

**T.C.**  
**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**PLASTİK, REKONSTRÜKTİF ve ESTETİK**  
**CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**SIÇAN ARKA BACAĞI LENFÖDEM MODELİNDE  
VASKÜLARİZE LENF NODU TRANSFER MODELİ  
TANIMLAMA VE VASKÜLER LENF NODU TRANSFERİNİN  
TEDAVİ ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI  
(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

**Dr. İlhami Oğuzhan AYDOĞDU**  
**UZMANLIK TEZİ**

**SAMSUN**  
**TEMMUZ-2014**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocam Prof. Dr. Ahmet DEMİR'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlığım boyunca tüm bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan, hoşgörü ve samimiyetlerini asla eksik etmeyen, tüm hatalarıma rağmen arkamda duran değerli hocalarım; Sayın Prof. Dr. Lütfi EROĞLU'na, Sayın Yrd. Doç. Dr. Tekin ŞİMŞEK'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. M.Sinan ENGİN'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. İsmail KÜÇÜKER'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Plastik Cerrahi eğitim hayatıma olan desteklerini unutmayacağım Prof. Dr. Ethem GÜNEREN'e ve ayrıca tez çalışmama birlikte başladığım bana her konuda yol gösteren Doç. Dr. Yener DEMİRTAŞ'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Ayrıca asistanlık hayatım boyunca iyi ve kötü günde hep yanımda olan, emekleri ile bana birikimlerini aktaran ve benim birikimlerimi aktardığım tüm asistan arkadaşlarıma, biricik cerrahi hemşiremiz Serap ÖZCAN 'a, tüm hemşire arkadaşlarıma, plastik cerrahi ailesinin tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında bana çalışmamda yardımcı olan Nükleer Tıp A.D. dan Doç. Dr. Oktay YAPICI 'ya, Patoloji A.D. dan Prof. Dr. Levet YILDIZ 'a teşekkür ederim.

Tezimin verilerinin istatistik değerlerinin hesaplanmasında yardımcı olan Dr.Erhan ÇETİNOĞLU'na teşekkür ederim.

Her koşulda gösterdiği sınırsız anlayış, sevgi ve destekle her zaman yanımda olan sevgili eşim, hayat arkadaşım Sema AYDOĞDU'ya , çocuklarının iyiliğinden başka bir şey düşünmeyen ve her anlamda onlara destek olmaya çalışan sevgili anneme, babama ve ayrıca ablama, tez yazım süreci boyunca yanımdan hiç ayrılmayan varlığıyla hayatımı aydınlatan oğlum Ege Kağan' a sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İ.Oğuzhan AYDOĞDU

Samsun 2014

## İÇİNDEKİLER

## SAYFA NO

|  |             |
|--|-------------|
| <b>KISALTMALAR ve SİMGELER</b>                                 | <b>IV</b>   |
| <b>RESİM, ŞEKİL ve TABLOLAR</b>                                | <b>V</b>    |
| <b>ÖZET</b>  | <b>VII</b>  |
| <b>İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)</b>                               | <b>VIII</b> |
| <b>1.GİRİŞ ve AMAÇ</b>   | <b>1</b>    |
| <b>2.GENEL BİLGİLER</b>  | <b>2</b>    |
| 2.1.Lenf Anatomisi ve Fizyolojisi                              | 2           |
| 2.2. Lenfödem Sınıflaması                                      | 7           |
| 2.3.Lenfödemde Risk Faktörleri                                 | 8           |
| 2.4. Lenfödem Belirti ve Bulguları                             | 9           |
| 2.5. Lenfödemde Tanı Konulması                                 | 9           |
| 2.6. Lenfödem Tedavisi   | 11          |
| 2.7. Sıçanda Lenf Anatomisi ve Sistemi                         | 15          |
| 2.8. Sıçanda Lenfödem Modelleri                                | 17          |
| <b>3.GEREÇ ve YÖNTEM</b>                                       | <b>18</b>   |
| 3.1 Cerrahi Öncesi Hazırlık                                    | 18          |
| 3.2 Cerrahi Teknik   | 19          |
| 3.3 Deney Gruplarının İsimlendirilmesi                         | 27          |
| 3.4 Hayvan Bakımı  | 28          |
| 3.5 Lenfosintigrafik Çalışma                                   | 28          |
| 3.6 Ekstremitte Çapları Ölçümü                                 | 29          |
| 3.7 Histolojik Spesmen Alınması ve Bakılması                   | 30          |
| 3.8 Çalışmanın Sonlandırılması                                 | 30          |
| <b>4. BULGULAR</b>   |             |
| 4.1 Cerrahi öncesi ve sonrası dikkat çeken bulgular            | 31          |
| 4.2 Lenfödem Derecesinin Ekstremitte Ölçerek Değerlendirilmesi | 32          |
| 4.3 Ekstremitte Ölçümlerinin İstatistiksel Değerlendirilmesi   | 32          |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>4.4 Lenfosintigrafik Değerlendirme</b>                          | <b>33</b> |
| <b>4.5 Lenfosintigrafik değerlendirmenin istatistiksel Analizi</b> | <b>36</b> |
| <b>4.6 Histopatolojik Değerlendirme</b>                            | <b>36</b> |
| <b>5.TARTIŞMA</b>  | <b>40</b> |
| <b>6.SONUÇ VE ÖNERİLER</b>   | <b>44</b> |
| <b>7.KAYNAKLAR</b>   | <b>45</b> |

## **KISALTMALAR ve SİMGELER**

**H.E** : Hematoksilen Eosin

**yy** :Yüzyıl

**gr** :Gram

**kg** :Kilogram

**dl** :desilitre

**cm** :santimetre

**ml** :Mililitre

**TENS** :Transkutan elektriksel sinir uyarısı

**DEHEK** :Deney Hayvanları Etik Kurulu

**Hcl** :Hidroklorik asit

**M** : musculus

**Tc** : Teknesyum

**G** : Gauge

## RESİM, ŞEKİL ve TABLOLAR

**Şekil 2.1:** Lenfatik sistemin mikroanatomi

**Şekil 2.2:** Kapakçık Sistemi

**Şekil 2.3:** Ductus thoracicus

**Şekil 2.4:** Sıçanda lenfatik anatomi

**Resim 3.1:** Cerrahi öncesi hazırlık

**Resim 3.2:** Lenf nodu içeren yağ yastıkçığının serbestlenmesi

**Resim 3.3:** Yüzeysel epigastrik arter üzerinden vasküler lenf nodunun kaldırılması

**Resim 3.4:** Lateralde oluşturulan boşluğa vasküler lenf nodunun geçici olarak transferi

**Resim 3.5:** Popliteal lenf nodu diseksiyonu

**Resim 3.6:** Sirküler olarak cilt arasında 1 cm mesafe kalacak şekilde sutureasyonu

**Resim 3.7:** Sirküler olarak cilt arasında 1 cm mesafe kalacak şekilde sutureasyonu

**Resim 3.8:** : Grup A bir sıçanda lenfödem oluştuktan sonraki görüntüsü

**Resim 3.9:** : Grup B bir sıçanda lenfödem oluştuktan sonraki görüntüsü

**Resim 3.10:** Grup A sıçanlarda yapılan ikinci cerrahi ile vaskülarize lenf nodunun inguinal alana transfer edilmesi

**Resim 3.11:** Sıçana lenfosintigrafi çekilme işlemi

**Resim 3.12:** Sıçanda ekstremitte ölçümü

**Resim 4.1:** Sıçanlarda 20. günde çekilen sintigrafi sonucunda , verilen nanokolloidin inguinal lenf nodunda tutulumdan sonra sistemik dolaşıma geçişinin gösterilmesi

**Resim 4.2:** Sıçanlarda 20. günde çekilen sintigrafi sonucunda , verilen nanokolloidin inguinal lenf nodunda tutulumdan sonra sistemik dolaşıma geçişinin gösterilmesi

**Resim 4.3:** 45 gün sonunda kurban edilen sıçanlarda alınan spesmen içinde subdermal yağ dokusu içinde mevcut olan lenf nodu lenf nodu ok ile gösterilmiştir.

**Resim 4.4:** Grup B bir sıçandan alınan spesimde lenfatik damarların görünümü

**Resim 4.5:** Grup A vasküler lenf nodu transferi yapılan bir sıçanda kurban edildikten sonra alınan spesmenin görünümü

**Tablo 4.1:** Grup A ve B tüm sıçanlarda 0,2,10,15,30 ve 45. günlerde yapılan ekstremitte bilek ölçüm sonuçlarının istatistiksel olarak T Test yöntemiyle belirlenmesi

**Tablo 4.2:** Grup A ve B tüm sıçanlarda 0,2,10,15,30 ve 45. günlerde yapılan popliteal bölge ölçüm sonuçlarının istatistiksel olarak T Test yöntemiyle belirlenmesi

**Tablo 4.3** Grup A ve B tüm sıçanlarda 0,2,10,15,30 ve 45. günlerde yapılan inguinal bölge ölçüm sonuçlarının istatistiksel olarak T Test yöntemiyle belirlenmesi

**Tablo 4.4:** Lenfosintigrafi istatistiksel analizi

**Tablo 4.5:** Patolojik değerlendirme istatistiksel analizi

## ÖZET

Lenfatik sistem insan anatomisinin en az anlaşılan yapılarından birisidir. Lenfödem, lenfatik sistemin yetmezliğinden kaynaklanan bir durumdur. Lenfödem tedavisi ise günümüzde halen birçok tedavi metodun denendiği ancak tam olarak belirli tedavi algoritması oluşturulamayan bir hastalık olarak devam etmektedir. Lenfödem tedavisinde vasküler lenf nodu transferi umut vadeden kalıcı bir tedavi şekli olarak yerini almaktadır.

Bu çalışmanın amacı önce sıçan arka bacakta lenfödem oluşturmak, daha sonra lenfödem oluşturulan arka bacakta ikinci bir cerrahi ile vasküler lenf nodu transferi yaparak vasküler lenf nodu transfer modeli tanımlamaktır. Ayrıca vasküler lenf nodu transferi yaparak tedavide vasküler lenf nodu transferi etkinliğini deneysel olarak göstermeye çalıştık.

Çalışmamız Ondokuz Mayıs Üniversitesi tarafından desteklenmiştir. Ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen 30 adet Sprague-Dawley cinsi erkek sıçan kullanıldı. İki eşit gruba ayrıldı. Biz de bu çalışmada eski lenfödem modellerini, özellikle vasküler lenf nodu transfer modeli için Olzewski nin köpeklerde uyguladığı modeli modifiye ederek Wang ve arkadaşları tarafından tanımlanan modele benzer olarak lenfödem oluşturduk. (Olzewski W. ve ark., 1968; Wang GY. ve Zhong SZ., 1985). Grup A olarak ayrılan 15 sıçanda ikinci bir cerrahi işlem uygulanarak lenfödem oluşan bacak için inguinal vasküler lenf nodu transferi yapıldı. Grup B olarak ayrılan grupta ise lenfödem oluşturduktan sonra başka işlem yapılmadı. Grup A ve B tüm sıçanlarda ilk cerrahiden 5 gün sonra lenfödemi göstermek için nanokolloid kullanılarak lenfosintigrafi yapıldı. Ayrıca grup A ve B tüm sıçanlarda ilk cerrahi işlemden 20 gün sonra lenfatik akımı göstermek için tekrar lenfosintigrafi yapıldı. Grup A ve Grup B 45. günden sonra tüm sıçanlar sakrifiye edilerek immunhistokimyasal boyama yöntemi ile değerlendirildi ve sonuçlar karşılaştırıldı.

Vasküler lenf nodu transferi uygulanan grup A sıçanlarda lenfödemin iyileşmesi açısından Grup B ye göre anlamlı derecede istatistiksel olarak fark mevcuttu. Ayak bilek mesafesi, popliteal bölge ve kasık bölgesi ölçümleri değerlendirildiğinde Grup A sıçanlarda anlamlı derecede erken dönemde iyileşme oldu.



Bu çalışmanın, konuyla ilgili gelecekteki çalışmalara temel oluşturacağını dūřunmekteyiz. Ayrıca vasküler lenf nodu transferi lenfödem tedavisinde gittikçe daha fazla yer alarak tedavi modalitesi oluşmasında katkı sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Lenfödem , lenfödem tedavisi, lenfödem modeli, vasküler lenf nodu transferi

## **ABSTRACT**

Lymphatic system is one of the poorly understood components of the human body. Lymphedema is a condition arising from lymphatic insufficiency. A number of methods are suggested and practiced in an effort to resolve it but still there is no well defined algorithm for its treatment. Vascularized lymphatic tissue transfer is one of the methods holding promise.

In this study, we aimed to induce lymphedema in the hind leg of rat and with a subsequent surgery, to develop a model of vascularized lymphatic tissue transfer. Also, we aimed to demonstrate its efficiency in treatment of lymphedema.

Our study has been endorsed by Ondokuz Mayıs University. 30 Sprague-Dawley rats were separated into two groups. We induced lymphedema in both groups by the method adapted to rats by Wang et al., and we demonstrated the presence of lymphedema 5 days later via nanocolloid lymphoscintigraphy. (Olszewski W. et al., 1968; Wang GY. and Zhong SZ., 1985). In Group A, inguinal vascularized lymph node transfer was undertaken for the lymphedematous leg. In group B, no further measures were undertaken. Also, 20 days after the first surgery, lymphoscintigraphy was repeated. After 45 days all subjects were sacrificed for immunohistochemical analyses and the results were compared.

The subjects of the Group A yielded significantly better results in resolution of the lymphedema in parameters of ankle distance, popliteal and inguinal region measurements.

We believe that this study will provide a basis for further studies and encourage the practice of vascularized lymphatic tissue transfer in clinical applications.

**Keywords:** Lymphedema, Lymphedema treatment, Lymphedema model, Vascularized lymphatic tissue transfer

## **GİRİŞ VE AMAÇ**

Lenfatik sistem dolaşım sistemindeki fizyolojik dengenin korunmasında önemli rolü olan bir sistemdir. Fakat lenfatik sistem insan anatomisinin az anlaşılan yapılarından birisidir.

Lenfödem lenfatik sistemin yetmezliğinden kaynaklanan bir durumdur. Lenfödem günümüzde halen birçok tedavi metodun denendiği bir hastalıktır. Ancak halen tam olarak belirli bir tedavi algoritması oluşturulamamıştır.

Lenfödemde vasküler lenf nodu transferi ise uygulanan bir tedavi şeklidir. Ancak bu tedavi halen tartışmalıdır ve kesin sonuçları henüz tam olarak yüz güldürücü değildir.

Daha önce sığanda lenfödem oluşturmak için çeşitli modeller tanımlanmıştır. Biz de bu çalışmada eski lenfödem modellerini, özellikle vasküler lenf nodu transfer modeli için Olzewski nin köpeklerde uyguladığı modeli modifiye ederek Wang ve arkadaşları tarafından tanımlanan modele benzer olarak lenfödem oluşturduk (Olzewski W. ve ark., 1968; Wang GY. ve Zhong SZ., 1985). Lenfödem tedavisi deneysel çalışmalarında kullanılabilir bir vasküler lenf nodu transfer modeli tanımlayarak ayrıca vasküler lenf nodu transferinin klinik olarak etkilerini ve tedavi sonucunu göstermeye çalıştık.

