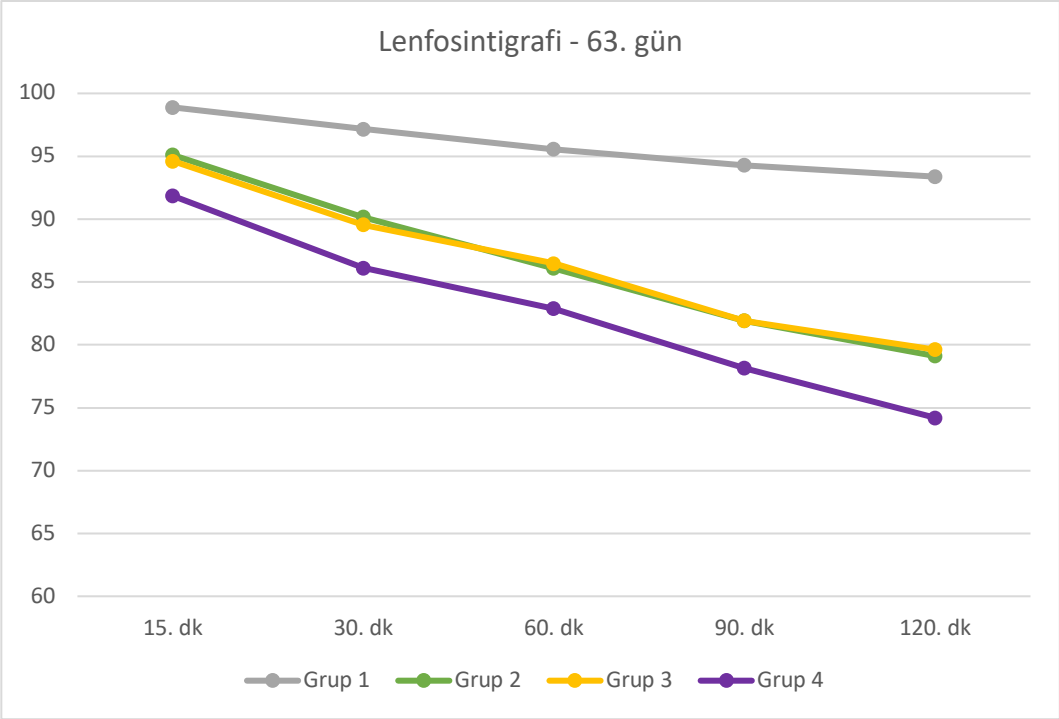
Grafik 11: Grup 4'te lenfödemli ekstremitede 35 ve 63. gün lenfosintigrafi sayımlarının karşılaştırılması

4.2.2. Grupların birbirleriyle karşılaştırılması

35. gün sağlıklı ekstremite LSG 15, 30, 60, 90 ve 120. dk sayımları açısından gruplar birbirleriyle karşılaştırıldı. Hiçbir dakikada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (15. dk p=0,906; 30. dk p=0,758; 60. dk p=0,848; 90. dk p=0,988; 120. dk p=0,996). Yine 35. gün lenfödemli ekstremite LSG sayımlarında da hiçbir dakikada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (15. dk p=0,616; 30. dk p=0,764; 60. dk p=0,226; 90. dk p=0,525; 120. dk p=0,915).

63. gün lenfödemli ekstremite LSG 15, 30, 60, 90 ve 120. dk sayımları açısından gruplar birbirleriyle karşılaştırıldı. Tüm dakikalarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (tüm dakikalar için p<0,001) (Grafik 12).

Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda 15. dk'da Grup 1 ile Grup 3 (p=0,01), Grup 1 ile Grup 4 (p<0,001); 30. dk'da Grup 1 ile Grup 2 (p=0,003), Grup 1 ile Grup 3 (p=0,001), Grup 1 ile Grup 4 (p<0,001); 60, 90 ve 120. dk'larda Grup 1 ile Grup 2 (p<0,001), Grup 1 ile Grup 3 (p<0,001), Grup 1 ile Grup 4 arasında (p<0,001) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

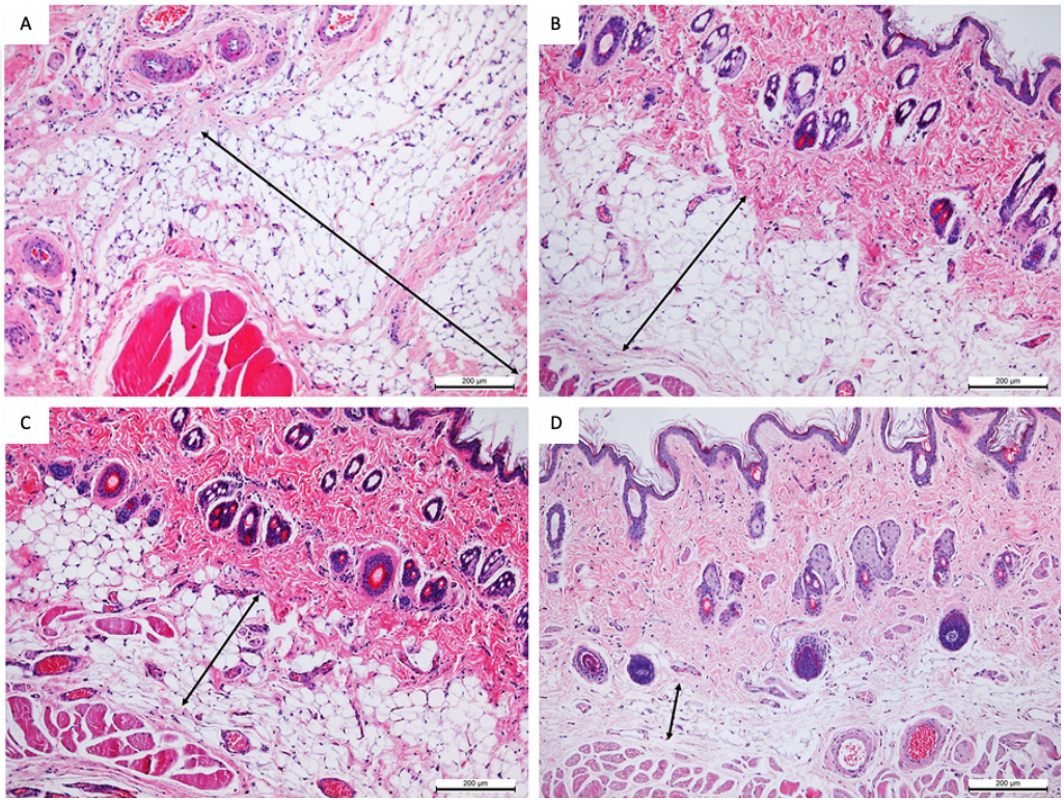


Grafik 12: 63. gün lenfödemli ekstremite lenfosintigrafi sayımlarının gruplar arasında karşılaştırılması

4.3. Histolojik ve İmmünhistokimyasal Bulgular

4.3.1. Subkutanöz yağ doku kalınlaşması

Lenfödemli ekstremiteden alınan doku örneklerinde subkutanöz yağ doku kalınlıklarının histolojik incelemeleri Şekil 30'da gösterilmiştir. Kalınlaşmanın en fazla Grup 1'de, en az Grup 4'te olduğu görülmektedir.



