T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

LENFANJİYOGENEZ İLE İLİŞKİLİ GEN EKSPRESYONLARININ KOMPLEKS DEKONJESTİF FİZYOTERAPİ SONRASI LENFÖDEME ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

MEMDUHA NİSA GÜRLER ULUS

TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ ZUHAL DİDEM TAKİNACI

FİZYOTERAPİ VE REHABİLİTASYON ANA BİLİM DALI
FİZYOTERAPİ VE REHABİLİTASYON YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

YÜKSEK LİSANS TEZİ
ŞUBAT/2024

İTHAF

“06 Şubat 2023’te gerçekleşen depremde 56 saat enkaz altında yaşayan güçlü; kurtardığımızda ise hiçbir şeyi yokmuş gibi görünen ve bu dünyaya sadece 12 saat daha dayanabilen Canım Babaannem Memduha Gürler’e, her şeye rağmen hayata sıkı sıkıya bağlanan lenfödemli hastalara ve Cumhuriyetimizin 100. Yılına ithaf ediyorum.”

TEŞEKKÜR

Henüz Bilimsel Çalışmalar ve Etik dersime giren bir hoca iken öğrenmek istediklerimi belirttiğimde yardımını esirgemeyip en derin bilgilerini koşulsuz benimle paylaşan, laboratuvarını bana açıp beni dinleyen, yol gösteren kısacası bana balık vermeyip balık tutmayı öğreten ve bu uğurda eşsiz bir tez konusu belirlememde yardımcı olan Eş Danışmanım Prof. Dr. Ender Çoşkunpınar'a, tez içeriğini belirlememde beni özgür kılan, yapıcı yorumlarıyla tezime farklı bir bakış açısı kazandıran, tezim için ihtiyaç olan hasta profiline ulaşmamı sağlayan ve tezimi tamamlama sürecimde bana yol gösterici olan Danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Zuhal Didem Takinacı' ya, tezin özellikle deney süreçlerinde bana destek olan, yanlışlarımı düzelten ve üniversitede tabiri caizse elim ayağım olan arkadaşım Uzm. Tıbbi Biy. Halime Yıldırım'a; beni yüksek lisansa yönlendiren, başarabileceğim konusunda bana hep inanan, teknik konularda yardımını esirgemeyen Dostum Burcu Çaylı'ya, tez yazma sürecimde sorumluluğum dahilindeki bütün görevlerimi üstlenen, bir kez olsun şikayet etmeyip beni her daim motive eden can eşim Egemen Ulus'a; son olarak benim okumam için ellerinden geleni yapan, doğru zamanda mantıklı yönergelerle benim istediğim yere gelmemi sağlayan canım annem ve babama teşekkür ederim.

Bu çalışma, 2022/155 proje numarası ile Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından ve 123S008 Proje numarası ile 1002B Hızlı Destek Programı Kapsamında TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

İTHAF iv
TEŞEKKÜR v
İÇİNDEKİLER vi
TABLOLAR LİSTESİ viii
ŞEKİLLER LİSTESİ ix
SİMGELER VE KISALTMALAR xi
ÖZET xiii
ABSTRACT xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. LENFATİK SİSTEM TARİHÇESİ 3
2.2. LENFATİK SİSTEM 4
2.2.1. Lenfatik Sistemin Tanımı, İnterstisyel Sıvı ve Lenf 4
2.2.2. Lenf Yükü 6
2.3.ANATOMİ 7
2.3.1. Lenfatik Damarlar 7
2.3.2. Watersheds ve Anastomozlar 9
2.3.3. Lenf Nodları (Lenf Düğümü) 11
2.4. LENF SİSTEMİ FİZYOLOJİSİ 12
2.4.1. Starling Kuvvetleri 13
2.5. LENFÖDEM VE PATOFİZYOLOJİSİ 14
2.6. EPİDEMİYOLOJİSİ 15
2.7. ETYOLOJİSİ 16
2.8. LENFÖDEMİN KLİNİK SINIFLANDIRILMASI 17
2.9. TANI VE DEĞERLENDİRMESİ 17
2.9.1. Subjektif Değerlendirilmesi 18
2.9.2. Objektif Değerlendirilmesi 19
2.10. LENFÖDEMİN TEDAVİSİ 22
2.10.1. Konservatif Tedavi (Rehabilitasyon) 22
2.10.2. Farmakolojik Tedavi 32
2.10.3. Cerrahi Tedavi 33
2.11. LENFÖDEM VE GENETİK 35

3. GEREÇ VE YÖNTEM 38
3.1. GEREÇLER 47
3.1.1. Kimyasallar 47
3.1.2. Kullanılan Kitler 47
3.1.3. Kullanılan Cihazlar 48
3.2. YÖNTEMLER 38
3.2.1. Çalışmaya Katılacak Olan Gönüllüler Seçimi ve Örneklerinin Elde Edilmesi 38
3.2.2. Olgu Değerlendirme Formu 39
3.2.3. Ödem Volümünün Değerlendirilmesi 40
3.2.4. Kompleks Dekonjestif Fizyoterapi Tedavi Protokolü 43
3.2.5. RNA İzolasyonu ve cDNA Eldesi 45
3.2.6. qRT-PCR ile Ekspresyon Analizi 46
3.2.7. İstatistik Analiz 46
3.2.8. Araştırmanın Etik Yönü 47
4. BULGULAR 50
4.1. DEMOGRAFİK VERİLERE AİT BULGULAR 50
4.2. OLGULARIN HASTALIKLA İLGİLİ VERİLERİNE AİT BULGULAR 51
4.3. ÇEVRE ÖLÇÜMLERİNE AİT BULGULAR ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
4.4. LENFANJİYOGENEZ İLE İLİŞKİLİ GENLERİN EKPRESYON ANALİZ SONUÇLARI İLE İLGİLİ BULGULAR 52
5. TARTIŞMA 57
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 64
KAYNAKLAR 66
EKLER 74

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 3.1: Kullanılan kimyasallar ve sarf malzemeler 47

Tablo 3.2: Kullanılan kitler 48

Tablo 3.3: Kullanılan cihazlar ve işlevleri 49

Tablo 4.1: Hastaların demografik özellikleri 50

Tablo 4.2: Hastaların lenfödemi ve lenfödeme ait tedavisiyle ilgili özellikleri 51

Tablo 4.3: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası çevre ölçüm sonuçları 52

Tablo 4.4: Hastalara ait fold regulation değerleri 56

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Lenfatik sistemin vücutta dağılımı 6

Şekil 2.2: Sagital, üst ve alt horizontal watershed gösterimi ve lenfin akış yönleri 11

Şekil 2.3: Lenf nodu yapısı 12

Şekil 2.4: Starling yasası 14

Şekil 2.5: Lenfatik yollar için kinezyotape uygulaması 31

Şekil 2.6: Lenfatikovenüler anastomoz çeşitleri 34

Şekil 4.1: Lenfanjiyogenez ile ilişkili genlerin clustergram grafisi 55

Şekil 4.2: Lenfanjiyogenez ile ilişkili genlerin scatter plot grafiği 55

RESİMLER LİSTESİ

Resim 2.1: Gode testinin pozitif görünümü 18

Resim 2.2: Kompleks boşaltıcı fizyoterapide çok katmanlı bandaj uygulaması 23

Resim 2.3: Manuel lenf drenajının tutuş teknikleri 25

Resim 2.4: Faz 1 kompresyon ürünü bandaj ve Faz 2 kompresyon ürünü çorap 26

Resim 2.5: Komplex boşaltıcı fizyoterapi için gerekli ürünler 27

Resim 2.6: Aralıklı pnömatik kompresyon cihazı şekil 30

Resim 3.1: O_2 satürasyon cihazı ve tansiyon cihazı 39

Resim 3.2: Ölçünün alındığı pozisyon örneği 40

Resim 3.3: Mezura ile ölçüm görüntüsü 41

Resim 3.4: Hastaların postür analiz cetveli önündeki değerlendirilme görüntüleri 42

Resim 3.5: Kompleks boşaltıcı fizyoterapide çok katmanlı bandaj uygulaması 43

Resim 3.6: 24 saate yakın uygulanan bandaj uygulaması sonrası drene olan ekstremite görüntüleri 43

Resim 3.7: Suplementler 44

Resim 3.8: Egzersiz örnekleri 45

Resim 3.9: Spektrofotometre 45

Resim 4.1: Melting curve genotyping analiz sonuçları 53

Resim 4.2: Amplifikasyon eğrileri 54

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADPC : Yağ Dokusundan Türetilmiş Progenitör Hücreler

BCRL **:** Meme Kanseri ile İlişkili Lenfödem

BKİ **:** Beden Kitle İndeksi

C **:** Servikal Vertebra

CB **:** Kompresyon Bandajı

CDP **:** Kompleks Boşaltıcı Fizyoterapi

ESWT **:** Ekstrakorporeal Şok Dalga Terapisi

FLT4 **:** FMS ile ilgili Reseptör Tirozin Kinaz 4

hADSC : Yağ Dokusu Türevli Kök Hücreleri

HGF **:** Hepatosit Büyüme Faktörü

IPC **:** Aralıklı Pnömatik Kompresyon Cihazı

LEC **:** Lenfatik Endotel Hücreler

LEL **:** Alt Ekstremite Lenfödemi

LMC **:** Özelleşmiş Lenfatik Kas Hücreleri

LVA **:** Lenfatikovenüler Anastomoz

MET **:** Mezenkimal Epitelyal Geçiş Geni

MLD **:** Manuel Lenf Drenajı

Mm **:** Milimetre

MmHg **:** Milimetre Civa su yağ emülsiyonu

O/W **:** Su Yağ Emülsiyonu

PBM/LLLT: Elektroterapi Düşük Seviyeli Lazer Tedavisi

PROX-1 **:** Transkripsiyon Faktörü Prospero Homeobox 1

T **:** Torakal Vertebra

VLNT **:** Vaskülarize Lenf Nodu Transferi

VGFR-C **:** Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü-C

LENFANJİYOGENEZ İLE İLİŞKİLİ GEN EKSPRESYONLARININ KOMPLEKS DEKONJESTİF FİZYOTERAPİ SONRASI LENFÖDEME ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: Lenf drenajının bozulması sonucu lenfödem oluşur. Lenfödem en sık görülen lenfatik anomalidir. Bireylerde engelliliğe sebep olan bu durumun tedavisinde altın standart olarak lenfatik drenaj ve elastik kompresyonun içinde bulunduğu bilimsel olarak kanıtlanan Kompleks Dekonjestif Fizyoterapi (CDP) kullanılmaktadır. Özellikle son çeyrek yılda lenfödem ile ilgili genetik çalışmalar oldukça artmıştır. Çalışmalarda lenfanjiyogenezin lenfödemi azalttığıyla alakalı sonuçlar dikkat çekmektedir. Bu çalışmada lenfanjiyogenez ile ilgili 5 gen (HGF, MET, Prox1, VEGFC ve FLT4) belirlenmiş olup bu 5 genin ekspresyonunun CDP sonrasındaki lenfödeme olan etkisi araştırılmıştır. Böylelikle CDP'nin ekspresyon seviyelerini etkileyerek lenfödemin şiddetini etkileme durumunu, moleküler düzeydeki etkinliğini, hastalık için yeni hedefli tedavi stratejilerine öncü olması ve kişiye özgü tedavi protokolünün geliştirilmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 12 hasta (Kadın: Erkek= 6:6, yaş ortalaması 54,08 ± 17,149 yıl) dahil edilmiştir. Hastalar her gün toplamda 20 seans CDP tedavisi görmüştür. Tedaviden önce ve sonra her hastanın ödem değerlendirmesi ve 2 ml EDTA'lı tüpte periferik kan örneği alınmıştır. Örneklerden önce RNA İzolasyonları sonra cDNA eldesi en son da genlerin ekspresyon sevileri bulunmuştur.

Bulgular: Bütün hastaların CDP ile lenfödemi anlamlı derecede azaldığı bulundu (p=0,002). FLT4 (Fold Regulation:-2.18) ve MET (Fold Regulation: -2.65) genlerinin ekspresyonunda down regülasyon bulundu. Ancak diğer genlerde anlamlı bir kat değişimi tespit edilemedi.

Sonuç: FLT4 ve MET genlerinin ekspresyon seviyelerinin tedavi etkinliği ile bağlantısının olduğu ve hastalarda Komplex Boşaltıcı Fizyoterapinin etkinliğinin moleküler seviyede anlamlı olduğu bulunmuştur. Gelecekteki çalışmaların tedaviye girmemiş hastalarda gen ekspresyonunun normal değerlerini incelenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gen Ekspresyonu, Kompleks Dekonjestif Fizyoterapi, Lenfanjiyogenez, Primer Lenfödem, Sekonder Lenfödem.

EFFECT OF COMPLEX DECONGESTIVE PHYSIOTHERAPY ON GENE EXPRESSIONS RELATED TO LYMPHANGIOGENESIS IN LYMPHEDEMA

ABSTRACT

Aim: Lymphedema occurs because of impaired lymph drainage. Lymphedema is the most common lymphatic anomaly. Scientifically proven Complex Decongestive Physiotherapy (CDP), which includes lymphatic drainage and elastic compression, is used as the gold standard in the treatment of this condition, which causes disability in individuals. Genetic studies on lymphedema have increased significantly, especially in the last quarter. Studies show that lymphangiogenesis reduces lymphedema. In this study, 5 genes related to lymphangiogenesis (HGF, MET, Prox1, VEGFC and FLT4) were identified and the effect of the expression of these 5 genes on lymphedema after CDP was investigated. Thus, it is aimed to determine whether CDP affects the severity of lymphedema by affecting its expression levels, its effectiveness at the molecular level, pioneering new targeted treatment strategies for the disease, and the development of a personalized treatment protocol.

Materials and Methods: 12 patients (Female: Male = 6:6, mean age 54.08 ± 17.149 years) were included in the study. The patients received a total of 20 sessions of CDP treatment every day. Before and after treatment, each patient's edema was evaluated and a peripheral blood sample was taken in a 2 ml EDTA tube. First, RNA isolation was done from the samples, then cDNA was obtained, and finally the expression levels of the genes were determined.

Results: Lymphedema was found to decrease significantly in all patients with CDP ($p=0.002$). Down regulation was found in the expression of FLT4 (Fold Regulation: -2.18) and MET (Fold Regulation: -2.65) genes. However, no significant fold change was detected in the other genes.

Conclusion: It has been determined that the expression levels of FLT4 and MET genes are related to the effectiveness of the treatment and that the effectiveness of Complex Decongestive Physiotherapy in patients is important at the molecular level.

Future studies need to examine normal values of gene expression in non-treatment patients.

Keywords: Complex Decongestive Physiotherapy, Gene Expression, Lymphangiogenesis, Primary Lymphedema, Secondary Lymphedema.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Lenfatik sistemin işlev bozukluğu sebebiyle, lenf oluşumu ile ilk lenfatiklere emilimi arasındaki dengenin bozulması sonucunda yumuşak dokularda, proteinden zengin sıvının anormal birikmesi ve dokunun şişmesi lenfödem olarak tanımlanır (1,2). En sık görülen lenfatik anomali olan lenfödem, etiyolojisine göre primer veya sekonder olarak sınıflandırılır (3). Primer lenfödemin prevalansı sekonder lenfödeme göre daha düşüktür. Özellikle hipoplazi veya lenfatik aplazilerde ortaya çıkar. Konjenital sendrom ile ilişkili olabilir. Bazen de idiyopatik veya gelişimsel anormalliklerde de görülebilir. Sekonder lenfödem ise travma, obezite, malignite, cerrahi, enfeksiyon ya da radyasyon sebebiyle lenfatik hasar veya lenf nodlarının rezeksiyonu sonucu lenf transportu bozulduğunda gelişir (1,4).

Bireylerde yaşam kalitesini ciddi manada etkileyen bu hastalığın tedavisi lenfatik drenaj ve elastik kompresyonunu içeren, bilimsel olarak kanıtlanan ve uluslararası olarak değerlendirilen Kompleks Dekonjestif (Boşaltıcı) Fizyoterapi (CDP) ile sınırlı kalır (3,5,6). Terapötik bir yaklaşım olan CDP'yi farklı bakış açılarıyla da değerlendirmek gerekir.

Lenfatik sisteme bakıldığında literatürde yeterince çalışma olmadığı görülmektedir (7). Araştırmalarda en çok dikkati çeken son yıllarda yapılan genetik alt tabanlı çalışmalardır. Bu çalışmalarda primer ya da sekonder lenfödemin oluşum sebebinin altında yatan genetik sebepler araştırılmıştır. Primer lenfödem şimdiye kadar 20'nin üzerinde genle ilişkilendirilmiştir (8,9).

Aynı zamanda tedavilerinde kullanılabilecek genetik tabanlı yöntemlerin neler olabileceği araştırılmaktadır. Lenfödemin topikal doku nanotransfeksiyonu, gen terapisi ya da mezenkimal kök hücre tedavisi gibi farklı tedavi yöntemleri kullanılarak lenfanjiyogenez ile ilişkili genlerin ekspresyon seviyelerini düzenleyerek tedavi noktasında neler yapılabileceğine bakılmıştır (12-14). Tedavilerin hastaların immünohistokimyasındaki değişiklikleri incelenmiştir. Tedavi yöntemleri arasındaki korelasyonlar, kromatin değiştirici tedaviler geliştirmek için altta yatan sinyal epigenetik yolaklarının şifresini çözümlemek için çalışmalar yapılmıştır (15). Ancak konservatif tedavi olan CDP'nin lenfanjiyogenez ile ilişkili gen ekspresyonları seviyesi üzerine etkisiyle ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada primer ya

da sekonder alt ekstremite lenfödemi (LEL) olan hastalarda CDP tedavisi öncesi ve sonrası lenfanjiyogenez ile ilişkili Prox1, VEGFC ile reseptörü FLT4 (VEGFR-3) ve HGF ile reseptörü MET genlerinin ekspresyon seviyelerine bakılarak primer ya da sekonder LEL ile bağlantılı genetik belirteçlerin belirlenmesi, ekspresyon durumlarının tanımlanması, bu genlerin ekspresyon seviyelerinin primer ve sekonder lenfödem hastalarında incelenmesinde farklılık tespit edilmesi durumunda ayırıcı tanıda kullanılması CDP'nin ekspresyon seviyelerini etkileyerek lenfödemin şiddetini etkileme, oluşumunu geciktirme ya da engelleme noktasındaki etkinliğinin bulunması, CDP'nin moleküler düzeyde etkinliğinin incelenmesiyle hastalık için yeni hedefli tedavi stratejilerine öncü olması ve kişiye özgü tedavi protokolünün geliştirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Lenfatik sistemin çok küçük ve şeffaf damarları, berrak bir sıvı taşıyor olmaları, hassas yapıları sebebiyle tanımlanması ve üzerine ayrıntılı çalışmaların yapılması geç olmuştur (7,16,17).

Oysaki lenfatik sistem hem bağışıklık sisteminin merkezi olan hem de sıvı homeostazı sağlayan çok önemli bir sistemdir (18).

2.1. LENFATİK SİSTEM TARİHÇESİ

"Lymph" sözcüğü; Yunanca berrak nehirlerle ilişkili bir varlık veya yaratık anlamına gelen νύμφη (Nymph) ve Latince ‘‘tatlı su’’ özelliğine sahip antik Roma Tanrısı Lympha'dan türetildi (19-21).

Lenfatik sistem; lenfatik damarları, lenf düğümlerini ve yardımcı organları kapsayan kardiyovasküler sistemin bir parçasıdır. Lenfatik sistem, tarih boyunca elde edilen birçok keşif sayesinde aydınlatılabildi. İlk keşifler eski Mısırlılar ve Yunanlılar tarafından ortaya kondu (19).

MÖ 1600’lü yıllarda Eski Mısır’da bilinen en eski tıbbi bilimsel makale olarak kabul edilen papirüsteki hiyerogliflerde ilk olarak lenf düğümlerinden bahsedildi (19,22). Klasik antik çağ döneminde MÖ 5. Yüzyılda Yunan bilim insanı Hipokrat Corpus tarafından bir kez daha lenf düğümlerinin varlığına dikkat çekildi ve aksillada, kulak çevresinde, inguinal bölgede, mezenterde, juguler damarların ve böbreklerin yakınında konumlandığı bilgisine ulaşıldı (19,23). Aynı zamanda lenfatik sistemin, lenfatik damarlar ve lenf düğümlerinden oluştuğu; lenf düğümlerinin çok sayıda afferent damardan sıvı alarak drenajı gerçekleştirdiği ve lenf düğümleriyle lenfatik damarların, inflamatuar sistemin bir parçası olarak tanımlandığı enfeksiyon durumunda lenf düğümleri genişlediği bulundu (24).

MS 16. Yüzyılda modern anatominin babası olarak kabul edilen Andreas Vesalius tarafından, kardiyovasküler sistem için ‘‘dolaşım’’ kelimesi ilk defa kullanıldı ve MS 17. Yüzyılda Gaspare Aselli başka bir dolaşım sistemini keşfettiğini fark edip süt benzeri sıvı taşıyan beyaz damarlara ‘‘Beyaz kordonlar’’ ismini verdi (17-19).

Ardından Jean Pecquet, Chyle rezervuarını cisterna chyli ve torasik kanalı tanımladı. Frederik Ruysch; idam edilen suçlulara diseksiyon uyguladı (25). Cıva sülfür

ve gliserol kullanarak lenfatik damarlardaki kapakçıkları gözlemledi ve böylece lenfatik akışın yönünü belirledi (26). Mikroskobun keşfi ile MS 17-18. Yüzyıllarda lenfatik sisteme ait önemli bilgilere ulaşıldı ve İtalyan anatomist Paolo Mascagni, tüm lenfatik ağı ayrıntılı olarak tasvir etti (27). Daha sonra Polonyalı patolog Alfred Biesiadecki, lenfatik damarlar ile kan damarları arasında bir bağlantı olduğunu tanımladı (28). Son olarak, Ernest Henry Starling (1866–1927), lenfin kılcal damar duvarındaki sıvı hareketini yöneten kuvvetlerden kaynaklandığını gösterdi (17). 2012 yılında, farelerde glifatik sistem olarak tanımlanan merkezi sinir sisteminde bir atık temizleme sistemi ortaya çıkarıldı (29). 2017 yılında da bu sistemin insan beyninde de olduğu tanımlanarak Meningeal lenfatik ağ keşfedilmiş oldu (30).

Lenfatik damarların gelişimini genetik anlamda ilk defa inceleyen Finli araştırmacı Kari Kustaa Alitalo, ilk önce lenfatik büyüme faktörü reseptörü VEGFR-3'ü keşfetti. Aslında, bir VEGFR-3 sinyal inhibitörünün geliştirilmesi, tümör lenfanjiyogenezinin ve bölgesel lenf nodlarına metastazın baskılanmasını da belirledi (31,32). Keşfedilen lenfanjiyogenez inhibitörleri arasında, VEGF-C/VEGF-D sinyalinin ve sonuç olarak yeni lenfatik damarların oluşumunun güçlü bir inhibitörü olduğu ortaya çıkan çözünür bir VEGFR-3 formu da bulundu (31). VEGFR-3'ün insan hastalıklarındaki rolü, primer lenfödemde tirozin kinaz alanını etkisiz hale getiren bu reseptörün heterozigot yanlış anlamlı mutasyonları hakkındaki bulgularla da vurgulandı (33).

2.2. LENFATİK SİSTEM

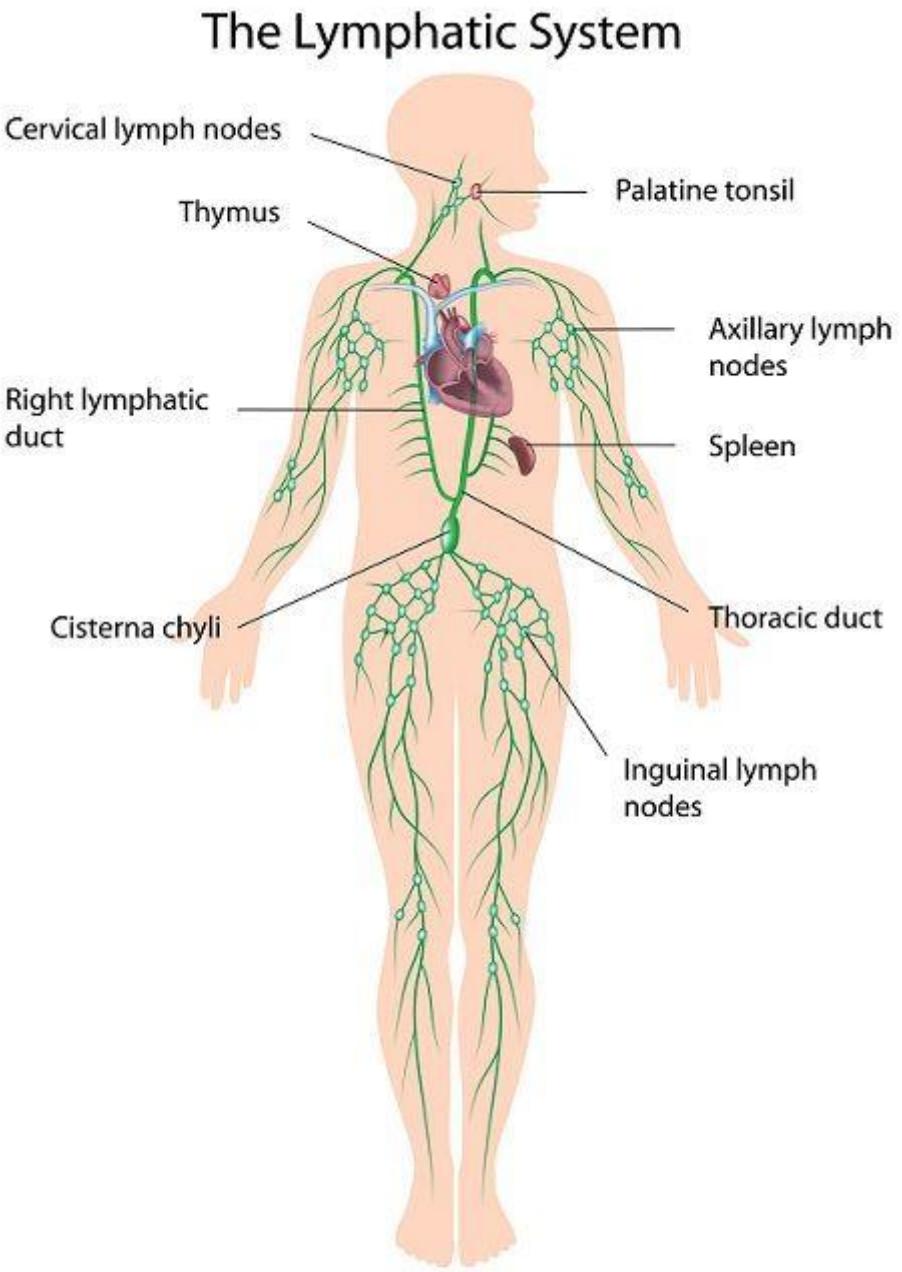
2.2.1. Lenfatik Sistemin Tanımı, İnterstisyel Sıvı ve Lenf

Lenfatik sistem; çeşitli molekül ve hücreleri taşıyan, reabzorbe eden ve değiştiren kompleks bir damar sistemi ağıdır (Şekil 2.1) (34). Kardiyovasküler sistemle işlevsel olarak birbirine bütünleşik hareket eder. Kardiyovasküler sistemin arteriyel kısmı oksijen ve besini periferik dokulara dağıtır, venöz kısmı ise karbondioksit ve atık maddeleri kalbe götürmek için rezorbe eder (35). Oksijence zengin plazmadaki sıvı ve küçük moleküler yapılar precapiller arterde dokuya geçtiğinde dokudaki sıvının adı interstisyel sıvı olarak adlandırılır (36). Bu sıvı postcapiller venözde tekrardan dolaşıma geri kazandırılırken sıvının bir miktarı interstisyel alanda kalır. Bu kalan sıvı lenfatik sistem ile kardiyovasküler sisteme geri kazandırılır (35,37). Öncelerde dokuda kalan sıvının çok

küçük miktarlarda olduğuna inanılıyorken son zamanlarda yapılan çalışmalar tahmin edilenin aksine bu miktarın günlük 8-12 lt interstisyel sıvıya ulaştığını gösterir. Dolayısıyla lenfatik sistem, kardiovasküler sisteme kazandırdığı bu sıvı ile dolaşıma ciddi anlamda katkı sağlar (35,37,38).