Bu çalışmanın sonucunda vasküler lenf nodu transfer modeli tanımlayarak gelecekteki çalışmalara temel oluşturacak bir çalışma yapmayı planladık. Ayrıca bu çalışmanın vasküler lenf nodu transferinin lenfödem tedavisinde gittikçe daha fazla yer alarak tedavi modalitesi oluşmasında katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Lenf Anatomisi ve Fizyolojisi

Lenfatik sistem insan anatomisinin az anlaşılan yapılarından birisidir. İnsan hayatında sağlıkta ve hastalıkta çok önemli bir rol oynar. (Wei-Ren Pan ve ark., 2007)

Lenfatik sistem, düşük hidrostatik basınçla vakum gibi çalışan ince damarlardan oluşmuş bir sistemdir. Bu sistemin görevi kapillerlerden doku aralığına kaçan sıvı ve plazmayı tekrar dolaşım sistemine döndürmektir (Ramos ve ark. 1999, NLN 2004, NCI 2004). Lenfatik sistem interstisyel sıvıdan kan dolaşımına sıvı transferini sağlayan ve immun sistem ile beraber çalışarak yabancı cisim invazyonuna karşı koruyucu filtre görevi gören bir sistemdir. İmmun cevaba ek olarak kanserli hücrelerin yayılımında da önemli rol oynar. Deri, meme, solunum ve sindirim yollarından kaynaklanan kanserler sıklıkla lenfatik kanallar vasıtasıyla boyun, koltuk altı, kasık, toraks ve batin kavitelelerinin içindeki lenf nodlarına yayılım gösterirler. (Wei-Ren Pan ve ark., 2007)

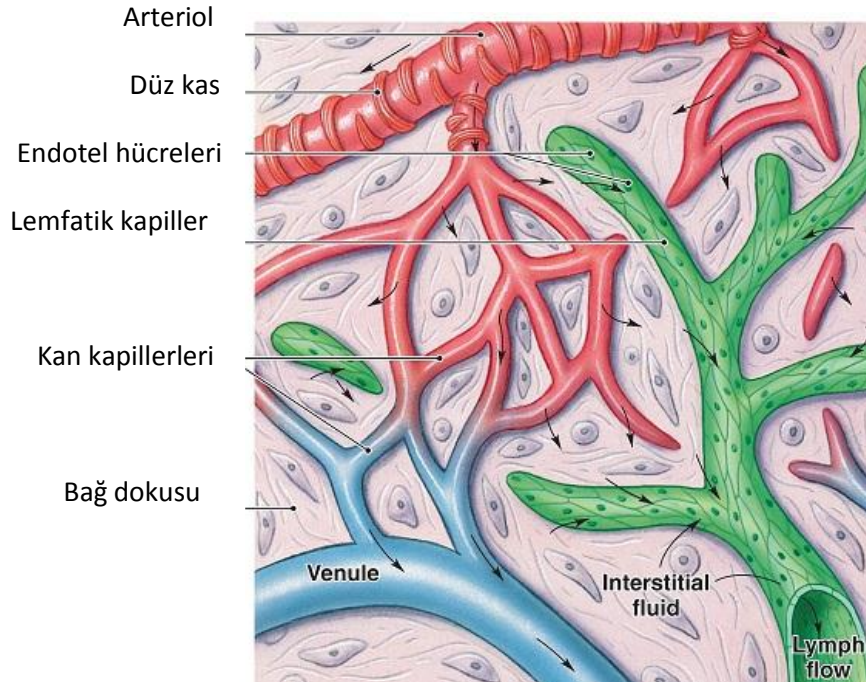
Lenfödem ise genellikle ekstremitelerde şişme ile kendini gösteren proteinden zengin lenf sıvısının hücrelerarası alanda birikmesidir. Bir başka tanımla lenfödem lenf drenajı ve kapiller filtrasyon arasındaki dengesizlik sonucu hücrelerarası alandaki sıvı ve protein miktarının artmasıdır (Ramos ve ark. 1999, NLN 2004, NCI 2004)

İlk kez Hipokrates tarafından tanımlanmıştır. Aristo beyaz kan damarı olarak tarif etmiştir. Entegre sistem olarak lenfatikler 18. yy(yüzyıl) sonunda William Hunter tarafından tarif edilmiştir ( Sadler TW, 1993).

Embriyolojik olarak lenfatik sistem gelişimine kardiyovasküler sistemden sonra başlar ve gestasyonun 5. haftasına kadar ortada yoktur. ( Sadler TW, 1993) Lenfatik sistemin kökeni tam olarak bilinmemektedir. Ancak mezenşimden veya ven endotelinden çıkan kese benzeri oluşumlardan köken alabileceği sanılmaktadır. ( Sadler TW, 1993)

Lenfatik sistem, lenfatik doku ve lenfatik damarlardan oluşmuştur.

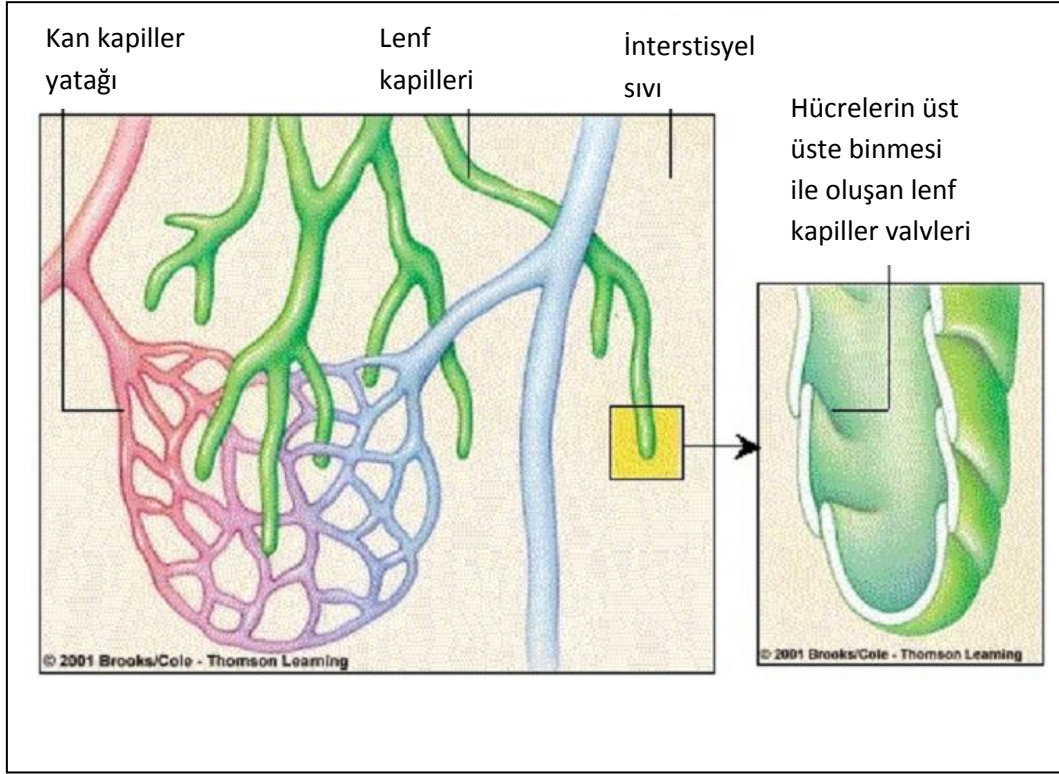
Lenf damarları (vas lymphaticum); vücut doku boşluklarındaki sıvıların geri taşınmasında kardiyovasküler sisteme yardımcı olan borucuklar sistemidir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1 : Lenfatik sistem mikroanatomi

Lenfatik damarların en küçüğü olan lenf kapillerleri; bir çok dokularda kör uçlarla başlar ve birleşerek daha büyük toplayıcı (afferent) damarları oluştururlar (Dere 1996). Merkezi sinir sistemi, göz küresi, iç kulak, epidermis, kıkırdak ve kemiklerde lenf kapillerleri bulunmaz. Lenfatik sistem esasında bir drenaj sistemidir ve tam bir dolaşım yapmaz (Snell 1998). Lenf kapillerleri, kan kapillerlerinden farklı olarak proteinler ve büyük molekülü partiküllerin geçişine izin veren bir duvar yapısına sahiptir. Lenf kapillerleri içinde toplanan sıvıya lenfa denir. Lenfanın protein içeriği 7gr/dl olup; bu miktar plazma protein düzeyinden genellikle düşüktür. Ancak drene ettiği bölgeye göre lenfanın içerdiği protein miktarı değişebilmektedir (Snell 1998, Guyton ve Hall 2001). Kan damarları ve lenfatikler anatomik olarak benzerdir temel fark bazal membran yapılarındaki farklılıklardır (Beahm EK ve ark., 2006). Kan damarları bazal membranları yapısal olarak bütünlük arz ederken lenfatik kapillerlerde ise yağ ve protein geçişini sağlamak üzere, bazal membran yapısında çok sayıda aralık mevcuttur ( Beahm EK ve ark., 2006). Anatomik çalışmalar yüzeysel ve derin lenfatik sistemleri ortaya koymuştur. (Clodius L. 1990 ; Beahm EK ve ark., 2006) Lenfatikler komşu venlerle beraberlik gösterirler fakat tamamen ayrı yapılardır. Bilindiği üzere lenfatik sistemin venöz sistemle direk birleştiği yer boyundaki ana venlerdir.

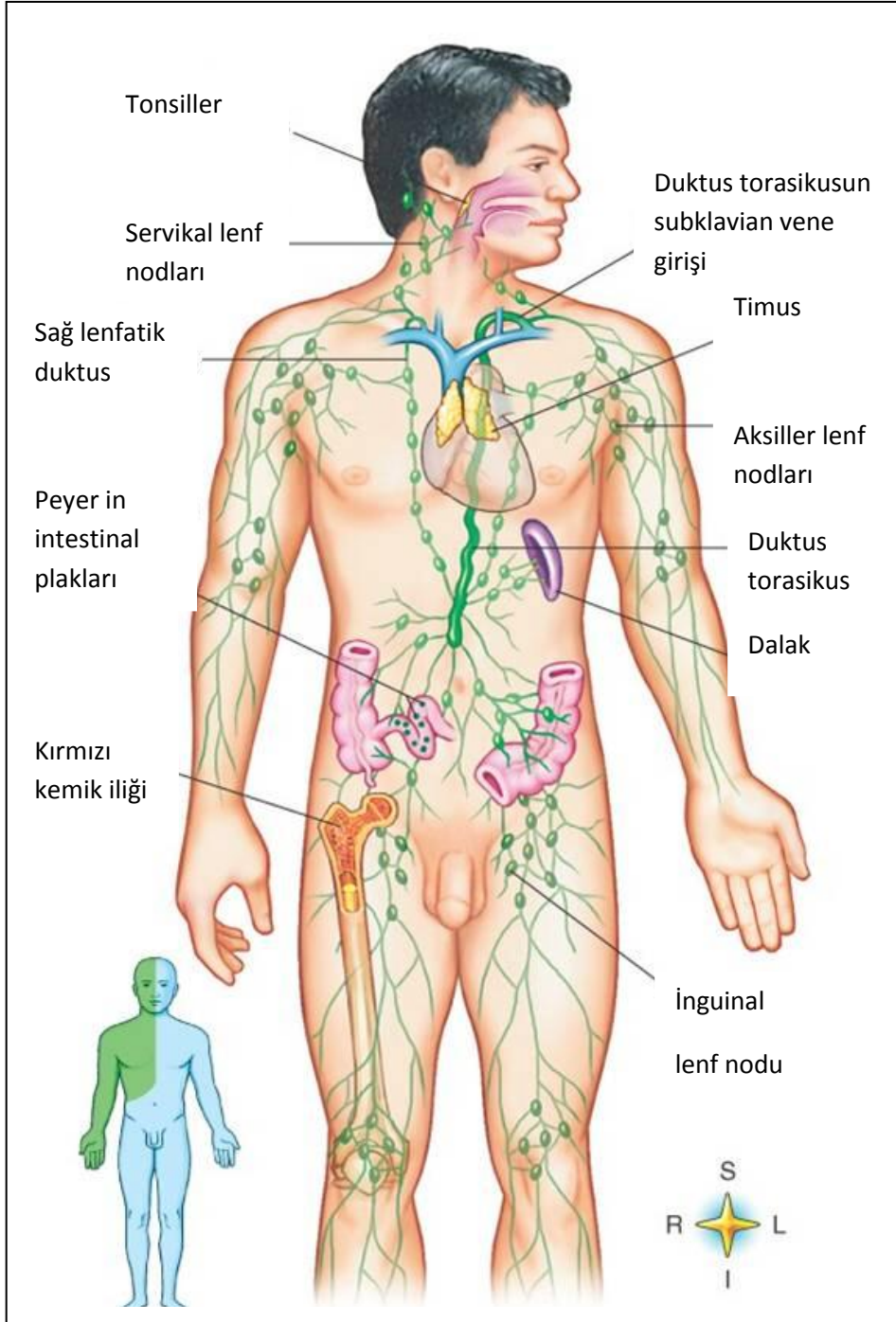
Lenf kapillerlerindeki lenfa, lenf venleri olarak adlandırılan daha büyük ve kalın duvarlı lenf damarlarına akar. Lenfanın hareketi; lenfatik damarları çevreleyen küçük kasların ve iskelet kaslarının kasılmaları sonucu damarların sıkıştırılması ile sağlanır. Lenfatik sistemde venlerde olduğu gibi tek yönlü kapaklar (Şekil 2.2) bulunmaktadır.



Şekil 2.2 : Lenf kapilleri, arteriovenöz kapiller ilişkisi ve lenf kapilleri kapakçık sistemi

Lenfatik damarlarda ileriye doğru hareket eden lenfanın geriye dönüşü bu kapaklar sayesinde engellenir. Lenf kapillerlerinin birleşmesiyle oluşan lenf damarları, vücudun belli bölgelerinde yer alan lenf düğümlerine (nodus lymphaticum) ulaşır. Bir filtre gibi fonksiyon gören lenf düğümleri, kendisine gelen lenfadaki bakteri ve diğer yabancı cisimleri tutmaktadır. Lenf düğümünde temizlenen lenfa, lenf toplardamarları (vas lymphaticum efferens) ile düğümden ayrılarak daha büyük lenfatik drenaj damarlarına (truncus lymphaticus) akar. Truncus lymphaticus'lar, lenfatik drenajın son aşama damarları olmayıp, bunlar da Ductus thoracicus ve Ductus lymphaticus dexter olmak üzere iki ana lenf toplardamarına akarlar.

Ductus thoracicus, alt ekstremiteler, pelvis, karın, göğüsün sol yarısı, baş-boyunun sol yarısı ile sol üst ekstremiteler lenfasını toplar. Ductus lymphaticus dexter, toraksın ve baş-boyunun sağ yarısı ile sağ üst ekstremiteler lenfasını alır ve lenfayı sağ tarafta boyun kökündeki büyük venlere aktarır (Şekil 2.3) (Snell 1998, Moore 1992, Yıldırım 1999).