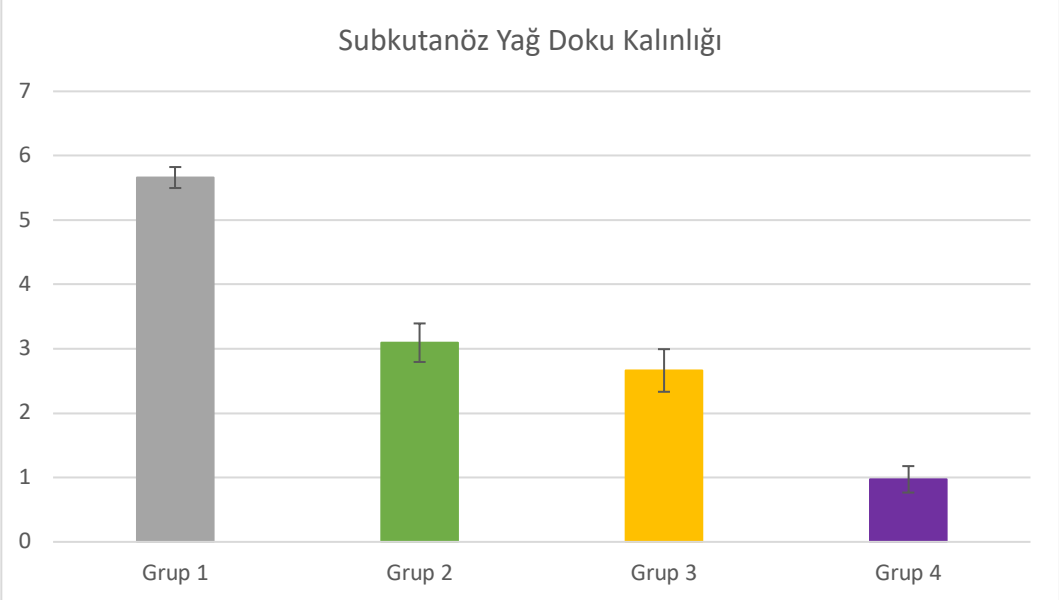
Şekil 30: Subkutanöz yağ doku kalınlıkları A. Grup 1, B. Grup 2, C. Grup 3, D. Grup 4 (oklar; yağ doku kalınlığı)

Subkutanöz yağ doku kalınlığı ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5: Subkutanöz yağ doku kalınlığı ortalama ve standart sapma değerleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Subkutanöz yağ doku kalınlığı (µm) (ort ± ss)	5,66 ± 0,16	3,09 ± 0,29	2,66 ± 0,33	0,97 ± 0,20

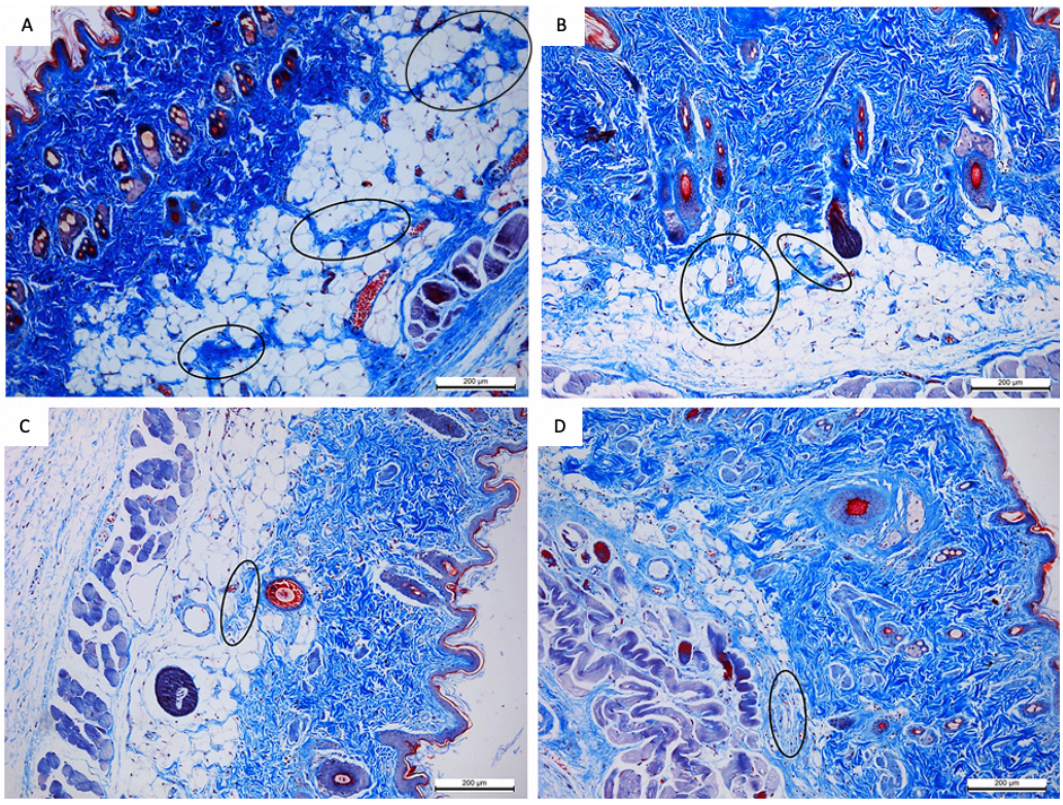
Subkutanöz yağ doku kalınlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda Grup 1 ile Grup 2 ($p<0,001$), Grup 1 ile Grup 3 ($p<0,001$), Grup 1 ile Grup 4 ($p<0,001$), Grup 2 ile Grup 4 ($p<0,001$), Grup 3 ile Grup 4 ($p<0,001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Grafik 13).



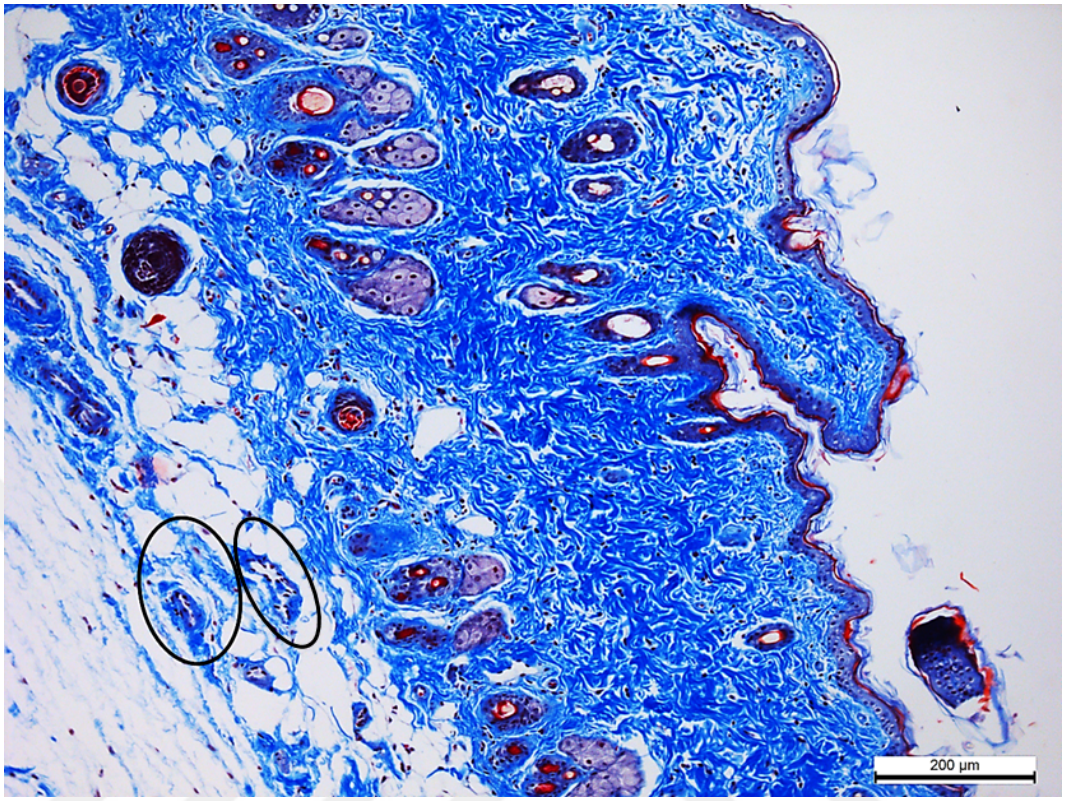
Grafik 13: Subkutanöz yağ doku kalınlıklarının gruplar arasında karşılaştırılması

4.3.2. Subkutanöz fibrozis

Lenfödemli ekstremiteden alınan doku örneklerinde subkutanöz fibrozisin histolojik incelemeleri Şekil 31'de gösterilmiştir. Subkutanöz yağ dokuda kollajen lif artışının en fazla Grup 1'de, en az Grup 4'te olduğu görülmektedir. Bazı alanlarda lenfatik damarların etrafında da kollajen lif artışı izlenmektedir (Şekil 32).