İnterstisyel sıvının lenf kapilleri endotelinden damar içine geçmesi ile interstisyel sıvının adı lenf olur (39).

Lenf, adaptif bağışıklık tepkisi oluşturur. Bu bileşenleri kan dolaşımına taşımak için kritik öneme sahiptir. Buna bağlı olarak, lenfatik sistemin bozulması lenfödeme, lokalize immün yetmezliğine ve bağırsak malabsorbsiyonuna yol açabilir (40).



Şekil 2.1: Lenfatik sistemin vücutta dağılımı

2.2.2. Lenf Yükü

Lenfin, lenf sistemindeki başlangıçtaki hali; su, besin, plazma proteinleri, antijen ile antijen sunan hücreleri, hümoral faktörleri, bağırsakta emilen lipitleri ve kanser hücreleri gibi birçok bileşeni içermesinden dolayı plazmanınkine oldukça benzerdir ve berrak bir görünümü vardır.

Bağırsaklar ve karaciğerden gelen lenf ‘‘şil’’ olarak adlandırılır. Şil çok daha yüksek oranda protein ve şilomikron (Lipit) içerir. Buradan gelen lenf ise opak ve süt beyazı bir görünüme sahiptir (16,40).

Lenf hangi dokuda türetiliyorsa o dokunun mevcut işlevsel durumunu gösteren benzersiz bileşenlere sahiptir. Bu nedenle, farklı dokuları boşaltan lenfatik damarlardan örnek alındığında lenf bileşimi farklılık gösterir. Doku fizyolojik veya patolojik süreçlere maruz kaldıkça zamanla değişir (40).

2.3.ANATOMİ

Lenfatik sistem lenf sıvısını absorbe eden ve transportunu sağlayan lenfatik damarlarından, lenf düğümlerden, lenfoid organlardan ve bağ dokusu içinde yaygın olarak dağılmış lenfoid dokudan oluşmaktadır (41-43).

2.3.1. Lenfatik Damarlar

Lenfatik damarlar, kan akışının olduğu neredeyse her vasküler dokuda bulunur (7,34,41). Saç, tınak dokusu, kemik iliği, kıkırdak, göz küresi, kornea, merkezi sinir sistemi, epidermis, iç kulak, dişler ve plasenta istisnalar arasındadır (34,41,43). Lenfatik drenaj, normal şartlar altında bu dokuların bazısında nadiren görülür; ancak patolojik koşullar altında lenfanjiyogenez kanıtı kesin olarak bulunmuştur (34). Örneğin yaralanma sonrası lenfatik damarlar kornea içine büyüyebilmektedir (44). Lenfatik damarlar farklı boyut ve işlevlerdedir.

Lenf Kapillerleri; lenfatik drenaj sisteminin ilk başladığı yer olan bu damarlara ‘‘ilk lenfatik damarlar" ya da "lenfatik kılcal damarlar" denilir (16). 35-70 μm çapında, küçük, kapalı uçlu tüp şeklindedir (16,34,41). Süreksiz ve belirsiz bir bazal membran üzerinde lenfatik endotel hücreleri (LEC) tek bir tabaka halinde yer alır (7,34). Özelleşmiş LEC’ler; tek yönlü kapak işlevi gören, lenf oluşumu için önemli bir fonksiyona sahip yaprak benzeri bir yapı oluşturur ve bu yapıya birincil kapakçıklar denilir (16,34). İnterstisyel basınç intralüminal basıncı aştığında, bu yapı açılır ve basınçlar dengelenene kadar sıvının içeri girmesine olanak tanır, sonrasında kapakçıklar kapanır (37).

Lenfatik kapillerler, emilimi rahatça yapılabilmek için dokular arasında ağ gibi geniş bir yüzey alanına sahiptir (34,41). Kan kapillerinin yakınında bulunurlar ve onlardan oldukça büyüktürler (26,45). Damarın çökmesini önlemek ve interstisyel basınç

artışında LEC'leri çekip ya da itmesiyle sıvı girişine izin vermek amacıyla birincil kapakçıkların açılmasını kolaylaştırmak gibi görevleri olduğu varsayılan ankraj filamentleri ile hücre dışı matrise bağlanırlar. Ayrıca damar duvarında, kas tabakası olmadığından kasılamayan damarlardır (7,26,34).

Prekollektörler, lenf kapillerleriyle kollektörler arasında geçiş damarıdır. Damar duvarında seyrek de olsa lenfatik kas hücreleri ve kollektörlerden çok daha az sayıda ikincil lenfatik kapakçıklar (biküspid kapaklar) olarak adlandırılan kapakçıklara sahiptir. Bu kapakçıklar lenf kapillerlerindekinden farklıdır. Lenfin buradaki hareketi çoğunlukla segmentlerin giriş ve çıkış basınç gradyanlarına bağlı olmaktadır (34,46).

Kollektörler, lenfi tek yönlü olarak ileriye doğru lenf nodüllerine ve truncuslara iletilmesinde görevlidir(7,41). Damar duvarında otonom olarak kasılan özelleşmiş lenfatik kas hücreleriyle (LMC'ler) ile lenf sızıntısını önlemek için çevresinde sürekli bir bazal membran ve LEC'ler ile sarılmış bir yapı vardır (7). Lümende geri akımı engellemek için birçok ikincil lenfatik kapakçık vardır. Lenfatik damarın iki kapakçık arasındaki her bölmesine lenfatik sistemin fonksiyonel kasılma birimi olan "lenf kalbi" anlamına gelen "lenfanjiyon" denilir. Her bir lenfanjiyon, bağımsız olarak kasılabilirken komşu lenfanjiyonlarla senkronize olarak da kasılabilirler. Merkezi sinir sistemi kontrolünden ziyade feedback olarak lokal sinir dokusu tarafından koordine edildiği düşünülmektedir (34,47). Lenfanjiyonların fazik kasılmaları, ayakta duran biri için yerçekimine karşı lenfin etkili içsel bir pompalamasına olanak tanır (34). Lenf akışı kapakçıkların yönüne göre tayin edilir (17).

Turuncuslar, lenf kollektörleriyle benzer yapıdadırlar; ancak çok daha büyük gövdeleri vardır. Lumbar turuncus ve gastrointestinal truncus Cisterna Chyli'ye boşalırken vücudun periferik bölgelerinden gelen diğer turuncuslar ductus thoracicusa boşalır (34).

Cisterna Chyli, diafragmanın altındaki lenf damarlarının ve lenf düğümlerinin oluşturduğu T10 ila L3 vertebra seviyesinde bulunan bir kesedir. Cisterna Chyli'nin çapı 2-32 mm ve uzunluğu 13-80 mm arasında değişir. Her bireyde morfolojik değişkenlik gösterdiğinden sisterna şili her zaman belirgin bir şekilde bulunmayabilir. Bağırsaktan, pelvisten, böbreklerden, adrenallerden, karın duvarından, bazı alt interkostal damarlardan, sağ ve sol lumbar gövdelerden lenf alır (16,48).

Ductus thoracicus (Torasik kanal), lenf Cisterna Chyli'de biriktikten sonra buraya akar. Diğer lenfatik damarların çoğu gibi, torasik kanalın seyri ve sonlanışı için birçok anatomik çeşitlilik mevcuttur. Uzunluğu 45cm bulabilen vücuttaki en uzun ve en büyük lenfatik damardır (16,49). Cisterna Chyli'nin üst yüzeyinden başlar. T12 seviyesinde diyaframın aortik hiatusundan geçer. T5 seviyesinde, toraksın sol tarafına geçer, ardından posterior olarak aorta doğru ilerler. Torasik kanal, C7 seviyesine kadar yükselmeye devam eder, bu noktada subklaviyene doğru alçalır ve venöz dolaşımda sonlanır.

Torasik kanal, intima, media ve adventisyadan oluşur. Medya, düz kastan oluşur. Lenfatik sistemin özellikle lenfatik-venöz bağlantı noktalarında biküspid kapaklar içerir (16).

Ductus thoracicusa, sağ hemitoraks, başın ve boynun sağ tarafı ile sağ kol dışında vücudun % 80-90 'ında üretilen bütün lenfler akar (49). Dolayısıyla lenfin çoğunu sistemik dolaşıma geri döndüren ana lenfatik-venöz bağlantıdır (16). Vücudun geri kalan kısmından gelenlerse sağ lenfatik ductusa akar. Torasik kanal sol juguler ve subklavian venlerin birleşimine drene olurken sağ lenfatik kanal sağ subklavian ve sağ internal juguler venlerin birleşimine boşalarak venöz dolaşıma giden ayrı bir yola sahiptir (16,49).

2.3.2. Watersheds ve Anastomozlar

Doku üzerinde drenaj bölgelerini birbirinden ayıran sınırları temsil etmektedir (41). Diseksiyon çalışmalarında, üst ekstremitedeki lenf düğümleri aksillanın en lateralinde, alt ekstremitedeki lenf düğümlerinin inguinal üçgenin alt kısmında, büyük Safen veninin yanında yer aldığı belirlenmiştir (50). Buna bağlı olarak ekstremitelerin drene olduğu yerlere göre ayrım çizgileri oluşur (41). Drenaj bölgelerinin kullandığı çeşitli anatomik varyantlar mevcut olmasına karşın lenfatik yollar şekil 2.2'deki gibidir (51).

Sagital (Median) watershed; anterior ve posteriorda vertex (vücudun tepe noktasını) ile perineumu birbirine bağlar. Baş, boyun, gövde ve genitallerin lenfatik drenaj bölgelerini ayırır. Üst horizontal watershed; boyun ile omuz bölgesini, kol ve toraks drenaj sınır bölgesinden ayırır. Manibrumdaki juguler çentikten başlayarak lateral olarak akromiona geçen, C7 ve T2 vertebral seviyeleri arasında posterior olarak devam eder. Alt horizontal watershed; umblikus ve kostaların kaudal sınırından vertebral kolona doğru devam eder. Gövdenin üst ve alt drenaj bölgelerini birbirinden ayırır.

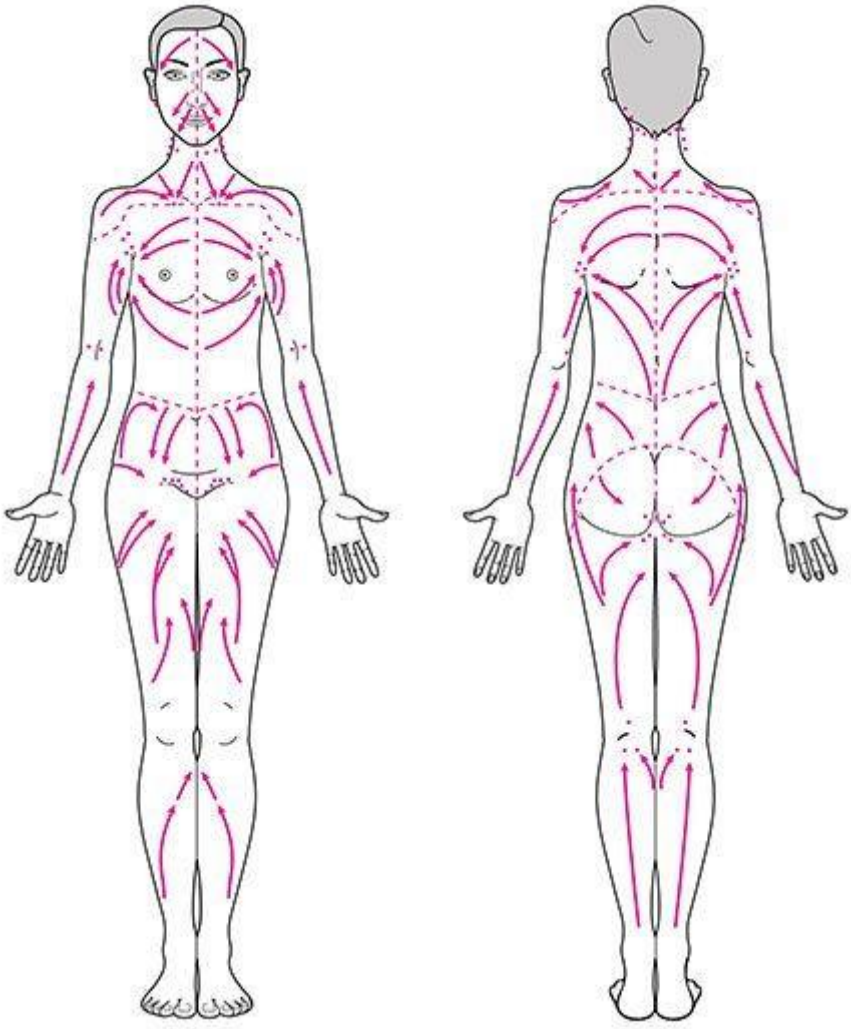
Gövdedeki drenaj bölümlerine çeyrek bölge (quadrant) denir ve 4 çeyrek bölge bulunur. Sağ ve sol üst gövde çeyreği axillar lenf nodüllerine, sağ ve sol alt gövde çeyreği inguinal lenf nodüllerine, üst horizontal watershed üzerindeki bölge servical lenf nodüllerine drene olur (41).

2.3.2.1. Üst ekstremite: El ve önkolda; median, radial ve ulnar olmak üzere üç ana yüzeysel lenfatik yol mevcuttur ve bu yollar üst kolda medial ve lateral olarak tanımlanan iki yol ile bağlantı kurar. Median kanal, volar ön kol yüzeyinin boşaldığı kanaldır ve üst kolda 100% Medial kanala boşalır. Radial kanal, 1. Web aralığından başlayarak önkolun dorsal yüzünün radial tarafındaki drenajından sorumlu kanaldır ve çoğunlukla üst kolda Medial kanala boşalmakla birlikte bazen hem lateral hem medial kanalla bazen de sadece lateral kanalla bağlantı kurar. Son olarak ulnar kanal, 4. Web aralığından önkolun dorsal yüzünün ulnar tarafındaki drenajından sorumludur; ancak bu bölgedeki drene olan sıvı genellikle (%66) volar yüzeye geçip median kanal ile üst kolda da Medial Kanala drene olur. %34'lük kısmı dorsal yüzeyden devam eder ve üst kolda çoğunlukla lateralla bağlantı kursa da bazen hem lateral hem medial kanalı bazen de sadece medial kanalla bağlantı kurar. Üst koldaki Lateral üst kol kanalları, lateral üst kolda sefalik ven; medial üst kol kanalları, medial üst koldaki bazilik ven boyunca uzanan kanallar olarak devam eder (51).

2.3.2.2. Alt ekstremite: Ayağın medial ve ön kısmındaki damarlar longitudinal olarak yükselir, dizin altında birleşir ve daha sonra dizin üstündeki büyük Safen ven ile paralel olarak uyluğun anteromedial yönüne doğru yön değiştirir (52). Alt bacak lenfatik damarlarının anteromedial ve anterolateral lenfatik grupları birbirinden bağımsızdır (46). Medial malleol ile aşil tendonu arasındaki dokunun medial kısmı, bacak ile uyluğun medial tarafı yani anteromedial kısım aynı inguinal lenf nodlarına boşalır. Alt bacağın anterolateral kısmı ise inguinal lenf nodlarına medial lenf demeti yoluyla boşalır. Lateral malleol ve Aşil tendonu arasındaki dokunun lateral kısım, bacağın postero-lateral tarafı boyunca popliteal fossaya dorsolateral lenf demeti yoluyla drene olur ve derin femoral arter boyunca yükselir sonrasında inguinal lenf nodlarına boşalır (46,53).

Yüzeysel lenfatik sistemde normal drenajın engellendiği patolojik durumlarda ekstra drenaj bölgeleri veya yolları bulunmuştur. Üst ekstremitenin

drenajında ipsilateral aksiller bölgeye anterior veya posterior axillo-axillar anastomozlar ya da Aksillo-inguinal anastomoz yardımcı olurken, alt ekstemitede interinguinal anastomoz ya da inguino-axillar anastomoz yolu drenaja yardımcı olur (41,54,55).



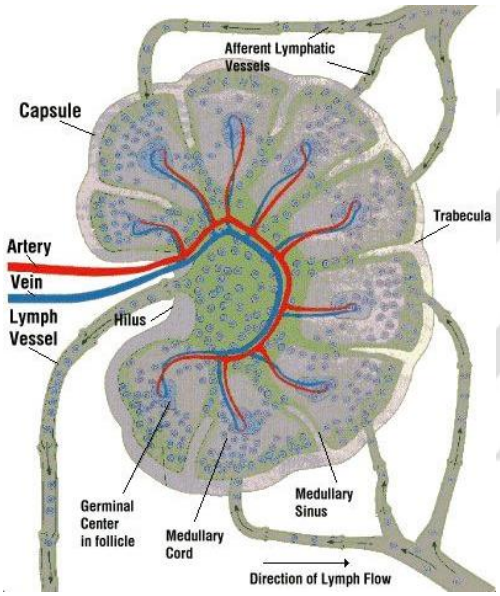
Şekil 2.2: Sagital, üst ve alt horizontal watershed gösterimi ve lenfin akış yönleri

2.3.3. Lenf Nodları (Lenf Düğümü)

Lenf nodülleri, ana kan damarlarının birleşim yerlerine yakın yağ dokusu kapsülü içinde konumlanır. Yetişkin bireylerde servikal, aksillar, göğüs, abdominal ve inguinalde olmak üzere yaklaşık 500 ila 600 düğüm mevcuttur (45,56). Lenf düğümleri böbrek

şeklindedir ve boyutları genellikle 1 ila 2 cm arasında değişir. Birden fazla afferent damar yoluyla lenf alır ve lenfi filtreler (Şekil 2.3) (56). Fazla suyun ozmotik yoluyla emilmesini sağlayan özel bir arteri ve veni vardır. Bu sayede yaklaşık 4lt sıvı yeniden emilir ve lenf yoğunlaşır (16). Lenf daha sonra bir veya iki efferent damar yoluyla kardiovasküler sisteme aktarılır (56).

İlk immünolojik yanıtı veren lenfositleri (dendritik hücreler ve hafıza T hücreleri) içerisinde barındırır (16).



Şekil 2.3: Lenf nodu yapısı

2.4. LENF SİSTEMİ FİZYOLOJİSİ

Lenfatik sistemin en önemli görevi protein açısından zengin lenfi hücre dışı boşluktan sistemik dolaşıma geri kazandırarak doku sıvısı homeostazını korumaktır (7).

Kardiyovasküler sistemde, kanın taşınması için ihtiyaç duyulan kuvvet kalp tarafından üretilirken lenfatik sistemde lenfin ilerlemesi için dışsal ve içsel kuvvetlerin kombinasyonuyla sağlanır (7,57). Lenfatik ağ boyunca aktif ve pasif mekanizmalar bir arada kullanılır (7,16). İç kuvvetler, Lenfatik damarların kendilerinin kasılmasından kaynaklanırken dış kuvvetler, aktif-pasif iskelet kası kasılmaları, solunum, bağırsak hareketleri, kalp atışları, arteriyel nabızlarla birlikte torasik basınç değişiklikleri

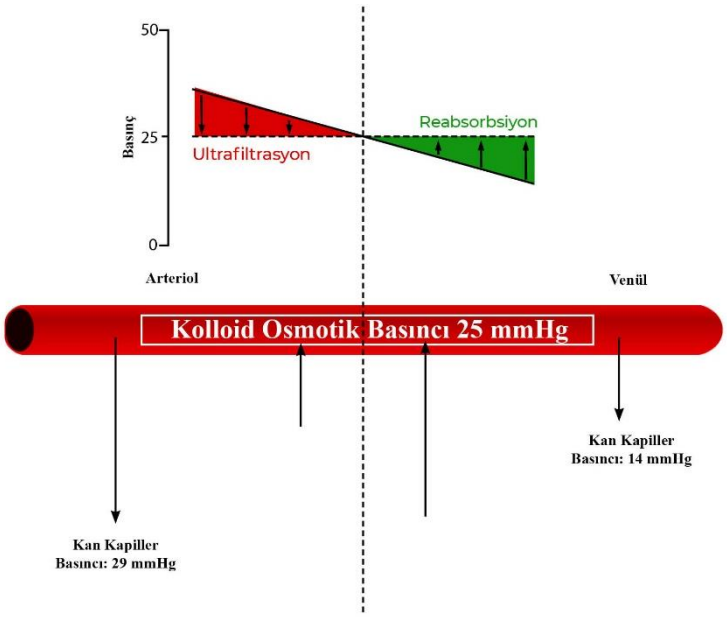
kompresyon uygulaması, masaj ve basınç gradyanlarından kaynaklanır (7,47). Ancak lenf akışı için birincil kuvvet merkezi sinir sistemi kontrolü dışında feedback vererek lokal sinir dokusu tarafından koordine edildiği düşünülen aktif mekanizmalardan biri olan intrinsik lenfatik damarların kasılmasıdır (7,16,47). Komşu arteriyel damarların kasılmaları, çizgisiz-çizgili kas kasılmaları ve basınç gradyanlarının farkı ise sürece pasif olarak yardımcı olur (16).

2.4.1. Starling Kuvvetleri

Starling Yasası kan, interstisyel ve lenfatik bölmeler arasındaki sıvı dengesini gösterir (Şekil 2.4). Kılcal damarlardan sıvı sızması, doku hidrasyonu ve beslenmesinden sorumlu olan fizyolojik bir işleve sahiptir. Lenfatik kapillerin anteriol kısmında filtrasyon, lenfatik kapillerlerin venöz kısmında da reabsorbsiyon gerçekleşir (37,47). Burada dört basınç önemlidir; kılcal kan basıncı, interstisyel basınç, interstisyel sıvı kolloid ozmotik basıncı ve plazma kolloid ozmotik basıncı (58). Dolayısıyla damar dışına birim zamanda filtrelenen sıvının hacmi Starling denklemi ile tanımlanır (38). Starling kuvvetleri; kapiller duvarı boyunca olan hidrostatik ve kolloid ozmotik basınç akışını etkileyen en büyük etkendir. Plazma ve interstisyel kolloid ozmotik basınç, sıvılarda çözünen moleküllerin konsantrasyonu ile belirlenir. Yüksek bir plazma kolloid ozmotik basıncı, sıvının ozmotik emilimini destekler. Çünkü su, daha yüksek çözünen konsantrasyona sahip kısma geçme isteğindedir. Diğer yandan yüksek bir interstisyel kolloid ozmotik basınç da duvar boyunca kolloid konsantrasyonlarını dengelemek için interstisyel alana doğru bir sıvı akışını destekler. Çoğu dokuda, net kolloid ozmotik basınç, sıvıyı kılcal damara doğru yönlendirir ve genel hidrostatik basınç sıvıyı interstisyuma doğru iter. Ortaya çıkan net kuvvetler dengesi, sıvının kılcal damarlardan interstisyuma çıkması yönündedir. Aynı zamanda lenfatik yük interstisyel sıvı hacmi ile doğru orantılı olduğundan, lenfatik damarlara itilen lenf miktarı da interstisyuma filtrelenen plazma hacmi ile belirlenir; bu hacim ne kadar büyük olursa, lenfatikler yoluyla kan dolaşımına geri kazandırılacak sıvı miktarı o denli büyük olur.

Kılcal damarlardan protein taşınması da lenfatikler yoluyla interstisyumu terk eden aynı miktarda proteinle dengelenmelidir. Filtrelenmiş proteinlerin interstisyum dışına taşınamaması ödem ile sonuçlanır. Kılcal duvar boyunca protein akışı birçok fizyolojik mekanizma tarafından düzenlenir. Sıvı akışının büyük oranda ozmotik basınca bağlı olmasından bu durum çok önemlidir. Protein konsantrasyonu sıvı hacimleri

üzerinde büyük bir etkiye sahip olabilir. Lenfatiklerde sıvı yüklemesinde olduğu gibi, başlangıç lenfatiklerine yüklenen protein miktarı interstisyel protein konsantrasyonları ile belirlenir. Lenf oluşumunun ödeme çevrilmesinin önlenmesi için sıvı ve çözünen maddelerin net akışının düzgün olması gerekir (59). Buradaki ilke, kılcal kan ile interstisyel sıvı arasındaki hidrolik basınç farkının plazmadan oluşan sıvıyı dışarı atması; ancak plazmadaki daha yüksek protein konsantrasyonundan kaynaklanan onkotik basınç farkıyla çelişmesidir. Kılcal kan basıncı ciltte yaklaşık 30 mmHg'dır (38,47).



Şekil 2.4: Starling yasası

2.5. LENFÖDEM VE PATOFİZYOLOJİSİ

Lenfödem, interstisyel alanda lenfatik drenajın bozulması ve lenfatik sıvının aşırı birikmesiyle oluşan lokalize bir doku şişmesidir (60). Buradaki ödem, lenfatik kapillerin anteriol kısmında filtrasyon hızının çok, lenf akışının düşük veya ikisinin bir kombinasyonu nedeniyle yeterli bir süre boyunca lenf drenajını aştığında gelişir (37). Lenfatik sistemin bu durumu mekanik, dinamik ya da kombine yetmezlik olarak tanımlanır (61,62).

Sağlam lenfatik sistemde, lenf hacminin (yükünün) aşırı artmasıyla taşınacak yükün lenf sisteminin taşıma kapasitesinin üzerine çıkılması ve lenf sitemine aşırı yüklenilmesiyle açığa çıkan bu yetmezlik durumuna dinamik yetmezlik denir (63,64). En çok bu yetmezlik türü görülür. Cerrahi, travma, inflamasyon ya da radyasyon gibi sebeplerden lenfatik sisteminin etkilenmesi sonucu taşıma kapasitesinin azalmasına bağlı oluşan yetmezliğe mekanik yetmezlik denilmektedir. Kombine yetmezlik ise hem lenf yükünün arttığı hem de lenfatik sistemin taşıma kapasitesinin azaldığı durumlarda görülen yetmezliktir (62).

Doku boşluklarında kılcal filtratın birikmesi, daha önce düşünüldüğü gibi geri emilim yoluyla değil, esas olarak lenf drenajı yoluyla önlenir. Genelde interstisyel sıvının %90'ının kılcal damarın venöz ucunda yeniden emildiği öğretilir. Bu görüş, çoğu damar yatağında, iyi perfüze olan kılcal damarların tüm uzunluğu boyunca mevcut olan bir eylemdir; ancak azalan bir filtrasyon olduğunu gösteren modern kanıtlarla desteklenmemektedir (37).

2.6. EPİDEMİYOLOJİSİ

Lenfödem, dünyada yaklaşık 200 milyon insanı etkilemektedir. Kadınlarda erkeklerden daha sık görülür (60). Primer lenfödem genetik olarak belirlenir ve 1/6000 ila 1/10.000 canlı doğum prevalansına sahiptir. Lenfödem precox, primer lenfödem vakalarının %80'ini oluşturur (65) ve insidansı yaklaşık 1.2/100000 olarak tespit edilir. Hastalık, herhangi bir yaşta da ortaya çıkabildiği gibi genellikle 20 yaşın altında ortaya çıkar (1,4,60).

Normal olarak gelişmiş bir lenfatik sistemin hasar görmesini temsil eden sekonder lenfödem, hastalığın en yaygın nedenidir. ABD'de görülme sıklığı yaklaşık 1/1000 olarak bildirilmiştir (65). Ortalama tanı yaşı 50 ile 58 arasında değişir (60).

Kansere bağlı sekonder lenfödem gelişme riskinin genel olarak %15,5 olduğu bildirilir. Ayrıca ameliyat sonrası lenfödemin %80'i ameliyattan sonraki 3 yıl içinde ortaya çıkar ve geri kalanında yılda %1 oranında lenfödem gelişir. Dolayısıyla ameliyattan yıllar sonra lenfödem gelişimi mümkündür. Sekonder lenfödem gelişme riskini artıran faktörler arasında ileri yaş, kronik inflamasyon ve beden kitle indeksinin (BKİ) artması yer alır (65).