Şekil 2.3 Lenfatik Anatomi

En zengin lenfatik kapiller ağ derinin dermis tabakasında bulunurken, epidermis tabakasında ise lenfatikler yoktur. Yüzeysel ve orta dermis tabakasındaki kapaksız lenfatik damarlar, kapaklı lenfatiklerin bulunduğu dermisin derin kısmına ve subdermal pleksuslara drene olur. Derinsubfasyal lenfatik sistem ise yüzeysel lenfatik sistemden ayrı olup supratroklear, inguinal ve popliteal lenf nodlarında yüzeysel lenfatik akımla bağlantıları vardır. Lenfatik sistemde bu kapakçıklar sayesinde akım tek yönlüdür ( Beahm EK ve ark., 2006).

Derin lenfatik sistem yüzeysel lenfatik sistemden farklı olarak daha geniş çaplı kanallar şeklindedir ( Beahm EK ve ark., 2006). Oluşan lenf sıvısı afferent lenf damarları ile önce lenf nodlarına taşınarak filtre edilir ve daha sonra da efferent lenfatik kanallara gönderilir.

Lenf nodülleri; lenf dokusundan oluşmuş, küçük fasulye şeklinde oluşumlar olup, içerisinden geçen lenfayı süzmekle görevli organlardır. Bunun yanı sıra lenfositleri venöz dolaşıma ve lenf sıvısına taşırlar. Ayrıca bedenin bakteri ve toksinlere karşı savunulmasında rol oynarlar (Yıldırım 1999).

Lenfatik akımın tıkanması durumlarında yüzeysel ve derin lenfatik sistem arası bariyerler ortadan kalkarak birbirleri ile ve komşu venlerle bağlantılar gelişebilmektedir.

Lenfödem lenfatik sistemin yetmezliğinden kaynaklanan bir durumdur. Lenfatik sistemin yetmezliğinin üç şekli vardır:

1. *Dinamik yetmezlik*: Lenfatik yükün, lenfatik sistemin taşıma kapasitesini aştığı durumlarda ortaya çıkar. Dinamik yetmezlikte lenfatik sistem anatomik ve fonksiyonel olarak normaldir ancak taşıması gereken yük fazladır.

2. *Lenfatik damarların yetmezliği*: Bunun sonucu lenfatik sistemin taşıma kapasitesi normal protein yükünün altına düşer ve bu durum mekanik yetmezlik olarak adlandırılır.

3. *Güvenlik kapağı yetmezliği*: Yetmezliğin üçüncüsü olan durumda ise lenfatik sistemin taşıma kapasitesi; sistemin normal işleyişinin bozulması sonucu azalmıştır.

Lenfödem oluşumunda etkili olan başlıca fizyolojik faktörler; filtrasyon basıncının artması, arteriyollerde genişleme olması, venüllerde daralma olması, venöz basıncın artması, kapillerde ozmotik basıncın azalması, plazma protein düzeyinin azalması, dokular arasında osmotik madde birikimi, kapiller permiabilitenin artması,



histamin kinin gibi damarlarda genişleme yapan maddelerin salınımı ve lenf akımının yetersiz olmasıdır (Granda 1994, Ganon 2002).

## 2.2. Lenfödem Sınıflaması

Lenfödem etyolojisine göre primer ve sekonder lenfödem olmak üzere ikiye ayrılır. Primer lenfödem; lenfatik sisteme ilişkin anomaliler ve hastalıklara bağlı gelişir; konjenital ya da edinsel olabilir ve sık görülmez. Sekonder lenfödem ise genellikle enfeksiyon, malignensi ve skar dokusuna bağlı lenfatik sistemin normal işleyişinin azalması ya da tıkanıklığından kaynaklanır. Alt ekstremitelerde pelvik ve inguinal lenf nodları; üst ekstremitelerde ise aksiller lenf nodları tıkanıklığın oluşum yerleridir (Waller and Caroline 1996, Mortimer 1998, Lee et al. 2001).

Sekonder lenfödem; belirtilerin ilk olarak ortaya çıkma süresine akut, geçici ve kronik lenfödem olarak üçe ayrılır. Ameliyattan 18-21 ay sonrasına kadar görülen ödem, akut lenfödem olarak kabul edilir. Akut lenfödem yavaş gelişir, geçicidir ve deri değişikliklerine neden olmaz. Akut lenfödem belirtilerin ilk olarak ortaya çıkma süresine göre dörde ayrılmaktadır (NCI 2004).

1. *Tip akut lenfödem:* Akut, kısa süreli ve hafif lenfödemdir. Ameliyat sırasında lenfatik kanalların kesilmesi sonucu gelişir ve ameliyattan sonraki birkaç gün içinde ortaya çıkar. Ekstremitenin elevasyona alınması ve kas hareketleri ile kaybolur.

2. *Tip akut lenfödem:* Akut ve ağrılıdır. Ameliyattan 6-8 hafta sonra, akut lenfanjit ya da flebit sonucu ortaya çıkar. Lenfödem görülen ekstremitede gergin ve sıcaktır. Bu tür lenfödem ekstremitenin elevasyona alınması ve antienflamatuvar ilaçlar ile kolaylıkla tedavi edilebilir.

3. *Tip akut (erisipeloid) lenfödem:* Böcek ısırması, travma ya da yanıklar sonucu ortaya çıkar. Ekstremitede çok gergin ve sıcaktır. Tedavisi ekstremitenin elevasyona alınması ve antibiyotiklerle sağlanır. Bu tür lenfödemde kompresyon giysilerinin kullanımı sakıncalıdır.

4. *Tip akut lenfödem:* En yaygın olan türdür ve ameliyattan 18-21 ay sonra ortaya çıkabileceği gibi yıllar sonra da görülebilir. Belirtileri ciltte ve lenfödem gelişen ekstremitenin üst kısmında (boyun, omuz, kalça) gerginlik ve ekstremitenin değişen ağırlığı nedeniyle kişinin beden duruşunda değişikliklerin olmasıdır. Kızarıklığın olmadığı, ağrısız ve sinsî bir türdür.

Geçici lenfödem: 6 aydan daha kısa süren, basmakla gode bırakan ve cilt değişikliklerinin olmadığı ödemdir.

Cerrahi drenin proteinleri ameliyat alanından uzaklaştırması, yaralanma, radyasyon, enfeksiyon, hareketsizlik, flebit ve tromboz geçici lenfödeme yol açan başlıca etmenlerdir (NCI 2004).

Kronik lenfödem 6 aydan daha uzun süren ve tüm lenfödem türleri içinde en zor tedavi edilendir. Tümör rekürrensleri, enfeksiyon, lenfatik damarlarda travma, hareketsizlik, radyoterapi, ameliyat olma, tromboza bağlı venöz tıkanıklık ve lenfödemin erken dönemde tedavi edilememesi kronik lenfödemin nedenleri arasında sayılabilir. Lenfödemin erken dönemlerinde hasta yumuşak; elevasyon, egzersiz ve elastik destek ile rahatlıkla tedavi edilebilen bir ödem tanımlar. Ancak lenf sıvısının devamlı birikimi lenf damarlarının genişlemesine ve sıvının doku aralığına sızmasına neden olur. Bu durum sert, gode bırakmayan, elastik bandaja ve elevasyona cevap vermeyen bir ödeme neden olur (NCI 2004, NLN 2004).

### **2.3.Lenfödemde Risk Faktörleri**

Primer lenfödem hemangioma ya da lenfangioma gibi damar anomalilerine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Sekonder lenfödem oluşumuna yol açan etmenler ise oldukça çeşitlidir (Waller and Caroline 1996, NCI 2004, NLN 2004, LAA 2004):

Ameliyatlar: Çevresel lenf nodlarının çıkarılmasını gerektiren ve lenfatik damarların kesilmesine neden olan ameliyatlar. Örneğin; melanoma, meme kanseri, jinekolojik kanserler, metastatik over kanseri, testis, prostat, boyun ve kolon kanserleri.

Radyoterapi: Bu tedavi yöntemi lenf nodlarına zarar vermekte ve hasarlı dokuda yeni lenfatik damarların gelişmesine engel olmaktadır. Özellikle lenf nodlarının yoğun olduğu bölgelere (aksiler, inguinal, pelvik ve supraklavikular radyoterapi gibi) yapılan radyoterapide lenfödem gelişme olasılığı daha yüksektir.

Travma: Bölgesel lenf nodlarının ve damarlarının hasara uğraması.

Tümörler: Doğrudan lenf damarlarına, duktus torasikusa ve sisterna şiliye bası yapan ya da bu damarları kapsayan intrapelvik ve intraabdominal tümörler.

Diğer etmenler: Beslenme yetersizliği, obezite, albumin düzeyinin düşük olması, diyabet, böbrek yetmezliği, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, karaciğer hastalıkları, yeterli oral alamama (bulantı- kusmanın olması, depresyon, anksiyete,

kemoterapi gibi nedenlerden dolayı), barsaklardan protein emiliminin azalmasına ve aşırı protein kaybına yol açan durumlar.

Enfeksiyon: Lenfatik drenajı kesintiye uğratan enfeksiyonlar (lenfanjitis, selulitis, filiarizis, yara enfeksiyonları).

Ekstremitelerin paralizisi.

Kronik venöz dönüş yetersizliği.

#### **2.4.Lenfödemin Belirti ve Bulguları**

Lenfödemin başlıca belirti ve bulguları şu şekildedir (Stanton et al. 1996, Waller and Caroline 1996, Lee et al. 2001, Ridner 2002, NLN 2004):

Ekstremitede gerginlik, şişme ve ağırlık hissi , ağrı, ısı artışı, cilt değişiklikleri

Ağrı: Lenfödemde ağrı doku basıncından kaynaklanır. Ağrı genellikle derinlerde ve sızlama tarzındadır ve nadiren şiddetlidir. Hastanın şiddetli ağrısının olması enfeksiyon, kemik metastazı yada tümör nüksü bulgusudur.

Ekstremitelerde iğnelenme hissi : Ödem arttıkça artar.

Ekstremitede kızarıklık olmaksızın ısı artışı

Cilt değişiklikleri: Bu değişiklikler lenfödemin evrelerine göre gelişen bulgulardır. Ödem hızlı geliştiğinde cilt gergin ve parlaktır, zamanla deri kalınlaşır ve deri kıvrımları derinleşir.

Lenfödem erken dönemlerinde gode bırakır, ancak hücrelerarası fibrozis geliştiğinde gode bırakmaz. Lenfödemin derecesine göre cilt değişikliklerine tüy ve tırnak değişiklikleri de eklenebilir.

Stemmer bulgusu: Parmak köklerindeki deri kalınlaşmıştır ve iki parmakla derinin yakalanması güçleşmiştir.

#### **2.5.Lenfödemde Tanı Konulması**

Lenfödem değerlendirilmesi; hastanın öyküsü, fiziksel muayenesi ve ekstremiteye ilişkin ölçümleri kapsamaktadır. Öykü hasta için lenfödem açısından risk oluşturabilecek tüm durumları içermelidir (hastanın var olan hastalıkları, geçirdiği ameliyatlara, kullandığı ilaçlar, diyeti, kilosu vb.)

Lenfödemi olan hastanın fiziksel muayenesinde inspeksiyon ve palpasyon teknikleri kullanılır. İnspeksiyonda cilde ilişkin değişiklikler (cildin rengi, parlaklığı,

nemliliği, cilt bütünlüğü), tüy ve tırnak değişiklikleri, enfeksiyon bulgularına (kızarıklık, şişlik) bakılır. Palpasyonda ekstremitenin ısısı, cildin kalınlığı, nemliliği, ödemin fluktuasyonu, gode bırakma durumu ve nabız değerlendirilir.

Ekstremiteye ilişkin ölçümlerin yapılma şekli ve bu ölçümlere göre lenfödemin derecelendirilmesinde farklılıklar bulunmaktadır. Kolun hacmi ve kol çevresinin değerleri kola ilişkin en sık kullanılan ölçümlerdir. Kol hacminin ölçümünde suyun yer değiştirmesi testi kullanılır. Bu amaçla kol, epikondilin 15cm yukarısına kadar içi su dolu silindir bir kaba daldırılır ve taşan suyun miktarı ölçülür. Taşan suyun 200 ml ya da daha fazla olması lenfödem olarak kabul edilir (Erbahçeci ve Algün 1992, Granda 1994, Pain and Purushotham 2000, Stanton et al. 2000, Lee et al. 2001, LAA 2004, NCI 2004).

Kolun çevre ölçümlerine dayanarak lenfödemin derecelendirilmesi ise kolun farklı seviyelerden çevre ölçümlerinin alınması ve diğer koldan aynı seviyelerden alınan ölçümlerle karşılaştırılması şeklinde yapılmaktadır. Bu yöntemle lenfödem değerlendirilmesinde iki farklı derecelendirme şekli bulunmaktadır.

**1.** Kol çevre ölçümleri dirsek çıkıntısının 5,08 ve 15,24cm üstünden ve dirsek çıkıntısının 10,16cm altından alınarak iki koldan alınan ölçümler karşılaştırılır ve aşağıda yer alan değerlere göre lenfödem derecelendirilir (Petrek et al. 2001):

Lenfödem yok: İki kol arasındaki fark 1.27cm ya da daha azdır ve kolda ağırlık yoktur.

Hafif düzeyde lenfödem: İki kol arasındaki fark 1.27cm dir ve kolda ağırlık vardır.

Orta düzeyde lenfödem: İki kol arasındaki fark 1.27-5.08cm arasındadır.

Ciddi lenfödem: İki kol arasındaki fark 5.08cm ya da daha fazladır.

**2.** Bir diğer yöntemde kol çevre ölçümlerinin dirsek çıkıntısının 7,5cm altı ve üstü ve 14cm altı ve üstünden alınmasıdır.

Bu yönleme göre lenfödem derecelendirmesi şu şekildedir (Erbahçeci ve Algün 1992):

Minimal Ödem: İki kol arasındaki fark 1,5-3cm arasındadır.

Orta derecede ödem: İki kol arasındaki fark 3-5cm arasındadır.

Şiddetli ödem: İki kol arasındaki fark 5cm'in üzerindedir.

Lenfödem ayrıca belirtilerine göre de derecelendirilebilir. İngiltere Ulusal lenfödem derneğine göre belirtilerine göre lenfödem derecelendirmesi şu şekildedir (Pain and Prushotham 2000).

Evre I: Ödem basınçla gode bırakır ve elevasyonla azalır

Evre II: Ödem gode bırakmaz, ekstremitede sertlik, cilt tırnak değişiklikleri ve tüy dökülmeleri görülür

Evre III: Ciltte iri kıvrımlar vardır ve cilt oldukça kalınlaşmıştır. Lenfosintigrafi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve lenfanjiografi lenfödemde kullanılan diğer tanı yöntemleridir (Cheville et al. 2003).