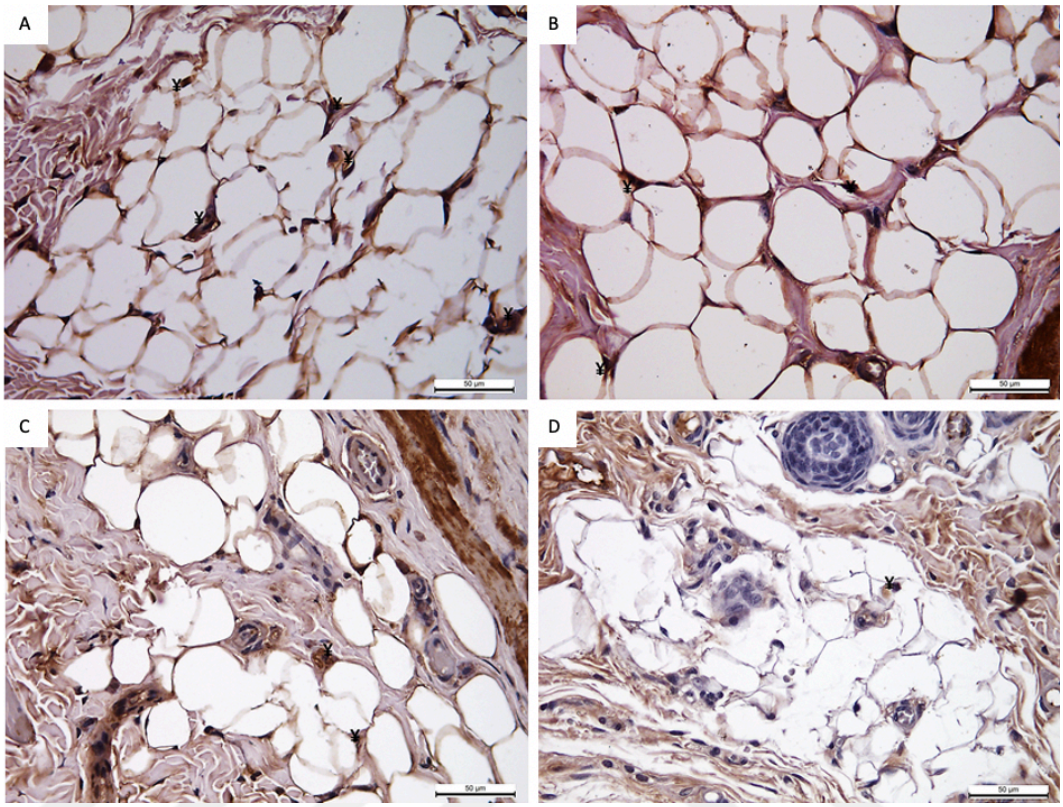
Şekil 31: Subkutanöz kollajen lif artışı A. Grup 1, B. Grup 2, C. Grup 3, D. Grup 4 (yuvarlaklar; fibrozisin olduğu alanlar)



Şekil 32: Lenfatik damarların etrafındaki kollajen lif artışı

4.3.3. Subkutanöz inflamasyon

Lenfödemli ekstremiteden alınan doku örneklerinde subkutanöz inflamasyonun histolojik incelemeleri Şekil 33'te gösterilmiştir. İnflamatuar hücre sayısının en fazla Grup 1'de, en az Grup 4'te olduğu görülmektedir.



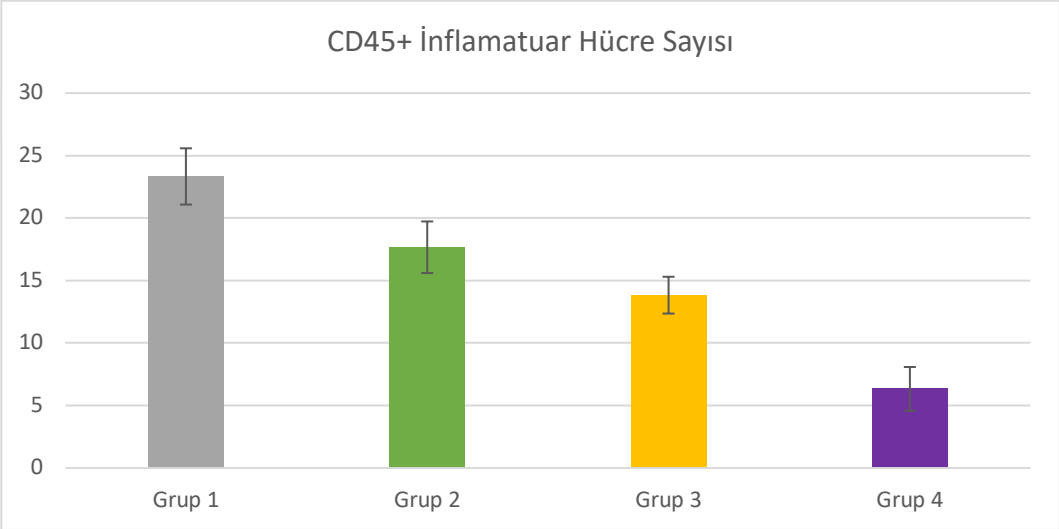
Şekil 33: Subkutanöz yağ dokudaki inflamatuar hücreler A. Grup 1, B. Grup 2, C. Grup 3, D. Grup 4 (¥ işaretli hücreler; CD45+ inflamatuar hücreler)

İnflamatuar hücre sayılarının ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: İnflamatuar hücre sayılarının ortalama ve standart sapma değerleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
CD45+ inflamatuar hücre sayısı (ort ± ss)	23,33 ± 2,25	17,66 ± 2,06	13,83 ± 1,47	6,33 ± 1,75

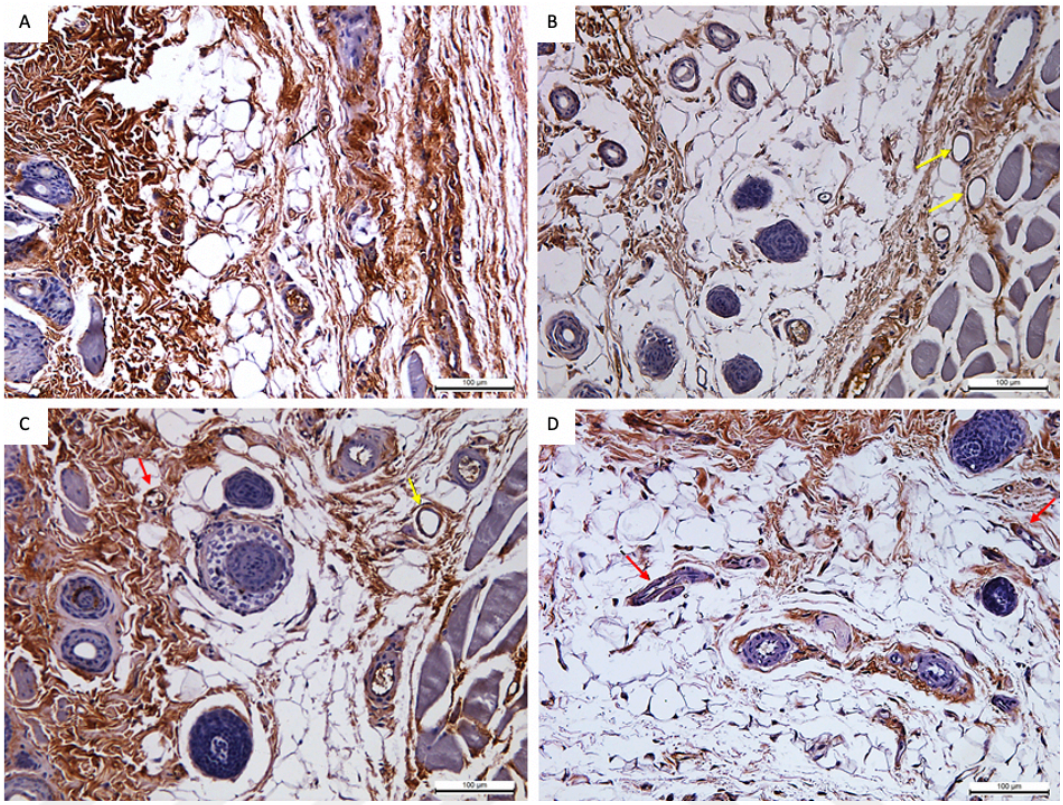
CD45+ inflamatuar hücre sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda Grup 1 ile Grup 2 (p<0,001), Grup 1 ile Grup 3 (p<0,001), Grup 1 ile Grup 4 (p<0,001), Grup 2 ile Grup 3 (p=0,012), Grup 2 ile Grup 4 (p<0,001), Grup 3 ile Grup 4 (p<0,001) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Grafik 14).