LEL, üst ekstremite lenfödeminden çok daha yaygındır ve çoğunlukla enfeksiyon, kronik venöz yetmezlik, obezite, uterus/prostat kanseri, lenfoma, melanom ve böbrek yetmezliği olan hastalarda rapamisin tedavisi gibi hastalıklarla ilişkilidir (60). LEL genel görülme oranı %20'dir (66).

2.7. ETYOLOJİSİ

Lenfödem etiyolojiye göre primer (kalıtsal) veya sekonder (edinsel) olarak ikiye ayrılır.

Primer lenfödem, lenfatik damarların az gelişmesine yol açan genetik mutasyonların lenfatik drenaj kapasitesinin bozulmasından kaynaklanır. Primer lenfödem sadece bir hastalık ya da bir sendromun parçası olabilir. Ailesel (kalıtsal) ya da nonfamilial (ailesel olmayan-sporadik) formlara sahiptir. Nonfamilial primer lenfödem ailesel vakalardan daha sık görülmektedir. Primer lenfödem hastalarının yaklaşık % 30 'unda, genellikle vasküler endotelyal büyüme faktörü C (VGFR-C**)** için sinyal yolunda tanımlanabilir genetik mutasyonlar vardır. Primer lenfödemdeki lenfatik anomaliler 20'den fazla gen ile ilişkilendirilir (60).

Primer lenfödem başlangıç yaşına göre 3'e ayrılır: Ailesel primer lenfödem genellikle otozomal dominant veya resesif olarak ayrılır. Başlangıç yaşına göre konjenital (Nonne-Milroy lenfödem veya tip I lenfödem), peripubertal (kalıtsal lenfödem II, Meige hastalığı veya lenfödem praecox olarak da bilinir) ve geç başlangıçlı (35 yaşından sonra) lenfödem (lenfödem tarda) şeklinde sınıflandırılır (3).

Sekonder lenfödem, en yaygın nedenleri arasında filaryazis ve kanser gelmesine karşın jinekolojik ve ürolojik malignite tedavisi, karsinom prostat ve melanom gibi hastalık süreçleri, tekrarlayan enfeksiyon, travma, cerrahi, obezite, kronik venöz hipertansiyon ya da venöz ülserlerin varlığı, radyasyon tedavisi, kemoterapi, hormonal tedavi gibi malignite ve malignite ile ilişkili hedefe yönelik tedavinin bir sonucu olarak önceden normal lenfatiklerin hasar görmesi veya tıkanması ile de oluşur (3,60). Sekonder lenfödem de genetik yatkınlıktan etkilenebilir (60).

Jinekolojik ve ürolojik malignite tedavisi, karsinom prostat ve melanom genellikle LEL oluştururken cerrahi veya radyoterapi sonrasında gelişen lenfödem üst ekstremitelerde oluşur (1,4,60). Üst ekstemitelerde oluşan bu lenfödem daha çok

gelişmiş ülkelerde ortaya çıkar. Gelişmekte olan ülkelerde ise en yaygın sebep Wuchereria bancrofti (solucan) kaynaklı flariasistir (60).

2.8. LENFÖDEMİN KLİNİK SINIFLANDIRILMASI

Lenfödem, kronik bir durumdur (67) ve Uluslararası Lenfoloji Birliği'nin konsensus belgesine göre Lenfödemin klinik sınıflandırılması dört evreden oluşmaktadır (68).

Evre 0, lenfatik fonksiyona rağmen klinik şişliğin ortaya çıkmadığı, asemptomatik latent evredir. Ödemin açığa çıkması aylarca ya da yıllarca sürebilir. Evre 1; elevasyonla iyileşen geri dönüşümlü ödeme karşılık gelir (69). Buradaki ödem gode bırakır. Evre 2; ödemin elevasyon ile azalmayan geri dönüşümsüz evresidir. Ödem sertleşmeye başlar. Başlangıçta az miktarda gode bırakan ödem bu evrenin sonuna doğru iyice sertleşerek gode bırakmaz hale gelir (64). Evre 3; fibroadipoz birikiminin ve cilt değişikliklerinin olduğu evredir (69). Ciltte kalınlaşma, hiperpigmentasyon, hiperkeratozis, papillomatozis, cilt kıvrımlarında belirginleşmeler, siğilimsi cilt değişiklikleri görülür. Gode bırakma yoktur (70,71).

Ödemin şiddeti, ekstremitenin hacmindeki artış ile tanımlanır; fark %20 'den az ise hafif, %20-40 arasında ise orta, %40 'dan fazlaysa şiddetlidir (69).

2.9. TANI VE DEĞERLENDİRMESİ

Lenfödemin tanısı klinik bir tanıdır; ancak lenfödem tanısının belirlenmesi, bazı doku değişikliklerinden dolayı kolay olmayabilir. Şu anki tanı ve evreleme kriterleri, ekstremitelerdeki hacim değişikliklerine bağlı olduğundan doğru ya da yeterince erken teşhis edilemeyebilir (72,73). Lenfödem yönetiminde başarılı olabilmek için erken ve doğru teşhis ile müdahale oldukça önemlidir (74,75). Kapsamlı bir öykünün alınması ve fizik muayenenin yapılması gereklidir (76). Tanı koymadan önce venöz ödem, lipödem, obezite ve ilaca bağlı şişliği ekarte edilmelidir (60). Bu hastalıklar doğru öykü alımı ve fizik muayene ile ayırt edilebilse de Lenfödem tanısıyla lenfödem merkezine başvuranların %25 'i bu hastalıklardan birine sahiptir (74). Bu nedenle doğru tanı için hastalığın özellikle erken evrelerinde ek tanı yöntemlerine başvurulmalıdır. Değerlendirmek için birçok tanı yöntemi mevcuttur. Kullanılacak tanı yöntemini, değerlendirenin imkanları ve hastanın durumu belirler.

2.9.1. Subjektif Değerlendirilmesi

2.9.1.1. Anamnez alınması: Hastanın demografik özellikleri, hastanın ve ailesinin öyküsü alınır. Herediter durumu olup olmadığı öğrenilir. Ödemin ne zaman başladığı ve nasıl seyrettiği, distalden mi proksimalden mi başladığı, bilinen bir sebebi olup olmadığı, ödemle alakalı enfeksiyon geçirip geçirmediği, enfeksiyona ve lenfödeme bağlı tedavi olup olmadığı, ağrı veya rahatsızlık hissinin varlığı sorgulanır (71,76). Pür lenfödemde ağrı görülmez (67).

2.9.1.2. İnspeksiyon: Etkilenen bölgenin simetrik ya da asimetrik oluşu, cildin genel durumu değerlendirilir. Skar, fibrozis, renk değişiklikleri, papillomlar, hiperkeratozlar ya da lenf kistleri gibi cilt değişiklikleri, cilt katlantıları, nemli/kuru alanların varlığı not edilir (71).

2.9.1.3. Palpasyon: Ödemin gode bırakıp bırakmaması (Resim 2.1), cildin sıcaklığı, 2. ya da 3. phalanksın proksimalinden cildin yukarı kaldırılması şeklinde yapılan ve kaldırılamıyorsa pozitif sonucu alan stemmer bulgusunun pozitif/negatif olması, eklemlerin hareket açıklıkları ve kontraktür olup olmadığı değerlendirilir (71,77).

Ayrıca, hastalarda fonksiyonel yetersizlik, yaşam kalitesi, anksiyete, depresyon, uyku bozuklukları ve cinsellik sorunlarının da ele alınması gerekir (76).



Resim 2.1: Gode testinin pozitif görünümü

2.9.2. Objektif Değerlendirilmesi

2.9.2.1. Volümetrik yöntem (taşan su yöntemi): Suyun yer değiştirmesi, yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü sebebi ile ekstremite hacmini ölçmek için altın standart olarak kabul edilir; fakat tekniğin uygulanabilirliğinin zor olmasından dolayı uygulama esnasında klinisyenin oldukça zamanını alır (78). Ameliyat sonrası akut dönem için de uygun değildir (79).

2.9.2.2. Çevre ölçüm yöntemi: Ekstremite boyunca mesafelere bağlı olarak ölçülür; ancak el ve ayak hacimleri hesaplamalar dışında kalır. Ödemin lokalizasyonu hakkında bilgi verir. Tek taraflı lenfödemin fazla hacmi, ödemli ve sağlıklı ekstremite arasındaki fark olarak hesaplanır (76). Çevresel ölçümler 4 cm aralıklarla veya anatomik işaretler kullanılarak yapılır. Bu ölçümler zaman içinde karşılaştırılmak için kullanılır. 2 cm ya da %10 'dan fazla bir artışın lenfödem ile ilişkili olduğu bulunmuştur (78).

Hacim, Frustrom formülüne göre hesaplanır. Bu formül kesik bir koni formülünün uygulanmış halidir (79).

Frustrom Formülü; $V = \frac{\pi}{3} h\,(r_1^2 + r_1 r_2 + r_2^2)$

Yarıçap çevreden hesaplanabilir. Dolayısıyla bir dairenin çevresi $Ç = 2\pi r$ formülünden bulunduğundan $r = \frac{Ç}{2\pi}$ olur.

Frustrom Formülü; $V = \frac{\pi}{3} h \left[\left(\frac{Ç_1}{2\pi}\right)^2 + \frac{Ç_1}{2\pi} \times \frac{Ç_2}{2\pi} + \left(\frac{Ç_2}{2\pi}\right)^2\right]$

$$V = \frac{\pi}{3} h \left(\frac{{Ç_1}^2 + Ç_1 Ç_2 + {Ç_2}^2}{4\pi^2}\right) = \frac{h}{12\pi}\left({Ç_1}^2 + Ç_1 Ç_2 + {Ç_2}^2\right)$$

Formülüne evrilebilir.

V: Her bir konik segmentin hacmi, h: İki çevre ölçümü arasındaki mesafe, r_1: Konik segmentin taban yarı çapı, r_2: Konik segmentin üst yarıçapı $Ç_1$: Konik segmentin taban çevre ölçüsü $Ç_2$: Konik segmentin üst çevre ölçüsü (79).

2.9.2.3. Lenfosintigrafi: Lenfanjiyosintigrafi veya izotop lenfografi olarak da bilinir. Lenfatik anormalliği spesifik olarak göstermede oldukça etkilidir. Test, lenfödem için %96 duyarlıdır. Kolayca tekrarlanabilen görüntüler sayesinde normal veya anormal lenfatik fonksiyon hakkında %100 spesifik niteliksel bilgi verirken periferik ve merkezi sistemdeki lenfatiklerin, inguinal veya axillar lenf düğümlerine geçiş ve gecikme varsa süresinin dinamik görüntülerine, radyoaktif maddenin kısaca lenfin transportuna ilişkin önemli veriler sunar. Lenfödem için kesin tanı testi olarak geçer (67,68).

Etiyoloji sadece görüntülemeyle belirlenmez; fakat primer lenfödemde lenfatik aplazi, hipoplazi veya hiperplazi gibi karakteristik durumlar mevcuttur ve bu durumlar lenfosintigrafi tekniği sayesinde anlaşılabilir. Ayrıca yenidoğanlarda ve çocuklarda da kullanılabilir (68).

2.9.2.4. İndiosiyanin yeşili lenfanjiografi: Yakın kızılötesi floresan görüntülemedir ve oldukça yaygınlaşan bir tekniktir (68). Ameliyat öncesi planlama, ameliyat sırasında lenfatik görüntüleme ve ameliyatın sonucunu tahmin etmede altın standart olarak kabul edilir (80). Lenfatik operasyonlarda fonksiyonel durumdaki lenfatik damarların tanımlanmasına, kanser hastalarında ameliyat sırasında haritalama yöntemi ile lenf düğümlerini görselleştirmeye, lipektomi operasyonu sırasında lenfatik yaralanmaları en aza indirmek amaçlı gerçek zamanlı yüzeysel lenfatik akışın ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesine ve incelenmesine yardımcı olur. Radyasyon içermez (68). Ancak 1,5 cm'den daha derin olan lenfatik damarları gösteremez. Dolayısıyla verdiği bulgular, hastanın lenfödem kliniğiyle her zaman uyumlu olmayabilir (80). Lenfödem için özgüllüğü %55 olarak bildirilmiştir (67). Ayrıca erken evre hastalarda yüzeysel lenfatiklerin sağlıklı ve fonksiyonel olma durumu çok kolay görüntülenir (80).

2.9.2.5. İnfrared lazer perometri: Perometri ölçümlerinin hacim hesaplamaları için iyi güvenilirliğe sahiptir. Ekstremite, bir çerçeveye doğru yerleştirildikten sonra kızılötesi ışık yayan diyotlar ekstremite üzerine dökülür ve hacmin hesaplanabileceği gölgeler yayılır (73,78). Perometre hacim ölçümü için yeni

altın standart olmasına rağmen, sınırlamaları vardır. Perometri kullanırken ekstremitenin tamamının değerlendirilmesi zordur. Cihaz hareketli değildir. Değerlendirme bir kol ya da bacak hesaplaması ile sınırlıdır ve makine maliyetlidir (73).

2.9.2.6. Biyoempedans spektroskopisi (BIS): Dokulardan geçen düşük frekanslı bir elektrik akımı ile hücre dışı sıvı içeriğini belirlemek için kullanılan bir başka değerlendirme metodudur. BIS erken veya subklinik lenfödemi tespit etmede en yararlı değerlendirmedir (78) ve bilhassa alt ekstremite ölçümlerinde BIS'in güvenilirliği iyi olarak bulunmuştur (81). Tanı koymada ve hastalığı yönetmede spesifitesi % 80–99 iken duyarlılığı özellikle erken lenfödem evresinde % 30–100 arasında değişkenlik gösterir (82).

2.9.2.7. Tonometre: Dokunun tonisitesini yani yumuşaklık, doku gerginlik miktarını ve kompresyona karşı doku direncini ölçer. Tonometre, doku deformasyonuna neden olan bir pistonda bilinen bir kuvvet üretir. Daha yumuşak doku daha fazla girinti ile sonuçlanır. Çalışmalar, tonometre ile subjektif rapor arasında iyi bir korelasyon olduğunu göstermiştir; ancak su deplasmanı ve çevresel ölçüm gibi geleneksel hacim ölçümleri lenfödem tedavisinin sonuçlarını belirlemek için doku tonometresinden daha hassastır (73).

2.9.2.8. Diğer objektif değerlendirme yöntemleri: Diğer tetkiklerden biri Dopplerdir. Derin venöz sistemini incelemek ve ekstremite ödeminin değerlendirilmesinde kullanılır. Ultrason ise lenfödemi değerlendirmede ve venöz hastalığı dışlamak için sıklıkla kullanılan diğer bir tekniktir (68). Lenfatikovenüler anastomoz (LVA) operasyonlarında iyi bir anastomoz elde etmek için fibröz ve yağ dokusu birikimi ile karakterize olan ileri evre hastalarda derin damarların seçilmesine ve lenfödeme bağlı doku değişimlerini görüntülemeye imkân verir (80).

Manyetik rezonans görüntüleme; lenfanjiyodisplaziyi, lenfödem sendromlarını ve lenfatik sistemdeki yapısal değişiklikleri görüntüleyebilmek için kullanılan henüz yeni tanı araçları arasındadır. Yenidoğan ve çocuklar kullanılabilir (68). Çeşitli dokuların su içeriğini yansıtır (83) ve noninvaziv olarak yapılır (68). Fakat yalnızca cilt kalınlığını ya da deri altı ödemini gösterdiğinden lenfödeme duyarlı ya da spesifik değildir, duyarlılık oranı %68'dir (67). ICG tarafından görülemeyen derin damarların yeri, uzaysal çözünürlükleri sayesinde rahatlıkla tespit edilir (80).

Dual Energy Xray Absorpsiyometri Yöntemi (DXA) Dexa çift enerjili X ışını absorpsiyometrisi olarak da bilinir. Lenfödematöz bir ekstremitenin sınıflandırılmasına ve tanımlanmasına yardımcı olur; ancak en çok kullanım alanı ekstremitenin kas hipertrofisine yol açan yağ birikimini ölçümündedir. Doku değişimlerini vurgulamak için giderek daha fazla kullanılmaktadır (68).

2.10. LENFÖDEMİN TEDAVİSİ

Lenfödemde tedavi medikal, konservatif ve cerrahi olmak üzere üç başlık altında toplanır.

2.10.1. Konservatif Tedavi (Rehabilitasyon)

Lenfödemde konservatif tedavi hastayı klinik olarak semptomsuz latent evre 0'a döndürmeyi amaçlar. Yirminci yüzyılın ortalarında Dr. Michael Földi tarafından oluşturulan hala en önemli tedavi şekli olan Kompleks Boşaltıcı Fizyoterapi'dir. Bu tedavi semptomatiktir ve bandaj komponenti olmadan lenfödemin sürekli iyileşmesi görülemez (84-87). Lenfödemin tedavisi hastaların çok önemli katılımını ve motivasyonunu gerektirir (88).

2.10.1.1. Kompleks boşaltıcı fizyoterapi: Lenfödem semptomlarını ve komplikasyonlarını azaltmak, fonksiyonel kapasiteyi arttırmak amacıyla cerrahi olmaksızın uygulanan konservatif bir tedavi olan Kompleks (Komple) Dekonjestif (Boşaltıcı) Fizyoterapi (CDP) Uluslararası Lenfoloji Derneği'nin (International Society of Lymp) 2001 yılında yayınlamış olduğu bildiri ile lenfödem yönetiminde uluslararası standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmiştir (89). Lenfödemden kaynaklanan ekstremite ödemindeki düzelme hastanın yaşamı boyunca sağlanmalıdır. CDP, iki aşamalı bir tedavi programını içerir. CDP'nin ilk aşaması cilt bakımı, manuel lenf drenajı (MLD), eklem hareket açıklığı egzersizleri ve çok katmanlı kompresyon bandajından (CB) oluşur (Resim 2.2). CDP 'nin ilk aşamasındaki başarı bu yöntem için özel olarak eğitilmiş, deneyimli fizyoterapistlerin bulunmasına bağlıdır (90,91). Şu anki tedavi protokolleri çok değişkendir. Seans süreleri 30 ila 80 dakika arasında değişir. Günde bir ila iki kez, haftada iki ila yedi gün tekrarla seanslar yapılabilir. Tedavi süresi bazen 12 haftayı bulabilir. Hastanın spesifik durumu tedavi protokolünü belirlemede en önemli etkendir. Birinci aşamanın bitimiyle başlatılan ikinci aşama ise sonuçları korumayı amaçlar. Kompresyon giysileri giymeyi, giyilen giysiyle düzenli

egzersiz yapmayı, uygun cilt bakımını, kilo kontrolünü ve davranış modifikasyonlarını içerir (91). Bu yönetimin başarısı kesinlikle hasta uyumuna ve hastanın eğitimi ile yakından ilişkilidir (88,91).



Resim 2.2: Kompleks boşaltıcı fizyoterapide çok katmanlı bandaj uygulaması

2.10.1.1.a. Manuel lenf drenajı: MLD ilk kez 1936'da Vodder tarafından sunuldu (91). 30-40 mmHg basınca sahip ritmik, dairesel, pompalayıcı, kısmen vuruşlu kavramalardan oluşan bir germe uyarısı oluşturur. Hızı dakikada 10 vuru olan lenfanjiyonun frekansına uygundur. Belirli kavrama teknikleri vardır (86). MLD, cilde uygulanan basınç ve germe ile doku basıncını arttırarak lenfanjiyokinetiğin uyarılmasını ve yüzeysel lenfatik kasılmayı sağlar. Böylelikle lenfatik sıvıyı işleyen

komşu lenfatik sistemlere yeniden yönlendirerek fibröz dokunun gevşemesine neden olur ve lenf drenajını arttırır. Fibroskleroz alanlar üzerine daha sert bir uygulama yapılabilir. MLD, sağlıklı bölgelerde cilt teması (öfrolaj) ve merkezi lenf nodu istasyonlarının aktivasyonu ile başlar (6,92). Tedavi daha sonra ventral ve dorsalden tıkanmış gövde kadranına, ardından etkilenen ekstremiteye kadar genişletilir (86). Uygulama tedavi esnasında proksimalden distale doğru ilerler. Temel olarak 4 tutuş kullanılır (Resim 2.3). Tüm tutuş versiyonları düz bir şekilde, az bir basınçla, tekrarlı ve ritmik-dinamik olarak lenfatik drenaj yönünde bir itme fazıyla uygulanır. Kavrama şekli ve sırası, boşaltılacak vücut bölgesi için terapötik açıdan değerlendirilerek karar verilir. Önce doku sıvısı tıkalı dokudan mobilize edilir. Sonrasında mobilize edilen doku sıvısı drene edilir. Drenaj için aksilloaksiller, inguinoinguinal ve aksilloinguinal lenfatik anastomozlar kullanılır. Hastanın ihtiyaç duruma göre fibrozis kavramaları ve quadratus lumborum tutuşları kullanılır (6,92).

MLD'nin lenfödem yönetimindeki etkisi; lenfatik akış değişikliklerini değerlendirmek için geçerli ve güvenilir yöntemlerin oluşturulmasındaki sıkıntılardan ve CDP içerisinde kompresyonun etkisinden ayırt etmedeki zorluklar nedeniyle tam anlaşılamamıştır (92).

Bu tür özel uygulamalar hastalar tarafından oldukça iyi tolere edilir; ancak konjestif kalp yetmezliğine bağlı kardiyak ödeme, akut inflamatuara veya tromboz/tromboflebit gibi akut venöz hastalıklara sahip hastalar için MLD, mutlak kontrendikasyondur. Hipertiroidizm, kardiyak aritmiler ve karotid sinüsün aşırı duyarlılığı için santral ön boyun tedavisi önerilmez. Menstrüasyon, bağırsak patolojisi, aort anevrizması, metabolik hastalıklar bağlamında belirgin ateroskleroz, radyasyon sonrası durumlar ve pelvik ven trombozu durumlarında ise sadece derin karın drenajları kontrendikedir (6).



Resim 2.3: Manuel lenf drenajının tutuş teknikleri

2.10.1.1.b. Kompresyon bandajı ve giysisi: Sıvıların sıkıştırılamaz özelliğine dayanarak sıvıdan zengin bölgeye uygulanan dış basınç lenf akışını sağlar (6). Kompresyon Faz 1'de CB ile Faz 2'de ise tıbbi kompresyon çorabı ile elde edilir (Resim 2.4) (86). Lenfödemde, istirahatteyken düşük basınç, hareket halindeyken yüksek basıncı sağlayan kısa çekişli bandajlar kullanılır. Bandajlar, drene edilmiş vücut bölgesine, distalden proksimale doğru azalan bir basınç gradyanıyla çok katmanlı şekilde uygulanır (6). Cilt bakım ürünü uygulandıktan sonra cildi korumak ve teri emmek için ince sitokinet adı verilen pamuklu örme jarse bir tüp giyilir. Bunu pamuklu bandajlar, sentetik elyaftan yapılmış dolgulu bandajlar veya köpük kauçuk tabakalar şeklindeki dolgular takip eder. Ardından kısa streç bandajlar birkaç katman halinde üst üste sarılır ve özel olarak yapışkan şeritlerle sabitlenir (Resim 2.5). El ve ayak parmakları yalnızca hafif kompresyonu tolere eder ve bu nedenle çift elastik fiksasyon bandajıyla sarılır (86). Kompresyon bandajlarının avantajı düzgün olmayan yüzeylerde yüzeye göre şekil alabilmesi ile laplace yasası kapsamında basıncın eşit dağılımını sağlaması ve eşitsizliği telafi etmesidir. Gündüzleri ve mümkünse geceleri de giyilmelidir. El veya ayak parmaklarında hareketle bile geri dönüşü olmayan his

kaybı, ağrı veya mavi/beyaz renk değişikliği meydana gelirse, CB derhal çıkarılmalı veya değiştirilerek yeniden uygulanmalıdır (86). Derin nefes alma ile kombine edilen aerobik egzersiz ise uygulanması kolay ve ekstremite hacmini azaltmada etkilidir (91; 93). Kompresyonun uygulanmasında duyarlılık tanımlı nöropati, skleroderma, sudeck atrofisi, koroner kalp hastalığı, arteriyel hipertansiyon, kardiyak aritmiler göreceli; kardiak kaynaklı ödem, şiddetli periferik arter hastalığı, yüksek derecede inflamatuar/ıslak dermatozlar kesin kontrendikasyondur (6).

Faz 2'de ekstremiteye uygun düz örgü kompresyon çorapları yapılır. Kompresyon sınıfı, kontrendikasyonlar, eşlik eden hastalıklar, mevcut fonksiyonel eksiklikler, uyum ve hastanın yaşı dikkate alınarak belirlenir. Çorap ölçümü deneyimli biri tarafından gerçekleştirilir. Ödemin nüks etmesini önlemek için kompresyon çoraplarının ömür boyu giyilmesi gerekir (86).



Resim 2.4: Faz 1 kompresyon ürünü bandaj (A) Faz 2 kompresyon ürünü çorap (B)



Resim 2.5: Kompleks boşaltıcı fizyoterapi için gerekli ürünler (pamuk, sitokinet, elastomol, 6-8-10-12cm bandaj, böbrek)

2.10.1.1.c. Egzersiz: İskelet kaslarının kasılmasıyla interstisyel basıncı artar. Bu basınç bağ dokusu aracılığıyla toplardamarlara ve lenfatik damarlara iletilir. Böylelikle kas kasılması ve eklem hareketi sayesinde venöz-lenfatik dönüş artar.

Tedavinin başlangıcında ısınma amaçlı büyük eklemler harekete geçirilir ve nefes egzersizleri de entegre edilir. Tıkanıklığı giderici hareket egzersizleri distalden başlatılır; bu sayede ayak tabanları ve el avuçları, gerekirse egzersiz ekipmanı kullanılarak önemli periferik lenfatik drenaj yolları egzersiz programına eklenmelidir (6).

Kas pompalama egzersizleri tercihen yürüme, yürüyen merdivenlerin üzerinde merdiven kullanma, kurutucuyu kullanmak yerine ipe elbise asma gibi günlük yaşam aktiviteleri içerisinde gerçekleştirilir (68). Tedavi germe egzersizleri ile sonlandırmalıdır (6).

Ekstremite elevasyonu hastalar için ödemi azaltmada yardımcı olur (68).

Faz 2'de hastalar öğrendikleri dekonjesyon egzersizlerini günlük olarak yapmaktan sorumludur. Hastanın kişisel sorumluluğu ve aktivitesi hastalıkla baş etmede önemli noktalardandır; çünkü hastaların hareketliliğini sürdürmeleri sosyal

hayata katılımlarını önemli ölçüde etkilemektedir. Kas eklem pompası aynı zamanda kompresyon uygulandığında daha da etkili hale gelir (6).

2.10.1.1.d. Cilt bakımı: Cilt çok işlevsel görevlere sahip olup çevreye karşı önemli bariyerlerdendir (6). Lenfödem hastalarının cildi, mikro ve makrodolaşım bozuklukları nedeniyle çok hassastır (86). Ödem bölgesindeki fibroblast aktivasyonu ciltte fibroz ve hiperkeratoz artışına sebep olur. Papillomatoz, lenfatik kist ve fistüller lenfostaz sonrası açığa çıkar. Dolayısıyla immün yetmezlik nedeniyle enfeksiyon riski artar (6). Ayrıca kompresyon da cildin koruyucu asit örtüsüne zarar verebilecek ek mekanik cilt stres oluşturabilir. (6,86). Bu nedenle kaşınmaya, kurumaya, kızarmaya, enfeksiyonlara, özellikle de sıklıkla ayak parmakları arasındaki boşluklarda ve cilt kıvrımlarında açığa çıkan mikozlara (mantar) karşı cildin korunması gerekir (86).