## 2.6.Lenfödemin Tedavisi

Lenfödemde tedavi üç başlıkta incelenebilir: Konservatif tedavi, ilaç tedavisi ve cerrahi tedavi (Granda 1994, Waller and Caroline 1996, Lee et al. 2001).

**1. Konservatif tedavi:** Kompleks fizik tedavi ya da kompleks dekonjestif lenfödem tedavisi olarak adlandırılan bu tedavi; cilt bakımı, elle lenfödem masajı, kompresyon ve egzersizi içerir (Casley-Smith 1992, Pain and Purushotham 2000, LAA 2004, NLN 2004,).

Cilt bakımı; ekstremitenin kuru tutulması, günlük olarak nemlendirilmesi, enfeksiyonlardan korunması ve yaralanmalarda antisepsi uygulanmasını kapsar.

Lenfödeme yönelik masaj teknikleri kullanılarak elle lenf drenajının sağlanması lenfödemde etkili bir yöntemdir. Elle yapılan masaj lenf kanallarının kasılmasını ve proteinlerin lenfatikler içine geri emilimini artırır, mikrolenfatik hipertansiyonu düşürür, cilt ve lenfatik damarlar arasındaki lenf drenajını artırır, sempatik sinirleri uyarır ve rahatlamayı sağlar.

Masaj sırasında yağ ya da losyon kullanılmamalı ve masaj en az 20 dakika sürmelidir. Elle masaj yapılan hastalarda; lenfödemin, cildindeki incelmenin ve duyu bozuklukların azaldığı belirlenmiştir (Waller and Caroline 1996, Williams et al. 2002).

Elastik bandaj ve pnömotik kompresyon kullanılabilen diğer yöntemlerdir. Elastik bandaj lenfödemi önleme ya da azaltmada kullanılır. Kompresyon giysilerinin kullanımının amaçları; lenfödemi önlemek, tedavinin mümkün olmadığı durumlarda ekstremitenin hacmini korumak, lenfödem tedavisi sonrası tedavinin devamlılığını ve kolun yeniden şekillenmesini sağlamaktır. (Pain and Purushotham 2000)

Kompresyon giysileri kullanılırken bölgede tümör olmamasına dikkat edilmelidir. Çünkü sıkıştırma işlemleri sırasında tümör venöz ya da lenfatik kanallara ilerleyebilir. Elastik bandaj ve kompresyon giysilerini kullanırken dikkat edilmesi gereken durumlar aşağıda sıralanmıştır (LAA 2004):

-Elastik bandaj ve kompresyon giysileri tüm gün ve gece boyunca uygulanmalıdır.

-Bu malzemeler iki günde bir değiştirilmeli ve yıkanmalıdır.

- Malzemeler esnekliklerini yitirdiklerinde yenisi ile değiştirilmelidir.

- Hastada malzemelerden en az iki tane bulunmalıdır.

-Malzemelerin temizliğinde kullanım kılavuzunda belirtilen koşullara uyulmalıdır (yıkama ısısı, yıkama şekli vb) ve malzemeler güneşte ya da kurutucuda kurutulmamalıdır.

Malzemelerin değişimleri sırasında ekstremiteler yıkanmalı, kurulanmalı ve nemlendirilmelidir.

Lenfödemin önlenmesinde ve tedavisinde egzersizler büyük önem taşımaktadır.. Bu nedenle egzersiz programını; hastanın doktoru, hemşire ve fizyoterapist birlikte belirlemeli ve izlemelidirler. Egzersizlerin amacı, önemi ve belirlenen egzersiz programı fizyoterapist ile birlikte hastaya anlatılmalıdır.

**2. İlaç tedavisi:** Antibiyotikler lenfödemin ilaç tedavisinde bakteriyel selülit ve lenfanjiti önlemek ya da tedavi etmek için en sık kullanılan ilaçlardır. İlaç tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar diüretikler, antikoagülanlar ve pantotenik asittir. Hasta hareketler sırasında kas kontraktürleri ya da atrofi ve sinir uçlarının bası altında kalması sonucu ağrı duyabilir. Bu durumda narkotik olmayan ya da orta derecede güçlü narkotik analjezikler, gevşeme teknikleri ve TENS (transkutan elektriksel sinir uyarısı) kullanılabilir. TENS özellikle son yıllarda tercih edilen bir tedavi yöntemidir (Granda 1994, Waller and Caroline 1996, Daane et al. 1998, Pain and Purushotham 2000).

### **3. Cerrahi tedavi:**

Lenfödem tedavisi için birçok cerrahi yöntem tarif edilmiş olmasına rağmen hiçbiri tam anlamıyla iyileştirici değildir.

Fizyolojik operasyonlar lenfatik drenajın yeniden oluşmasını amaçlarken, eksizyonel girişimler ise deri ve subkutan dokuyu uzaklaştırarak ekstremitenin küçültülmesini amaçlar.

## Fizyolojik Girişimler

Lenfovenoz şantlar 1960 yılından beri, lenfolenfatik şantlar ise 1970 yılından beri kullanılmaktadır. Serbest lenf nodu transferi cerrahisi ise nispeten daha yeni uygulamalardır. Fizyolojik girişimler cerrahiye bağlı lokalize lenfatik obstrüksiyon veya obstruktif özellikler gösteren primer lenfatik hastalığa sahip seçilmiş bireylerde etkili olabilir.

Serbest lenf nodu transferi artık daha güncel ve en sık kullanılan yöntem olmaya başlamıştır. Uzun dönem sonuçlar henüz olmamasına karşın son yıllarda yayınlanan makalelerde yüz güldürücü sonuçlardan bahsedilmektedir.

Kasık bölgesi lenf nodları bu cerrahi girişimlerde en çok kullanılan lenf nodu bölgesidir. Ayrıca submental, torasik ve supraklavikuler bölge lenf nodları da vasküler lenf nodu transferi için kullanılmıştır. İlk olarak kasık bölgesi lenf nodları yüzeysel sirkumfleks iliak arter bazlı olarak hazırlanmış ve el bilek, aksilla bölgesine mastektomi sonrası oluşan lenfödemde kullanılmıştır. 2006 yılında Becker ve arkadaşları 6 hastada kasık bölgesinden yüzeysel sirkumfleks iliak arter bazlı alınan lenf nodlarını aksillaya transfer ettiler (Becker ve ark., 2006). 2009 yılında Lin ve arkadaşları 13 hastada kasık bölgesinden yüzeysel sirkumfleks iliak arter bazlı alınan lenf nodlarını el bilek bölgesine transfer ettiler (Lin ve ark., 2009). 2011 yılında Gharb ve arkadaşları 21 hastada kasık bölgesinden yüzeysel sirkumfleks iliak arter bazlı alınan lenf nodlarını el bilek bölgesine transfer ettiler (Gharb ve ark., 2011). 2012 yılında Cheng ve arkadaşları 23 hastada submental bölgeden aldıkları vasküler lenf nodlarını el bilek bölgesine transfer ettiler (Cheng ve ark., 2011). Yine 2012 yılında yayınlanan başka bir makalede Saaristo ve arkadaşları 9 hastada kasık bölgesinden yüzeysel sirkumfleks iliak arter bazlı alınan lenf nodlarını aksillaya transfer ettiler (Saaristo ve ark., 2012). 2013 yılında Dancey ve arkadaşları meme rekonstrüksiyonu yapılan 18 hastada DIEP flep kullanırken kasık bölgesindeki lenf nodlarıyla birlikte yüzeysel sirkumfleks iliak arter bazlı olarak alarak bu nodları da aksillaya transfer etmişlerdir.

### Eksizyonel Girişimler

Charles tarafından 1912 de tarif edilen total subkutan eksizyon tüm deri, subkutan doku, derin fasyayı uzaklaştıran büyük bir girişimdir. Açığa çıkan kas kısmi kalınlıkta deri grefti ile kapatılır. Ciddi sekonder deri değişimleri , ülserasyonlar, hiperkeratoz, hiperpigmentasyon oluşabilir. Aşırı derece ödem ve deri değişimi olan hastalarda kullanılabilir bir yöntemdir. Cerrahiden üç gün önce kesin yatak istirahati ve ekstremiteler elevasyonu ile ödem çözülür, bu durum deri laksitesine yol açar bu da daha fazla doku eksizyonuna izin verir. Cerrahide flep altı subkutan doku eksize edilir. Fazla deri eksize edilir.

Liposuction uygulanan başka bir tedavi metodudur. Bu metod da flep altı ekzisyona benzer. Yüksek oranda ciltaltı yağ dokusu çıkarılabilir.

Flep altı evreli subkutan eksizyon ilk kez 1918 yılında Sistrunk tarafından tarif edildi, daha sonra Homans tarafından popülerize edildi.



## 2.7.Sıçanda Lenf Anatomisi ve Sistemi

Sıçanda belli bölgeye ait alanları drene eden grup lenfatikleri vardır.

**Mandibuler:** Dil, ağız boşluğu, dış kulak, tükürük bezi, kafanın arka bölgesi

**Yüzeyel ve Derin Servikal:** Ağız tabanı, boyun, yüz, farinx, larinks, tiroid, üst özefagus

**Aksiller:** Üst ekstremité, omuz, boyun, toraks, abdomenin yan bölgeleri

**Anterior ve Posterior Torasik:**Torakal vertebralar, diyafram, lateral abdomen, meme glandları, üst karın bölgeleri

**Mediastinal:** Mediasten, kalp, büyük damarlar ve çevre dokuları, toraks arkası,diyafram, karaciğer superior bölümü

**Bronşial:** Mediasten

**Lomber:** Abdominal aort çevresi, böbrek hilusu, lomber bölge, karın duvarı, böbrek,testis, over ,uterus

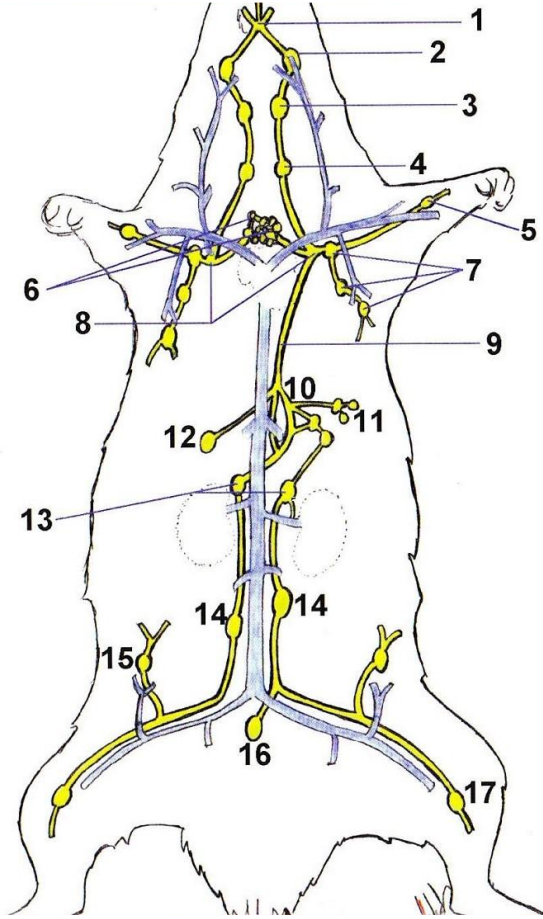
**Çölyak:** Mide, özefagus alt bölümü, pankreas,dalak,omentum, barsaklar, periton ve diyaframın bir bölümü

**Superior ve inferior mezenterik:** duedonum distal bölümü, jejenum, ileum,çekum, çıkan, transvers, inen kolon

**İnguinfemoral:** Alt ekstermite,uyluk derisi, lateral karın duvarı

**Siyatik:** Kuyruk, sakral bölge

**Popliteal:** Diz altı ve diz eklemi



1. Dil-dudak pleksusu (Mandibuler) 2. Submaksiller lenf nodu 3. Anterior servikal lenf nodu 4. Posterior servikal lenf nodu 5. Dirsek lenf nodu 6. Torasik lenf nodu grubu 7. Aksiller lenf nodu zinciri 8. Jugulo-subklavyen lenf sifonu (Üst mediasten) 9. Duktus torasikus 10. Sisterna şili 11. Sisternal lenf nodu grubu 12. İnterstinal lenf nodu (mezenteriklerden) 13. Renal lenf nodları 14. Lomber lenf nodları 15. İnguinal lenf nodu 16. Kaudal lenf nodu 17. Popliteal lenf nodu.

Şekil 2.4 Sıçanda lenfatik anatomi

## 2.8.Sıçanda Lenfödem Modelleri

Deneyel olarak hayvanda başarılı ilk lenfödem çalışması, 1934 yılında Drinker ve arkadaşlarının tekrarlayan intralenfatik silika enjeksiyonu, lenf nodu diseksiyonu ve lenfatik ligasyon sonrası ilk kez deneyel olarak köpekte lenfödem oluşturmayı başardıkları çalışmadır (Drinker C. ve ark., 1934 ). 1968 yılında Olszewski ve arkadaşları köpek uyluk bölgesinde sirkumfarensiyel cilt eksizyonu, subkutanöz doku eksizyonu, lenf nodu ve lenfatik duktus eksizyonu ile lenfödem oluşturmayı başardılar. Böylece tüm hayvanlarda lenfödem oluşan tutarlı bir model tarif etmiş oldular (Olszewski W. ve ark., 1968). Olszewski bu çalışmada köpek arka bacakta popliteal lenf nodunu eksize edip, inguinal lenf bölgesini diseke edip lenfatik afferent ve efferenti ligasyon uygulamış, cilt, ciltaltı doku ve fasya ve periost dahil sirküler eksizyon yapmış, bu alanın granülasyon dokusu ile iyileşmesini beklemiş ve böylece 12 ay süren kronik bir lenfödem durumu oluşmuştur.

Olszewski lenfödem modelinin sıçanlarda ilk uygulaması ise 1985 yılında Wang ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Wang GY. ve Zhong SZ., 1985). Bu yöntemde Olszewski nin köpekte kullandığı lenfödem modelini sıçanlarda uygulamıştır. 1 cm lik sirkumfarensiyel insizyon yapılarak, cilt ve ciltaltı doku çıkarılmış, lenf trunkusu femoral damardan 1.5 cm boyunca takip ve izole edilerek her iki tarafı ligasyon uygulanmış ve popliteal lenf nodu çıkarılmıştır. Kollateral akım oluşmaması için cilt kas üzerine suture edilmiş. Wang bu metodun negatif yönü olarak deney sırasında çok fazla hayvanın ölmesini ve geç dönemde kontrlateral bacakta da ödem gelişmesini gösterir (Wang GY. ve Zhong SZ., 1985).

1990 yılında Kanter ve arkadaşları kasık bölgesine tek başına 5000 rad radyasyon uygulayarak denediler, insandakinin aksine lenfödem oluşmadı fakat groin lenf nodları ablasyonu cildin arada boşluk bırakılarak suturasyonu ve radyasyon uygulaması sonrası kronik lenfödem elde ettiler (Kanter MA. Ve ark., 1990).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

PYO.TIP.1904.13.008 sayı numaralı çalışmamızda deney hayvanlarına uygulanan tüm cerrahi işlemler ve hayvanların bakımı, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu (DEHEK) onayı ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Rektörlüğü bünyesindeki Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinde gerçekleştirildi. Çalışmanın tümü aynı araştırmacı tarafından yürütüldü.