Grafik 14: CD45+ hücre sayılarının gruplar arasında karşılaştırılması

4.3.4. Lenfatik damarlardaki yapısal değişiklikler

Lenfödemli ekstremiteden alınan doku örneklerinde subkutanöz lenfatik damarların histolojik incelemeleri Şekil 34'te gösterilmiştir. Ektazik ve kontrakte damarların en fazla Grup 1'de, en az Grup 4'te olduğu görülmektedir. Kesitlerde sklerotik damar tipine rastlanmamıştır.



Şekil 34: Subkutanöz lenfatik damarlar A. Grup 1, B. Grup 2, C. Grup 3, D. Grup 4 (siyah ok; kontrakte tipte, sarı ok; ektazik tipte, kırmızı ok; normal tipte damarlar)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada kalsiyum dobesilatın, lenfödem tedavisinde tek başına kullanımının vaskülarize lenf nodu transferi kadar etkili olacağı veya vaskülarize lenf nodu transferi ile birlikte kullanımının lenfatik reanastomozları hızlandıracağı *hipotezi* ortaya konulmuştur.

35. günde sağlıklı ekstremitenin ayak bileği çevresi ölçümlerinde ve lenfosintigrafik analizlerinde gruplar arasında anlamlı fark yoktur. Bu sonuç, tüm deneklerin başlangıçta benzer olduğunu ve uygulanan işlemler sonrasında elde edilen değerlerin kıyaslanabilir olduğunu göstermektedir.

35. gün değerlendirmeleri lenfödem oluşup oluşmadığını ortaya koymak amacıyla yapılmıştır. Tüm gruplarda lenfödem modeli oluşturulan ekstremite ile sağlıklı ekstremite arasında ayak bileği çevresi ölçümleri ve lenfosintigrafik analizlerde anlamlı fark vardır. Bu sonuç, lenfödem modelinin başarılı olduğunu ortaya koymaktadır.

Lenfödem oluşması için radyoterapiden sonra 4 hafta beklenmiştir, literatürdeki çalışmalarda da bu süre genellikle 4-8 haftadır (101, 102). Ayrıca 35. günde lenfödem modeli oluşturulan ekstremitenin gruplar arası analizlerinde anlamlı fark yoktur, bu da tüm deneklerde benzer derecede lenfödem oluştuğunu göstermektedir.

63. gün değerlendirmeleri ise kalsiyum dobesilatın, lenfödem tedavisinde tek başına veya vaskülarize lenf nodu transferi ile birlikte kullanımının etkinliğini ortaya koymak amacıyla yapılmıştır. Tüm gruplarda lenfödemli ekstremitenin

tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında ayak bileği çevresi ölçümleri ve lenfosintigrafik analizlerde anlamlı fark vardır. Tedavi uygulanmayan Grup 1'de değerler kötüleşirken, tedavi verilen Grup 2, 3 ve 4'te değerler iyileşmiştir. Grup 2'de lenfosintigrafi sayımlarında ileri dakikalarda fark varken, 30 ve 60. dk'da fark yoktur. Bu sonuç, kalsiyum dobesilatın tek başına kullanımının lenfatik fonksiyonu daha yavaş iyileştirdiğini düşündürmektedir. Vaskülarize lenf nodu transferinin yapıldığı Grup 3 ve 4'te lenfatik fonksiyonun ilk dakikalardan itibaren iyileşme gösterdiği aşikardır.

63. günde tedavi etkinlikleri açısından gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında; tedavi uygulanmayan Grup 1 ile Grup 2, 3, 4 arasında anlamlı fark vardır. Ancak bu üç grubun birbirleri arasında fark yoktur.

Tedavi etkinlikleri postoperatif 4. haftada değerlendirilmiştir. Literatürde de serbest lenf nodu flebi transferi çalışmalarında değerlendirmeler 3-10 ay gibi uzun bir zaman sonra yapılırken (103, 104), pediküllü lenf nodu flebi transferi çalışmalarında bu süre 2-4 haftadır (58, 105, 106).

Histolojik ve immünhistokimyasal değerlendirmelerde subkutanöz yağ doku kalınlaşması, fibrozis, inflamasyon ve lenfatik damarlarda yapısal değişiklikler; lenfödem patofizyolojisiyle de uyumlu olarak, en fazla tedavi uygulanmayan Grup 1'de görülmüştür.

Yağ doku kalınlaşması açısından Grup 1 ve Grup 4 ile diğer gruplar arasında anlamlı fark vardır. Sadece Grup 2 ile 3 arasında anlamlı fark yoktur, ancak Grup 2'de yağ doku kalınlığı daha fazladır. İnflamasyon açısından ise tüm gruplar arasında anlamlı fark vardır.

Leanfatik damar incelemelerinde kontrakte tipte lenfatik damarlar az sayıda tespit edilirken, sklerotik tipte lenfatik damarlara ise hiç rastlanmamıştır. Bu durum kontrakte ve sklerotik tipte damarların, genellikle lenfödemin daha ileri evrelerinde oluştuğu için bu çalışmada az görüldüğünü düşündürmektedir.

Grup 4 ile Grup 2 ve 3 arasında histomorfolojik olarak anlamlı fark olup makroskopik ve lenfosintigrafik olarak fark olmaması; doku düzeyinde değişikliklerin başladığını ancak fonksiyonel olarak değişiklik görülebilmesi için 4 haftanın kısa bir süre olduğu fikrini akla getirmektedir.

Grup 2'deki yağ doku kalınlığının, fibrozis alanlarının, inflamatuar hücre sayısının ve lenfatik damarlarda yapısal değişikliklerin Grup 3'ten fazla olması; tek başına kalsiyum dobesilat kullanımının, tek başına vaskülarize lenf nodu transferi kadar etkili olmadığını göstermektedir.

Bununla birlikte Grup 4 ile Grup 2 ve 3 arasında histomorfolojik olarak anlamlı fark olması; kombine tedavinin, tek başına kalsiyum dobesilat veya tek başına vaskülarize lenf nodu transferinden daha etkili olduğunu ortaya koymaktadır.

1979'da Shesol ve ark. tarafından yapılan ilk vaskülarize lenf nodu transferi deneysel çalışmasında vaskülarize (pediküllü veya serbest) lenf nodu erken transferinin geç transfere göre daha başarılı olduğu bulunmuştur. Lenf nodu eksizyonu yapılmamış sağlıklı bölgeye vaskülarize lenf nodu transfer etmenin ise lenfatik transport fonksiyonlarında artış sağlamadığı gösterilmiştir. Bunlardan yola çıkılarak vaskülarize lenf nodu transferinin başarılı olabilmesi için 'açık' bir lenfatik sisteme ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır (58). Başarı için en ideal

dönem, lenfadenektomi sonrası erken dönemdir. Bu dönemde alıcı alandaki afferent ve efferent lenfatik kanallar açıktır, transfer edilen lenf nodu ile alıcı alan arasında spontan lenfatikolenfatik anastomozlar gerçekleşir. Erken müdahale edilmezse zaman içinde lenfatik kanal ağızları kapanır.