Cilt artan nem kaybına ise fizyolojik asit korumasıyla cevap verir. Özellikle aminoasitler, lipitler, peptidler, seramidler, üre, gliserin ya da sorbitol gibi nem düzenleyici aktif bileşenler ya da shea yağı gibi yağlar cildin nemlendirilmesinde ve savunulmasında önemli işlevlere sahiptir. Su içeriği %15-20'den %10'un altına düştüğünde cilt kurur ve çatlama eğilimde olur. Bu noktalar mikroorganizmaların giriş noktalarını gösterir. Dolayısıyla etkin bir tedavinin ilk şartı sağlam bir cilttir (6).

Cilt bakımı, pH'ı nötr, nemlendirici, cilt tipine uygun ve alerji oluşturmayan bir dış ürün kullanılarak gerçekleştirilmelidir. Cilde günlük yoğun bakım yapılmalıdır. Özellikle kuru ciltler için, cildin doğal bariyer fonksiyonunu iyileştirmek üzere özel esansiyel yağ asitleri veya üre (%5 veya 10 üre) ilavesi içeren W/O bazlı kremler uygundur. Alerji ya da tahriş potansiyeli sebebiyle ürünlerde koku veya katkı maddeleri olmamalıdır (6,86). Patolojik cilt bulguları spesifik dermatolojik tedavi gerektirir. Bu yüzden hastaların bir dermatolog tarafından bakımın yapılması gerekmektedir. Titiz cilt hijyeni, bakımı ve bu konudaki hasta eğitimi çok önemlidir (68).

2.10.1.1.e. Hasta eğitimi: Tedavide hastaların katılımı ve motivasyonu çok önemlidir. Hastalara yaşadığı ve yaşayabileceği zorlukların bilgisi ayrıntılı olarak verilmeli ve hastaların eğitim içerikleri hazırlanırken onların hedeflerini dikkate alarak geliştirilen terapötik eğitim programları tavsiye edilmelidir. Daha iyi bir yaşam kalitesine sahip olmaları için gerekli olan bilgi ve becerileri kazanmaları sağlanmalıdır. Özellikle self bandaj yapımı, fizyoterapistler tarafından daha az bandaj

kullanılarak basitleştirilmiş haliyle hastaya öğretilmeli ve hastalar üçüncü bir kişinin de yardımıyla haftada en az üç kez geceleri uygulamalıdır (88). Aynı zamanda hastalara yaşam tarzı değişikliği, sağlıklı yaşam, sigarayı bırakma, sağlıklı beslenme, kilo vermenin psikolojik yönleri, lenfödemle ilişkili risk faktörlerinden kaçınma ve bunları azaltma, sosyal hukuki konular hakkında da eğitim verilmelidir (86).

2.10.1.2. Aralıklı pnömatik kompresyon cihazı (IPC): IPC, periferik lenfatikler etrafındaki kasların pompalama etkisini taklit eden pompalara bağlanan pnömatik manşetlerdir (Resim 2.6). Kısa tekrarlı uygulamalarla ve düşük basınçla terapistin ellerini taklit etmeye çalışarak MLD'yi simüle etmek için bir ekstremite boyunca aşamalı olarak hareket eden giysilerle geliştirilmiştir. İçinde çeşitli pompalar mevcuttur. Cihazlar odacık sayısı, şişirme süresi, indirme, şişirme basıncının düzenlenmesi ve kalibre edilmiş gradyan basıncının yanı sıra giysi şekilleri açısından farklılık gösterir. IPC eski çalışmalarda 100–150 mmHg gibi yüksek basınçlar kullanılırken, son yıllarda neredeyse bütün çalışmalarda 30 ila 60 mmHg arasında değişen basınçlar uygulanır (94). Üst ve alt ekstremite lenfödeminin tedavisi için 45-60 dakika 30-60 mmHg uygulanmasına ilişkin sınırlı düşük ila orta kalitede kanıt bulunmaktadır (95). Tek başına CDP'ye üstünlük göstermede başarısızdır (96). Ayrıca Zaleska ve ark. yaptığı çalışmada IPC'nın doku sıvısı basınçlarını düşürebildiği, akış hacmini artırabildiğini; ancak calf bölgesinde ciltteki yüzeysel sertlik azalırken ekstremite totalinde deri altı dokuda sertlikte artış gözlemlenmiştir (97). IPC; lenfoflebit hastalığına sahip, calf kas pompasında sorun olan ve bunu iyileştiremeyen hastalar için faydalı olabilirken (98) meme kanseri ile ilişkili lenfödemin (BCRL) rutin yönetimine IPC eklenmesinin etkinliğini gösterememektedir (96).



Resim 2.6: Aralıklı pnömatik kompresyon cihazı

2.10.1.3. Elektroterapi düşük seviyeli lazer tedavisi (fotobiyomodülasyon (PBM): Önceleri düşük seviyeli lazer tedavisi (LLLT) olarak bilinen PBM; hedef dokuya düşük seviyeli ışınım dozları sağlamak için kırmızı ışıktan yakın kızılötesi ışığa kadar değişen, 650 ila 1000 nm arasındaki ışık dalga boylarını kullanan, invaziv olmayan bir fototerapi şeklidir. Enflamasyonu azaltmak, lenf damarı rejenerasyonunu arttırmak, lenfatik hareketliliği sağlamak ve doku fibrozisini tedavi etmek veya önlemek için kullanılır. En yaygın kullanılan Kızılötesi dalga boyları 808-905 nm ve olumlu sonuçlar verdiği bildirilen enerji yoğunlukları 1,5 J/cm^2 ila 2,4 J/cm^2 aralığındadır (94).

2.10.1.4. Kinezyotape: Kas kasılması esnasında cildin gerilmesiyle interstisyel sıvının yeniden emilimini kolaylaştırmaya çalışır. En yaygın uygulama lenfatik sistem yolu boyunca olanıdır (Şekil 2.5) (94). Bantlamanın kullanımıyla iyi yaşam kalitesi, konfor ve rahatlık gözlenmesine rağmen (99), ekstremite hacmini azaltmada bandajlamaya göre daha etkili olmadığı belirtilmiştir (100). Fakat kompresyon tedavisi için bazı kontrendikasyonları olan hastalarda lenfödem tedavisinde alternatif bir yol olabilir. Kullanımında cilt lezyonlarına dikkat edilmesi gerekildiğinden dikkatli olunmalıdır (99). Diğer lenfödem tedavisi biçimleriyle karşılaştırıldığında, faydası çok daha azdır (68).



Şekil 2.5: Lenfatik yollar için kinezyotape uygulaması

2.10.1.5. Ekstrakorporeal şok dalga terapisi (ESWT): Dokuda kavitasyona neden olarak mikro çatlaklara sebep olup lokal anti inflamatuar maddeleri açığa çıkaran böylelikle mikro dolaşımı uyaran bir tür mekanik bir uygulamadır (94). Sekonder lenfödemli tavşan kulağı modelinin kullanıldığı deneysel bir çalışmada, ESWT VGFR-C ve onun reseptörü VEGF reseptörü 3'ün ekspresyonunu arttırdığı ve lenfatik damarların oluşumunu arttırdığı gözlenmiştir (101). Bir başka çalışmada düşük enerjili ESWT, sekonder lenfödemin sıçan kuyruğu modeline lenfödemde iyileşme ve lenfanjiyogenezde artma meydana geldiğini göstermiştir (102).

BCRL'li kadınlarda ESWT uygulayan bir pilot çalışma, ekstremite hacminin azaldığını, hastalarının fonksiyonel durumunda ve yaşam kalitesinde artış olduğunu bildirmiştir (103). ESWT bazı faydalar sağlayabilir; fakat randomize klinik çalışmaların olmaması nedeniyle ESWT'nin lenfödem tedavisine dahil edilmesi gerektiğini iddia edecek kanıt yetersizdir (94).

2.10.1.6. Akupunktur: BCRL'li kadınları içeren bir meta-analiz, akupunkturun üst ekstremite ödemini hafifletebileceğini ve subjektif ağrı ile rahatsızlığı iyileştirebileceğini göstermiştir; ama yüksek kaliteli randomize kontrollü çalışma sayısı azdır ve ek çalışmalara ihtiyaç vardır (104).

2.10.1.7. Düşük frekanslı, düşük yoğunluklu elektroterapi (derin salınım terapisi®): Hedef bölgeye düşük frekanslı (30–200Hz, dikdörtgen, iki fazlı) ve düşük yoğunluklu (U = 100–400V; I = 150µA) elektroterapi uygulamasıdır. Hastanın dokularını seçilen frekansta çekip bırakarak derin ve kalıcı rezonans titreşimi sağlar.

Cihaza hem hasta hem de terapist bağlanır. Tedavi tekniği, hastanın cildinde lenf nodlarına denk gelen alanlara bir çift elektrotun yerleştirilmesini ve kullanılmasını içerir. Uygulama lenfatik yollar boyunca baskı yapılmadan, yavaş ve dairesel hareketlerle yapılır. Derin dokularda döngüsel hareketi tetikleyerek sıvıların mekanik olarak pompalanmasına ve yeniden dağıtılmasına yardımcı olur. Hastalar tedavi sırasında hafif bir karıncalanma ya da hafif bir sıcaklık hissi hissedebilirler; fakat uygulama ağrısızdır. MLD'nin etkilerinin derin salınımlarla şiddetlendiği iddia edilmektedir (94).

2.10.2. Farmakolojik Tedavi

Lenfödemde en çok kullanılan farmakolojik ajanlar; benzopironlar, diüretikler ve antibiyotiklerdir. Benzopironlar, makrofaj aktivitesini artırarak doku proteinlerinin uyarılan lenfatik kollektörler tarafından emilimini sağladığı bilgisi paylaşılmasına rağmen (105), hepatotoksisite açısından değerlendirildiğinde ve lenfödeme etkisinin de az olduğu göz önünde bulundurulduğunda kullanılmaması önerilmiştir (106). Dolayısıyla kullanımı literatürde tartışmalıdır. Yalnız bazen flebolenfödem, lipolenfödem ve flebolipolenfödem gibi kombine lenfödem formları için adjuvan tedavi olarak flavenoidlerin (Daflon®) kullanıldığı bilinmektedir (86).

Diüretikler; sekonder malign lenfödem olarak adlandırılan malign hastalıklar bağlamında masif lenfödemde hacmi azaltmak için kullanıyor (örn. Lasix ®); ama izole lenfödemde kullanılmamaktadır. Bu durumlarda, diüretiklerin uygulanması etkilenmiş dokuda sıvı azalmasına bağlı olarak hacimde bir azalma sağlarken protein konsantrasyonunu artırmaktadır. Lenfödem ile eşzamanlı seyreden hastalıklar durumunda (konjestif kalp yetmezliği, nefrotik sendrom, arteriyel hipertansiyon gibi) diüretik tedavisinin kullanılmasıyla ilgili herhangi bir itiraz yoktur (86).

Antibiyotikler, üst üste binmiş akut lenf stazı ile ilgili selülit, lenfanjit ya da erizipel gibi iyi niyetli inflamatuar durumlarda kullanılmalıdır. Bu ataklar tipik olarak eritem, ağrı, yüksek ateş ve bazen de septik şok ile karakterizedir. Sistemik belirti ya da semptomlar olmadan hafif eritem olması her zaman bakteriyal enfeksiyon anlamına gelmez. CDP rağmen ekstremitede sepsis tekrarlarsa profilatik penisilin veya geniş spesitikasyona sahip antibiyotik kullanılması önerilir (68). Genellikle 14 gün veya daha uzun süre uygulanır (86).

Ekstremite lenfödemin yaygın komplikasyonlarından olan mantar enfeksiyonu durumunda ise antimikotik ilaçlar önerilir ve çoğunlukla cildi hafif bir dezenfektanla temizleyip antibiyotik-antifungal krem kullanmak etkilidir (68).

Mineral olarak, Selenyum kullanımının ödem azaltmada ve inflamasyona karşı etkili olduğunu gösterilen çalışmalar vardır (107).

2.10.3. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedaviler, hastalara bazen CDP'ye ek olarak bazen de konservatif tedaviye yeterince cevap vermeyen hastalar için farklı bir tedavi seçeneği olarak sunulur. Bu cerrahiler, kapsamlı bir değerlendirme sonucu uygun hastaya deneyimli bir lenfödem cerrahı tarafından yapıldığında etkili olabilir. Genellikle ödemi azalmış dokuyu korumak için cerrahi sonrasında uzun süreli kombine fizyoterapi ya da başka bir kompresyon gerekir. Çalışmalar, CDP ile ameliyatın daha iyi sonuçlar verdiğini bulmuştur (68,108-110). Lenfödemin cerrahi tedavisi rekonstrüktif ve eksizyonel olarak ayrılır (111).

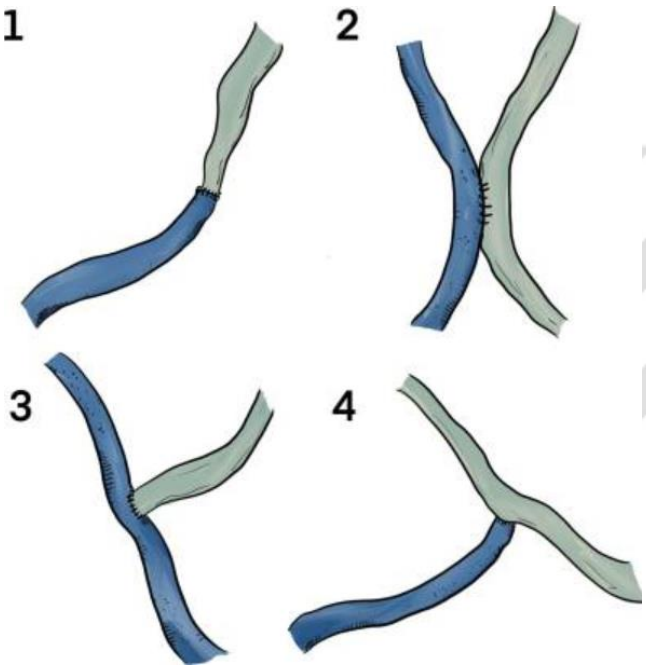
2.10.3.1. Rekonstrüktif yöntemler: Genellikle lenfödemin erken evresinde endikedir (112). Lenf yükünü azaltmak için vaskülarize lenf nodu transferi (VLNT) ve LVA olan iki farklı yöntemden oluşur (111). Mikrocerrahi prosedürleri içerdiği için yüksek oranda teknik beceriye ve lenfoloji konusunda iyi eğitimli olunmaya ihtiyaç vardır (112).

2.10.3.1.a. Vaskülarize lenf nodu transferi: Sağlıklı lenf düğümünü etkilenen ekstremiteye yerleştirerek lenfatik dolaşımın iyileştirilmesi amaçlanır (111). Geç evre lenfödemli hastalar için önerilir (109). Bu tekniğin en büyük dezavantajı donör bölgelerinde iatrojenik sekonder lenfödem potansiyelinin oluşmasıdır (111).

2.10.3.1.b. Lenfatikovenüler anastomoz: Lenfatik kanal ile tıkalı bölgenin proksimalindeki venöz sistem arasındaki anastomozun oluşturulmasıdır amaçlanır ve birçok çeşidi mevcuttur (Şekil 2.6) (111). En çok iyileşme özellikle düz kas fonksiyonlarının iyi korunduğu durumlardaki erken evre LEL hastalarında görülmüştür (80,110). İleri evre lenfödemde fonksiyonel lenfatik kanalların bulunamamasından ve konjenital lenfödemde etkinliği azdır (112). LVA'nın dezavantajı lenfatik damarların şeffaf olmasıyla birlikte (66) tekniğin zor ve spesifik süper mikrocerrahi aletlere ihtiyaç duyulmasıdır (111). Bildirilen cerrahi

komplikasyonlar arasında ameliyat lokasyonunun enfeksiyonu ve lenfore yer alır. Ayrıca LVA ve VLNT'ye göre daha iyi bir kozmetik sonuç verir (112).

LVA ve CB kombinasyonu uygulanan hastalarda, tek başına ameliyat edilenlere kıyasla daha iyi sonuçlar elde edildiğinden kompresyon tedavisine ameliyattan bir ay sonra CDP'ye başlanmalı ve 3 ayda bir kontrol amaçlı takip edilmelidir (66).



Şekil 2.6: Lenfatikovenüler anastomoz çeşitleri (1, uçtan uca anastomoz; 2, yan yana anastomoz; 3, uçtan yana anastomoz; 4, yandan uca anastomoz) (80).

2.10.3.2. Eksizyonel yöntemler: Bütün eksizyonel yöntemler ekstremite boyutunu küçültür. Bu cerrahiler hacmi azaltsa da yara komplikasyonları ve ödemin tekrarlaması gibi riskler taşır. Bu yöntemin uygulandığı hastaların ödem kontrolleri için ömür boyu kompresyon giysisi giymesi gerekir. Çünkü bu cerrahiler lenfatik sistemin fizyolojisini iyileştirmezler (111). Bu nedenle cerrahi rezeksiyon (debulking) ve liposuction prosedürleri yalnızca en ciddi lenfödem vakalarında düşünülür (109).

2.10.3.2.a. Cerrahi rezeksiyon (debulking): Lenfödemli ekstremitenin fazla deri ve deri altı dokusunun alınmasıdır. En büyük dezavantajları; yüzeysel cilt lenfatik kollaterallerinin çıkarılması veya daha fazla yok edilmesi, kötü kozmetik sonuçlar,

geniş skar izleri, skarın zor iyileşmesi, açığa çıkabilecek enfeksiyon ve ödemin yeniden nüksetmesidir. Fibrosklerotik lenfödemin veya Filaryazisin en şiddetli formlarında ve genital lenfödem vakalarında yoğun CDP'den sonra, gereksiz cilt kıvrımları için eksizyon yapılabilir.

İlk defa Charles tarafından lenfödemli dokunun bütünüyle eksizyonunu içeren eksizyonel prosedürler tarif edilmiştir ve bu en radikal olanıdır (111-113).

2.10.3.2.b. Emme yardımlı lipektomi (liposuction): Lenfödemde yağ dokusu birikiminin patofizyolojik mekanizması halen tartışılmasına karşın yağ birikimi, kronik lenfödemin patolojik bulgularından biridir. Emme yardımlı lipektomi, etkilenen ekstremitedeki hipertrofik yağın uzaklaştırılmasında yaygın olarak kullanılır (111). Minimal invaziv gerektirir. Büyük hacimli ileri evre hastalığı olanlar için etki etmez (113).

2.11. LENFÖDEM VE GENETİK

Lenfatik sistemde genetik ile ilgili çalışmalar son zamanlarda daha sık yapılmaya başlanmıştır. Önce lenfatik sisteme özgü genler keşfedilmiştir. Bu genlerin keşfi sayesinde lenfatik sistemin gelişim evreleri, hücresel süreçlerdeki aktif rolü ve lenfödem oluşumundaki mekanizması anlaşılmaya başlanmıştır (37).

Lenfödemin erken evrelerindeki histopatolojik değişiklikler henüz klinik çalışmalarla incelenmemiş olsa da Ly6G + ve CD4 + immünositleri lenfödemin patolojik değişikliklerinin ilerlemesinde aktif olarak yer aldığı bulunmuştur. Yapılan çok sayıda çalışma ile lenfödem patogenezini tetiklemede proinflamatuar ve inflamatuar yolakların rolü tanımlanmıştır. Örnek olarak, Th1 ve Th2 bağışıklık paradigmaları, CD4 + T hücreleri, dokularda IL-4, IL-13 ve TGF-β1 salınımını tetikleyebilir ve lenfödemde kollajen birikimini ve fibrozis durumunu kontrol edebilmektedir (15).

Lenfödemin etyolojik sebeplerine bakıldığında primer lenfödemin, lenfatik damarlardaki yapısal bir anormalliğe yol açan yanlış lenfatik vasküler gelişiminden kaynaklandığı bilinmektedir (37). Ancak lenfatik sistemin gelişimi doğum sonrasında durmayıp lenfanjiyogenez sayesinde hastalarda lenf drenajının yeniden sağlanabilir ihtimali; lenfanjiyogenez ile ilişkili genlerin araştırılmasını arttırmıştır.

İnsan hormonu bileşenlerinden adrenomedullin, intermedin ve bunların CLR/RAMP1-3 gibi aynı kökenli reseptörlerinin etkinliği, lenfanjiyogenezi modüle ettiği, LEC geçirgenliğini ve yağ dokusundan türetilmiş progenitör hücrelerin (ADPC'ler) aktivitesini arttırdığı ve sonuç olarak lenfatik sistemi teşvik ettiği bulunmuştur. Bu sonuç CLR/RAMP reseptör ligandlarının ADPC'lerle kombinatoryal rejiminin, lenfödemin yıkıcı patofizyolojisini hafifletmek için önemli bir terapötik strateji olarak kabul edilebileceğini öne sürmektedir (15).

Genle ilişkili değişiklikler, lenfanjiyogenez ve lenfatik fonksiyondaki iyileşme sağlayabilir. Genlerdeki ekspresyon değişimleri; interlökinler, IL-10, IL-4, IL-13 ve nöropilin 2'leri etkileyebilir. Örneğin LCP2 geninin, T hücresi kaynaklı moleküler sinyallemeyi modüle ederek bağışıklık yanıtlarına dahil olduğu bildirilmektedir ve bu gen, lenfatik yapıların gelişiminde belirgin bir role sahiptir ve ayrılmaya eşlik eden embriyogenezle ilgili trombosit bağımlı mekanizmayı teşvik etmektedir (15).

NRP2 ekspresyonu ise LEC'lerde gözlemlenebilir ve VEGFC yoluyla anjiyogenez ve lenfanjiyogenezi teşvik etmek için önemli bir aracı olarak görev yapmaktadır. NRP2, iskemi/hipoksi koşulları sırasında yüksek oranda eksprese edilir. NRP2, FMS ile ilişkili tirozin kinaz 4 ve VEGFC'deki somatik değişiklikler tipik olarak meme kanseri hastalarında gözlenir ve bu değişiklikler sekonder lenfödemi kolaylaştırma konusunda güçlü bir eğilim sergilemektedir (15).

Lenfatik sistemin vasküler gelişimi için gerekli olan ilk gen ise Prox1 (Transkripsiyon Faktörü Prospero Homeobox 1) olarak belirlenmiştir. Prox1 aktivitesi, LEC'in işleyişini belirleyen ana düzenleyicidir (114). Dolayısıyla lenfajiyogenezde aktif rol alır. Lenfajiyogenezde etkili diğer gen, FMS ile ilgili Reseptör Tirozin Kinaz 4 (FLT4/ VEGFR3)'tür. FLT4 lenfajiyogenezin sinyalizasyon ve transkripsiyon faktörleri süreçlerinde etkindir (115).

Daha sonra yapılan çalışmalarda FLT4'ün bağlı olduğu gen ailesi ''VEGF''nin filaryal patolojideki rolü ortaya koyulmuştur. Hastalığın kronik evresinde LEC proliferasyonu, lenfatik damarların dilatasyonunu ve lenfanjiyogenezisi teşvik ettiği bulunmuştur (115). Bu gen ailesiyle yapılan gen tedavisinde ise lenfanjiyogenezin arttığı ve lenfödemin azaldığı görülmüştür (113). VEGFR3 özellikle embriyonik kardiyovasküler sistemin gelişiminden (116) ve Prox1'in aktivasyonunu düzenlemesinden sorumludur (114).

Bir başka çalışmada ise; HGF ve reseptörü MET (Mezenkimal Epitelyal Geçiş Geni), LEC'lerde HGF'nin MET'i önemli ölçüde eksprese ettiği, LEC'nin rekombinant HGF ile tedavisinin, LEC'in proliferasyonunu, göçünü desteklediği ve sıçanda HGF ile teşvik edilen lenfatik damar oluşumunun sağlandığı bildirilmiştir (117).

Lenfanjiyogenez ile ilgili genlerin belirlenmesi devam ederken lenfödemin tedavisinde kullanılan cerrahi yaklaşımlardan VLNT'nin büyüme faktörleri (VEGF-C) yoluyla lenfanjiyogenezi teşvik ettiği ve perfüzyonu arttırdığı bulunmuştur (109). Böylelikle yapılan genetik testlerin, doğum öncesi tanı koymada ve görüntüleme teknikleriyle lenfatik bozuklukların erken teşhisine ve potansiyel tedavisine katkıda bulunacağı düşünülmektedir (68).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. YÖNTEMLER

3.1.1. Çalışmaya Katılacak Olan Gönüllüler Seçimi ve Örneklerinin Elde Edilmesi

Bu çalışma, prospektif ve deneysel bir çalışma olarak tasarlandı. Çalışmaya, 18-85 yaş aralığında, Bahçelievler Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tanı alan, dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uygun, G power analizi [α err prob:0,05; Power: 0,80 (118,119)] sonucuna göre 12 (Kadın: Erkek= 6:6, yaş ortalaması 54,08 ± 17,149 yıl) gönüllü primer veya sekonder alt ekstremite lenfödem hastası dahil edildi.

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri:

• 18-85 yaş aralığında olmak

• Primer veya Sekonder Lenfödem tanısı almış olmak

• Eşlik eden başka bir kalıtsal bir hastalığı olmamak

• Evre 2 ya da evre 3 lenfödem şiddetine sahip olmak

• Çalışmaya katılmaya gönüllü olduğuna dair yazılı onam vermek

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:

• Meme kanseri tanısı olması

• Herhangi bir kanser durumunun olması

• Son 6 ayda CDP tedavisi almış olmak

• Hamilelik

• Çalışmaya katıldığına dair yazılı onam vermemek

• Akut Enfeksiyon Durumu (Erizipel)

• Kardiyak Ödem varlığı

• Akut Venöz Hastalıklar

• Arterial Hastalıklara sahip olması

• Sudeck Atrofisi

• Malign Sürecin olması

Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastalara etik kurul şartlarına uygun olarak hazırlanmış 1964 Helsinki Aydınlatılmış Onam Formu okutuldu ve hastalardan gönüllülük onamları alındı. Hastalar, Bahçelievler Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin Lenfödem Polikliniğinde tedaviye alındılar. Tedavi öncesinde hastaların tansiyonu, kalp hızı ve satürasyonu ölçüldü. Tansiyon ve kalp hızı ölçümü için nordmende, Model: PG-800A cihazı; oksijen satürasyonu için Pulse oksimetre Parmak T ipi; mavvell, Model: SHO-3002 cihazı kullanıldı (Resim 3.1).



Resim 3.1: O_2 satürasyon cihazı ve tansiyon cihazı

Hastalardan tedavi öncesi ve sonrasında olmak üzere iki kez 2 ml EDTA'lı tüpte periferik kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri aynı gün soğuk zincirle Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'na nakledildi.

3.1.2. Olgu Değerlendirme Formu

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olan hastaların demografik bilgileri (ad, soyad, cinsiyet, doğum tarihi, boy, kilo, BKİ, meslek, eğitim durumu, sigara-alkol kullanımı, dominant ekstremite), iletişim bilgileri (adres, telefon), klinik durumları (lenfödem hikayesi, lenfödemin şiddeti, var olan ve/veya geçirilmiş hastalıklar, geçirilmiş operasyonlar, kullanılan ilaçlar, daha önce lenfödeme yönelik tedavi alıp

almadığı, cildin durumu) ile ilgili bilgileri içeren bir olgu değerlendirme formu hazırlanmıştır ve her hasta için doldurulmuştur (Ek-1).

3.1.3. Ödem Volümünün Değerlendirilmesi

Lenfödemli ekstremite volümünü belirlemek amacıyla tedavi öncesinde ve sonrasında toplamda iki defa çevre ölçümleri alındı. Hastalar yarı oturma pozisyonundayken ayak-ayak bileği nötral, diz ekstansiyon, pelvis 90^{o} fleksiyon ve 0^{o} rotasyonda, üst ekstremite ise rahat pozisyonda olup lateral malleol distalinden itibaren proksimale doğru 4 cm aralıklarla çevre ölçümleri yapıldı (Resim 3.2) ve çevre ölçümü formuna kaydedildi (Ek-2).



Resim 3.2: Ölçünün alındığı pozisyon örneği

Ölçümlerde 15 cm uzunluğunda 7 mm eninde mezura kullanıldı. Ölçüm esnasında mezuranın deriyle olan teması kesilmeden yüzeysel ölçüm yapıldı (Resim 3.3). Ölçü, her hastanın kendi bacak boyuna göre alındı.