Çalışmada deney hayvanı olarak 245-320 gram arasındaki ağırlığa sahip toplam 30 adet Sprague-Dawley sıçan kullanıldı.

#### 3.1. Cerrahi Öncesi Hazırlık

Sıçanlara intraperitoneal ketamin HCl (Ketalar, 500 mg flakon, Pfizer, USA) 75 mg/kg ve Xylazine HCl (Rompun, 20 ml flakon, Bayer, Almanya) 0,2 ml/kg uygulanarak anestezi sağlandı. Anesteziyi takiben sıçanların her iki uyluk, karın bölgesi tıraş makinesi ile tıraşlandı. Savlon (%10) solüsyon ile temizlendi. Anestezi derinliği iskelet kas tonusuyla izlendikten sonra, sıçanlar supin pozisyonda yatırıldı, ekstremiteleri flaster ile zemine tespit edildi (Resim 3.1).

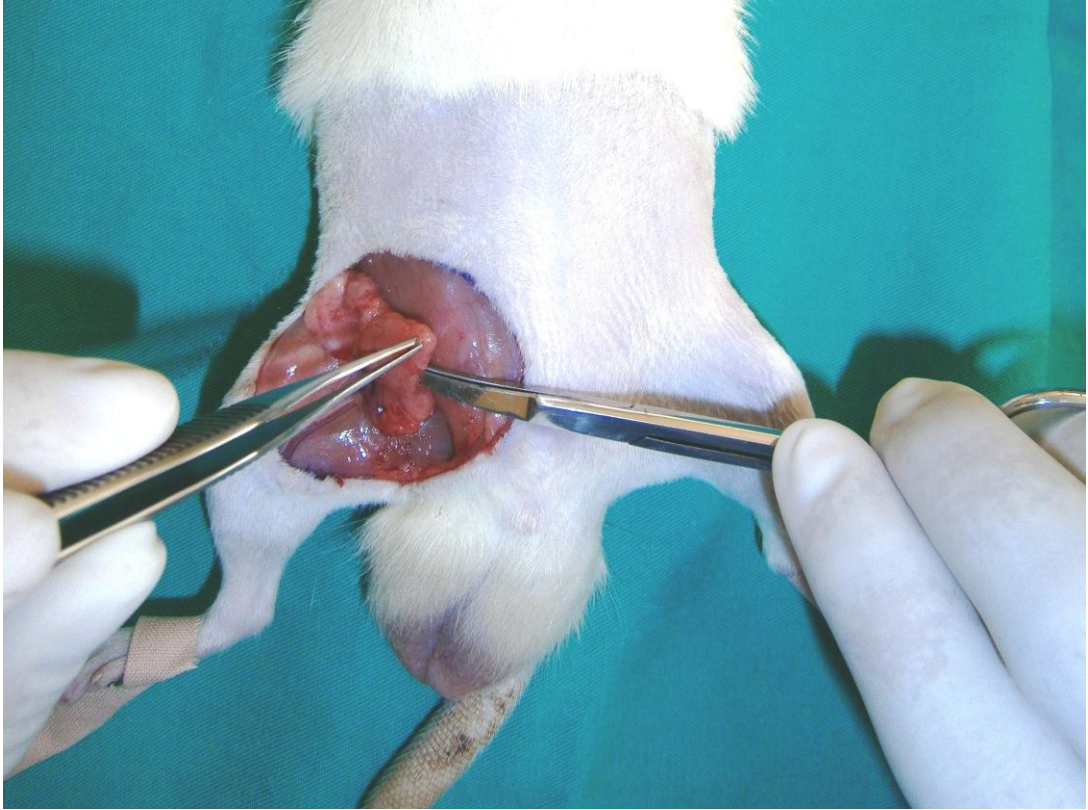


Resim 3.1: Cerrahi öncesi hazırlık

İnguinal bölgede oblik kesi alanı işaretlendi (Resim 3.1). Çizim işleminden sonra cerrahi alan Povidon-iodin solüsyonu ile boyandı. Uygun örtme işlemi yapıldıktan sonra cerrahi işleme başlandı.

### 3.2.Cerrahi Teknik

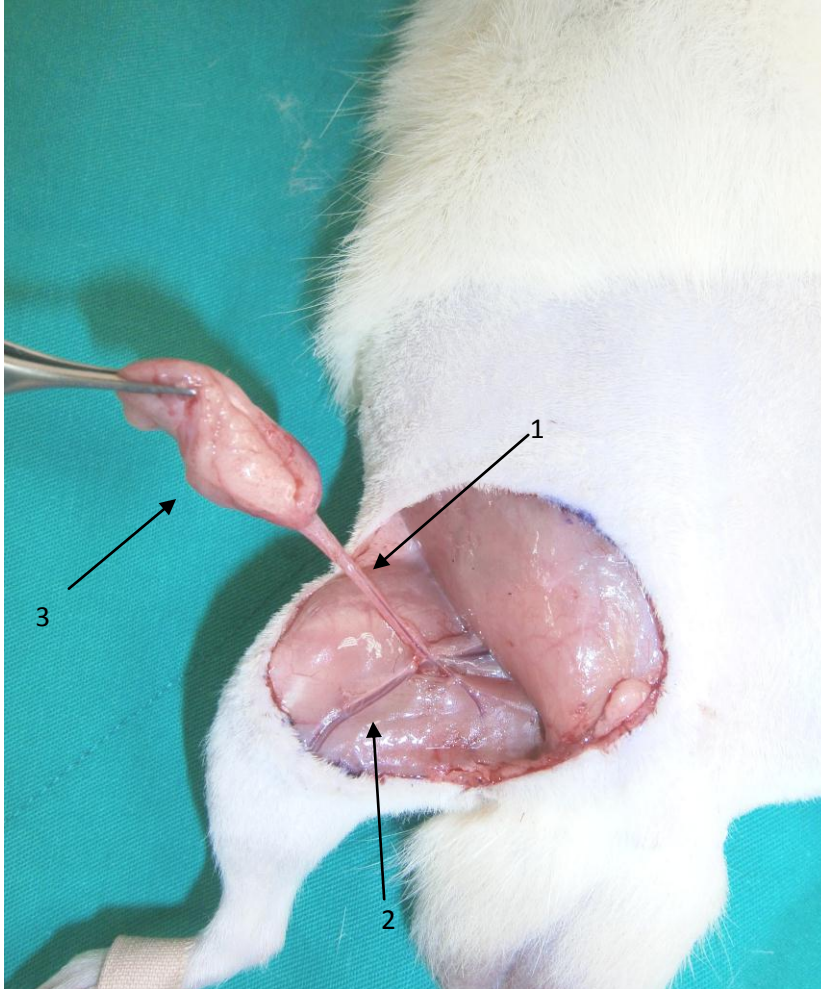
Çalışma öncesi çalışmaya alınan tüm hayvanların her iki alt ekstremitesi ayak bileği, popliteal ve kasık bölgesi olmak üzere 3 ayrı bölgeden aynı çalışmacı tarafından ölçüldü. Bu çalışmada kasık flebi, diğer adıyla inferior epigastrik arter flebi hazırlar şekilde oblik bir kesi ile cilt insizyonu yapılarak ciltaltı yağ yastıkçığı femoral arterin yüzeysel epigastrik arteri korunarak ciltaltı dokudan ve yağ dokusu üzerinden diseke edilerek serbestlendi (Resim 3.2).



Resim 3.2: Lenf nodu içeren yağ yastıkçığının serbestlenmesi

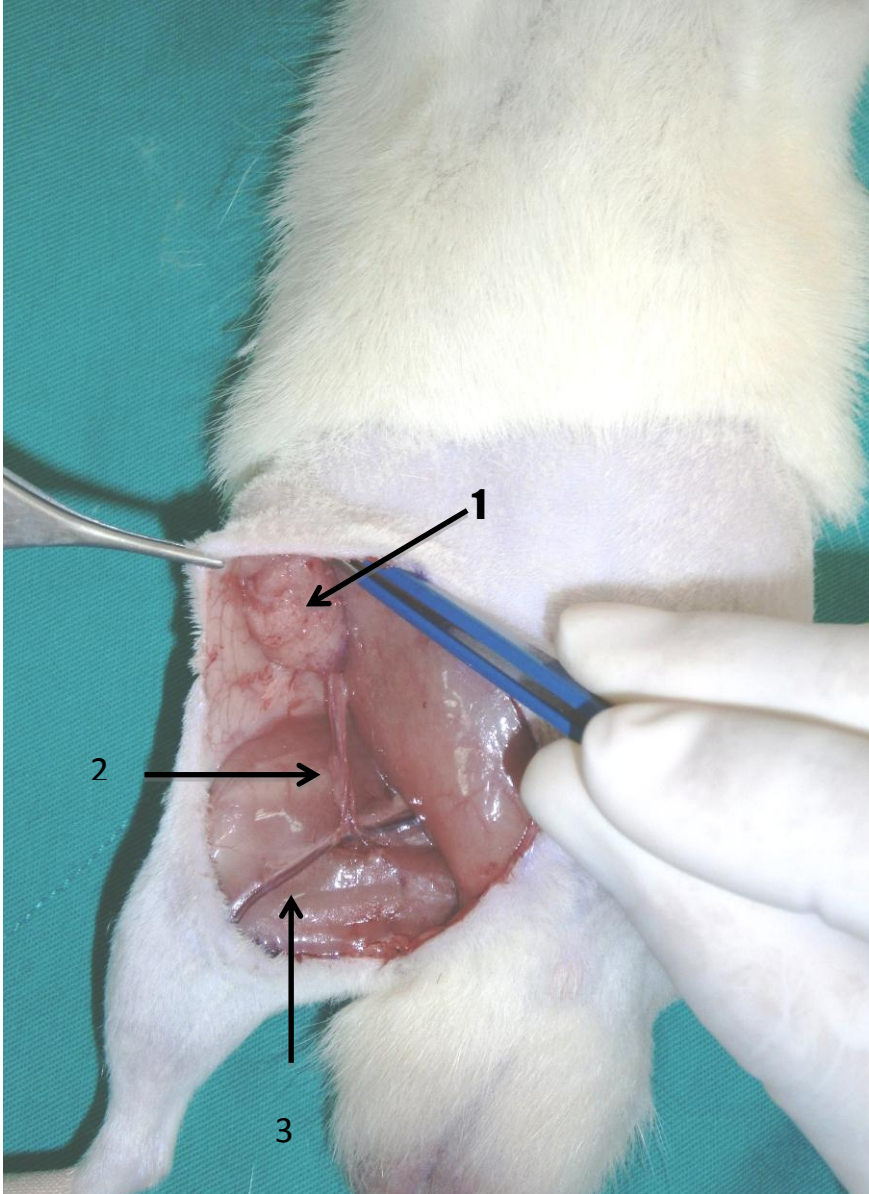


Yüzeyel epigastrik arter pedikülüyle kaldırılan bu yağ yastıkçığı içindeki lenf nodu ile birlikte vasküler bir şekilde kaldırılarak vasküler lenf nodu elde edilmiş oldu. Bu vasküler lenf nodu yüzeyel epigastrik arter bağlantısı kesilmeden femoral artere kadar diseke edilerek pedikülün maksimum uzunluğu sağlandı (Resim 3.3).



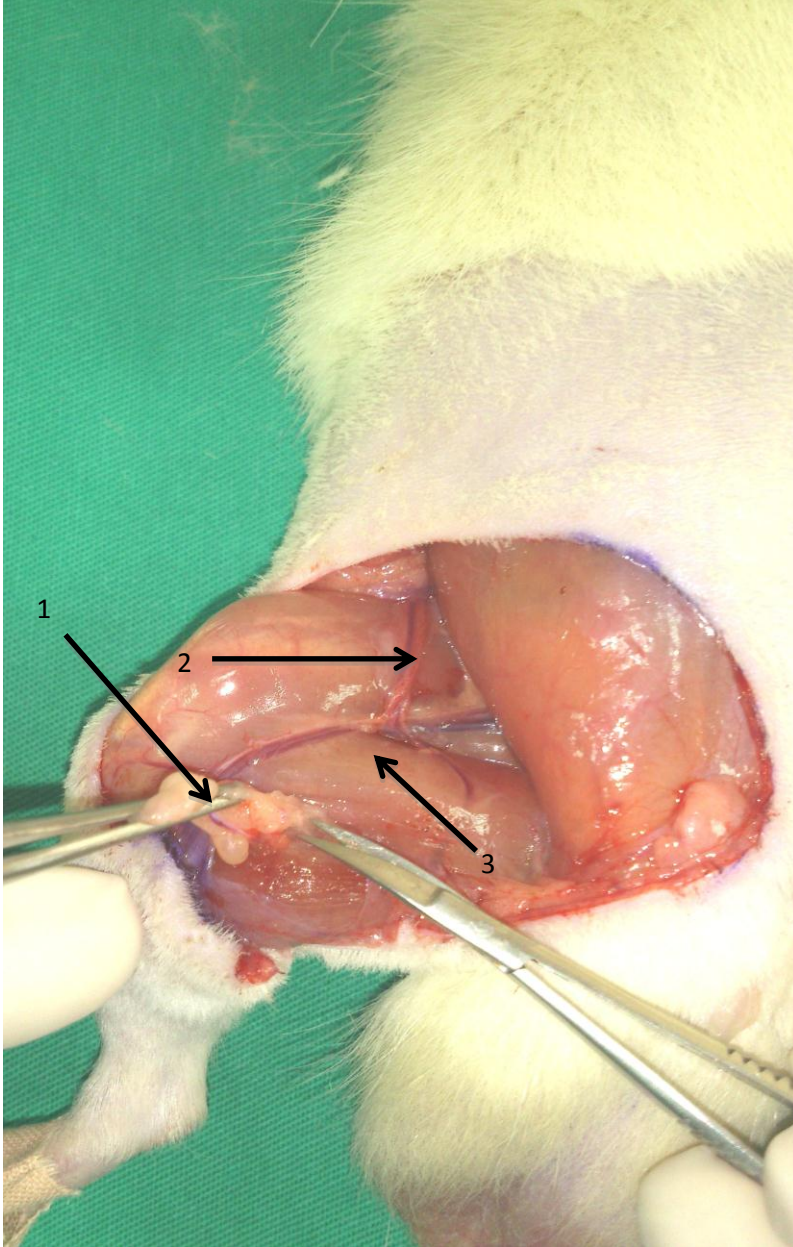
Resim 3.3: Yüzeyel epigastrik arter üzerinden vasküler lenf nodunun kaldırılması.  
1:Yüzeyel epigastrik arter-ven 2:Femoral arter-ven 3:Yağ dokusu içinde vasküler lenf nodu

Cilt insizyonu devamında karın cildi altında ve lateralde internal oblik kas üzerinde bir boşluk oluşturarak lateral hat boyunca cilt altı ile bu kas üzerinden yapılan diseksiyonla oluşturulan boşluğa pedikülün elverdiği şekilde bu vasküler lenf nodu konularak kaymaması için 3/0 prolon dikişle yerine tespit edilerek geçici olarak bu bölgeye transfer edildi (Resim 3.4).