Kalsiyum dobesilat vaskülarize lenf nodu transferi ile birlikte kullanılarak spontan anastomozların gerçekleşmesine, kapanmış lenfatik damar ağızlarının açılmasına katkı sağlayabilir. Bu etkiler köprüleşme (bridging) mekanizmasını da desteklemektedir. Kanlanması zengin, sağlıklı lenf nodu dokusu transferi yapılmaksızın tek başına kalsiyum dobesilat kullanıldığında ise, bu etkileri gösteremeyebilir veya yetersiz kalabilir.

6. SONUÇ

Bu çalışma ile lenfödem tedavisinde kalsiyum dobesilatın vaskülarize lenf nodu transferi ile birlikte kullanımının, lenfatik sistemin yapısal ve fonksiyonel iyileşmesinde tek başına kullanılan yöntemlere göre daha etkili olduğu ekstremite çevresi, lenfosintigrafi ve histolojik analizler ile gösterildi.

Kalsiyum dobesilatın tek başına kullanımının, kombine kullanıma üstünlüğü bulunamadı. Ancak 4 hafta gibi kısa bir takip süresi, bunu değerlendirmek için yetersiz olabilir. Bu nedenle tedavi izlem sürelerinin daha uzun olduğu çalışmalar yapılmalıdır.

Kalsiyum dobesilatın, vaskülarize lenf nodu transferinin etki prensiplerinden biri olan köprüleşme (bridging) mekanizmasıyla uyumlu bir şekilde lenfatik damarlar üzerindeki anjiyoprotektif etkileri ile sürece katkı sağladığı düşünülmektedir. Bunun daha net bir şekilde anlaşılabilmesi için kalsiyum dobesilat ile lenfanjiyogenez arasında bir ilişki olup olmadığını inceleyen çalışmalar planlanmalıdır.

7. ÖZET

Kalsiyum Dobesilatın Tek Başına veya Vaskülarize Lenf Nodu Transferi ile Birlikte Kullanımının Lenfödem Tedavisindeki Etkinliği

Lenfödem; yönetimi ve tedavisi zor, kronik, progresif bir hastalıktır. Henüz küratif bir tedavisi olmamasına rağmen; farmakolojik araştırmaların ve mikrocerrahi tekniklerinin gelişmesi ile tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Vaskülarize lenf nodu transferi göreceli olarak daha yeni bir yöntem olup transfer edilen lenf nodları ile alıcı alan lenfatikleri arasındaki bağlantıların nasıl oluştuğu net bir şekilde ortaya konulamamıştır. Kalsiyum dobesilat anjiyoprotektif ve antioksidan etkili bir ilaçtır. Arter, ven ve lenfatik damarların tümü üzerinde olumlu etkileri vardır. Bu çalışma kalsiyum dobesilatın lenfödem tedavisinde tek başına kullanımı ile vaskülarize lenf nodu transferi ile birlikte kullanımının karşılaştırılması amacıyla planlanmıştır.

Çalışmada 24 adet Wistar albino ırkı rat kullanıldı. Her grupta 6 hayvan olacak şekilde ratlar 4 gruba ayrıldı. Sol inguinal, popliteal lenf nodu eksizyonu yapılarak ve ardından inguinal bölgeye tek doz radyoterapi verilerek arka ekstremitede lenfödem modeli oluşturuldu. 4 hafta sonra ayak bileği çevresi ölçümü ve lenfosintigrafi ile lenfödem oluştuğu doğrulandı. Grup 1'de lenfödem tedavisi için herhangi bir işlem yapılmadı. Grup 2'de tek başına kalsiyum dobesilat verildi. Grup 3'te tek başına vaskülarize lenf nodu transferi yapıldı. Grup 4'te vaskülarize lenf nodu transferi ile birlikte kalsiyum dobesilat verildi. 4 hafta sonra tüm ratlarda ayak bileği çevresi ölçümü ve lenfosintigrafi tekrar yapılarak tedavi etkinlikleri

karşılaştırıldı. Aynı gün hayvanlar sakrifiye edildi ve alınan doku örnekleri histolojik ve immünhistokimyasal olarak değerlendirildi.

63 günün sonunda ayak bileği çevresi ölçümleri, lenfosintigrafi sayımları, yağ doku kalınlığı, fibrozis, inflamasyon ve lenfatik damar yapısal değişiklikleri parametrelerinin tümünde en kötü değerler tedavi uygulanmayan Grup 1'de, en iyi değerler kombine tedavi verilen Grup 4'te görüldü.

Klinik pratikte, lenfödem tedavisinde vaskülarize lenf nodu transferinin etkinliğini arttırmak için tedavi protokolüne kalsiyum dobesilat eklenebilir.

Anahtar Kelimeler: lenfödem, kalsiyum dobesilat, vaskülarize lenf nodu transferi

8. SUMMARY

The Efficiency of Calcium Dobesilate With or Without Vascularized Lymph Node Transfer in Lymphedema Treatment

Lymphedema is a chronic, progressive disease that is difficult to manage and treat. Although there is no curative treatment yet, significant progress has been made in its treatment with the development of pharmacological research and microsurgical techniques. Vascularized lymph node transfer is a relatively new method, and it has not been clearly demonstrated how the connections between the transferred lymph nodes and the recipient area lymphatics are formed. Calcium dobesilate is an angioprotective and antioxidant effective drug. It has positive effects on all arteries, veins and lymphatic vessels. This study was planned to compare the use of calcium dobesilate with or without vascularized lymph node transfer in the treatment of lymphedema.

This study involved 24 Wistar albino rats. The rats were divided into 4 groups with 6 animals in each group. A lymphedema model was created in the hind limb by excision of the left inguinal and popliteal lymph node, followed by a single dose of radiotherapy to the inguinal region. After 4 weeks lymphedema was confirmed by ankle circumference measurement and lymphoscintigraphy. No intervention was made for the treatment of lymphedema in Group 1. Calcium dobesilate was given alone in Group 2. Vascularized lymph node transfer was performed alone in Group 3. Calcium dobesilate was given with vascularized lymph node transfer in Group 4. After 4 weeks ankle circumference measurement and

lymphoscintigraphy were repeated in all rats, and treatment efficiency was compared. Animals were sacrificed on the same day and tissue samples were evaluated histologically and immunohistochemically.

At the end of 63 days, the worst values in all parameters of ankle circumference measurements, lymphoscintigraphy counts, adipose tissue thickness, fibrosis, inflammation, and lymphatic vessel structural changes were observed in Group 1 and the best values were observed in Group 4.

In clinical practice, calcium dobesilate can be added to the treatment protocol to increase the effectiveness of vascularized lymph node transfer in the treatment of lymphedema.

Keywords: lymphedema, calcium dobesilate, vascularized lymph node transfer

9. KAYNAKLAR

1. Brahma B, Yamamoto T. Breast cancer treatment-related lymphedema (BCRL): an overview of the literature and updates in microsurgery reconstructions. Eur J Surg Oncol. 2019;45(7):1138-45.
2. Carl HM, Walia G, Bello R, Clarke-Pearson E, Hassanein AH, Cho B, et al. Systematic review of the surgical treatment of extremity lymphedema. J Reconstr Microsurg. 2017;33(6):412-25.
3. Becker C, Vasile JV, Levine JL, Batista BN, Studinger RM, Chen CM, et al. Microlymphatic surgery for the treatment of iatrogenic lymphedema. Clin Plast Surg. 2012;39(4):385-98.
4. Patel KM, Lin CY, Cheng MH. A prospective evaluation of lymphedema-specific quality-of-life outcomes following vascularized lymph node transfer. Ann Surg Oncol. 2015;22(7):2424-30.
5. Cheng MH, Loh CYY, Lin CY. Outcomes of vascularized lymph node transfer and lymphovenous anastomosis for treatment of primary lymphedema. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2018;6(12):e2056.
6. 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(9):1234-47.
7. Schaverien MV, Badash I, Patel KM, Selber JC, Cheng MH. Vascularized lymph node transfer for lymphedema. Semin Plast Surg. 2018;32(1):28-35.
8. Allain H, Ramelet AA, Polard E, Bentue-Ferrer D. Safety of calcium dobesilate in chronic venous disease, diabetic retinopathy and haemorrhoids. Drug Saf. 2004;27(9):649-60.
9. Casley-Smith JR, Casley-Smith JR. The effects of calcium dobesilate on acute lymphedema (with and without macrophages), and on burn edema. Lymphology. 1985;18(1):37-45.
10. Casley-Smith JR. The influence of tissue hydrostatic pressure and protein concentration on fluid and protein uptake by diaphragmatic initial lymphatics; effect of calcium dobesilate. Microcirc Endothelium Lymphatics. 1985;2(4):385-415.
11. Piller NB. The lymphogogue action of calcium dobesilate on the flow of lymph from the thoracic duct of anesthetized and mobile guinea pigs. Lymphology. 1988;21(2):124-7.
12. Piller N, Browning J. Effect of calcium dobesilate on the functional capabilities of mesenteric lymphatics in the guinea pig. Res Exp Med (Berl). 1986;186(3):167-72.