Resim 3.3: Mezura ile ölçüm görüntüsü

Değerler, Frustrom formülüyle hesaplanarak ekstremite hacmi elde edildi. Frustrom Formülü $V = \frac{\pi}{3} h\,(r_1^2 + r_1 r_2 + r_2^2)$

Yarıçap çevreden hesaplanabilir. Dolayısıyla bir dairenin çevresi $Ç = 2\pi r$ formülünden bulunduğundan $r = \frac{Ç}{2\pi}$ olur.

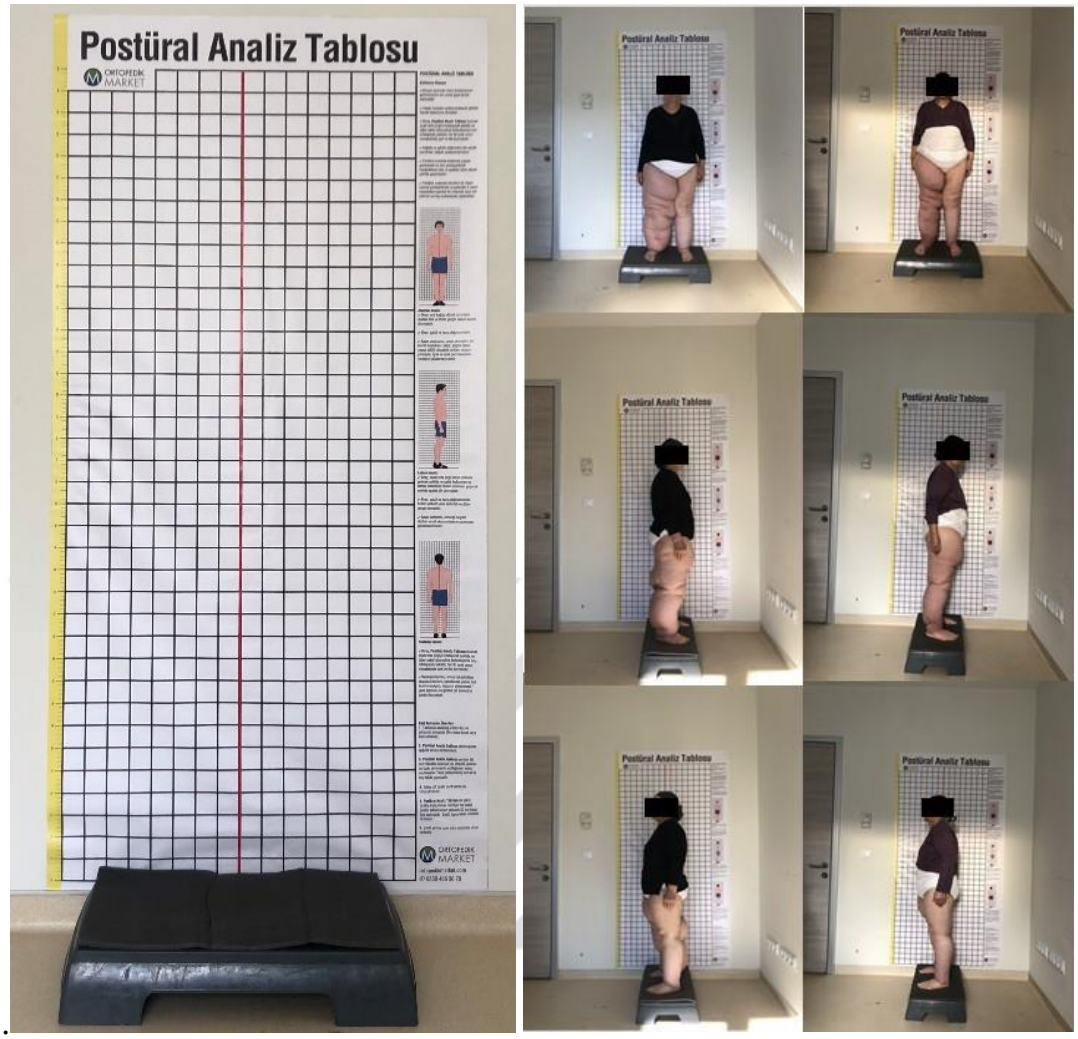
Frustrom Formülü; $V = \frac{\pi}{3} h \left[\left(\frac{Ç_1}{2\pi}\right)^2 + \frac{Ç_1}{2\pi} \times \frac{Ç_2}{2\pi} + \left(\frac{Ç_2}{2\pi}\right)^2\right]$

$$V = \frac{\pi}{3} h \left(\frac{{Ç_1}^2 + Ç_1 Ç_2 + {Ç_2}^2}{4\pi^2}\right) = \frac{h}{12\pi}\left({Ç_1}^2 + Ç_1 Ç_2 + {Ç_2}^2\right)$$

V: Her bir konik segmentin hacmi, h: İki çevre ölçümü arasındaki mesafe, r_1: Konik segmentin taban yarı çapı, r_2: Konik segmentin üst yarıçapı $Ç_1$: Konik segmentin taban çevre ölçüsü $Ç_2$: Konik segmentin üst çevre ölçüsü

Hesaplamalarda kolaylık olması için π = 3 alındı. Hesaplamalarda lateral malleolün distali '0' noktası olarak kabul edildi (79).

Ödemin görsel olarak değerlendirilebilmesi için postür analiz cetveli kullanıldı (Resim 3.4).



Resim 3.4: Hastaların postür analiz cetveli önündeki değerlendirilme görüntüleri

Değerlendirme aydınlık bir odada, aynı destek alanını sağlamak için ayarlanan plastik bir basamak üzerine bir mat yerleştirilerek gerçekleştirildi. Hasta mat üzerinde rahat bir pozisyonda konumlanması için yönlendirildi ve sağ ile sol ayağın taslağı mat üzerine tebeşirle çizildi. Fotoğraf çekildikten sonra mat 90º döndürülecek ve hastaya tebeşirle yapılan çizime ayakları üzerine denk gelecek şekilde mata yerleşmesi talimatı verildi. Her hastanın sağından, solundan ve frontalinden birer fotoğrafı alındı. Fotoğraflar bir telefon (Iphone 8) ile çekildi. Hastanın vücuduna uzunlamasına odaklanmak için yatay konumdan 90º döndürülerek kilitlendi ve plastik tabandan 2,70 m uzaklıkta ve 1 m yükseklikte konumlandırıldı. Fotoğraf çekimlerinde aynı açı ve mesafeden çekimlerin yapılabilmesi için tez bitimine kadar yerlere koyulan işaretler

çıkartılmadı. Her hastanın alt ekstremite volümünün iki boyutlu değerlendirilmesi fotoğraflar üzerinden kapladıkları alanlarla ölçüldü (120).

3.1.4. Kompleks Dekonjestif Fizyoterapi Tedavi Protokolü

Tedavi her hastanın unilateral ekstremitesine uygulandı. Bilateral lenfödemli hastalarda lenfödem şiddeti hekim tarafından belirlendi ve tedavi o ekstremiteye uygulandı. Tedavi sonunda etkilenmiş diğer ekstremite de tedaviye alındı. Çalışmada, CDT tedavisi haftada yedi gün ve 3 hafta süre toplam 20 seansı doldurulacak şekilde lenfödem terapisti tarafından yapıldı. Tedavi süreleri ortalama 40-75 dk aralığında değişkenlik gösterdi. Kompresyon için hastaların bireysel ihtiyaçlarına uygun olacak şekilde 6cm, 8cm, 10cm, 12cm veya 20cm'lik kısa gerim bandajlarıyla çok katmanlı bandaj uygulaması yapıldı (Resim 3.5 ve Resim 3.6).



Resim 3.5: Kompleks boşaltıcı fizyoterapide çok katmanlı bandaj uygulaması



Resim 3.6: 24 saate yakın uygulanan bandaj uygulaması sonrası drene olan ekstremite görüntüleri

Kompresyon şiddeti hastanın konfor sınırını zorlamayacak şekilde ve progresif olarak arttırılarak uygulandı. Dokunun ve ödemin sertliğine göre ihtiyaç dahilinde bandaj altı suplementler kullanıldı (Resim 3.7).



Resim 3.7: Suplementler

MLD içeriğinde basit boyun drenajı, anterior posterior standart alt ekstremite lenf drenajı ve tedavinin solunum kompenenti bütün hastalara uygulanırken her hastanın ihtiyacına göre anterior posterior axilloinguinal ve interinguinal ya da anterior posterior axilloinguinal anastomoz yolları uygulandı. Dokuya gerekli olduğu noktalarda yumuşak doku mobilizasyonları yapıldı. İlk üç gün bandaj kullanım eğitimi verildi. Tüm hastalar bandaj kullanımını öğrendi ve üçüncü gün itibariyle fiziksel egzersizler öğretildi. Hastalardan, sırtüstü pozisyonda 1dk boyunca rahatladıktan sonra ayak bileği fleksiyonu, dorsifleksiyon ile diz ekleminde fleksiyon ve ekstansiyon yapmaları istendi. Egzersizlerin tamamı, ilk haftadan itibaren günde 5 defa ve 15-20 tekrar şeklinde yapıldı (121).

20 seanslık tedavi bitiminden sonra hastalara ekstremitelerine uygun basınçta bası giysisi önerildi ve hastaların egzersizlerine bası giysisi ile devam etmeleri önerildi (Resim 3.8).



Resim 3.8: Egzersiz örnekleri

3.1.5. RNA İzolasyonu ve cDNA Eldesi

Hastalardan tedavi öncesi ve sonrasında olmak üzere iki kez 2 ml EDTA'lı tüpte periferik kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri aynı gün soğuk zincirle Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'na nakledildi. Nakledilen örneklerin RNA izolasyonu aynı gün yapıldı. RNA izolasyonu General RNA Extraction Kiti (GenElute™ Plasma/Serum RNA Purification Mini Kit, 50 rxn, RNB500, German) ile gerçekleştirildi. RNA örneklerinin konsantrasyonu ve saflığı spektrofotometre (DENOVIX DS-11 FX, ABD) ile belirlendi (Resim 3.9).



Resim 3.9: Spektrofotometre

cDNA sentezi için random hexamer primer cDNA sentez kiti (ABCLONAL, ABScrint III RT Master Mix for qPCR, Cat No. RK20428, Germany) kullanıldı. İzolasyon aşamaları ve cDNA sentez kiti üretici firmanın protokolüne uygun şekilde gerçekleştirildi. Elde edilen cDNA'lar 1/5, 1/10 ve 1/25 oranlarında dilüe edilerek kontrol PCR'ları yapıldı. Kontrol PCR'ı sonrası melting curve analizi de yapılarak 1/10'luk dilüsyon sonucunun uygun olduğuna karar verildi. Elde edilen cDNA'lar -20°C'de saklandı.

3.1.6. qRT-PCR ile Ekspresyon Analizi

Gen ekspresyonu analizi yapılmak üzere seçilen lenfanjiyogenez ile ilişkili 5 genin (Prox1, VEGFC, FLT4 (VEGFR-3), HGF, MET) q-PCR ile mRNA ekspresyon seviyeleri tespit edildi. PCR karışımı, kit protokolüne (2X Universal SYBR Green Fast qPCR Mix, Cat No. 801-050, Germany) göre hazırlandı. Housekeeping gen olarak beta actin geni kullanıldı. Çalışma öncesi PCR optimizasyonu yapıldı. PCR koşulları ön denatürasyon; 95°C 10 dk, denatürasyon; 95°C 15s, annealing; 60°C 1dk, uzama; 72°C 5s (45 cycle), melting curve; 95°C 5s, 65°C 1dk, 97°C continous (1 cycle), cooling 40°C' de 30s LightCycler® 480-II Instrument, 96- or 384-well, Germany cihazı kullanılarak uygulandı.

3.1.7. İstatistik Analiz

Araştırmaya dahil edilecek olan hastaların sayısı G*Power (V 3.1.9.7) programı kullanılarak tespit edildi**.** Bu çalışmada α (Alfa)=0,05; β (Beta)=0,20 ve çalışmanın gücü (power) = 1-Beta = 1-0,20 = 0,80 (%80) olarak belirlendi. Örneklem sayısı 12 olarak hesaplandı (9,119).

Çalışma kapsamında elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS (version 21.0) programı kullanıldı. Çalışma sonucunda elde edilen klinik, biyokimyasal ve demografik veriler bir araya getirilerek; kategorik değişkenler arasındaki karşılaştırmalar "Chi-square" analizi, klinik/demografik değişken – hastalık analizi ile çevresel ve volümetrik ölçümlerin öncesi ve sonrası karşılaştırılmaları için Wilcoxon Signed Ranks Test, ekspresyon veri analiz (Median/Standard Deviation), ekspresyon kat değişimi analizi (non-parametrik Mann–Whitney U) istatistik testleri uygulanarak gerçekleştirildi. mRNA ekspresyonu

$2^{-(\Delta\Delta Ct)}$ formülü ile hesaplandı. Elde edilen veriler istatistiki olarak $p \leq 0.05$ ve klinik olarak OR>1 değerleri ile anlamlandırıldı.

3.1.8. Araştırmanın Etik Yönü

Araştırma izni Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Tarih- Karar: 26/05/2022-2022/8) alındı (Ek-3). Araştırma öncesi hastalara sözlü açıklama yapılarak çalışmaya katılmaya gönüllü olan hastalardan bilgilendirilmiş olur formu alınmıştır (Ek-4).

3.2. GEREÇLER

3.2.1. Kimyasallar

Kullanılan kimyasallar ve sarf malzemeler aşağıda gösterildi (Tablo 3.1).

Tablo 3.1: Kullanılan kimyasallar ve sarf malzemeler

Sayı	Kimyasallar ve Sarf Malzemeleri	Kullanım Sebebi
1	Etil Alkol (%70)	Genel Kullanım
2	Hidroklorik Asit /(HCl)	Genel Kullanım
3	İzopropanol	RNA İzolasyonu
4	Hidrojen Peroksit (H2O2) (Sigma)	Genel Kullanım
5	Trizol	RNA İzolasyonu
6	Kloroform	RNA İzolasyonu
7	Mikrosantrifüj Tüpü (1,5 ml/ 0,5 ml/ 0,2 ml)	RNA İzolasyonu, PCR
8	Plate	PCR

3.2.2. Kullanılan Kitler

Kullanılan kitler tablo 3.2'de gösterildi.

Tablo 3.2: Kullanılan kitler

Sayı	Kit Türü	Markası	Kullanım Sebebi
1	General RNA Extraction Kiti	GenElute™ Plasma/Serum RNA Purification Mini Kit, 50 rxn, RNB500, Germany	RNA izolasyonu için
2	cDNA Sentez Kiti	ABCLONAL, ABScrint III RT Master Mix for qPCR, Cat No. RK20428, Germany	cDNA eldesi için
3	PCR Master Mix Kiti	2X Universal SYBR Green Fast qPCR Mix, Cat No. 801-050, Germany	mRNA ekspresyon seviyesi için

3.2.3. Kullanılan Cihazlar

Kullanılan cihazlar ve onların işlevleri aşağıdaki tabloda verildi (Tablo 3.3).

Tablo 3.3: Kullanılan cihazlar ve işlevleri

Sayı	Kullanılacak Mevcut/Ekipman türü, Modeli (Araç, Makine-Teçhizat vb.)	Çalışmada Kullanım Amacı
1	Biyolojik Güvenlik Kabinleri 3 adet (Biobase Class 2)	Moleküler analizlerin gerçekleştirilmesinde steril ortam koşullarının sağlanmasında
2	PCR Cihazı (Thermal Cycler) (BLUE-RAY/ TCST-9620)	PCR işlemi ile amplikonların elde edilmesinde
3	Real time PCR cihazı (Roche, LightCycler 480II))	Mutasyon ve gen ekspresyonu çalışmalarında
4	Spektrofotometre+ Florometre (DENOVIX/ DS- 11FX)	DNA/RNA/miRNA/protein miktar ve saflık tayininde
5	İnkübator (DAIHAN/ IG-50)	İmmünhistokimyasal ve inkübasyon gerektiren tüm çalışmalarda
6	Laminar Flow Kabin (Metisafe)	Hücre kültürü deneylerinin yapılmasında gerekli steril ortamın sağlanmasında
7	Microplate reader (Allsheng AMR-100)	ELISA ve diğer kolorimetrik yöntemlerin analizinde
8	Derin Dondurucu (-80°C) (DAIHAN/ DuoFreez U500)	Örneklerin muhafazasında
9	Derin Dondurucu (-20oC) (BOSCH/ GSN36AI31)	Örneklerin muhafazasında

Tablo 3.3 (devam): Kullanılan cihazlar ve işlevleri

12	Vortex 4S (DAIHAN- Wisd/ VM-10)	Genel kullanım
13	Masaüstü soğutmalı santrifüj (GYROZEN, GZ-1580R)	Genel kullanım
14	Distile Su Cihazı (Elga, Micra, MICXXXXM1)	Genel kullanım
15	Ultra Saf Su Sistemi (Elga,PURELAB Flex 3)	Genel kullanım
16	Kar-Buz makinesi (IMS-50)	Genel kullanım
17	Otoklav (ALP, CL-32S)	Katı ve sıvı materyallerin sterilizasyonu

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK VERİLERE AİT BULGULAR

Lenfanjiyogenez ile ilgili beş genin, CDP sonrası lenfödeme yaptığı etkiyi araştırmak için yapılan çalışmada Evre 2 ve 3 LEL olan 12 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın başlangıcında hastaların demografik özellikleri, sigara ve alkol kullanımı ilgili bilgiler toplandı (Tablo 4.1). Katılımcıların BKİ değerleri Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre hesaplandı.

Tablo 4.1: Hastaların demografik özellikleri

Değişken		N / %	Ort ± SS
Cinsiyet	Kadın	6 / %50	Ø
	Erkek	6 / %50	
Yaş	25-80	Ø	54,08 ± 17,149
Boy (cm)	155-178	Ø	168,58 ± 8,073
Kilo (kg)	72-125	Ø	95,27 ± 17,497
BKİ (kg / m^2)	25,61-41,91	Ø	33,4847 ± 5,5975
İdealite	Preobezite	4 / %33,3	Ø
	1. Derece Obezite	2 / %16,7	
	2. Derece Obezite	5 / %41,7	
	3. Derece Obezite	1 / %8,3	
Dominant Ekstremite	Sağ	11 / %91,7	Ø
	Sol	1 / %8,3	
Eğitim Durumu	Okur- Yazar Değil	2 / %16,7	Ø
	İlkokul	7 / %58,3	
	Ortaokul	1 / %8,3	
	Lise	1 / %8,3	
	Lisansüstü	1 / %8,3	
Çalışma Durumu	Çalışmayan	4 / %33,3	Ø
	Emekli	2 / %16,7	
	Aktif Çalışan	6 / %50	
Sigara Kullanımı	Var	3 / %25	Ø
	Yok	9 / %75	
Alkol Kullanımı	Var	2 / %16,7	Ø
	Yok	10 / %83,3	

n: Kişi Sayısı; Ort: Ortalama; SS: Standart Sapma

4.2. HASTALARIN LENFÖDEMLE İLGİLİ VERİLERİNE AİT BULGULAR

Hastaların hangi etyolojik sebebe sahip olduğu, etkilenen ekstremite/ler, hastalığın evresi ve hastanın tedavi geçmişi ile ilgili özellikler kaydedildi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Hastaların lenfödemi ve lenfödem ait tedavisiyle ilgili özellikleri

Değişken		N / %	Ort ± SS
Etyolojisi	Primer	4 / %33,3	Ø
	Sekonder	8 / %66,7	
Etkilenen Ekstremite/Ler	Unilateral	10 / %83,3	Ø
	Bilateral	2 / %16,7	
Evresi	2	8 / %66,7	Ø
	3	4 / %33,3	
Tedaviye Alınan Ekstremite	Sağ	9 / %75	Ø
	Sol	3 / %25	
Tedavi Geçmişi	Var	10 / %83,3	Ø
	Yok	2 / %16,7	

n: Kişi Sayısı; Ort: Ortalama; SS: Standart Sapma

Grup içindeki tüm hastaların BKİ 30'un üzerinde bulundu (33,4847 ± 5,5975). BKİ alt ekstremite lenfödem gelişimi açısından önemlidir. Grubumuz bu anlamda kendi içinde homojendir.

4.3. ÇEVRE ÖLÇÜMLERİNE AİT BULGULAR

Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında mezura ile çevresel ölçümleri alındı. Her hastaya bir kod verildi (Ek-5).

Tedavi sonrasında yapılan çevre ölçümü değerlendirmesinde tüm hastalarda istatistiksel olarak anlamlı azalma bulundu (p<0,05). Cm cinsinden ölçülen bu değerlerin tamamı ‘‘Frustrom Formülü’ ile volümetrik ölçülere çevrildi (Tablo 4.3) Volümetrik ölçüm değerlendirmesinde tüm hastalarda istatistiksel olarak anlamlı azalma bulundu (p<0,05)

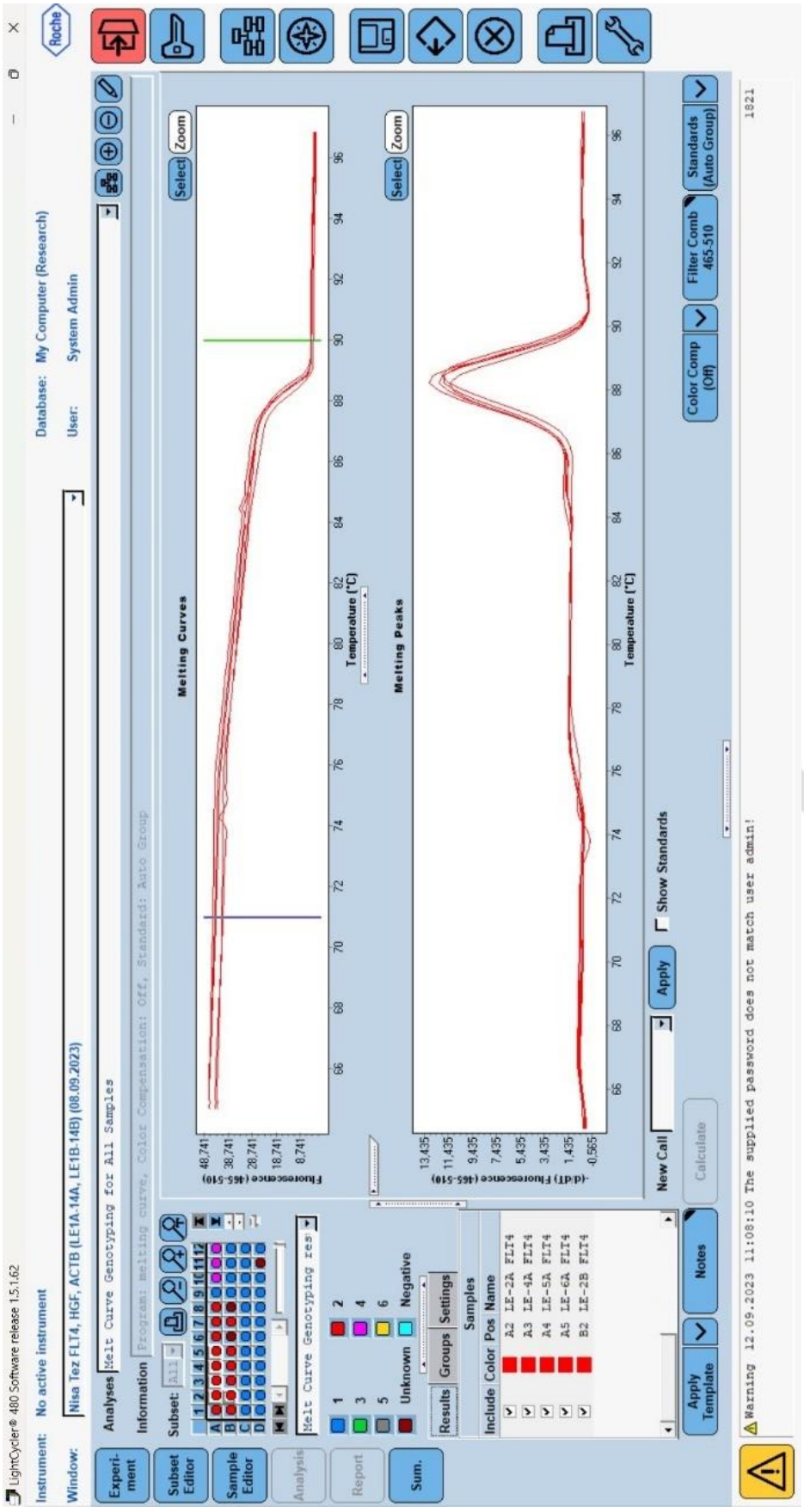
Tablo 4.3: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası çevre ölçüm sonuçları

	Tedavi Öncesi Ort ± SS	Tedavi Sonrası Ort ± SS	P Değeri	Z Değeri
Çevresel Ölçüm (cm)	857,8083 ± 251,12251	775,5833 ± 210,65512	0,002	-3,059[b]
Volümetrik Ölçüm	20.100,7504 ± 10.116,6456	16.360,5294 ± 7.026,0669	0,002	-3,059[b]

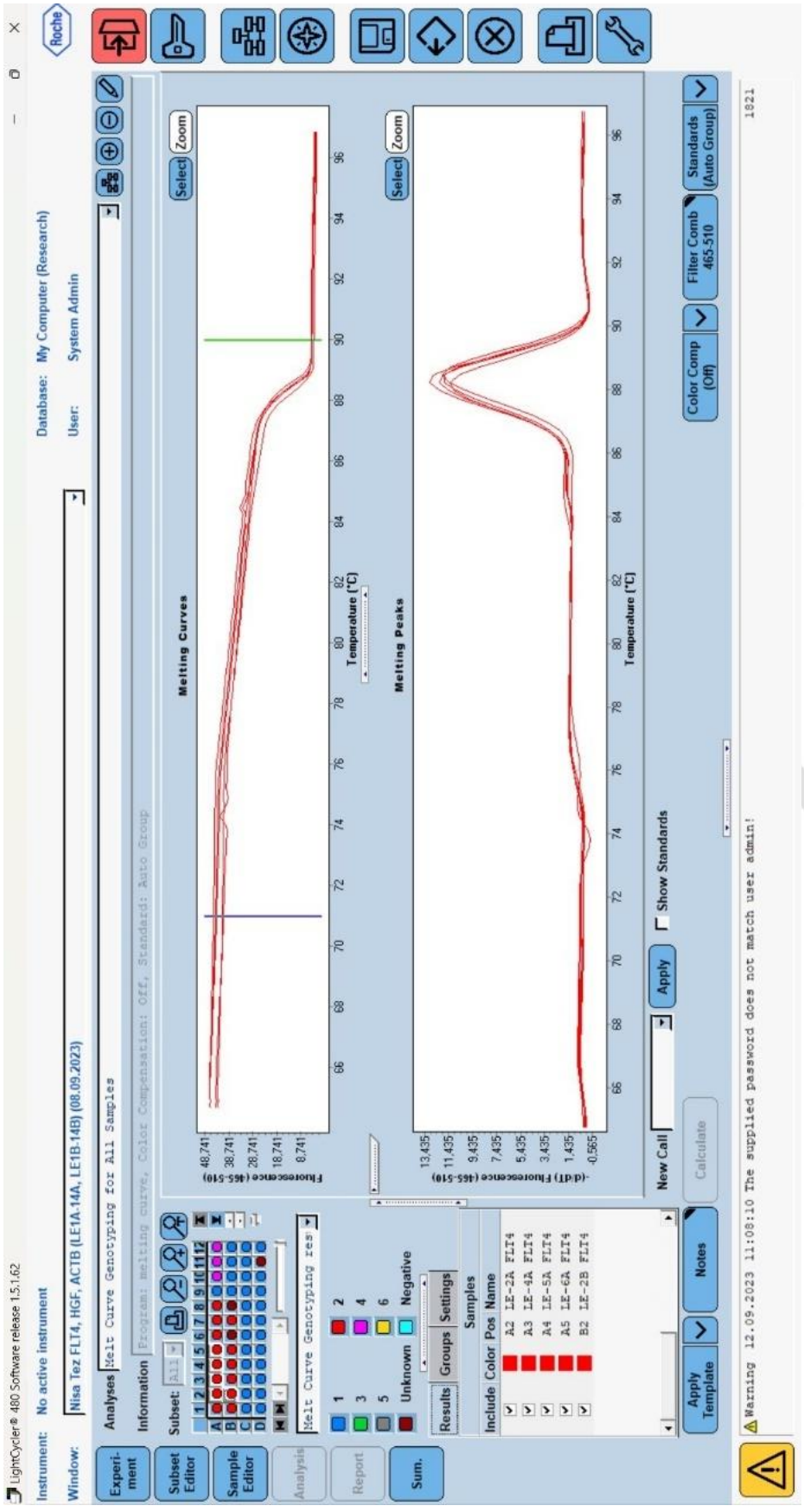
*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı; Wilcoxon Signed Ranks Test Ort: Ortalama Ss: Standart Sapma

4.4. LENFANJİYOGENEZ İLE İLİŞKİLİ GENLERİN EKPRESYON ANALİZ SONUÇLARI İLE İLGİLİ BULGULAR

Çalışmada; Prox1, VEGFC, FLT4 (VEGFR-3), HGF, MET) q-PCR ile mRNA ekspresyon seviyeleri tespit edildi ve Melting Curve Genotyping uygulandı (Resim 4.1). Genlerin amplifikasyon eğrileri de Resim 4.2’de gösterildi.