Resim 3.4: Lateralde internal oblik kas üzerinde oluşturulan boşluğa vasküler lenf nodunun geçici olarak transferi .1: Lateralde internal oblik kas üzerine geçici olarak transfer edilen lenfoid doku 2:Yüzeysel epigastrik arter 3:Femoral arter-ven

Daha sonra M. Gracilis ile M. Gastrocnemius arasından girilerek popliteal lenf nodu bulundu ve çıkarıldı ( Resim 3.5).



Resim 3.5: Popliteal lenf nodu eksizyonu

1:Popliteal lenf nodu 2:Yüzeyel epigastrik arter 3: Femoral arter ve ven



Kasık bölgesindeki oblik ilk kesi alanı sirküler tüm bacağı çevirecek şekilde tamamlandı. Karşılıklı olarak cilt kendi üzerine ve kas üzerine arada yaklaşık 1 cm mesafe kalacak şekilde 4/0 monocryl dikiş ile dikildi.(Resim 3.6).



Resim 3.6: Sirküler olarak cilt arasında 1 cm mesafe kalacak şekilde sutureasyonu

15 sıçanın dahil olduğu bu grup Grup A olarak isimlendirildi. Hayvanlara lokal ve sistemik antibiyotik uygulandı. Grup B olarak belirlenen diğer 15 sıçanda ise Grup A dan farklı olarak inguinal bölgedeki lenf nodlarını içeren yüzeysel epigastrik arter üzerinden beslenen bu yağ dokusunun tamamı eksize edildi. Grup A da olduğu gibi popliteal lenf nodu diseksiyonu yapıldı.

Sirkumfarensiyel cilt insizyonu yapıldı ve yine A grubunda olduğu gibi distal ve proksimal cilt uçları arada yaklaşık 1 cm boşluk olacak şekilde kas üzerine dikildi.



Resim 3.7 : Sirküler olarak cilt arasında 1 cm mesafe kalacak şekilde sutureasyonu

Cerrahiden 2 gün sonra Grup A ve B tüm sıçanlarda lenfödem oluştuğu görüldü(Resim 3.8, Resim 3.9). Daha sonra Grup A 15 hayvana birinci cerrahiden 2 gün sonra ikinci bir cerrahi uygulandı. Eski dikiş hatları açıldı. İnternal oblik kas üzerine lateral bölgeye ciltaltı alana konulan içinde kasık lenf nodunun olduğu yüzeysel epigastrik arterin kanlandığı yağ yastıkçığı geçici olarak konulduğu alandan künt bir makas ve penset yardımıyla kaldırıldı. Tekrar anatomik yerine yani inguinal bölgeye konuldu. Üzerine cilt getirilerek dikildi. Bacak cildinin distali ve proksimali arasında yaklaşık 1 cm lik bir boşluk bırakılarak dikildi (Resim 3.10). Grup B olarak belirlenen diğer 15 hayvanlık gruba ilk cerrahiden sonra yeni bir işlem yapılmadı.

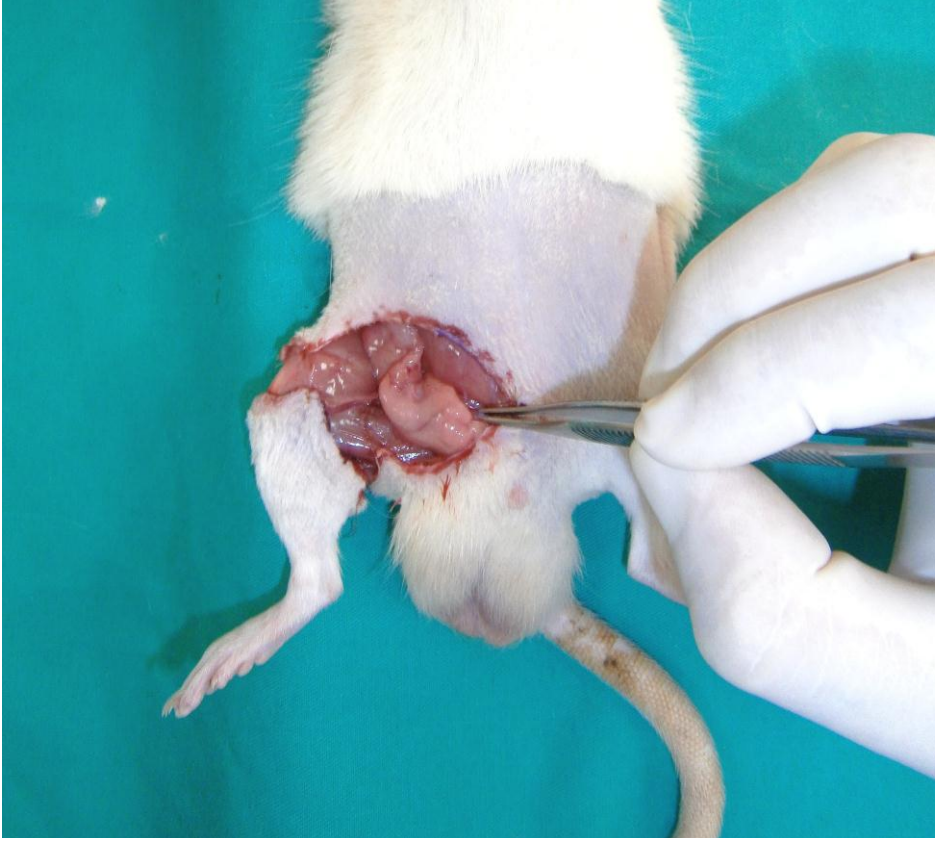


Resim 3.8 : Grup A bir sıçanda lenfödem oluştuktan sonraki görüntüsü



Resim 3.9 : Grup B bir sıçanda lenfödem oluştuktan sonraki görüntüsü





Resim 3.10: A grubu sıçanlarda yapılan ikinci cerrahi ile vaskülarize lenf nodunun inguinal alana transfer edilmesi

### **3.3.Deney Gruplarının İsimlendirilmesi**

Çalışmada 30 adet sıçan, her grupta 15 sıçan olacak şekilde 2 gruba ayrıldı. Sıçanların cerrahi uygulanmayan sağlam bacakları ise kontrol grubu olarak belirlendi.

Grup A (Vasküler Lenf Nodu Transferi Grubu): Önce yüzeysel epigastrik arter üzerinden, vasküler lenf nodunun kaldırılıp lateralde internal oblik kas üzerine geçici olarak transfer edilip , 2 gün sonra ikinci kez cerrahiye alınarak geçici transfer edilen lenf nodunun tekrar inguinal alana konularak vasküler lenf nodu transferi yapılan 15 sıçandan oluşan grup.

Grup B ( Lenfödem Grubu): İnguinal lenf nodu eksizyonu yapıp, vasküler lenf nodu transferi yapılmayan, Grup A da olduğu gibi, popliteal nod eksizyonu yapılan, cilt arasında karşılıklı 1 cm bırakılarak suture edilen 15 sıçandan oluşan grup.

### **3.4.Hayvanların Bakımı**

Sıçanlar sabit oda sıcaklığında (20°C), 12 saat aydınlık-12 saat karanlık sistemine uygun ortamda tutuldu, su ve yeme istedikleri zaman ulaşabilecekleri kafesler içine tek tek barındırıldı

### **3.5.Lenfosintigrafik Çalışma**

Bu çalışmaya her bir flep grubundan 15 er adet sıçan dahil edildi. Nükleer tıptaki çalışma şartlarına uygun olacak şekilde Grup A ve B deki tüm sıçanlar ilk cerrahiden 5 gün sonra , ayrıca yine tüm sıçanlar ilk cerrahi işlemden 20 gün sonra ikinci kez lenfosintigrafiye tabi tutuldular.

Her iki gruptaki cerrahi işlemler tariflendiği gibi yapıldıktan sonra denekler anestezi altında iken nükleer tıp sintigrafi odasında 30 G PPD enjektörü ile dermis içine her flep için 0,02 mcuri 99m Tc (teknesyum) nano kolloid enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyon sırasında radyonüklid materyalin dermis dışına çıkmamasına ve kontaminasyon olmamasına özen gösterildi. Radyonüklid materyaller normal hastalar için hazırlanan materyalle aynı özellikte ve tazelikteydi. Grup A ve B deki tüm sıçanlar sırtüstü yatar pozisyondayken görüntüleme yapıldı. Görüntüleme alanına sıçanların tüm vücudu dahil edildi. 0., 3., 30. dakikalarda statik ve dinamik görüntüler alındı.

Lenfosintigrafik inceleme için ADAC Medical Systems Vertexpus- Epic Dual head Gamma Kamera ve Pegasys Computer ( Philips® Medical Systems, Netherlands) kullanıldı (Resim 3.11).



Resim 3.11: Sıçana lenfosintigrafi çekilme işlemi

### **3.6.Eksteremite Çapları Ölçümü:**

Tüm hayvanların alt ekstremitte çapları ayak bileği, popliteal bölge ve inguinal bölgeden ölçüme uygun mezura yardımıyla cerrahi öncesi, Grup A da 0.gün, 2. gün ,10. gün, 15. gün, 20. gün ve 25. ve 30.gün ölçümleri yapıldı. Grup B için de aynı günlerde ölçüm yapıldı. Hem Grup A hem de Grup B için cerrahi yapılmayan diğer bacakları da aynı günlerde ölçüldü ( Resim 3.12).



Resim 3.12 Sıçanda ekstremite ölçümü

### **3.7.Histopatolojik Spesmen Alınması ve Boyanması:**

Tüm sıçanlarda 45 gün sonra inguinal bölgedeki cilt, yağ dokusu, lenf nodu, ciltaltı doku ve kası içerecek şekilde yaklaşık 3x3 cm boyutlarında spesmen alındı. Örnekler %10'luk tamponlu formalin solüsyonunda tespit edilip, 24 saat sonra trimlendi ve postfiksasyonları yapıldı. Doku örnekleri bir gün boyunca akarsu altında yıkandıktan sonra alkol ve ksilol serilerinden geçirilerek parafinde bloklandı. Mikrotom (Leica RM2125RT, Germany) ile 5 µm kalınlığında alınan kesitler, rutin histopatolojik muayene için Hematoksilen-Eozin (HE) ile boyandı.

Sonuçların değerlendirilmesi Nikon Eclipse E600W (Nikon, Japan) ışık mikroskobu yardımıyla yapıldı ve Nikon DS Camera Head DS-5M (Japan) ile mikroskobik fotoğrafları çekildi.

### **3.8.Çalışmanın Sonlandırılması:**

Biyopsi alma işleminin uygulanmasından sonra sıçanlar, Ketamin HCl 75 mg/kg ve Xylazin 0,5 ml/kg ile oluşturulan derin anestezi altında sakrifiye edi

## 4. BULGULAR

### 4.1. Cerrahi esnasında ve cerrahi sonrası takipte dikkati çeken bulgular:

Gruplara cerrahi uygulamalar yapılırken dikkati çeken bulgular not edildi. Grup A da 2. Cerrahiden yaklaşık 10. günden sonra lenfödem oluşturulan bacaklarda Grup B ye göre lenfödemin gözle görülür derecede azaldığı görüldü.

### 4.2 Lenfödem derecesinin ekstremitte çapları ölçülerek değerlendirilmesi:

Tüm hayvanların alt ekstremitte çapları ayak bileği, popliteal bölge ve inguinal bölgeden ölçüme uygun mezura yardımıyla cerrahi öncesi, Grup A ve B de 0.Gün, 2.gün, 10. gün, 15. gün , 30.gün ve 45. Gün ölçümleri yapıldı. ( Tablo 4.1, 4.2, 4.3)

#### Bilek Bölgesi

| Gün | Grup A (mm) + SD | B Grubu (mm) + SD | p       |
|-----|------------------|-------------------|---------|
| 0   | 22.93 ± 0,79     | 22.66 ± 1,11      | 0,457   |
| 2   | 27.88 ± 1,14     | 27.73 ± 1,62      | 0,898   |
| 10  | 27.26 ± 1,16     | 27.13 ± 1,40      | 0,779   |
| 15  | 26.13 ± 1,18     | 26.4 ± 1,35       | 0,571   |
| 30  | 24.4 ± 1,05      | 25.93 ± 1,38      | 0,002   |
| 45  | 23.86 ± 0,83     | 25.4 ± 1,12       | > 0,001 |

Tablo 4.1 Grup A ve B tüm sıçanlarda 0,2,10,15,30 ve 45. günlerde yapılan ekstremitte bilek ölçüm sonuçlarının istatistiksel olarak T Test yöntemiyle belirlenmes



### Popliteal Bölge

| Gün | A Grubu (mm) + SD | B Grubu (mm) + SD | p       |
|-----|-------------------|-------------------|---------|
| 0   | 65.66 ± 2,74      | 65.86 ± 1,55      | 0,808   |
| 2   | 78.06 ± 3,88      | 79.06 ± 0,96      | 0,341   |
| 10  | 77.73 ± 4.06      | 78.20 ± 1,01      | 0,669   |
| 15  | 74,93 ± 3,53      | 77,06 ± 0,96      | 0,032   |
| 30  | 69,8 ± 3,36       | 75,6 ± 1,12       | > 0,001 |
| 45  | 68,26 ± 4,33      | 74,13 ± 1,32      | > 0,001 |

Tablo 4.2 A ve B grubu tüm sıçanlarda 0,2,10,15,30 ve 45. Günlerde yapılan ekstremitte popliteal ölçüm sonuçlarının istatistiksel olarak T Test yöntemiyle belirlenmesi

### İnguinal Bölge

| Gün | A Grubu (mm) + SD | B Grubu(mm) + SD | p       |
|-----|-------------------|------------------|---------|
| 0   | 73,53 ± 2,29      | 74,2 ± 2,73      | 0,475   |
| 2   | 88,6 ± 2,41       | 90,0 ± 2,56      | 0,135   |
| 10  | 87,8 ± 1,93       | 88,93 ± 2,60     | 0,187   |
| 15  | 85,13 ± 1,88      | 87,4 ± 2,09      | 0,004   |
| 30  | 78,8 ± 1,78       | 85,53 ± 2,38     | > 0,001 |
| 45  | 75,86 ± 1,76      | 84,06 ± 2,49     | > 0,001 |

Tablo 4.3 A ve B grubu tüm sıçanlarda 0,2,10,15,30 ve 45. Günlerde yapılan ekstremitte inguinal bölge ölçüm sonuçlarının istatistiksel olarak T Test yöntemiyle belirlenmesi

### 4.3. Ekstremitte ölçümlerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi:

Çalışmada ekstremitte çapları ölçüm değerlendirmeleri T-Test yöntemiyle yapıldı.

Sıçanda ayak bilek ölçümü değerlendirmesinde 30. gün Grup A ortalaması 24.4 mm ( $\pm 1,05$ ) olarak bulundu. Grup B ayak bilek çevresi ölçümü ortalaması 25.93mm ( $\pm 1,38$ ) olarak bulundu. Grup A ve B arasındaki bilek çapı karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,002$ ). 45. gün Grup A ortalaması 23.86 mm ( $\pm 0,83$ ) olarak bulundu. Grup B ayak bilek çevresi ölçümü ortalaması 25.4 mm ( $\pm 1,12$ ) olarak bulundu. Grup A ve B arasındaki bilek çapı karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p> 0,001$ ).