13. Kanter MA. The lymphatic system: an historical perspective. Plast Reconstr Surg. 1987;79(1):131-9.
14. Neligan PC, Masia J, Piller NB, editors. Lymphedema complete medical and surgical management. New York: Thieme Medical Publisher; 2016.
15. Cheng MH, Chang DW, Patel KM, editors. Principles and practice of lymphedema surgery. 1st ed. Edinburgh: Elsevier; 2016.
16. Suami H, Scaglioni MF. Anatomy of the lymphatic system and the lymphosome concept with reference to lymphedema. Semin Plast Surg. 2018;32(1):5-11.
17. Brakenhielm E, Alitalo K. Cardiac lymphatics in health and disease. Nat Rev Cardiol. 2019;16(1):56-68.
18. Mendoza E, Schmid-Schönbein GW. A model for mechanics of primary lymphatic valves. J Biomech Eng. 2003;125(3):407-14.
19. Miranda Garces M, Mirapeix R, Pons G, Sadri A, Masia J. A comprehensive review of the natural lymphaticovenous communications and their role in lymphedema surgery. J Surg Oncol. 2016;113(4):374-80.
20. Rubenstein DA, Yin W, Frame MD. The lymphatic system. In: Biofluid mechanics. Massachusetts: Elsevier; 2012. p. 249-61.
21. Azhar SH, Lim HY, Tan BK, Angeli V. The unresolved pathophysiology of lymphedema. Front Physiol. 2020;11:137.
22. Olszewski WL. The pathophysiology of lymphedema - 2012. Handchir Mikrochir Plast Chir. 2012;44(6):322-8.
23. Mihara M, Hara H, Hayashi Y, Narushima M, Yamamoto T, Todokoro T, et al. Pathological steps of cancer-related lymphedema: histological changes in the collecting lymphatic vessels after lymphadenectomy. PLoS One. 2012;7(7):e41126.
24. Levine ST, Chang DW, Mehrara BJ. Lymphedema: diagnosis and treatment. In: Thorne CH, Chung KC, Gosain AK, Gurtner GC, Mehrara BJ, Rubin JP, et al., editors. Grabb and Smith's plastic surgery. 7nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 980-8.
25. Rizzo C, Gruson LM, Wainwright BD. Lymphedema praecox. Dermatol Online J. 2009;15(8):7.
26. Kerchner K, Fleischer A, Yosipovitch G. Lower extremity lymphedema update: pathophysiology, diagnosis, and treatment guidelines. J Am Acad Dermatol. 2008;59(2):324-31.
27. Jeon B-J, Chang DW. Breast cancer related lymphedema and surgical treatment. Precision and Future Medicine. 2020;4(2):53-9.
28. 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(22):5138-49.

29. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 2013;14(6):500-15.
30. Nguyen TT, Hoskin TL, Habermann EB, Cheville AL, Boughey JC. Breast cancer-related lymphedema risk is related to multidisciplinary treatment and not surgery alone: results from a large cohort study. Ann Surg Oncol. 2017;24(10):2972-80.
31. Szuba A, Shin WS, Strauss HW, Rockson S. The third circulation: radionuclide lymphoscintigraphy in the evaluation of lymphedema. J Nucl Med. 2003;44(1):43-57.
32. Grada AA, Phillips TJ. Lymphedema: diagnostic workup and management. J Am Acad Dermatol. 2017;77(6):995-1006.
33. Ruocco V, Schwartz RA, Ruocco E. Lymphedema: an immunologically vulnerable site for development of neoplasms. J Am Acad Dermatol. 2002;47(1):124-7.
34. Murgia RD, Gross GP. Stewart-Treves Syndrome. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
35. Executive Committee of the International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2020 consensus document of the International Society of Lymphology. Lymphology. 2020;53(1):3-19.
36. Kayiran O, De La Cruz C, Tane K, Soran A. Lymphedema: from diagnosis to treatment. Turk J Surg. 2017;33(2):51-7.
37. Singhal D, Tran BN, Angelo JP, Lee BT, Lin SJ. Technological advances in lymphatic surgery: bringing to light the invisible. Plast Reconstr Surg. 2019;143(1):283-93.
38. Yamamoto T, Yamamoto N, Doi K, Oshima A, Yoshimatsu H, Todokoro T, et al. Indocyanine green-enhanced lymphography for upper extremity lymphedema: a novel severity staging system using dermal backflow patterns. Plast Reconstr Surg. 2011;128(4):941-7.
39. O'Mahony S, Rose SL, Chilvers AJ, Ballinger JR, Solanki CK, Barber RW, et al. Finding an optimal method for imaging lymphatic vessels of the upper limb. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004;31(4):555-63.
40. Yuan Z, Chen L, Luo Q, Zhu J, Lu H, Zhu R. The role of radionuclide lymphoscintigraphy in extremity lymphedema. Ann Nucl Med. 2006;20(5):341-4.
41. Chang DW, Masia J, Garza R 3rd, Skoracki R, Neligan PC. Lymphedema: surgical and medical therapy. Plast Reconstr Surg. 2016;138(3 Suppl):209S-18S.
42. Merchant SJ, Chen SL. Prevention and management of lymphedema after breast cancer treatment. Breast J. 2015;21(3):276-84.

43. Schaverien MV, Coroneos CJ. Surgical treatment of lymphedema. Plast Reconstr Surg. 2019;144(3):738-58.
44. Kung TA, Champaneria MC, Maki JH, Neligan PC. Current concepts in the surgical management of lymphedema. Plast Reconstr Surg. 2017;139(4):1003e-13e.
45. Suami H, Chang DW. Overview of surgical treatments for breast cancer-related lymphedema. Plast Reconstr Surg. 2010;126(6):1853-63.
46. O'Brien BM, Khazanchi RK, Kumar PA, Dvir E, Pederson WC. Liposuction in the treatment of lymphoedema; a preliminary report. Br J Plast Surg. 1989;42(5):530-3.
47. Brorson H, Svensson H. Liposuction combined with controlled compression therapy reduces arm lymphedema more effectively than controlled compression therapy alone. Plast Reconstr Surg. 1998;102(4):1058-67; discussion 68.
48. Brorson H. Liposuction in lymphedema treatment. J Reconstr Microsurg. 2016;32(1):56-65.
49. Baumeister RG, Siuda S. Treatment of lymphedemas by microsurgical lymphatic grafting: what is proved? Plast Reconstr Surg. 1990;85(1):64-74; discussion 5-6.
50. Ho LC, Lai MF, Kennedy PJ. Micro-lymphatic bypass in the treatment of obstructive lymphoedema of the arm: case report of a new technique. Br J Plast Surg. 1983;36(3):350-7.
51. Campisi C. Use of autologous interposition vein graft in management of lymphedema: preliminary experimental and clinical observations. Lymphology. 1991;24(2):71-6.
52. Laine JB, Howard JM. Experimental lymphatico-venous anastomosis. Surg Forum. 1963;14:111-2.
53. Yamada Y. The studies on lymphatic venous anastomosis in lymphedema. Nagoya J Med Sci. 1969;32:1-21.
54. O'Brien BM, Sykes P, Threlfall GN, Browning FS. Microlymphaticovenous anastomoses for obstructive lymphedema. Plast Reconstr Surg. 1977;60(2):197-211.
55. O'Brien BM, Mellow CG, Khazanchi RK, Dvir E, Kumar V, Pederson WC. Long-term results after microlymphaticovenous anastomoses for the treatment of obstructive lymphedema. Plast Reconstr Surg. 1990;85(4):562-72.
56. 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(6):437-42.