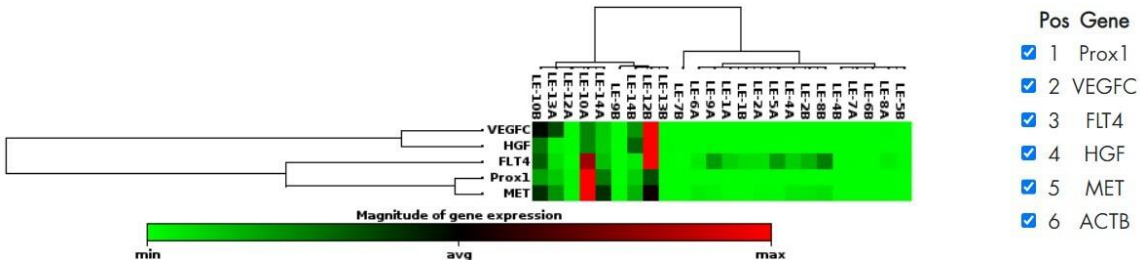


Resim 4.1: FLT4 Melting curve genotyping analiz sonucu



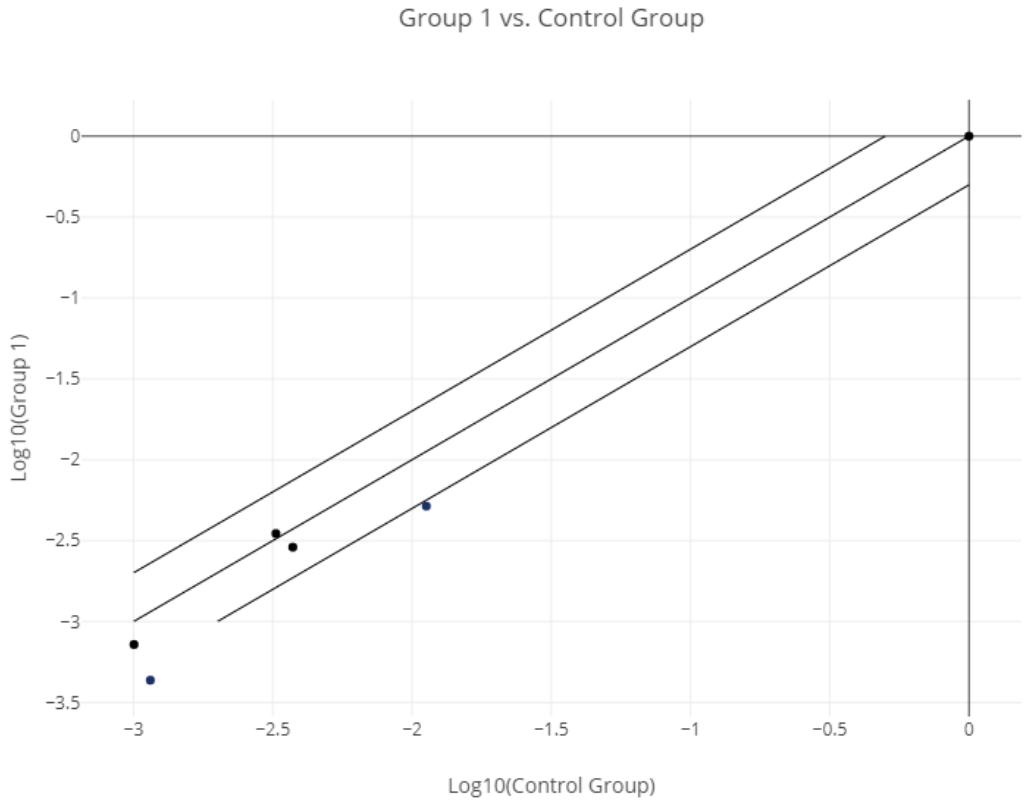
Resim 4.2: Amplifikasyon eğrileri görüntüsü

Lenfanjiyogenez ile ilişkili genlerin clustergram eğrisi Şekil 4.1'de gösterildi.



Şekil 4.1: Lenfanjiyogenez ile ilişkili genlerin clustergram grafisi

Genlerin scatter plot grafiği Şekil 4.2'de gösterildi.



Şekil 4.2: Lenfanjiyogenez ile ilişkili genlerin scatter plot grafiği

Bütün genlere ait Fold Regulation Değerleri Tablo 4.4'de gösterildi. Analiz sonucunda FLT4 (Fold Regulation: -2.18) ve MET (Fold Regulation: -2.65) genleri down regüle bulundu. Diğer genlerde anlamlı bir kat değişimi tespit edilmedi.

Tablo 4.4: Hastalara ait fold regulation değerleri

	Gen Adı	Fold Regulation	P Değeri
1	Prox1	-1.29	0.485542
2	VEGFC	-1.39	0.390734
3	FLT4	**-2.18**	0.910054
4	HGF	1.08	0.258725
5	MET	**-2.65**	0.654572
6	ACTB	1.00	nan

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı, mRNA ekspresyonu veri analizi için $2^{-(\Delta\Delta Ct)}$ formülü

5. TARTIŞMA

Lenfatik sistem, kan damar sistemi ile karşılaştırıldığında literatürde yeterince çalışma olmadığı görülmektedir (7). Bu nedenle literatüre katkı sağlanabilmesi için daha önce literatürde çalışılmamış olan CDP öncesi ve sonrasında lenfanjiyogenez ile ilişkili genlerdeki ekspresyon seviyelerine bakılmıştır.

Primer ve sekonder alt ekstremite lenfödem olan hastaların çevresel ölçümleri alınmış ve Frustrom Formülü ile volümetrik ölçüme çevrilmiştir. Hastalara 20 gün art arda CDP tedavisi uygulanmıştır. Tedavi sonrasında tüm hastalarda çevre ölçümü ve volümetrik ölçümlerin değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı azalma bulunmuştur. Tedavi öncesi ve sonrası lenfanjiyogenez ile ilişkili Prox1, VEGFC ile reseptörü FLT4 (VEGFR-3) ve HGF ile reseptörü MET genlerinin ekspresyon seviyeleri incelenmiştir. İnceleme sonrasında ekspresyon seviyeleri incelenen bütün genlerde down regülasyon bulunmuştur.

CDP öncesi ve sonrasında lenfanjiyogenez ile ilişkili genlerdeki ekspresyon seviyelerini inceleyen ilk çalışma olması nedeniyle literatüre yeni bir bakış açısı kazandırmıştır.

Çalışmada Evre 2-3 primer veya sekonder lenfödemi olan 12 hasta incelenmiş, demografik verileri irdelendiğinde BKİ parametresinin tüm hastalarda yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Literatürde ödemin değerlendirilmesinde sıklıkla çevre ölçümü ve suya daldırma yöntemi kullanılmaktadır. Bu çalışmada hastaların ekstremite ödemi çevre ölçümleriyle ölçülmüştür. Normal şartlarda suyun yer değiştirmesiyle ölçülmesi, düzensiz forma sahip ekstremitelerin doğrudan ölçülmesini sağlamasından dolayı altın standart olarak kabul edilmektedir (78). Hastaların LEL olmasından, özellikle Evre 3 hastalarının ağırlık hissini yoğun hissetmelerinden (67) hijyen açısından sorun oluşturabilmesinden, çalışmanın ortam şartlarının buna el vermemesinden, her bir ölçümün 20-30dk sürmesinden (79) ve alınan 2 ml EDTA'lı periferik kan örneklerinin hızlı bir şekilde soğuk zincir yoluyla Tıbbi Biyoloji Laboratuvarına nakledilmesi gerektiğinden değerlendirmeyi çok daha hızlı tamamlamaya olanak sağlayan mezura ile çevresel ölçüm alınmıştır. Çevre ölçümü kesik koni formülü ile volümetrik ölçüye

çevrilmiştir. Üst ekstremitede yapılan çalışmalarda geometrik formüllerle hesaplanan ödemli hacmin, suyun yer değiştirmesiyle belirlenen hacimle güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (122). Ancak suyun yer değiştirmesiyle yapılan LEL değerlendirilmesinde volümetrik ölçümlerle ilgili çalışmaların literatürde yetersiz olduğu görülmüştür.

Değerlendirmeyi yapan kişinin değişkenlik göstermesi ölçen kişinin mezurayı ne kadar sıkı çektiğine bağlı olarak çevre ölçüm sonucunu değiştirebileceğinden ölçüm tek bir kişi tarafından yüzeysel ölçüm şeklinde alınmıştır (67). Sağlıklı ile etkilenmiş ekstremite arasında tedavi öncesi çevre ölçümü ortalamaları karşılaştırıldığında yapılan çevre ölçümünde istatistiksel olarak ödemde anlamlı azalma bulunmuştur.

Lenfödem tedavilerinden biri olan CDP lenfödemli hastalar için oldukça yaygın kullanılırken son zamanlarda erken evreler için LVA, geç evrelerdeki hastalar için VLNT cerrahisi uygulanmaları başlamıştır. Ancak bu tekniklerin ameliyat lokasyonu enfeksiyonu ya da donör bölgelerinden alınan fonksiyonel lenf nodu transferi sonrası iatrojenik sekonder lenfödem potansiyelinin olması (111), çoğu vakada cerrahi sonrası CDP'ye devam edilmesi gerektiği önerilmesi, CDP'nin lenfödem tedavisi için altın standart olarak kabul görmesini desteklemektedir. Ancak bazı çalışmalar CDP'nin altta yatan fizyolojik fonksiyon bozukluğunu gidermediği için yetersiz olduğunu bildirmesine rağmen (66) CDP birçok çalışmada ekstremitelerin ağırlığının dolayısıyla çevresel ölçümlerinin azalmasında oldukça etkili olduğu bulunmuştur. Bu durum hastanın fonksiyonel durumunu iyileştirmektedir. Ekstremitede selülit görülme sıklığının azalmasını sağlamakta ve lenf nodüllerinin fonksiyonunun yeniden kazanılmasını yardımcı olarak genel yaşam kalitesini arttırmaktadır (123). Ekstremitenin görünümünü düzelttiği için sosyal görünüm kaygısını gidererek depresyonu iyileştirmektedir (124). CDP tedavisi sonrası hastada, hastanın bilişsel, duygusal ve sosyal işlevi anlamlı derecede arttığını ve yeti yitimi üzerinde olumlu gelişmeler olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (125). CDP'nin semptomatik tedavisindeki başarısına ek olarak CDP tedavisi aynı zamanda lenfödem hastalarında inflamatuar belirteç TNF-α'yı önemli ölçüde azaltabilmektedir. Dolayısıyla bu tedavinin anti-inflamatuar etkisi de bulunmuştur (126).

Lenfödemde; CDP tedavisi için optimal bir tedavi planı çizilmemiştir; ancak genelde haftada 3 ya da 5 gün 4-6 haftalık CDP programları tercih edilmektedir (91). Bu çalışmada bütün hastalara haftada 7 gün 3 hafta toplam 20 seans olacak şekilde CDP uygulanmıştır.

Bu çalışmada yaşam kalitesi, fonksiyonel bağımsızlık bakılmamıştır; ancak haftada 7 gün 20 seans yapılan CDP tedavisinde çevre ölçümde azalma ve daha önce hiçbir çalışmada incelenmeyen Lenfanjiyogenez ile ilişkili genlerde down regülasyon elde edilmiştir. CDP tedavisinin normal şartlar altında 2 ayda ortaya çıkan yaşam kalitesinin iyileşmesi bu çalışmada bakılmasa da hastanın semptomlarının azalmasıyla hastanın yaşamını kolaylaştırdığını 20 günlük kısa bir sürede dahi kolaylaştırdığı gözlemlenmiştir.

Lenfanjiyogenez, önceden var olan damarlardan yeni başlangıç lenfatik damarlarının oluştuğu lenfatik büyüme sürecidir (115). Lian ve ark. yaptığı çalışmada, farelerde miyokardiyal ödem ve inflamasyon lenfanjiyogenezin uyarılmasıyla azalmıştır. Her ne kadar birbirinden farklı alanlarda yapılan bir çalışma olsa da lenfanjiyogenezin uyarılması ekstremite ödemi üzerinde de etkili olacağı öne sürülmüştür. Lenfanjiyogenez ile ilişkili genlerden FLT4 ve MET geninin ekspresyon seviyelerinde down regülasyon görülmüştür. Down regülasyon ile lenfanjiyogenezin azaldığı görülmüştür. CDP tedavisinin ekstremite ödemi azaltmasıyla lenfanjiyogeneze olan ihtiyacı azaltmıştır. Bu araştırma, CDP tedavisinde lenfanjiyogenez ile ilişkili genlerle çalışan özgün bir çalışma olması nedeniyle literatüre bu anlamda farklı alanlarda uygulanabilirliği açısından da katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

CDP tedavisinin anti-inflamatuar etkisi ve hastanın fonksiyonel bağımsızlığını arttırması göz önüne alındığında bireyin hospitalizasyon riskinin azalacağı ve hospitalizasyon süresini kısalacağı, buna bağlı olarak sağlık kurumlarına getirdiği maddi ve manevi yükün oldukça azalacağı öngörülmektedir. Bu durumun ülke ekonomisine katkı sağladığı çalışmalarda gösterilmiştir (127). Ülke ekonomisi açısından hastaya yapılan sağlık harcamalarının azaltılmasına ve bu yönde tedbirlerin alınmasına öncülük edeceği düşünülmektedir (128).

Literatürde özellikle son yıllarda lenfödemde genetik temelli çalışmalar oldukça artmıştır. Hem primer hem sekonder lenfödemin oluşum sebebinin altında

yatan genetik kaynaklar araştırılmaktadır. Hali hazırda üretici firmalar tarafından oluşturulan moleküler paneller incelendiğinde, primer lenfödem için ADAMTS3, CCBE1, FAT4, FLT4, FOXC2, GATA2, GJC2, KIF11, PIEZO1, PIK3CA, RASA ve SOX18 genlerinin içinde bulunduğu bir gen paneli oluşturularak çalışmada lenfatik malformasyonlarla olan ilişkilerine bakılmıştır (8). Bir başka çalışmada ise farklı genler de eklenerek ADAMTS3, ALX3, AQP1, CCBE1, CCDC88A, CDC42, DCHS1, EPHB4, FAT4, FLT4, FOXC2, GATA2, GJA1, GJC2, IKBKG, KIF11, PIEZO1, PTPN14, SOX18, TTR, VEGFC, ZNHIT3 genlerinden oluşan bir panel hazırlanıp primer lenfödemle olan ilişkisi irdelenmiştir. Bazı genlerin lenfödemle olan ilişkileri olduğu hipotezi güçlenmeye başlamıştır (9). Sekonder lenfödem ise Visser ve ark. meme kanseri tedavisini takiben sekonder lenfödem gelişen hastalarda HGF, MET, GJC2, IL1A, IL4, IL6, IL10, IL13, VEGF-C, NFKB2, LCP-2, NRP-2, SYK, VCAM1, FOXC2, VEGFR2, VEGFR3 ve RORC genlerindeki değişikliklerin lenfödem gelişimine yatkınlık oluşturulduğu rapor edilmiştir (12).

Lenfanjiyogenez faktörü olarak hepatosit büyüme faktörü (HGF), lenfatik damar endotelyal hyaluronan reseptörü 1 (LYVE1), büyüme faktörü reseptörü-3 (VEGFR-3), integral membran glikoproteini podoplanin (PDPN), prospero homeobox 1 (PROX1) transkripsiyon faktörü ile birçok lenfatik sisteme özgü (endotelyuma özgü) belirteçlerin keşfedilmesiyle bu alanda çalışmalara farklı bir bakış açısı kazandırılmıştır (7,129-133).

Etyolojisi ve lenfatik sisteme özgü belirteçlerin araştırıldığı bu çalışmalar dışında bazı çalışmalar da tedavi noktasında neler yapılabileceği konusuna yönelmiştir. Karkkainen ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada virüs aracılı VEGF-C kullanarak gen terapisiyle lenfödem sahibi farelerde fonksiyonel lenfatik damarlar üretilebilmiş ve büyüme faktörlü gen tedavisinin insan lenfödemine uygulanabilir olduğu bulunmuştur (134).

Saito ve ark. yaptığı çalışmaya göre, plazmit transferi yoluyla HGF ekspresyonunun, lenfanjiyogenezin desteklenmesi yoluyla lenfödemi iyileştirdiği gösterilmiştir (13).

Bir başka çalışmada kalıtsal primer lenfödemde tanımlanan mutasyonlarla VEGFR-3 yolağının lenfanjiyogenez için gerekli olduğu ve hayvan modellerinde bir

başka gen olan Tbx1'in Lenfatik endotel hücrelerinde VEGFR3 ekspresyonunu azaltarak lenfanjiyogenezde kritik bir rol oynadığını göstermiştir (135).

Saharinen ve ark. yaptığı çalışmada, Prox1'in ektopik ekspresyonu, gen ekspresyon profilinde lenfatik endotelyal fenotipe doğru bir kayma ile sonuçlanmış ve endotel hücrelerinin plastisitesini göstermiştir. Bu durum, gelecekteki terapötik uygulamalarda vasküler endotel hücrelerinin transkripsiyonel yeniden programlanması olasılığını sunmuştur (136).

Yoon ve ark. yaptığı başka bir çalışmada da yerel phVEGF-C gen transferini takiben VEGFR-3 ekspresyonunun önemli ölçüde arttığı ve bu gen transferi, lenfödem kalınlığında ve hacminde bir azalmaya, seri lenfosintigrafi ile gösterilen lenfatik fonksiyonun iyileşmesine ve son olarak, lenfödemin nihai sonuçları olan derideki fibroyağ değişikliklerinin zayıflamasına yol açtığı bulunmuştur (5). Deng ve ark. yaptığı çalışmada, yağ dokusu türevli kök hücrelerinde (hADSC) 14 günlük Prox1 aşırı ekspresyonundan sonra; Prox1, Podoplanin, LYVE1 ve VEGFR-3 gibi LEC özgü belirteçlerin mRNA seviyeleri, 7. günde önemli ölçüde arttığı ve gerçek verilere göre 28 gözlem günü boyunca sürekli olarak artan bir ekspresyon seviyesini koruduğu ve hADSC'lerin stabil lenfatik endotel benzeri hücrelere farklılaşmasını başarılı bir şekilde indüklediği gösterilmiştir (137).

Földi ve ark. yaptığı çalışmada 9 primer ya da sekonder alt ekstemite lenfödemli hastaya CDP uygulamış ve pro-inflamatuar genlerin ekspresyonunda tedavi sonrasında öncesine göre bir azalma bulmuştur (119). Bu çalışma CDP'nin lenfanjiyogenez ile ilişkili genlerde de ekspresyon seviyelerinin değiştirebileceği kanısını uyandırmıştır. Literatürde sıklıkla uygulanmayan haftada 7 gün 20 seanslık CDP tedavisinin çevre ölçümleri değerlendirmesi sonrasında ödemin azalttığının bulunması pro-inflamatuar genlerinde de ekspresyon değişiminin olacağını düşündürmektedir.

Literatürde lenfödemi etkileyen genlere, gen terapisiyle elde edilen lenfanjiyogenez ile ilişkili genlerin ekspresyon değişimlerine bakılmıştır. Ancak CDP'nin lenfanjiyogenez ile ilişkili gen ekspresyonları seviyesi üzerine etkisiyle ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada primer ya da sekonder LEL olan hastalarda CDP tedavisi öncesi ve sonrası lenfanjiyogenez ile ilişkili Prox1, VEGFC ile reseptörü FLT4 (VEGFR-3) ve HGF ile reseptörü MET genlerinin ekspresyon

seviyelerine bakılarak primer veya sekonder LEL ile bağıntılı genetik belirteçlerin ekspresyon seviyeleri araştırılmıştır. Lenfödemde ödemin azaltılmasıyla ilişkili olabileceği düşünülen lenfanjiyogenezi sağlayan beş gen olarak Prox1, VEGFC, FLT4 (VEGFR-3), HGF ve MET seçilmiştir. Verilerin analizi sonucu genlerin ekspresyon seviyelerindeki artış ya da azalışını gösteren fold regülasyon değerlerine göre down regülasyonu bulunmuştur. Bu da CDP'nin epigenetik anlamda etkin bir tedavi olabileceğini ve çevresel ölçümlerle yapılan istatiksel analizler sonucu etkin bir tedavi ile ekstremitedeki lenfödem miktarını azalttığını göstermektedir. Bu kadar kısa sürede epigenetikteki bu değişimlerin, CDP'nin haftada 7 gün 20 seans boyunca art arda yapılmış olmasının etkisi olduğunu düşündürmektedir. Bundan sonraki çalışmalarda tedavi seanslarının sıklığının yeniden gözden geçirilmesi önerilir ve bu konuda çalışmalara gereksinim vardır. Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak çalışmaya dahil edilmiş olan genlerden özellikle FLT4 ve MET genlerinin fold regülasyon değerleri 2 katın üzerinde olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Bu durumun örneklem sayısının az olmasına bağlı olduğu kanaatindeyiz (138).

Sağlıklı kontrol grubu, tedaviye alınmayan hasta grubu ile tedaviye alınan hasta grubun lenfanjiyogenez ile ilişkili genlerin ekspresyon seviye değişimlerinin daha sık ölçüldüğü bir çalışmanın planlanması ve uygulanması lenfanjiyogenez ile ilişkili genlerin lenfödemle olan korelasyonunun ölçümünün literatüre katkı yapacağı düşünülmektedir. Dolayısıyla tedavi etkinliği ile bağlantısının olduğu düşünüldüğü ve invaziv girişime gerek kalmadan hastalarda bu tedavinin etkinliğinin moleküler seviyede anlamlı olduğu buna bağlı olarak da incelenen genlerin hastalığın tedavisinde yeni yaklaşımlar geliştirmede literatüre katkı sağlaması beklenmektedir.

Birçok çalışmada olduğu gibi bu çalışmanın da çeşitli limitasyonları vardır. Daha güvenilir bir varsayımda bulunmak için örneklem büyüklüğünün ($N > 12$) çok daha fazla sayılara ulaşması gerekmektedir. Üst ekstremitede genelde kanser sonrası lenfödem görüldüğü ve yakın dönemde alınan kanser vakalarının kullandıkları ilaçlar ekspresyon seviyelerini değiştirmesi sebebiyle hem üst ekstremite lenfödem hastaları hem de aktif olarak kanser ilacı kullananlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çevre ölçümlerinin değerlendirilmesi için hasta pozisyonlaması planlanırken hastaların hamstring ve gövde ekstansörlerinin kısalığı göz önüne alınmamıştır ve

değerlendirme esnasında kısalık testi sonucu hafif, orta ya da şiddetli çıkan hastalar için ihtiyaç dahilinde ara verilip değerlendirme süreçlerinin konforlu geçirilmesine uğraşılmıştır. Çevresel ölçümler farklı uzunluk dilimlerinde ölçülebilir. Çalışmada 4cm aralık kullanılmıştır; ancak 5 cm aralıklar hesaplamalarda, not alımlarda ve zaman tasarrufu açısından çok daha etkili olacaktır.

Hastaların tedaviye uyması noktasında zorlanmaları esnasında bandajlar açılıp yeniden fizyoterapist tarafından yapılmıştır; ancak 1 hasta her an arayabileceği bilgisi verilmesine rağmen terapisti yormamak adına terapiste danışmadan bandajı kendince gevşetmiştir. Bu durum tedavi sürecinin ortasında olduğu için yeni yapılan bandajların basıncı ona göre ayarlanıp durum toparlanmaya çalışılsa da sonucun nasıl etkilediği bilinmemektedir.

Bandajların çok maliyetli olması sebebiyle minimum sayıda bandaj alınması ve bu bandajların esnekliğini kazanabilmesi için 3-4 günde bir yıkanmak zorunda olunması her hasta tarafından kolayca gerçekleştirilmediğinde, o gün eldeki bandajla tedaviye devam edilmesi gerekmektedir. Bandaj sayısı açısından sınırsız imkanların olduğu bir süreçte çalışmanın tedaviyi çok daha olumlu etkileyeceği düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

6.1. SONUÇLAR

Lenfanjiyogenez ile ilgili beş genin, CDP sonrası lenfödeme yaptığı etkiyi araştırmak için yapılan çalışmada aşağıdaki sonuçlar bulunmuştur:

- Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda, çevre ölçümü açısından yapılan değerlendirmede, istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu ($p<0,05$) (Tablo 4.3)
- ‘‘Frustrom Formülü’ ile volümetrik ölçülere çevrilen volümetrik ölçüm değerlendirmesinde tüm hastalarda istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu ($p<0,05$) (Tablo 4.3)
- Tüm hastalarda ödemin postür analizi tablosunda kapladığı alan miktarının azaldığı
- Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda demografik verileri incelendiğinde BKİ parametresinin tüm hastalarda yüksek olduğu
- Lenfödemde ödemin azaltılmasıyla ilişkili olabileceği düşünülen lenfanjiyogenezi sağlayan Prox1, VEGFC, FLT4 (VEGFR-3), HGF ve MET genlerinin hepsinde down regülasyon olduğu (Şekil 4.2)
- Çalışmaya dahil edilmiş olan genlerden özellikle FLT4 ve MET genlerinin veri analiz programı olan fold regülasyon değerleri 2 katın üzerinde değişiklik gösterdiği (Tablo 4.4).
- FLT4 ve MET genlerinin ekspresyon seviyelerinin tedavi etkinliği ile bağlantısının olduğu ve invaziv girişime gerek kalmadan hastalarda bu tedavinin etkinliğinin moleküler seviyede anlamlı olduğu bulunmuştur.
- Lenfödem hastalarında tedavi sonrası lenfanjiyogenez ile ilişkili genlerinin araştırıldığı ilk çalışmadır.

Çalışmadan elde etmiş olduğumuz bulgularımızın uluslararası indekslerde taranan, hakemli, yüksek etki faktörüne sahip A sınıfı dergilerden birinde (SCI, SCI-expanded) yayımlanacağı kanaatindeyiz. Bu bağlamda tez makalesi için hazırlanmış

olan ‘‘Lenfanjiyogenez ile İlişkili Gen Ekspresyonlarının Kompleks Dekonjestif Fizyoterapi Sonrası Lenfödeme Etkisinin Araştırılması’’ başlıklı yazı ‘‘Physiotherapy’’ isimli dergiye 01/01/2024 tarihinde submit edilmiştir.