Sıçanda popliteal bölge ölçümü değerlendirmesinde 15.g Grup A ortalaması 74,93 mm ( $\pm 3,53$ ) olarak bulundu. Grup B popliteal bölge ölçümü ortalaması 77,06mm ( $\pm 0,96$ ) olarak bulundu. Grup A ve B arasındaki popliteal bölge karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,032$ ).

30. gün Grup A ortalaması 69,8 mm ( $\pm 3,36$ ) olarak bulundu. Grup B ayak popliteal bölge ölçümü ortalaması 75,6 mm ( $\pm 1,12$ ) olarak bulundu. Grup A ve B arasındaki popliteal bölge karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p> 0,001$ ). 45. gün Grup A ortalaması 68,26 mm ( $\pm 4,33$ ) olarak bulundu. Grup B popliteal bölge ölçümü ortalaması 74,13mm ( $\pm 1,32$ ) olarak bulundu. Grup A ve B arasındaki popliteal bölge karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p> 0,001$ ).

Sıçanda inguinal bölge ölçümü değerlendirmesinde 15. gün Grup A ortalaması 85,13 ( $\pm 1,88$ ) olarak bulundu. Grup B inguinal bölge ölçümü ortalaması 87,4 mm ( $\pm 2,09$ ) olarak bulundu. Grup A ve B arasındaki inguinal bölge ölçümü karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,004$ ).

30. gün Grup A ortalaması 69,8 mm ( $\pm 3,36$ ) olarak bulundu. Grup B ayak popliteal bölge ölçümü ortalaması 75,6 mm ( $\pm 1,12$ ) olarak bulundu. Grup A ve B arasındaki inguinal bölge ölçümü karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p> 0,001$ ). 45. gün Grup A ortalaması 78,8 ( $\pm 1,78$ ) olarak bulundu. Grup B inguinal bölge ölçümü ortalaması 85,53 ( $\pm 2,38$ ) olarak bulundu. Grup A ve B arasındaki inguinal bölge ölçümü karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p> 0,001$ ).

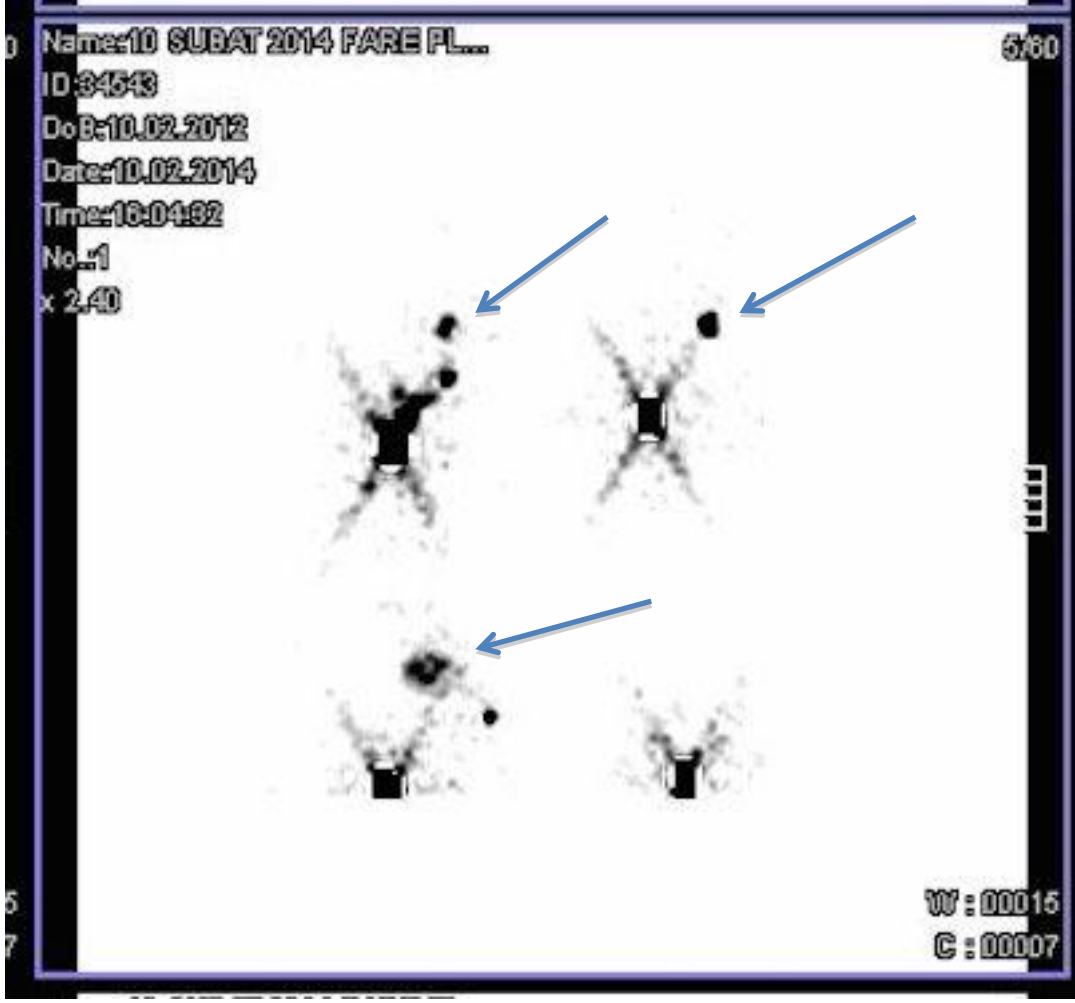
#### 4.4.Lenfosintigrafik Değerlendirme

Bu çalışmaya her bir gruptan 15 er adet sıçan dahil edildi. Nükleer tıptaki çalışma şartlarına uygun olacak şekilde Grup A ve B deki tüm sıçanlar birinci cerrahiden 5 ve 20 gün sonra lenfosintigrafiye tabi tutuldular.

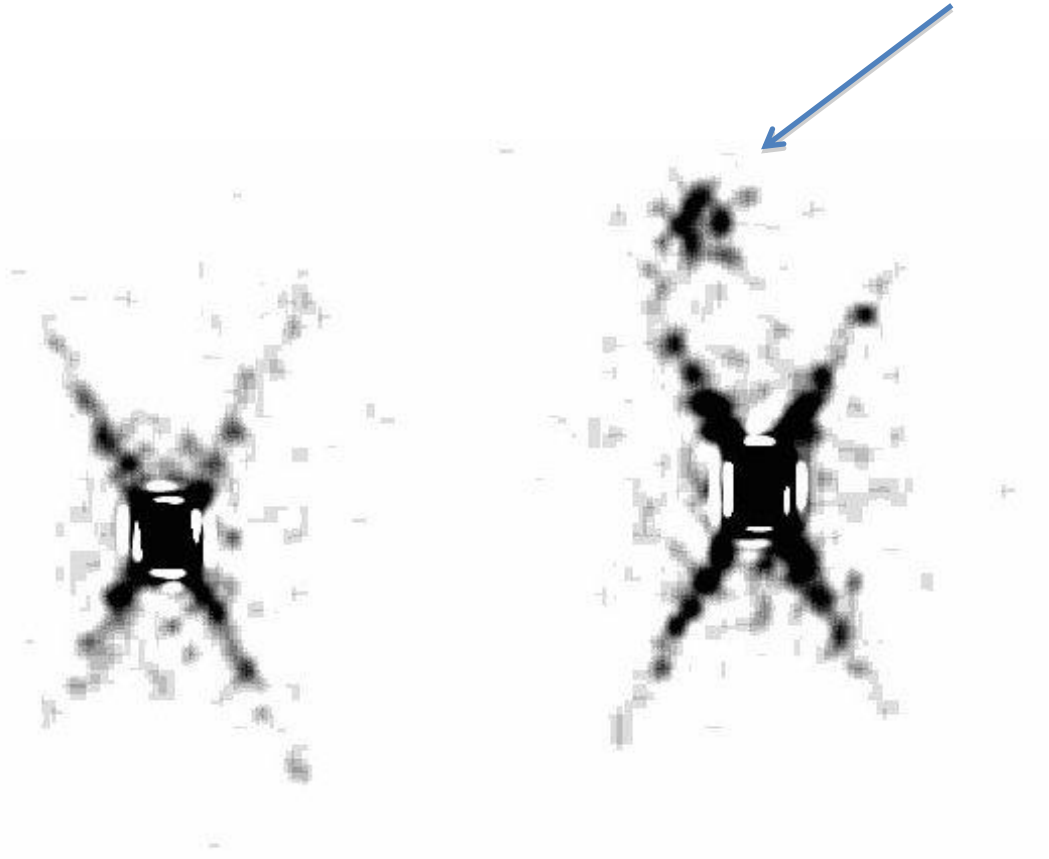
İlk cerrahi işlemden sonra Grup A ve B tüm sıçanlarda ortalama 48 saat sonra klinik olarak lenfödem olduğu görüldü. Lenfödem oluşan bu sıçanlarda 5. günde yapılan lenfosintigrafi ile ayak dorsumundan verilen nanokolloidin tüm sıçanlarda karaciğer ve sistemik dolaşıma geçmediği gözlendi.

Grup A ve B tüm sıçanlara 20. gün yapılan lenfosintigrafi sonrası Grup A 15 hayvanın 13 nde sistemik dolaşıma nanokolloidin geçtiği gözlendi. Aynı cerrahi güne sahip Grup B hayvanlara da lenfosintigrafi yapıldı. Bu 15 hayvanın ise sadece ikisinde nanokolloid in sistemik dolaşıma geçişi gözlendi.

Yapılan vasküler lenf nodu transferi sonucunda Grup A sıçanlarda vasküler bir desteği olan bu lenf nodu bölgesinin transfer edilen inguinal alanda, yeni lenfatik oluşumuna neden olarak lenf akımının sistemik dolaşıma tekrar sağlandığı görüldü.



Resim 4.1: Sıçanlarda 20. Günde çekilen lenfosintigrafi sonucunda Tc 99 işaretli verilen nanokolloidın inguinal lenf nodunda tutulumdan sonra sistemik dolaşıma geçişinin gösterilmesi. Resimde 3 ayrı sıçanda oklarla gösterilen inguinal lenf nodu geçişi sonrası karaciğere geçişi gösteriliyor.



Resim 4. 2 : Sıçanlarda 20. Günde çekilen sintigrafi sonucunda Tc 99 işaretli verilen nanokolloidin inguinal lenfnodunda tutulumdan sonra sistemik dolaşıma geçişinin gösterilmesi. Grup A da yer alan sağdaki sıçanda 10. Dakikada alınan görüntüde sistemik dolaşıma geçiş vardır. Grup B de yer alan soldaki sıçanın 30. dakikada alınan lenfosintigrafi görüntüsünde ise sistemik dolaşıma geçiş yok.

#### 4.5.Lenfosintigrafik Değerlendirmenin İstatistiksel Analizi

Lenfosintigrafik analiz istatistiksel olarak Chi-Square test ile değerlendirildi.

|               | Sıçan Sayısı | Lenfatik geçiş + | Lenfatik geçiş - | Yüzdesi      |
|---------------|--------------|------------------|------------------|--------------|
| <b>Grup A</b> | <b>15</b>    | <b>13</b>        | <b>2</b>         | <b>%86.7</b> |
| <b>Grup B</b> | <b>15</b>    | <b>2</b>         | <b>13</b>        | <b>%13.3</b> |

Tablo 4.4 Lenfosintigrafik istatistiksel analizi

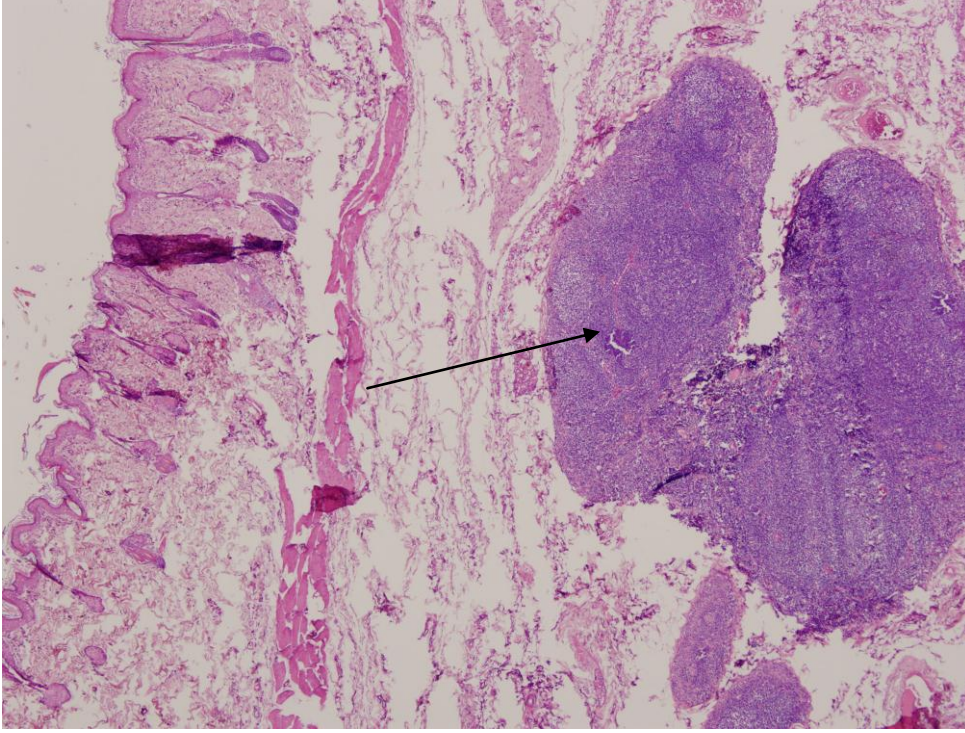
20. gün yapılan sintigrafik sonucunda Grup A sıçanlarda 15 sıçanın 13 ünde lenfatik geçiş gözlenirken, Grup B sıçanlarda 15 sıçanın 2 sinde lenfatik geçiş gözleildi. Bu da istatistiksel olarak Grup A daki sıçanların % 86.7 sinde lenfatik akımın oluşarak sistemik dolaşıma nanokolloidin geçişini gösteriyordu. Grup c sıçanların ise % 13.3 ünde sistemik dolaşıma geçiş vardı.