57. Nagase T, Gonda K, Inoue K, Higashino T, Fukuda N, Gorai K, et al. Treatment of lymphedema with lymphaticovenular anastomoses. Int J Clin Oncol. 2005;10(5):304-10.
58. Shesol BF, Nakashima R, Alavi A, Hamilton RW. Successful lymph node transplantation in rats, with restoration of lymphatic function. Plast Reconstr Surg. 1979;63(6):817-23.
59. Clodius L, Smith PJ, Bruna J, Serafin D. The lymphatics of the groin flap. Ann Plast Surg. 1982;9(6):447-58.
60. Suami H, Scaglioni MF, Dixon KA, Tailor RC. Interaction between vascularized lymph node transfer and recipient lymphatics after lymph node dissection-a pilot study in a canine model. J Surg Res. 2016;204(2):418-27.
61. Saaristo AM, Niemi TS, Viitanen TP, Tervala TV, Hartiala P, Suominen EA. Microvascular breast reconstruction and lymph node transfer for postmastectomy lymphedema patients. Ann Surg. 2012;255(3):468-73.
62. Viitanen TP, Visuri MT, Hartiala P, Maki MT, Seppanen MP, Suominen EA, et al. Lymphatic vessel function and lymphatic growth factor secretion after microvascular lymph node transfer in lymphedema patients. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2013;1(2):1-9.
63. Yan A, Avraham T, Zampell JC, Aschen SZ, Mehrara BJ. Mechanisms of lymphatic regeneration after tissue transfer. PLoS One. 2011;6(2):e17201.
64. Honkonen KM, Visuri MT, Tervala TV, Halonen PJ, Koivisto M, Lahteenvuo MT, et al. Lymph node transfer and perinodal lymphatic growth factor treatment for lymphedema. Ann Surg. 2013;257(5):961-7.
65. Aschen SZ, Farias-Eisner G, Cuzzone DA, Albano NJ, Ghanta S, Weitman ES, et al. Lymph node transplantation results in spontaneous lymphatic reconnection and restoration of lymphatic flow. Plast Reconstr Surg. 2014;133(2):301-10.
66. Cheng MH, Chen SC, Henry SL, Tan BK, Chia-Yu Lin M, Huang JJ. Vascularized groin lymph node flap transfer for postmastectomy upper limb lymphedema: flap anatomy, recipient sites, and outcomes. Plast Reconstr Surg. 2013;131(6):1286-98.
67. Cheng MH, Huang JJ, Wu CW, Yang CY, Lin CY, Henry SL, et al. The mechanism of vascularized lymph node transfer for lymphedema: natural lymphaticovenous drainage. Plast Reconstr Surg. 2014;133(2):192e-8e.
68. Ito R, Zelken J, Yang CY, Lin CY, Cheng MH. Proposed pathway and mechanism of vascularized lymph node flaps. Gynecol Oncol. 2016;141(1):182-8.
69. Patel KM, Lin CY, Cheng MH. From theory to evidence: long-term evaluation of the mechanism of action and flap integration of distal vascularized lymph node transfers. J Reconstr Microsurg. 2015;31(1):26-30.

70. Lin CH, Ali R, Chen SC, Wallace C, Chang YC, Chen HC, 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(4):1265-75.
71. Pappalardo M, Patel K, Cheng MH. Vascularized lymph node transfer for treatment of extremity lymphedema: an overview of current controversies regarding donor sites, recipient sites and outcomes. J Surg Oncol. 2018;117(7):1420-31.
72. Raju A, Chang DW. Vascularized lymph node transfer for treatment of lymphedema: a comprehensive literature review. Ann Surg. 2015;261(5):1013-23.
73. Brunet J, Farine JC, Garay RP, Hannaert P. Angioprotective action of calcium dobesilate against reactive oxygen species-induced capillary permeability in the rat. Eur J Pharmacol. 1998;358(3):213-20.
74. Mansilha A, Sousa J. Pathophysiological mechanisms of chronic venous disease and implications for venoactive drug therapy. Int J Mol Sci. 2018;19(6).
75. Tejerina T, Ruiz E. Calcium dobesilate: pharmacology and future approaches. Gen Pharmacol. 1998;31(3):357-60.
76. Liu J, Li S, Sun D. Calcium dobesilate and micro-vascular diseases. Life Sci. 2019;221:348-53.
77. Beyer J, Meissner KO, Happ J, Cordes U. Effect of calcium dobesilate on permeation of plasma proteins in diabetic patients. Dtsch Med Wochenschr. 1980;105(46):1604-8.
78. Vojnikovic B. Hyperviscosity in whole blood, plasma, and aqueous humor decreased by doxium (calcium dobesilate) in diabetics with retinopathy and glaucoma: a double-blind controlled study. Ophthalmic Res. 1984;16(3):150-62.
79. Leite EB, Mota MC, de Abreu JR, Cunha-Vaz JG. Effect of calcium dobesilate on the blood-retinal barrier in early diabetic retinopathy. Int Ophthalmol. 1990;14(2):81-8.
80. Michal M, Giessinger N. Effect of calcium dobesilate and its interaction with aspirin on thrombus formation in vivo. Thromb Res. 1985;40(2):215-26.
81. Michal M, Gotti C. Effect of calcium dobesilate on platelet function. Thromb Res. 1988;51(6):593-605.
82. Tamas P, Csermely T, Ertl T, Vizer M, Szabo I, Prievara FT. Calcium dobesilate lowers the blood pressure in mild to moderate midtrimester hypertension: a pilot study. Gynecol Obstet Invest. 1999;47(3):210-3.
83. Angulo J, Cuevas P, Fernandez A, Gabancho S, Allona A, Martin-Morales A, et al. Diabetes impairs endothelium-dependent relaxation of human penile

vascular tissues mediated by NO and EDHF. Biochem Biophys Res Commun. 2003;312(4):1202-8.
84. Javadzadeh A, Ghorbanihaghjo A, Adl FH, Andalib D, Khojasteh-Jafari H, Ghabili K. Calcium dobesilate reduces endothelin-1 and high-sensitivity C-reactive protein serum levels in patients with diabetic retinopathy. Mol Vis. 2013;19:62-8.
85. Hachen HJ, Lorenz P. Double-blind clinical and plethysmographic study of calcium dobesilate in patients with peripheral microvascular disorders. Angiology. 1982;33(7):480-8.
86. Casley-Smith JR. A double-blind trial of calcium dobesilate in chronic venous insufficiency. Angiology. 1988;39(10):853-7.
87. Widmer L, Biland L, Barras JP. Doxium 500 in chronic venous insufficiency: a double-blind placebo controlled multicentre study. Int Angiol. 1990;9(2):105-10.
88. Rabe E, Jaeger KA, Bulitta M, Pannier F. Calcium dobesilate in patients suffering from chronic venous insufficiency: a double-blind, placebo-controlled, clinical trial. Phlebology. 2011;26(4):162-8.
89. Flota-Cervera F, Flota-Ruiz C, Trevino C, Berber A. Randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the lymphagogue effect and clinical efficacy of calcium dobesilate in chronic venous disease. Angiology. 2008;59(3):352-6.
90. Miller AJ, Pick R, Katz LN, Jones C, Rodgers J. Ventricular endomyocardial changes after impairment of cardiac lymph flow in dogs. Br Heart J. 1963;25(2):182-90.
91. Sun SC, Lie JT. Cardiac lymphatic obstruction: ultrastructure of acute-phase myocardial injury in dogs. Mayo Clin Proc. 1977;52(12):785-92.
92. Szlavy L, Adams DF, Hollenberg NK, Abrams HL. Cardiac lymph and lymphatics in normal and infarcted myocardium. Am Heart J. 1980;100(3):323-31.
93. Szlavy L, Repa I, De Courten A. Influence of a lymphagogue, CLS 2210, on regional cardiac lymphatics and the electrocardiogram after coronary artery occlusion in the dog. Lymphology. 1986;19(1):15-20.
94. Repa I, Garnic JD, Hollenberg NK. Myocardial infarction treated with two lymphagogues, calcium dobesilate (CLS 2210) and hyaluronidase: a coded, placebo-controlled animal study. J Cardiovasc Pharmacol. 1990;16(2):286-91.
95. Szlavy L, Kubik S, de Courten A, Hachen HJ, Solti F. CLS 2210, hyaluronidase and the cardiac lymphatic system. Angiology. 1985;36(7):452-7.
96. Yang CY, Nguyen DH, Wu CW, Fang YH, Chao KT, Patel KM, et al. Developing a lower limb lymphedema animal model with combined