6.2. ÖNERİLER

Bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre aşağıda yer alan önerilerde bulunulabilir:

- Kanser vakalarının da dahil edildiği çalışmaların yapılması
- Çevre ölçümlerinin değerlendirilmesi için hasta pozisyonlaması planlanırken hastaların hamstring ve gövde ekstansörlerinin kısalığının göz önünde bulundurulması
- Çevresel ölçüm uzunluk dilimlerinin zaman tasarrufu, not alımdaki ve hesaplamalardaki kolaylık açısından 5 cm aralıklar hesaplaması
- Sağlıklı kontrol grubu, tedaviye alınmayan hasta grubu ile tedaviye alınan hasta grubun lenfanjiyogenez ile ilişkili genlerin ekspresyon seviye değişimlerinin daha sık ölçüldüğü ve yaşam kalitesinin etkilenimini de ortaya koyan bir çalışmanın planlanması önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Ji, R. C. (2008). Lymphatic endothelial cells, lymphedematous lymphangiogenesis, and molecular control of edema formation. *Lymphatic Research and Biology*, *6*(3–4), 123–137. https://doi.org/10.1089/LRB.2008.1005
2. Warren, A. G., Brorson, H., Borud, L. J., & Slavin, S. A. (2007). Lymphedema: a comprehensive review. *Annals of Plastic Surgery*, *59*(4), 464–472. https://doi.org/10.1097/01.SAP.0000257149.42922.7E
3. Brouillard, P., Boon, L., & Vikkula, M. (2014). Genetics of lymphatic anomalies. *The Journal of Clinical Investigation*, *124*(3), 898–904. https://doi.org/10.1172/JCI71614
4. Singh, U., Majumder, R., Swain, J., & Swain, J. (2020). *(PDF) Lymphatics and its Role in Inflammation, Lymphoedema, Cancer and Immunity Review Article*. https://www.researchgate.net/publication/342164146_Lymphatics_and_its_Role_in_Inflammation_Lymphoedema_Cancer_and_Immunity_Review_Article
5. Yoon, Y., Murayama, T., Gravereaux, E., Tkebuchava, T., Silver, M., Curry, C., Wecker, A., Kirchmair, R., Hu, C. S., Kearney, M., Ashare, A., Jackson, D. G., Kubo, H., Isner, J. M., & Losordo, D. W. (2003). VEGF-C gene therapy augments postnatal lymphangiogenesis and ameliorates secondary lymphedema. *Journal of Clinical Investigation*, *111*(5), 717–725. https://doi.org/10.1172/JCI15830
6. Heinig, B., & Wollina, U. (2015). [Complex decongestive therapy]. *Der Hautarzt; Zeitschrift Fur Dermatologie, Venerologie, Und Verwandte Gebiete*, *66*(11), 810–818. https://doi.org/10.1007/s00105-015-3674-1
7. Hu, D., Li, L., Li, S., Wu, M., Ge, N., Cui, Y., Lian, Z., Song, J., & Chen, H. (2019). Lymphatic system identification, pathophysiology and therapy in the cardiovascular diseases. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, *133*, 99–111. https://doi.org/10.1016/J.YJMCC.2019.06.002
8. Blueprint Genetics. (2021). *Lymphatic Malformations and Related Disorders Panel*. https://blueprintgenetics.com/tests/panels/malformations/lymphatic-malformations-and-related-disorders-panel/
9. CGC Genetics (2021). *Lymphedema Hereditary*. https://www.cgcgenetics.com/en/by-specialty/5134
10. Mohan, G., Khan, I., Neumann, C. R., Jorge, M. D., Ahmed, S., Hulsman, L., Sinha, M., Gordillo, G. M., Sen, C. K., & Hassanein, A. H. (2024). Topical tissue nanotransfection of Prox1 is effective in the prophylactic management of lymphedema. Molecular Therapy. Nucleic Acids, 35(1), 102121. https://doi.org/10.1016/j.omtn.2024.102121
11. French, A., Yang, C.-T., Taylor, S., Watt, S. M., & Carpenter, L. (2015). Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived B Lymphocytes Express sIgM and Can Be Generated via a Hemogenic Endothelium Intermediate. Stem Cells and Development, 24(9), 1082–1095. https://doi.org/10.1089/scd.2014.0318
12. Visser, J., Van Geel, M., Cornelissen, A. J. M., Van Der Hulst, R. R. W. J., & Qiu, S. S. (2019). Breast Cancer-Related Lymphedema and Genetic Predisposition: A Systematic Review of the Literature. *Lymphatic Research and Biology*, *17*(3), 288–293. https://doi.org/10.1089/LRB.2017.0083
13. Saito, Y., Nakagami, H., Morishita, R., Takami, Y., Kikuchi, Y., Hayashi, H., Nishikawa, T., Tamai, K., Azuma, N., Sasajima, T., & Kaneda, Y. (2006). Transfection of human hepatocyte growth factor gene ameliorates secondary lymphedema via promotion of lymphangiogenesis. *Circulation*, *114*(11), 1177–1184. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602953
14. Rockson, S. G. (2002). Preclinical models of lymphatic disease: the potential for growth factor and gene therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *979*, 64–75. https://doi.org/10.1111/J.1749-6632.2002.TB04868.X
15. Chen, K., Beeraka, N. M., Zhang, X., Sinelnikov, M. Y., Plotnikova, M., Zhao, C., Basavaraj, V., Zhang, J., & Lu, P. (2023). Recent Advances in Therapeutic Modalities Against Breast Cancer-Related Lymphedema: Future Epigenetic Landscape. Lymphatic Research and Biology, 21(6), 536–548. https://doi.org/10.1089/lrb.2022.0016
16. Goswami, A. K., Khaja, M. S., Downing, T., Kokabi, N., Saad, W. E., & Majdalany, B. S. (2020). Lymphatic Anatomy and Physiology. *Seminars in Interventional Radiology*, *37*(3), 227–236. https://doi.org/10.1055/S-0040-1713440
17. Natale, G., Bocci, G., & Ribatti, D. (2017). Scholars and scientists in the history of the lymphatic system. *Journal of Anatomy*, *231*(3), 417–429. https://doi.org/10.1111/joa.12644

18. Loukas, M., Bellary, S. S., Kuklinski, M., Ferrauiola, J., Yadav, A., Shoja, M. M., Shaffer, K., & Tubbs, R. S. (2011). The lymphatic system: A historical perspective. In *Clinical Anatomy* (Vol. 24, Issue 7, pp. 807–816). https://doi.org/10.1002/ca.21194
19. Van Schaik, C. J., Boer, L. L., Draaisma, J. M. T., Van der Vleuten, C. J. M., Janssen, J. J., Fütterer, J. J., Schultze Kool, L. J., & Klein, W. M. (2022). The lymphatic system throughout history: From hieroglyphic translations to state of the art radiological techniques. *Clinical Anatomy*, *35*(6), 701–710. https://doi.org/10.1002/ca.23867
20. Andrews, R. K., & Gardiner, E. E. (2014). Lymphomania. *Blood*, *123*(20), 3057–3058. https://doi.org/10.1182/BLOOD-2014-02-557371
21. Shields, J. (1994). LYMPH, LYMPHOMANIA, LYMPHOTROPHY, AND HIV LYMPHOCYTOPATHY: AN HISTORICAL PERSPECTIVE. *Lymphology*, *27*(1), 21–40. https://journals.uair.arizona.edu/index.php/lymph/article/view/17562
22. Breasted, C. (1930). Balloon Photographs Armageddon. *The Science News-Letter*, *17*(471), 247. https://doi.org/10.2307/3905931
23. Suami, H., Pan, W. R., & Taylor, G. I. (2009). Historical review of breast lymphatic studies. *Clinical Anatomy (New York, N.Y.)*, *22*(5), 531–536. https://doi.org/10.1002/CA.20812
24. Crivellato, E., Travan, L., & Ribatti, D. (2007). The Hippocratic treatise "On glands": the first document on lymphoid tissue and lymph nodes. *Leukemia*, *21*(4), 591–592. https://doi.org/10.1038/SJ.LEU.2404618
25. Ijpma, F. F. A., & Van Gulik, T. M. (2013). "Anatomy lesson of Frederik Ruysch" of 1670: a tribute to Ruysch's contributions to lymphatic anatomy. *World Journal of Surgery*, *37*(8), 1996–2001. https://doi.org/10.1007/S00268-013-2013-X
26. Shin, M., & Lawson, N. D. (2021). Back and forth: History of and new insights on the vertebrate lymphatic valve. *Development Growth and Differentiation*, *63*(9), 523–535. https://doi.org/10.1111/dgd.12757
27. Agliano, M., Barni, M., Benocci, A., Bracci, R., Bratto, C., Burgassi, P., Colao, F., Donati, D., Ferri, S., Manganelli, G., Martelli, P., Millucci, V., Orsini, D., Pagli, P., Pompucci, G., Vannozzi, F., & Vergari, D. (2015). *L'eredità intellettuale di Paolo Mascagni*. 1–127. https://usiena-air.unisi.it/handle/11365/981392.1
28. Gonkowski, S., & Grzybowski, A. (2020). Alfred Biesiadecki (1839-1889) and his place in the history of dermatology. *Clinics in Dermatology*, *38*(5), 591–597. https://doi.org/10.1016/J.CLINDERMATOL.2020.04.004
29. Yang, L., Kress, B. T., Weber, H. J., Thiyagarajan, M., Wang, B., Deane, R., Benveniste, H., Iliff, J. J., & Nedergaard, M. (2013). Evaluating glymphatic pathway function utilizing clinically relevant intrathecal infusion of CSF tracer. *Journal of Translational Medicine*, *11*(1). https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-107
30. Absinta, M., Ha, S.-K., Nair, G., Sati, P., Luciano, N. J., Palisoc, M., Louveau, A., Zaghloul, K. A., Pittaluga, S., Kipnis, J., & Reich, D. S. (2017). Human and nonhuman primate meninges harbor lymphatic vessels that can be visualized noninvasively by MRI. *ELife*, *6*. https://doi.org/10.7554/eLife.29738
31. Mäkinen, T., Jussila, L., Veikkola, T., Karpanen, T., Kettunen, M. I., Pulkkanen, K. J., Kauppinen, R., Jackson, D. G., Kubo, H., Nishikawa, S. I., Ylä-Herttuala, S., & Alitalo, K. (2001). Inhibition of lymphangiogenesis with resulting lymphedema in transgenic mice expressing soluble VEGF receptor-3. *Nature Medicine*, *7*(2), 199–205. https://doi.org/10.1038/84651
32. He, Y., Kozaki, K. I., Karpanen, T., Koshikawa, K., Yla-Herttuala, S., Takahashi, T., & Alitalo, K. (2002). Suppression of tumor lymphangiogenesis and lymph node metastasis by blocking vascular endothelial growth factor receptor 3 signaling. *Journal of the National Cancer Institute*, *94*(11), 819–825. https://doi.org/10.1093/JNCI/94.11.819
33. Karkkainen, M. J., Ferrell, R. E., Lawrence, E. C., Kimak, M. A., Levinson, K. L., McTigue, M. A., Alitalo, K., & Finegold, D. N. (2000). Missense mutations interfere with VEGFR-3 signalling in primary lymphoedema. *Nature Genetics*, *25*(2), 153–159. https://doi.org/10.1038/75997
34. Breslin, J. W., Yang, Y., Scallan, J. P., Sweat, R. S., Adderley, S. P., & Murfee, W. L. (2018). Lymphatic Vessel Network Structure and Physiology. *Comprehensive Physiology*, *9*(1), 207–299. https://doi.org/10.1002/CPHY.C180015
35. Hur, S., Kim, J., Ratnam, L., & Itkin, M. (2023). Lymphatic Intervention, the Frontline of Modern Lymphatic Medicine: Part I. History, Anatomy, Physiology, and Diagnostic Imaging of the Lymphatic System. *Korean Journal of Radiology*, *24*(2), 95. https://doi.org/10.3348/KJR.2022.0688
36. Alitalo, K. (2011). The lymphatic vasculature in disease. *Nature Medicine*, *17*(11), 1371–1380. https://doi.org/10.1038/NM.2545

37. Mortimer, P. S., & Rockson, S. G. (2014). New developments in clinical aspects of lymphatic disease. *The Journal of Clinical Investigation*, *124*(3), 915. https://doi.org/10.1172/JCI71608
38. Levick, J. R., & Michel, C. C. (2010). Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovascular Research*, *87*(2), 198–210. https://doi.org/10.1093/CVR/CVQ062
39. Ulusoy, M., Acar, M., & Zararsız, İ. (2014). Lenfatik Sistem ve Klinik Önemi. *Kocatepe Tıp Dergisi*, *15*(3), 365–370. https://doi.org/10.18229/KTD.03876
40. Padera, T. P., Meijer, E. F. J., & Munn, L. L. (2016). The Lymphatic System in Disease Processes and Cancer Progression. *Annual Review of Biomedical Engineering*, *18*, 125–158. https://doi.org/10.1146/ANNUREV-BIOENG-112315-031200
41. Zuther, J. E., & Norton, S. (2013). *Lymphedema Management: The Comprehensive Guide for Practitioners* (3rd ed.).
42. Zhang, W., Li, J., Liang, J., Qi, X., Tian, J., & Liu, J. (2021). Coagulation in Lymphatic System. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, *8*, 762648. https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.762648
43. Mikhael, M., & Khan, Y. S. (2023). *Anatomy, Abdomen and Pelvis: Lymphatic Drainage*. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557720/
44. Ling, S., Lin, H., Liang, L., Xu, J., Xu, C., Zhao, W., & Liu, Z. (2009). Development of new lymphatic vessels in alkali-burned corneas. *Acta Ophthalmologica*, *87*(3), 315–322. https://doi.org/10.1111/J.1755-3768.2008.01349.X
45. Singhal, D., Börner, K., Chaikof, E. L., Detmar, M., Hollmén, M., Iliff, J. J., Itkin, M., Makinen, T., Oliver, G., Padera, T. P., Quardokus, E. M., Radtke, A. J., Suami, H., Weber, G. M., Rovira, I. I., Muratoglu, S. C., & Galis, Z. S. (2023). Mapping the lymphatic system across body scales and expertise domains: A report from the 2021 National Heart, Lung, and Blood Institute workshop at the Boston Lymphatic Symposium. *Frontiers in Physiology*, *14*, 1099403. https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1099403
46. Shinaoka, A., Koshimune, S., Suami, H., Yamada, K., Kumagishi, K., Boyages, J., Kimata, Y., & Ohtsuka, A. (2020). Lower-Limb Lymphatic Drainage Pathways and Lymph Nodes: A CT Lymphangiography Cadaver Study. *Radiology*, *294*(1), 223–229. https://doi.org/10.1148/radiol.2019191169
47. Moore, J. E., & Bertram, C. D. (2018). Lymphatic System Flows. *Annual Review of Fluid Mechanics*, *50*, 459–482. https://doi.org/10.1146/ANNUREV-FLUID-122316-045259
48. Moazzam, S., O'Hagan, L. A., Clarke, A. R., Itkin, M., Phillips, A. R. J., Windsor, J. A., & Mirjalili, S. A. (2022). The cisterna chyli: a systematic review of definition, prevalence, and anatomy. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, *323*(5), H1010–H1018. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00375.2022
49. Hsu, M. C., & Itkin, M. (2016). Lymphatic Anatomy. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*, *19*(4), 247–254. https://doi.org/10.1053/j.tvir.2016.10.003
50. Suami, H. (2017). Lymphosome concept: Anatomical study of the lymphatic system. *Journal of Surgical Oncology*, *115*(1), 13–17. https://doi.org/10.1002/jso.24332
51. Granoff, M. D., Pardo, J. A., Johnson, A. R., Fleishman, A., Tillotson, E., Thomson, S., Lee, B. T., & Singhal, D. (2022). Superficial and Functional Lymphatic Anatomy of the Upper Extremity. *Plastic & Reconstructive Surgery*, *150*(4), 900–907. https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000009555
52. Suami, H., & Scaglioni, M. F. (2018). Lymphedema Management: Anatomy of the Lymphatic System and the Lymphosome Concept with Reference to Lymphedema. *Seminars in Plastic Surgery*, *32*(1), 5. https://doi.org/10.1055/S-0038-1635118
53. Pan, W.-R., Wang, D.-G., Levy, S. M., & Chen, Y. (2013). Superficial Lymphatic Drainage of the Lower Extremity. *Plastic and Reconstructive Surgery*, *132*(3), 696–707. https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31829ad12e
54. Mackie, H., Thompson, B., Heydon-White, A., Suami, H., Blackwell, R., & Koelmeyer, L. (2023). The Prevalence of the Axillo-Inguinal Lymphatic Pathway in Lymphedema of the Extremities and Potential Therapeutic Implications. *Lymphatic Research and Biology*. https://doi.org/10.1089/lrb.2022.0014
55. Suami, H., Thompson, B., Mackie, H., Blackwell, R., Heydon-White, A., Blake, F. T., Boyages, J., & Koelmeyer, L. (2022). A new indocyanine green fluorescence lymphography protocol for diagnostic assessment of lower limb lymphoedema. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, *75*(11), 3946–3955. https://doi.org/10.1016/j.bjps.2022.08.017
56. Bujoreanu, I., & Gupta, V. (2020). Anatomy, Lymph Nodes. *StatPearls*. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32491649
57. Breslin, J. W. (2023). Lymphatic Clearance and Pump Function. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *13*(2). https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A041187

58. Ridner, S. H. (2013). Pathophysiology of Lymphedema. *Seminars in Oncology Nursing*, *29*(1), 4–11. https://doi.org/10.1016/j.soncn.2012.11.002
59. Von Der Weid, P. Y. (2019). Lymphatic Vessel Pumping. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, *1124*, 357–377. https://doi.org/10.1007/978-981-13-5895-1_15
60. Grada, A. A., & Phillips, T. J. (2017). Lymphedema: Pathophysiology and clinical manifestations. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *77*(6), 1009–1020. https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2017.03.022
61. Nakahara, K., Nanjo, S., Maeda, M., & Kawashima, Y. (1983). Dynamic Insufficiency of Lung Lymph Flow from the Right Lymph Duct in Dogs with Acute Filtration Edema [1, 2]. *American Review of Respiratory Disease*, *127*(1), 67–71. https://doi.org/10.1164/arrd.1983.127.1.67
62. Zuther J, & Norton S. (2013a). *Lymphedema Management: The Comprehensive Guide for Practitioners* (3rd ed.).
63. Bräutigam, P., Földi, E., Schaiper, I., Krause, T., Vanscheidt, W., & Moser, E. (1998). Analysis of lymphatic drainage in various forms of leg edema using two compartment lymphoscintigraphy. *Lymphology*, *31*(2), 43–55.
64. Földi, E. (1998). Treatment of lymphedema and patient rehabilitation. *Anticancer Research*, *18*(3C), 2211–2212.
65. Bittar, S., Simman, R., & Lurie, F. (2020). Lymphedema: A Practical Approach and Clinical Update. *Wounds : A Compendium of Clinical Research and Practice*, *32*(3), 86–92.
66. Forte, A. J., Khan, N., Huayllani, M. T., Boczar, D., Saleem, H. Y., Lu, X., Manrique, O. J., Ciudad, P., & McLaughlin, S. A. (2020). Lymphaticovenous Anastomosis for Lower Extremity Lymphedema: A Systematic Review. *Indian Journal of Plastic Surgery : Official Publication of the Association of Plastic Surgeons of India*, *53*(1), 17–24. https://doi.org/10.1055/s-0040-1709372
67. Greene, A. K., & Goss, J. A. (2018). Diagnosis and Staging of Lymphedema. *Seminars in Plastic Surgery*, *32*(1), 12–16. https://doi.org/10.1055/s-0038-1635117
68. Executive Committee of the International Society of Lymphology. (2020). The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2020 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*, *53*(1), 3–19.
69. Goss, J. A., & Greene, A. K. (2019). Sensitivity and Specificity of the Stemmer Sign for Lymphedema: A Clinical Lymphoscintigraphic Study. *Plastic and Reconstructive Surgery. Global Open*, *7*(6), e2295. https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000002295
70. Duhon, B. H., Phan, T. T., Taylor, S. L., Crescenzi, R. L., & Rutkowski, J. M. (2022). Current Mechanistic Understandings of Lymphedema and Lipedema: Tales of Fluid, Fat, and Fibrosis. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(12), 6621. https://doi.org/10.3390/ijms23126621
71. Zuther J, & Norton S. (2013b). *Lymphedema Management: The Comprehensive Guide for Practitioners* (3rd ed.).
72. Fialka-Moser, V., Korpan, M., Varela, E., Ward, A., Gutenbrunner, C., Casillas, J. M., Delarque, A., Berteanu, M., & Christodoulou, N. (2013). The role of physical and rehabilitation medicine specialist in lymphoedema. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, *56*(5), 396–410. https://doi.org/10.1016/j.rehab.2013.03.002
73. Johnson, K. C., Kennedy, A. G., & Henry, S. M. (2014). Clinical measurements of lymphedema. *Lymphatic Research and Biology*, *12*(4), 216–221. https://doi.org/10.1089/LRB.2014.0019
74. Pappalardo, M., & Cheng, M. (2020). Lymphoscintigraphy for the diagnosis of extremity lymphedema: Current controversies regarding protocol, interpretation, and clinical application. *Journal of Surgical Oncology*, *121*(1), 37–47. https://doi.org/10.1002/jso.25526
75. Kalemikerakis, I., Evaggelakou, A., Kavga, A., Vastardi, M., Konstantinidis, T., & Govina, O. (2021). Diagnosis, treatment and quality of life in patients with cancer-related lymphedema. *Journal of B.U.ON. : Official Journal of the Balkan Union of Oncology*, *26*(5), 1735–1741.
76. Borman, P. (2018). Lymphedema diagnosis, treatment, and follow-up from the view point of physical medicine and rehabilitation specialists. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, *64*(3), 179–197. https://doi.org/10.5606/TFTRD.2018.3539
77. Stemmer, R. (1976). [A clinical symptom for the early and differential diagnosis of lymphedema]. *VASA. Zeitschrift Fur Gefasskrankheiten*, *5*(3), 261–262.
78. Gallagher, K. K., Lopez, M., Iles, K., & Kugar, M. (2020). Surgical Approach to Lymphedema Reduction. *Current Oncology Reports*, *22*(10), 97. https://doi.org/10.1007/s11912-020-00961-4
79. Kaulesar Sukul, D. M., Den Hoed, P. T., Johannes, E. J., Van Dolder, R., & Benda, E. (1993). Direct and indirect methods for the quantification of leg volume: comparison between water displacement volumetry, the disk model method and the frustum sign model method, using the correlation coefficient

and the limits of agreement. *Journal of Biomedical Engineering*, *15*(6), 477–480. https://doi.org/10.1016/0141-5425(93)90062-4
80. Verhey, E. M., Kandi, L. A., Lee, Y. S., Morris, B. E., Casey, W. J., Rebecca, A. M., Marks, L. A., Howard, M. A., & Teven, C. M. (2022). Outcomes of Lymphovenous Anastomosis for Lower Extremity Lymphedema: A Systematic Review. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open*, *10*(10), e4529. https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000004529
81. Hidding, J. T., Viehoff, P. B., Beurskens, C. H. G., van Laarhoven, H. W. M., Nijhuis-van der Sanden, M. W. G., & van der Wees, P. J. (2016). Measurement Properties of Instruments for Measuring of Lymphedema: Systematic Review. *Physical Therapy*, *96*(12), 1965–1981. https://doi.org/10.2522/ptj.20150412
82. Qin, E. S., Bowen, M. J., & Chen, W. F. (2018). Diagnostic accuracy of bioimpedance spectroscopy in patients with lymphedema: A retrospective cohort analysis. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, *71*(7), 1041–1050. https://doi.org/10.1016/j.bjps.2018.02.012
83. Fujii, K. (1994). MR imaging of edematous limbs in lymphatic and nonlymphatic edema. *Acta Radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*, *35*(3), 262–269.
84. Sato, K. (2005). [Complex decongestive physiotherapy (CDP)]. *Nihon Rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine*, *63*(1), 144–153.
85. Korpan, M. I., Chekman, I. S., Belova, O. H., & Fialka-Mozer, V. (2011). [Compressive therapy of lymphedema]. *Likars'ka Sprava*, *5–6*, 3–12.
86. Apich, G. (2013). Konservative Therapie des Lymphödems – Lymphologische Rehabilitationsbehandlung. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, *163*(7–8), 169–176. https://doi.org/10.1007/s10354-013-0205-5
87. Vaillant, L., Müller, C., & Goussé, P. (2010). [Treatment of limbs lymphedema]. *Presse Medicale (Paris, France : 1983)*, *39*(12), 1315–1323. https://doi.org/10.1016/j.lpm.2009.12.011
88. Vignes, S. (2017). [Lymphedema: From diagnosis to treatment]. *La Revue de Medecine Interne*, *38*(2), 97–105. https://doi.org/10.1016/j.revmed.2016.07.005
89. Bernas, M. J., Witte, C. L., Witte, M. H., & International Society of Lymphology Executive Committee. (2001). The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: draft revision of the 1995 Consensus Document of the International Society of Lymphology Executive Committee for discussion at the September 3-7, 2001, XVIII International Congress of Lymphology in Genoa, Italy. *Lymphology*, *34*(2), 84–91.
90. Vojáčková, N., Fialová, J., & Hercogová, J. (2012). Management of lymphedema. *Dermatologic Therapy*, *25*(4), 352–357. https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2012.01534.x
91. Gradalski, T., Ochalek, K., & Kurpiewska, J. (2015). Complex Decongestive Lymphatic Therapy With or Without Vodder II Manual Lymph Drainage in More Severe Chronic Postmastectomy Upper Limb Lymphedema: A Randomized Noninferiority Prospective Study. *Journal of Pain and Symptom Management*, *50*(6), 750–757. https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.06.017
92. Thompson, B., Gaitatzis, K., Janse de Jonge, X., Blackwell, R., & Koelmeyer, L. A. (2021). Manual lymphatic drainage treatment for lymphedema: a systematic review of the literature. *Journal of Cancer Survivorship : Research and Practice*, *15*(2), 244–258. https://doi.org/10.1007/s11764-020-00928-1
93. Kerchner, K., Fleischer, A., & Yosipovitch, G. (2008). Lower extremity lymphedema update: pathophysiology, diagnosis, and treatment guidelines. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *59*(2), 324–331. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.04.013
94. Bergmann, A., Baiocchi, J. M. T., & de Andrade, M. F. C. (2021). Conservative treatment of lymphedema: the state of the art. *Jornal Vascular Brasileiro*, *20*, e20200091. https://doi.org/10.1590/1677-5449.200091
95. Phillips, J. J., & Gordon, S. J. (2019). Intermittent Pneumatic Compression Dosage for Adults and Children with Lymphedema: A Systematic Review. *Lymphatic Research and Biology*, *17*(1), 2–18. https://doi.org/10.1089/lrb.2018.0034
96. Shao, Y., Qi, K., Zhou, Q.-H., & Zhong, D.-S. (2014). Intermittent Pneumatic Compression Pump for Breast Cancer-Related Lymphedema: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Oncology Research and Treatment*, *37*(4), 170–174. https://doi.org/10.1159/000360786
97. Zaleska, M. T., & Olszewski, W. L. (2019). The Effectiveness of Intermittent Pneumatic Compression in Therapy of Lymphedema of Lower Limbs: Methods of Evaluation and Results. *Lymphatic Research and Biology*, *17*(1), 60–69. https://doi.org/10.1089/lrb.2018.0005
98. James, C., Park, S. Y., Chan, M., Khajoueinejad, N., Alabi, D., Lee, J., & Lantis, J. C. (2021). The Role of Intermittent Pneumatic Compression in the Treatment of Lower Extremity Chronic Wounds. *Surgical Technology International*, *38*, 79–86. https://doi.org/10.52198/21.STI.38.WH1417

99. Gatt, M., Willis, S., & Leuschner, S. (2017). A meta-analysis of the effectiveness and safety of kinesiology taping in the management of cancer-related lymphoedema. *European Journal of Cancer Care*, *26*(5). https://doi.org/10.1111/ecc.12510
100. Kasawara, K. T., Mapa, J. M. R., Ferreira, V., Added, M. A. N., Shiwa, S. R., Carvas, N., & Batista, P. A. (2018). Effects of Kinesio Taping on breast cancer-related lymphedema: A meta-analysis in clinical trials. *Physiotherapy Theory and Practice*, *34*(5), 337–345. https://doi.org/10.1080/09593985.2017.1419522
101. Kubo, M., Li, T.-S., Kamota, T., Ohshima, M., Shirasawa, B., & Hamano, K. (2010). Extracorporeal shock wave therapy ameliorates secondary lymphedema by promoting lymphangiogenesis. *Journal of Vascular Surgery*, *52*(2), 429–434. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.03.017
102. Serizawa, F., Ito, K., Matsubara, M., Sato, A., Shimokawa, H., & Satomi, S. (2011). Extracorporeal shock wave therapy induces therapeutic lymphangiogenesis in a rat model of secondary lymphoedema. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery : The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery*, *42*(2), 254–260. https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2011.02.029
103. Cebicci, M. A., Sutbeyaz, S. T., Goksu, S. S., Hocaoglu, S., Oguz, A., & Atilabey, A. (2016). Extracorporeal Shock Wave Therapy for Breast Cancer–Related Lymphedema: A Pilot Study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *97*(9), 1520–1525. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2016.02.019
104. Hou, W., Pei, L., Song, Y., Wu, J., Geng, H., Chen, L., Wang, Y., Hu, Y., Zhou, J., & Sun, J. (2019). Acupuncture therapy for breast cancer-related lymphedema: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, *45*(12), 2307–2317. https://doi.org/10.1111/jog.14122
105. Loprinzi, C. L., Kugler, J. W., Sloan, J. A., Rooke, T. W., Quella, S. K., Novotny, P., Mowat, R. B., Michalak, J. C., Stella, P. J., Levitt, R., Tschetter, L. K., & Windschitl, H. (1999). Lack of effect of coumarin in women with lymphedema after treatment for breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, *340*(5), 346–350. https://doi.org/10.1056/NEJM199902043400503
106. Maclellan, R. A., & Greene, A. K. (2014). Lymphedema. *Seminars in Pediatric Surgery*, *23*(4), 191–197. https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2014.07.004
107. Kieliszek, M., & Lipinski, B. (2018). Pathophysiological significance of protein hydrophobic interactions: An emerging hypothesis. *Medical Hypotheses*, *110*, 15–22. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.10.021
108. Bobrek, K., Nabavizadeh, R., Nabavizadeh, B., & Master, V. (2022). How to Care and Minimize the Sequelae of Lower Extremity Lymphedema. *Seminars in Oncology Nursing*, *38*(3), 151270. https://doi.org/10.1016/j.soncn.2022.151270
109. Chun, M. J., Saeg, F., Miller, D., Jardak, C., Duplechain, A., Sultan, A., & Homsy, C. (2022). Surgical Lymphedema Treatment: A Meta-Analysis and Recommendations. *Eplasty*, *22*, e51.
110. Nagase, T., Gonda, K., Inoue, K., Higashino, T., Fukuda, N., Gorai, K., Mihara, M., Nakanishi, M., & Koshima, I. (2005). Treatment of lymphedema with lymphaticovenular anastomoses. *International Journal of Clinical Oncology*, *10*(5), 304–310. https://doi.org/10.1007/s10147-005-0518-5
111. De Sire, A., Losco, L., Lippi, L., Spadoni, D., Kaciulyte, J., Sert, G., Ciamarra, P., Marcasciano, M., Cuomo, R., Bolletta, A., Invernizzi, M., & Cigna, E. (2022). Surgical Treatment and Rehabilitation Strategies for Upper and Lower Extremity Lymphedema: A Comprehensive Review. *Medicina*, *58*(7), 954. https://doi.org/10.3390/medicina58070954
112. Ramachandran, S., Chew, K.-Y., Tan, B.-K., & Kuo, Y.-R. (2021). Current operative management and therapeutic algorithm of lymphedema in the lower extremities. *Asian Journal of Surgery*, *44*(1), 46–53. https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2020.08.010
113. Schaverien, M. V, & Coroneos, C. J. (2019). Surgical Treatment of Lymphedema. *Plastic and Reconstructive Surgery*, *144*(3), 738–758. https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000005993
114. Escobedo, N., & Oliver, G. (2016). Lymphangiogenesis: Origin, Specification, and Cell Fate Determination. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, *32*, 677–691. https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-111315-124944
115. Sheik, Y., Qureshi, S. F., Mohhammed, B., & Nallari, P. (2015). FOXC2 and FLT4 Gene Variants in Lymphatic Filariasis. *Lymphatic Research and Biology*, *13*(2), 112–119. https://doi.org/10.1089/lrb.2014.0025
116. Dumont, D. J., Jussila, L., Taipale, J., Lymboussaki, A., Mustonen, T., Pajusola, K., Breitman, M., & Alitalo, K. (1998). Cardiovascular Failure in Mouse Embryos Deficient in VEGF Receptor-3. *Science*, *282*(5390), 946–949. https://doi.org/10.1126/science.282.5390.946

117. Finegold, D. N., Schacht, V., Kimak, M. A., Lawrence, E. C., Foeldi, E., Karlsson, J. M., Baty, C. J., & Ferrell, R. E. (2008). HGF and MET mutations in primary and secondary lymphedema. *Lymphatic Research and Biology*, *6*(2), 65–68. https://doi.org/10.1089/lrb.2008.1524
118. Portney L.G. (2020). *Foundations of clinical research: applications to evidence-based practice* (4rd ed.). F. A. Davis.
119. Földi, E., Sauerwald, A., & Hennig, B. (2000). Effect of complex decongestive physiotherapy on gene expression for the inflammatory response in peripheral lymphedema. *Lymphology*, *33*(1), 19–23.
120. Canales, J. Z., Cordás, T. A., Fiquer, J. T., Cavalcante, A. F., & Moreno, R. A. (2010). Posture and body image in individuals with major depressive disorder: a controlled study. *Revista Brasileira de Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*, *32*(4), 375–380. https://doi.org/10.1590/s1516-44462010000400010
121. Wu, X., Liu, Y., Zhu, D., Wang, F., Ji, J., & Yan, H. (2021). Early prevention of complex decongestive therapy and rehabilitation exercise for prevention of lower extremity lymphedema after operation of gynecologic cancer. Asian Journal of Surgery, 44(1), 111–115. https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2020.03.022
122. Sander, A. P., Hajer, N. M., Hemenway, K., & Miller, A. C. (2002). Upper-extremity volume measurements in women with lymphedema: a comparison of measurements obtained via water displacement with geometrically determined volume. *Physical Therapy*, *82*(12), 1201–1212.
123. Kütüküt, E., & İyigün, G. (2020). The Effects of Home-Based Treatment Program on Lymphedema, Upper Extremity Functions and Quality of Life in Patients with Lymphedema After Breast Cancer Surgery. Turkiye Klinikleri Journal of Health Sciences, 5(1), 63–72. https://doi.org/10.5336/healthsci.2018-63377
124. Şahinoğlu, E., Ergin, G., & Karadibak, D. (2022). The efficacy of change in limb volume on functional mobility, health-related quality of life, social appearance anxiety, and depression in patients with lower extremity lymphedema. Phlebology, 37(3), 200–205. https://doi.org/10.1177/02683555211061011
125. Keskin Kavak, S., Duran, A., Ünsal Delialioğlu, S., & Aktekin, L. (2024). Effect of Complex Decongestive Therapy on Quality of Life and Physical Parameters in Head and Neck Lymphedema. The Laryngoscope. https://doi.org/10.1002/lary.31318
126. Cristina de Sousa Pedrosa, B., Machado Manhães de Castro, P., Santos, L. V. S. E., Lima de Andrade, D., Florencio Vilaça, A., Pinheiro Júnior, J. E. G., Paula de Lima Ferreira, A., Lins, E. M., Maia, J. N., do Amparo Andrade, M., & de Castro, C. M. M. B. (2022). Effects of complex decongestive therapy and aquatic physiotherapy on markers of the inflammatory process in individuals with lymphedema. Physiotherapy Theory and Practice, 1–9. https://doi.org/10.1080/09593985.2022.2143252
127. Can Özkan, F., Özkan, S., & Akova, A. (2007). To detect the factors affecting morbidity and mortality in breast cancers.
128. Lian, Z., Yu, S.-R., Cui, Y.-X., Li, S.-F., Su, L. N., Song, J.-X., Lee, C.-Y., Chen, Q.-X., & Chen, H. (2024). Rosuvastatin Enhances Lymphangiogenesis after Myocardial Infarction by Regulating the miRNAs/Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 3 (miRNAs/VEGFR3) Pathway. ACS Pharmacology & Translational Science, 7(2), 335–347. https://doi.org/10.1021/acsptsci.3c00151
129. Kajiya, K., Hirakawa, S., Ma, B., Drinnenberg, I., & Detmar, M. (2005). Hepatocyte growth factor promotes lymphatic vessel formation and function. *The EMBO Journal*, *24*(16), 2885–2895. https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600763
130. Banerji, S., Ni, J., Wang, S. X., Clasper, S., Su, J., Tammi, R., Jones, M., & Jackson, D. G. (1999). LYVE-1, a new homologue of the CD44 glycoprotein, is a lymph-specific receptor for hyaluronan. *The Journal of Cell Biology*, *144*(4), 789–801. https://doi.org/10.1083/jcb.144.4.789
131. Kaipainen, A., Korhonen, J., Mustonen, T., van Hinsbergh, V. W., Fang, G. H., Dumont, D., Breitman, M., & Alitalo, K. (1995). Expression of the fms-like tyrosine kinase 4 gene becomes restricted to lymphatic endothelium during development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *92*(8), 3566–3570. https://doi.org/10.1073/pnas.92.8.3566
132. Breiteneder-Geleff, S., Soleiman, A., Kowalski, H., Horvat, R., Amann, G., Kriehuber, E., Diem, K., Weninger, W., Tschachler, E., Alitalo, K., & Kerjaschki, D. (1999). Angiosarcomas express mixed endothelial phenotypes of blood and lymphatic capillaries: podoplanin as a specific marker for lymphatic endothelium. *The American Journal of Pathology*, *154*(2), 385–394. https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65285-6
133. Wigle, J. T., & Oliver, G. (1999). Prox1 function is required for the development of the murine lymphatic system. *Cell*, *98*(6), 769–778. https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81511-1
134. Karkkainen, M. J., Saaristo, A., Jussila, L., Karila, K. A., Lawrence, E. C., Pajusola, K., Bueler, H., Eichmann, A., Kauppinen, R., Kettunen, M. I., Yla-Herttuala, S., Finegold, D. N., Ferrell, R. E., & Alitalo, K. (2001). A model for gene therapy of human hereditary lymphedema. *Proceedings of the*

National Academy of Sciences of the United States of America, *98*(22), 12677–12682. https://doi.org/10.1073/pnas.221449198
135. Unolt, M., Barry, J., Digilio, M. C., Marino, B., Bassett, A., Oechslin, E., Low, D. W., Belasco, J. B., Kallish, S., Sullivan, K., Zackai, E. H., & McDonald-McGinn, D. M. (2018). Primary lymphedema and other lymphatic anomalies are associated with 22q11.2 deletion syndrome. *European Journal of Medical Genetics*, *61*(7), 411–415. https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2018.02.006
136. Saharinen, P., & Petrova, T. V. (2004). Molecular regulation of lymphangiogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1014*, 76–87. https://doi.org/10.1196/annals.1294.008
137. Deng, J., Dai, T., Sun, Y., Zhang, Q., Jiang, Z., Li, S., & Cao, W. (2017). Overexpression of Prox1 Induces the Differentiation of Human Adipose-Derived Stem Cells into Lymphatic Endothelial-Like Cells In Vitro. *Cellular Reprogramming*, *19*(1), 54–63. https://doi.org/10.1089/cell.2016.0038
138. Stella, N. A., Romanowski, E. G., Brothers, K. M., Calvario, R. C., & Shanks, R. M. Q. (2022). IgaA Protein, GumB, Has a Global Impact on the Transcriptome and Surface Proteome of Serratia marcescens. *Infection and Immunity*, *90*(11), e0039922. https://doi.org/10.1128/iai.00399-22

EKLER

EK-1.Olgu rapor formu

OLGU RAPOR FORMU (ORF)

HASTA ADI VE SOYADI: **TC.KİMLİK NO:**

YAŞ: **DR.ADI SOYADI:**

CİNSİYET: E ☐ K ☐ **ÇALIŞTIĞI KURUM:**

BOY VE KİLO: .....cm, ...kg **ÖRNEK ALINMA TARİHİ:**

MESLEĞİ: **HASTA TELEFON NO:**

DOĞUM YERİ: **KAN BASINCI:**

O_2 SATÜRASYONU: **KALP HIZI:**

MEZUN OLUNAN OKUL: İlkokul ☐ Orta ☐ Lise ☐ Yüksekokul-Üniversite ☐ Hiçbiri ☐

ŞİKAYETLERİ:

HİKAYESİ:

TANISI:

Primer Lenfödem

Konjenital (doğumdan 2 yıl sonra) ☐ Lenfödem Precox (2–35 yaş) ☐

Lenfödem Tarda (>35 yaş) ☐ Diğer ☐

Sekonder Lenfödem

İyatrojenik lenfödem ☐ Neoplastik hastalık ☐

Travmatik lenfödem ☐ Diğer:

Post-infeksiyöz lenfödem ☐

TANI TARİHİ /

TANI METODU: ..... /

MRI (Magnetic Resonance Imaging)	☐	BT	☐	İndirekt Anjiyografi	☐
MRL (Magnetic Resonance Lymphography)	☐	Düz radyografi	☐	Kontrast Lenfanjiyografi	☐
Lenfosintigrafi	☐	Doppler USG	☐	Diğer:	

LENFÖDEM TESTLERİ:

Kızılötesi perometre	☐	Su deplasmanı	☐	Biyoimpedans taraması (BIS)	☐
Tonometre	☐	Çevre ölçümü:	☐	Stemmer Testi	☐
		Gode Testi:	☐	Diğer:	☐

HASTALIK EVRESİ:

Evre 0 (Latent lenfödem)	☐	**Evre 1** (Kendiliğinden tersine çevrilebilir)	☐	**Evre 2** (kendiliğinden geri döndürülemez)	☐	**Evre 3** (Lymphostatic elephantiasis)	☐

KOMPLİKASYONLAR:

LENFÖDEM LOKALİZASYONU(DİSTAL-PROKSİMAL/HANGİ EKSTEMİTE):

LENFÖDEM VARLIĞININ SÜRESİ:

ENFEKSİYON GEÇMİŞİ:

ANTİBİYOTİK, DİÜRETİK YA DA BENZOPİRON GEÇMİŞİ:

VASKÜLER ANOMALİ:

CİLT DURUMU:

Uygulanan Tedavi Protokülü

Kompleks Dekonjestif fizyoterapi	☐	Otolog lenfosit enjeksiyonu	☐
İntermitten pnömatik kompresyon	☐	Farmakoterapi	☐
Kompresif giysiler	☐	Diyet	☐
Isı terapisi	☐	Diğer fiziksel tedaviler	☐

CERRAHİ YAPILDI İSE TİPİ:

SİGARA KULLANIMI: Halen Kullanmakta / .....paket/yıl

İçmiş ve bırakmış / .....paket/yıl.....yıl önce bırakmış

Hiç kullanmamış ☐

ALKOL KULLANIMI:

İLAÇ KULLANIMI:

EŞLİK EDEN HASTALIKLAR(BÖBREK, KALP, BRONŞİAL ASTIM, ALERJİ, HİPERTANSİYON, DİABET):

ÖDEM VOLÜMÜ:

FOTOĞRAFLAMA:

Gönüllülerin 24 saat ulaşabilecekleri araştırıcı:
Begüm Özüekren Kasapoğlu (Tel: 05327108914)

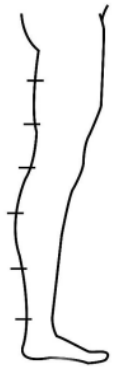
EK-2.Çevre ölçümü formu

HASTA ADI SYOADI:

TANI:

ETKİLENEN BACAK SAĞ ( ) SOL ( ) BİLATERAL ( )

ÖLÇÜM YAPILAN TARİH:



	TEDAVİ ÖNCESİ		TEDAVİ SONRASI	
	SAĞLIKLI EKSTREMİTE	ETKİLENEN EKSTREMİTE	SAĞLIKLI EKSTREMİTE	ETKİLENEN EKSTREMİTE
O				
4				
8				
12				
16				
20				
24				
28				
32				
36				
40				
44				
48				
52				
56				
60				
64				
68				
72				
76				

EK-3.Etik kurul onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 10.06.2022-9385

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Tarihi : 26.05.2022
Toplantı Sayısı : 2022/8
Karar Sayısı : 8/16

Kurulumuza değerlendirilmek üzere sunduğunuz 22-61 kayıt numaralı " ***Lenfanjiogenez ile İlişkili Gen Ekspresyonlarının Kompleks Dekonjestif Fizyoterapi Sonrası Lenfödeme Etkisinin Araştırılması"*** başlıklı proje önerisi kurulumuzun 26.05.2022 tarihli toplantısında uygun görülmüş olup, karar örneği ekte sunulmuştur.

Aslı Gibidir
Prof. Dr. Mustafa ÖZTÜRK
Başkan

Prof. Dr. Ayşe BATIREL
Başkan Yardımcısı

Doç. Dr. Alev KURAL
Etik Kurul Üyesi

Doç. Dr. Hilal ÖZKAYA
Etik Kurul Üyesi

Prof. Dr. Berna LAÇİN
Etik Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Merve KABASAKAL
Etik Kurul Üyesi

Prof. Dr. Eyüp Turgut IŞITMANGİL
Etik Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Süleyman ERSOY
Etik Kurul Üyesi

Doç. Dr. Ayşin ERSOY
Etik Kurul Üyesi

01.06.2022 Memur

Ali CEYLAN

Evrakı Doğrulamak İçin : https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys?eD=BSDBTBNV2S&eS=9385

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

01.06.2022

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Lenfanjiogenez ile İlişkili Gen Ekspresyonlarının Kompleks Dekonjestif Fizyoterapi Sonrası Lenfödeme Etkisinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	22-61

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SBU Hamidiye Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	SBU Hamidiye Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	-
	FAKS	-
	E-POSTA	hamidiye.kaek@sbu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Sayın Doç. Dr. **Ender COŞKUNPINAR**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	**SBÜ**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Genetik			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☒		
		Diğer ise belirtiniz			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☒	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

SBU Hamidiye KAEK Başkanı
Prof. Dr. Mustafa ÖZTÜRK
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

01.06.2022

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Lenfanjiogenez ile İlişkili Gen Ekspresyonlarının Kompleks Dekonjestif Fizyoterapi Sonrası Lenfödeme Etkisinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	22-61

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
KARAR BİLGİLERİ	**Tarih:26.05.2022**	**Karar No:2022.05.26-13**	
	NOT:Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Mustafa ÖZTÜRK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Mustafa ÖZTÜRK	Halk Sağlığı	SBÜ Hamidiye Tıp Fakültesi	E ☐	K ☐	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ayşe BATIREL	Enfeksiyon Hastalıkları	SBÜ Kartal Lütfi Kırdar SÜAM	E ☐	K ☐	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Mahmut GÜMÜŞ	Tıbbi Onkolog	Medeniyet Üniversitesi	E ☐	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. E. Turgut IŞITMANGİL	Göğüs Cerrahisi	SBÜ Abdülhamid Han SUAM	E ☐	K ☐	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Serhat KÖSEOĞLU	Periodontoloji	Medeniyet Üniversitesi	E ☐	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☒	

SBU Hamidiye KAEK Başkanı
Prof. Dr. Mustafa ÖZTÜRK
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

01.06.2022

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Lenfanjiogenez ile İlişkili Gen Ekspresyonlarının Kompleks Dekonjestif Fizyoterapi Sonrası Lenfödeme Etkisinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	22-61

Doç. Dr. Nursel ARICI	Ortodonti	OMÜ Diş Hekimliği Fakültesi	E☐	K☐	E☐	H☐	E☒	H☐	
Doç. Dr. Alev KURAL	Tıbbi Biyokimya	Hamidiye Tıp Fakültesi	E☐	K☐	E☐	H☐	E☒	H☐	
Dr. Öğr. Üyesi Hilal ÖZKAYA	Aile Hekimliği	SBÜ Haydarpaşa Numune EAH	E☐	K☐	E☐	H☐	E☒	H☐	
Dr. Öğr. Üyesi Süleyman ERSOY	Aile Hekimliği	SBÜ Ümraniye SÜAM	E☐	K☐	E☐	H☐	E☒	H☐	
Mehmet SARI	Sivil Üye/ Hukuk	Özel Sektör	E☐	K☐	E☐	H☐	E☐	H☒	
Doç. Dr. Ayşin ERSOY	Anestezi ve Reanimasyon	SBÜ Abdülhamid Han SUAM	E☐	K☐	E☐	H☐	E☒	H☐	
Prof. Dr. Berna LAÇİN	Fizyoloji	SBÜ Hamidiye Tıp Fakültesi	E☐	K☐	E☐	H☐	E☒	H☐	
Dr. Öğr. Üyesi Merve KABASAKAL	Farmakoloji	SBÜ Hamidiye Tıp Fakültesi	E☐	K☐	E☐	H☐	E☒	H☐	

*:Toplantıda Bulunma

SBU Hamidiye KAEK Başkanı
Prof. Dr. Mustafa ÖZTÜRK
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK-4.Bilgilendirilmiş olur formu

[Buraya yazın]

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Lenfanjiyogenez ile İlişkili Gen Ekspresyonlarının Kompleks Dekonjestif Fizyoterapi Sonrası Lenfödeme Etkisinin Araştırılması

Sorumlu Araştırıcının Adı: Doç. Dr. Ender M. Çoşkunpınar

Sorumlu Araştırıcının Adı: Dr. Öğr. Üyesi Zuhal Didem Takinacı

Diğer Araştırıcıların Adı: Fzt. Memduha Nisa Gürler Ulus, Uzm. Tıbbi Biy. Halime Yıldırım, Uzm. Dr. Begüm Özüekren Kasapoğlu Uzm.Dr.Sedef Ersoy

Destekleyici (varsa):

"Lenfanjiyogenez ile İlişkili Gen Ekspresyonlarının Kompleks Dekonjestif Fizyoterapi Sonrası Lenfödeme Etkisinin Araştırılması" isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde Lenfödem hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında görevli Dr. Öğr. Üyesi Zuhal Didem Takinacı ve Hamidiye Tıp Fakültesi ve Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında görevli Doç. Dr. Ender M. Çoşkunpınar sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?
Bu başlık altında aşağıdaki bilgiler yer almalıdır:

- *Araştırmanın amacı,*
  Bu çalışmada Primer ya da sekonder lenfödem tanısı konulan hastalarda Kompleks Dekonjestif Fizyoterapi öncesi ve sonrası lenfödem ile bağıntılı genetik biyobelirteçlerin ifade durumlarının hastalığın şiddetini etkileme, oluşumunu geciktirme ya da engelleme noktasındaki etkinliğinin incelenmesi ve hastalık için mevcut tedavilerin geliştirilmesi ve hedefe yönelik yeni tedavi protokolerinin oluşturulmasına öncülük etmesi amaçlanmaktadır.
- *Çalışmaya kaç kişinin alınmasının planlandığı (tek ya da çok merkezli ise belirtilmesi)*
  Çalışmaya Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi'nde Pirimer veya Sekonder Lenfödem tanısı konmuş 12 hasta dahil edilecektir.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım? (Bu bölüm aynen korunacaktır)
Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz.

Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Bu başlık altında aşağıdaki bilgiler yer almalıdır:

- Çalışmanın hangi yöntemlerle gerçekleştirileceği,
  Bu çalışmada primer veya sekonder alt ekstremite lenfödemi olan hastalarda Kompleks Boşaltıcı Fizyoterapi (CDP) tedavisi öncesi ve sonrası primer veya sekonder alt ekstremite lenfödemi ile bağıntılı genetik belirteçlerin ifade durumları tanımlanacaktır.
- Araştırmanın süresi
  Çalışmanın 18.07.2022-18.07.2023 yılları arasında yapılarak 12 aylık bir proje olması planlanmıştır.
- Hastaya ait biyolojik bir materyal ya da görüntü materyali üzerinde çalışılacaksa tam olarak ne bakılacağı,
  Çalışmaya 18-80 yaş aralığında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tanı alan primer ve sekonder alt ekstremite lenfödem hastalarının dahil edilmesi ve hastaların Kalp ve Damar Cerrahisi Polikliniğinde tedaviye alınması planlanmaktadır. G power analizi sonucu çalışmaya 12 gönüllü dahil edilecektir. Gönüllüler dahil edilme kriterlerine uygunluk durumunda tedaviye yönlendirilecektir. Çalışma öncesinde gönüllülerin tansiyon cihazı (Marka: nordmende, Model: PG-800A) ile kalp hızı, tansiyonu; Pulse oksimetre (Parmak T ipi; Marka: mavvell, Model: SHO-3002) ile de oksijen saturasyonu ölçümü yapılacaktır. Çalışmaya girmeyi kabul eden hastalar gönüllü olur formunu doldurup imzaladıktan sonra, gönüllülerden tedavi öncesi ve sonrasında olmak üzere iki kez 2 ml düz kan ve 2 ml EDTA'lı tüpte periferik kan örneği alınacaktır. Alınan kan örnekleri aynı gün soğuk zincirle Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'na nakledilecektir. Bireylere tedavi döneminde Ödem Volüm Değerlendirmesi ve Kompleks Dekonjestif Fizyoterapi Tedavi Protokolü uygulanacaktır. Çalışmada, CDT tedavisi haftada beş gün ve 4 hafta süre ile lenfödem terapisti tarafından yapılacaktır.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

1. Araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi girişim tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalar da tarafımızdan karşılanacaktır

Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?

Bu incelemelerin esas amacı hastalığınızın erken dönemde etkin bir şekilde tedavi edilmesiyle birlikte uzun dönemde gelişebilecek sorunların başvuru anında öngörülmesidir.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)
Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?
Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Dr.Öğr.Gör.Zuhal Didem Takinacı
GÖREVİ : Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Sağlık Bilimleri Fakültesi Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane (Haydarpaşa) Külliyesi Selimite Mah.Tıbbiye Cad. No:38 34668 Üsküdar / İstanbul
TELEFON :

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

İstanbul Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümünde görev yapan Uzm.Dr. Sedef Ersoy veya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisinde görev yapan Uzm. Dr. Begüm Özüekren Kasapoğlu tarafından etik kurul onayı alınmış klinik bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının bilincindeyim).* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, İstanbul Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümünde görevli Uzm.Dr. Sedef Ersoy'a, [ ]ten ya da Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi'nde görevli Uzm. Dr. Begüm Özüekren Kasapoğlu'na, +90[ ]'ten arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı
Adı, soyadı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

Görüşme tanığı
Adı, soyadı: Fzt. Memduha Nisa Gürler Ulus
Adres: Özel Evim Gibi Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi, 100.Yıl Mah.Barbaros Cad.13.Sk. No: 2 D:1-2-3-4-5 Bağcılar / İstanbul
Tel: +90[ ]
İmza:
Tarih:

Katılımcı ile görüşen
Adı soyadı, unvanı: Uzm. Dr. Begüm Özüekren Kasapoğlu
Adres: Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Huzur Mahallesi Cumhuriyet ve Demokrasi Cad. No:1 Sarıyer/İstanbul
Tel: 0532[ ]
İmza:
Tarih:

Adı soyadı, unvanı: Uzm.Dr. Sedef Ersoy
Adres: İstanbul Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bahçelievler Mahallesi Adnan Kahveci Bulvarı no:145 Bahçelievler/ İstanbul
Tel: 0533[ ]
İmza:
Tarih:

EK-5.Hasta isimleri ve kodları

KODLAR	HASTALAR
LE-1AB	E… Y…
LE-2AB	A… M…
LE-4AB	M… Ö…
LE-5AB	M… T…
LE-6AB	M… Ç…
LE-7AB	M…M…D…
LE-8AB	İ… A…
LE-9AB	A…S…
LE-10AB	O…A…
LE-12AB	E…K…
LE-13AB	N…U…
LE-14AB	S…T…