lymphadenectomy and low-dose radiation. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2014;2(3):e121.
97. Harb AA, Levi MA, Corvi JJ, Nicolas CF, Zheng Y, Chaudhary KR, et al. Creation of a rat lower limb lymphedema model. Ann Plast Surg. 2020;85(S1 Suppl 1):S129-S34.
98. Cinar Z, Edizer DT, Yigit O, Altunay ZO, Gul M, Atas A. Does calcium dobesilate have therapeutic effect on gentamicin-induced cochlear nerve ototoxicity? an experimental study. Otol Neurotol. 2020;41(10):e1185-e92.
99. Sun J, Wang B, Hao Y, Yang X. Effects of calcium dobesilate on Nrf2, Keap1 and HO-1 in the lenses of D-galactose-induced cataracts in rats. Exp Ther Med. 2018;15(1):719-22.
100. Health Physics Society. Decay Calculator. Access date: December 13rd, 2021. Available from: https://hps.org/hpspublications/decay.cfm.
101. Jun H, Lee JY, Kim JH, Noh M, Kwon TW, Cho YP, et al. Modified mouse models of chronic secondary lymphedema: tail and hind limb models. Ann Vasc Surg. 2017;43:288-95.
102. Triacca V, Pisano M, Lessert C, Petit B, Bouzourene K, Nahimana A, et al. Experimental drainage device to reduce lymphoedema in a rat model. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019;57(6):859-67.
103. Najjar M, Lopez MM, Jr., Ballestin A, Munabi N, Naides AI, Noland RD, et al. Reestablishment of lymphatic drainage after vascularized lymph node transfer in a rat model. Plast Reconstr Surg. 2018;142(4):503e-8e.
104. Nguyen DH, Chou PY, Hsieh YH, Momeni A, Fang YH, Patel KM, et al. Quantity of lymph nodes correlates with improvement in lymphatic drainage in treatment of hind limb lymphedema with lymph node flap transfer in rats. Microsurgery. 2016;36(3):239-45.
105. Ishikawa K, Maeda T, Funayama E, Hayashi T, Murao N, Osawa M, et al. Feasibility of pedicled vascularized inguinal lymph node transfer in a mouse model: a preliminary study. Microsurgery. 2019;39(3):247-54.
106. Hayashida K, Yoshida S, Yoshimoto H, Fujioka M, Saijo H, Migita K, et al. Adipose-derived stem cells and vascularized lymph node transfers successfully treat mouse hindlimb secondary lymphedema by early reconnection of the lymphatic system and lymphangiogenesis. Plast Reconstr Surg. 2017;139(3):639-51.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Ahsen ÖNCÜ

Doğum Yeri ve Tarihi:

Eğitimi:
Tıpta Uzmanlık: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı (2016-2022)
Lisans: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (2009-2015)
Lise:
Ortaöğretim:

İlköğretim:

Yabancı Dili: İngilizce

Bilimsel Etkinlikleri (aldığı burslar, ödüller, projeleri, yayınları)

Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitaplarında Basılan Bildiriler:

1. Manav Safa, Fındıkçıoğlu Kemal, Öncü Ahsen, Ayhan Mehmet Sühan, Özmen Selahattin. Bir Kompozit Yüz Nakli Serüveni. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği 39. Ulusal Kurultayı. 2017. (sözlü sunum)
2. Sadioğlu Ali, Pasinlioğlu Burak, Erdal Ayhan Işık, Öncü Ahsen, Fındıkçıoğlu Kemal. Opiyoid Madde Bağımlılarında Naltrekson İmplant Kullanımı. Bir Kompozit Yüz Nakli Serüveni. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği 39. Ulusal Kurultayı. 2017. (sözlü sunum)
3. Öncü Ahsen, Tekin Alperen, Sadioğlu Ali, Ayhan Mehmet Sühan. Dünyanın En Uzun Boylu Kızında Küçültme Mammoplasti. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği 39. Ulusal Kurultayı. 2017. (poster sunum)
4. Pasinlioğlu Burak, Tekin Alperen, Öncü Ahsen, Tuncer Serhan. Malignitelerle Geçen 35 Yıl. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği 39. Ulusal Kurultayı. 2017. (poster sunum)
5. Sadioğlu Ali, Pasinlioğlu Burak, Öncü Ahsen, Deniz Erkan, Fındıkçıoğlu Kemal. Bağımlılık Tedavisinde Naltrekson İmplant Uygulamaları. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği 40. Ulusal Kurultayı. 2018. (sözlü sunum)

6. Genç Giray, Öncü Ahsen, Sadioğlu Ali, Ayhan Mehmet Sühan. Mastektomi Sonrası Meme Onarımında Alıcı Damar Olarak İnternal Mammaryan Damarlarının Seçilmesinin, İnternal Mammaryan Zincirinde Metastaz Saptanmasındaki Önemi. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği 40. Ulusal Kurultayı. 2018. (sözlü sunum)
7. Tekin Alperen, Öncü Ahsen, Erpolat Özge Petek, Tuncer Serhan, Çatlı Dinç Serap, Elmas Çiğdem, Özkoçer Süheyla Esra. Titanyum Kaplı Polipropilen Mesh Kullanımının Radyoterapi Gören İmplant Etrafındaki Kapsül Üzerine Etkisi. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği 41. Ulusal Kurultayı. 2019. (sözlü sunum)
8. Öncü Ahsen, Karasu Oğuzhan, Şibar Serhat. Sırtta Dermatofibrosarkoma Protuberans Eksizyonu Sonrası Lateral İnterkostal Arter Perforatör Flebi ile Rekonstrüksiyon. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği 41. Ulusal Kurultayı. 2019. (poster sunum)
9. Şibar Serhat, Sadioğlu Ali, Öncü Ahsen, Karasu Oğuzhan. Endoskopik Temporal Kas Flebi ile Orbita Rekonstrüksiyonu. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği 41. Ulusal Kurultayı. 2019. (poster sunum)
10. Öncü Ahsen, Şibar Serhat, Emmez Ömer Hakan, Ayhan Mehmet Sühan, Latifoğlu Osman. Birden Fazla İntrakraniyal Cerrahi Geçirmiş Hastalarda Oluşan Saçlı Deri Defektlerinin Rekonstrüksiyonu. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği 41. Ulusal Kurultayı. 2019. (poster sunum)

<u>Kongreler, Konferanslar, Kurslar:</u>

1. VASERlipo Cerrahi Toplantısı. 05/2017.
2. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği 39. Ulusal Kurultayı. 10/2017.
3. 3rd International Istanbul Breast Cancer Conference (Breastanbul). 10/2018.
4. Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu, Deney Hayvanları Kullanım Kursu. 01/2019.
5. Rekonstrüktif Mikrocerrahi Derneği, 34. Temel Mikrocerrahi Kursu. 02/2019.
6. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği, 12. Rinoplasti ve 5. Yüz Estetiği Kursu. 05/2019.
7. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği, Migren Cerrahisi Toplantısı. 10/2019.
8. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği 41. Ulusal Kurultayı. 10/2019.
9. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği, Kış Sempozyumu 2020. 03/2020.
10. Rekonstrüktif Mikrocerrahi Derneği, Microsurgery Webinar Series. 04/2020.

11. 4th International Istanbul Breast Cancer Virtual Conference (Breastanbul). 10/2020.
12. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği 42. Ulusal Kurultayı. 10/2020.
13. Estetik Plastik Cerrahi Derneği, Euroasian Non-Surgical Days, 10/2021.