#### 4.6.Histopatolojik Değerlendirme

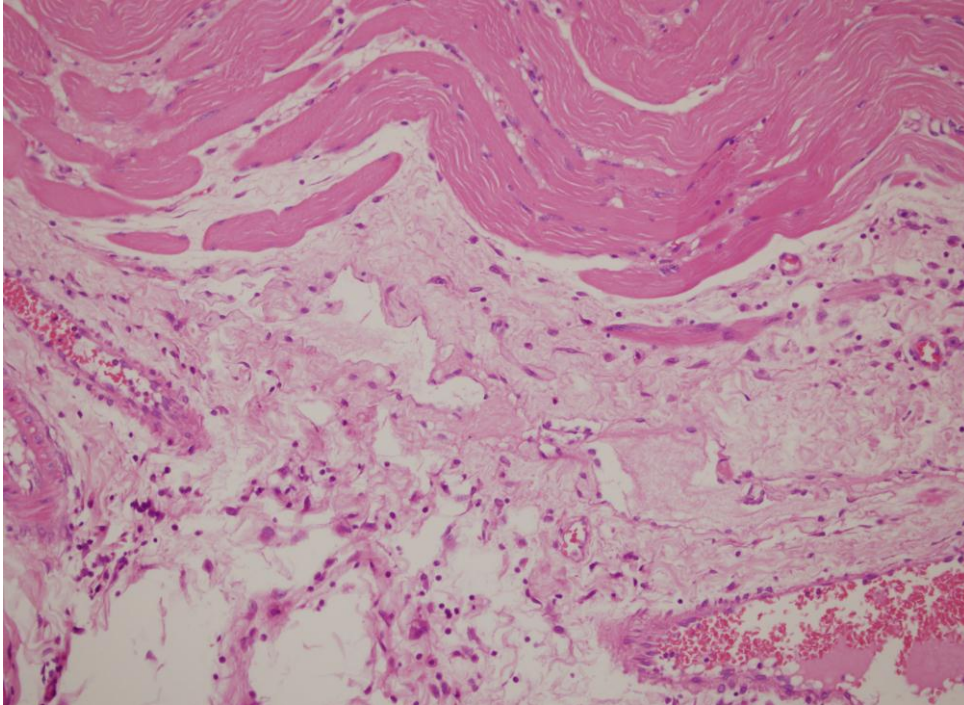
Tüm sıçanlarda 45. gün sonra inguinal bölgedeki cilt, yağ dokusu, lenf nodu, ciltaltı doku ve kası içerecek şekilde yaklaşık 3x3 cm boyutlarında spesmen alındı. Örnekler %10'luk tamponlu formalin solüsyonunda tespit edilip, 24 saat sonra trimlendi ve postfiksasyonları yapıldı. Doku örnekleri bir gün boyunca akarsu altında yıkandıktan sonra alkol ve ksilol serilerinden geçirilerek parafinde bloklandı. Mikrotom (Leica RM2125RT, Germany) ile 5 µm kalınlığında alınan kesitler, rutin histopatolojik muayene için Hematoksilen-Eozin (HE) ile boyandı.

Sonuçların değerlendirilmesi Nikon Eclipse E600W (Nikon, Japan) ışık mikroskobu yardımıyla yapıldı ve Nikon DS Camera Head DS-5M (Japan) ile mikroskopik fotoğrafları çekildi.

Kesitler önce küçük büyütmede (x40) tarandı. Sonrasında (x200) lük büyütmede inflamasyon sınırına en yakın sağlam zon atlanarak birbirini takip eden sonraki üç adet (x200) lük büyütme alanındaki lenfatik ektazi, sıvı stazı, interselüler ödem bakıldı. Kendi içinde bir derecelendirme yapılarak bu parametrelere 0 dan 3 e kadar (o hiç yok 3 en fazla olacak şekilde )artan şekilde derecelendirildi.



Resim 4.3 : 45 gün sonunda sakrifiye edilen sıçanlarda alınan spesmen içinde subdermal yağ dokusu içinde mevcut olan lenf nodu lenf nodu ok ile gösterilmiştir.



Resim 4.4 : Grup B bir sıçanın sakrifiye edildikten sonra alınan spesimde lenfatik damarlar ektazik görünümde ve çevresinde staza uğramış damarlar görünüyor.Ok ile gösterilen lenfatik damarlar.



|                   | Grup A      | Grup B     | p       |
|-------------------|-------------|------------|---------|
| Lenfatik Ektazi   | 1 ± 0,53    | 2,2 ± 0,41 | > 0,001 |
| Sıvı Stazı        | 0,86 ± 0,63 | 2,4 ± 0,73 | > 0,001 |
| İnterselüler ödem | 1,4 ± 0,73  | 2,6 ± 0,73 | 0,001   |

Şekil 4.5 : Patoloji sonuçları istatistiksel değerlendirilmesi



Resim 4.5 :A grubu vasküler lenf nodu transferi yapılan bir sıçanda sakrifiye edildikten sonra alınan spesmenin 3x100 lük büyütme H.E ile boyanan görüntüsü. Lenfatik ektazi, interselüler ödem ve vasküler staz görünümü yok.



Daha sonra istatistiksel olarak sonuçlar Mann-Whitney test ile değerlendirildi. Lenfatik ektazi açısından bakıldığında Grup A ortalaması  $1 \pm 0,53$  değerindeydi. Grup B ortalaması  $2,2 \pm 0,41$  değerindeydi. Lenfatik ektazi için p değeri  $> 0,001$  idi. Bu ise istatistiksel olarak anlamlıydı.

Sıvı stazı açısından bakıldığında Grup A ortalaması  $0,86 \pm 0,63$  değerindeydi. Grup B ortalaması  $2,4 \pm 0,73$  değerindeydi. Lenfatik ektazi için p değeri  $> 0,001$  idi. Bu ise istatistiksel olarak anlamlıydı.

İnterselüler ödem açısından bakıldığında Grup A ortalaması  $1,4 \pm 0,73$  değerindeydi. Grup B ortalaması  $2,6 \pm 0,73$  değerindeydi. Lenfatik ektazi için p değeri  $0,001$  idi. Bu ise istatistiksel olarak anlamlıydı.

Bu sonuçlar da gösterdi ki vasküler lenf nodu transferi yapılan Grup A sıçanlarda 45 gün sonunda sıvı stazı, lenfatik ektazi ve interselüler ödem istatistiki olarak anlamlı derecede azdı. Grup B, vasküler lenf nodu transferi yapılmayan lenfödem grubunda ise 45 gün sonunda sıvı stazı, lenfatik ektazi ve interselüler ödem istatistiki olarak anlamlı derecede fazlaydı.

## 5.TARTIŞMA

Son yıllarda vasküler lenf nodu transferi lenfödem cerrahisinde oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır ve yakın gelecekte lenfödem tedavisinde ilk tercih olabileceği düşünülmektedir. Bu da lenfödemle ilgili daha fazla çalışma yapma gerekliliği doğurmaktadır. Öncelikle deneysel çalışmaların artarak bu konuyla ilgili kesin kabul görmüş model olacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tarihte deneysel olarak lenfödem çalışmalarına baktığımızda ise; ilk kez 1921 yılında Halstead ve arkadaşları deneysel olarak köpekte lenfödem oluşturmak için uyluk bölgesinden cilt ve yumuşak doku eksizyonu yapmışlar, fakat lenfödem oluşturamamışlar (Halsted WS., 1921) . 1926 yılında aynı çalışmayı Reichert ve arkadaşları denediler fakat onlar da başarılı olamadılar (Reichert F., 1926 ) 1934 yılında Drinker ve arkadaşları tekrarlayan intralenfatik silika enjeksiyonu , lenf nodu diseksiyonu ve lenfatik ligasyon sonrası ilk kez deneysel olarak köpekte lenfödem oluşturmayı başardılar (Drinker C. ve ark., 1934 ). 1968 yılında Olszewski ve arkadaşları köpek uyluk bölgesinde sirkumfarensiyel cilt eksizyonu, subkutanöz doku eksizyonu, lenf nodu ve lenfatik duktus eksizyonu ile lenfödem oluşturmayı başardılar. Böylece tüm hayvanlarda lenfödem oluşan tutarlı bir model tarif etmiş oldular (Olszewski W. ve ark., 1968). Yine aynı yıl Danese ve arkadaşları aynı özellikli benzer bir çalışmaya imza attılar. (Danese C. ve ark., 1968). 1971 yılında Pflug ve arkadaşları İntralenfatik neopren enjeksiyonu sonrası köpekte bacakta lenfödem oluşturdular. ( Pflug J. ve Calnan JS., 1971). 1979 yılında Clodius ve arkadaşları poliüretan köpük kullanarak lenfödem oluşturdular (Clodius L. Ve ark., 1979)

Sıçanda ilk lenfödem modeli ise Wang ve arkadaşları tarafından 1968 yılında Olszewski ve arkadaşlarının köpekte oluşturduğu lenfödem modeline benzer şekilde sıçan arka bacakta lenfatik doku eksizyonu, popliteal lenf nodu eksizyonu, sirkumrafensiyel cilt kesisi yaparak başarılı olarak lenfödem oluşturdu. Sıçanda arka bacakta ilk lenfödem modelini tanımlamış oldular (Wang GY. ve Zhong SZ., 1985) . Kanter ve arkadaşları 1990 yılında kasık bölgesi lenf nodu diseksiyonu ve radyasyon uygulaması sonrası sıçanda farklı bir lenfödem modeli geliştirdi (Kanter MA. Ve ark., 1990).

Sıçanda mikrocerrahi gerektiren çalışmalarda en sık kullanılan deri flebi modeli kasık flebi veya diğer adıyla inferior epigastrik arter flebidir. Bu flebin yüzeyel epigastrik damarlarla beslenen aksiyal paternli bir ada flebi haline getirilmesi 1967 yılında Strauch ve Murray tarafından tanımlanmıştır (Bayramiçli M, 2005). 1979 yılında Barry F. Shesol ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada sıçanda önce popliteal lenf nodu eksizyonu yapılmış, daha sonra yüzeyel epigastrik arter üzerinden pediküllü flep hazırlar şekilde flep kaldırılmış, cilt adası desepitelize edilerek içinde lenf nodlarının olduğu yağ ve subkutan dokudan oluşan doku aynı hayvanın popliteal bölgesine transplante edilmiş, bir grup hayvanda ise hazırlanan lenf nodu içeren yağ dokusu serbest doku aktarımı olarak uygulanmış, başka bir grup sıçanda graft olarak konulmuş ve sonuçları karşılaştırılmıştır (Shesol BF ve ark., 1979)

Biz bu çalışmada Wang in tanımladığına benzer şekilde lenfödem oluşturduk. (Wang GY. ve Zhong SZ., 1985) .Biz oluşturduğumuz modelde Wang ve arkadaşlarının yaptığı gibi inguinal alandaki lenf nodlarını eksize etmedik. Shesol F Barry nin çalışmasında yaptığı gibi yüzeyel epigastrik arter üzerinden inguinal lenf nodlarını içeren cilt adasının eklenmediği sadece yağ dokusundan oluşan flep olarak kaldırdık. İnguinal alandan lenf dokularını uzaklaştırmış olduk. Daha önce tariflediğimiz şekilde ve Wang in tanımladığı gibi sirkumfarensiyel cilt insizyonu yaparak ciltten lenf akımı oluşumunu engellemiş olduk ve karşılıklı distal ve proksimal cilt alanları arası 1 cm mesafe bırakarak buna katkı sağladık. Ayrıca popliteal lenf nodunu diseke ettik. Wang tan farklı olarak sıçanların takiplerinde epitelizasyonun oluşmasını engellemek için cilt uçları arası 1 cm lik boşluğu koruduk.

Replantasyon veya serbest flep uygulamaları sonrası deneysel ve klinik gözlemlerde cerrahi sonrası 2-4 hafta arasında derialtı dokuda yüzeyel lenfatik damarlanmaların gelişerek yüzeyel lenfatik akımı meydana getirdikleri gösterilmiştir.. (Anthony JP ve ark., 1997 ; Classen DA ve Irvine L., 2005;) Bu gözlemlerdeki kritik nokta derin lenfatik sistemde bir rejenerasyon olmadığı ve derin lenfatik sistemde lenfatik akımın gösterilemediğidir. Bu nedenle bu çalışmalarda yüzeyel lenfatik akımın oluşumunu engellemek için cildin karşılıklı bir araya gelerek epitelize olmaması çok önemlidir. Wang tan farklı olarak sıçanların takiplerinde epitelizasyonun oluşmasını engellemek için epitelizasyon olan alanları cerrahi olarak takiplerde yeniden dikerek cilt uçları arası 1 cm lik boşluğu koruduk. Bu da yüzeyel lenfatik damarlanmanın gelişerek

yüzeysel lenfatik akımın oluşmaması veya mümkün olduğunca geç oluşmasına neden olarak bizce daha uzun süre lenfödem elde etmemize neden oldu.

Sıçan lenfatik sistemin insandan çok farklı oluşu nedeniyle sıçanda deneysel olarak lenfödem oluşturmak oldukça zordur. Değişik metotlarla oluşturulan lenfödemin oluşan yüzeysel lenfatikler nedeniyle kalıcı olarak devamını sağlamak oldukça güçtür. Biz çalışmamızda oluşturduğumuz lenfödem durumunun Grup A da tüm hayvanların sakrifiye edildiği zaman olan 45. Güne kadar devamını sağladık.

Vasküler lenf nodu transferi deneysel çalışmalarda genellikle serbest transfer olarak yapılmıştır. Sıçanda damar çaplarının çok küçük olması, dikkatli diseksiyon gerektirmesi, mikrocerrahi işlemleri zorlaştırmaktadır. Ayrıca yapılan mikrocerrahi işlem sonrası tamamında başarılı bir transfer işlemi gerçekleşmemektedir.

Yüzeysel epigastrik arter vasküler pedikülüyle ada flep şeklindeki lenf nodu transferi Shosol F Berry tarafından popliteal bölgeye lenfadenektomi sonrası uygulanmış, ancak inguinal bölgeye uygulanmamıştır. (Shesol BF ve ark., 1979) Biz bu çalışmamızda önce inguinal bölgedeki lenf nodu içeren yağ yastıkçığını dikkatli diseksiyonla yüzeysel epigastrik arter perforatorü ile kaldırdık. Önce o bölgeden uzaklaştırılarak başka bir alana yerleştirip lenfödem oluşmasına neden olundu. Lenfödem oluşuktan sonra yine mikrocerrahi gerekmeyen yöntemle koyulduğu bölgeden alınarak inguinal bölgeye transfer ettik. Vasküler pediküllü ada flep şeklinde transfer etmiş olduk. Böylece sıçanda mikrocerrahinin zorluklarını yaşamadan 15 sıçanda da başarılı, arteryal beslenmesi olan lenf nodu transferi yapmış olduk. Bu yöntemin ileride başka çalışmalar için bir vasküler lenf nodu transfer modeli olarak temel oluşturabileceğini düşünüyoruz.

Superfisiyal arter pediküllü ada flep ile vasküler lenf nodu transferi yapılan sıçanlarda 20. Günde yapılan lenfosintigrafi sonrası 15 sıçanın 12 sinde ayak sırtından verilen Tc-99 işaretli nanokolloidin sistemik dolaşıma geçtiğini gösterdik. Bu da istatistiksel olarak anlamlıydı. İstatistiksel olarak Chi-Square testi ile de gösterildiği şekliyle vasküler lenf nodu transferi yapılan Grup A nanokolloidin sistemik dolaşıma geçişi %86,7 oranındaydı. Vasküler lenf nodu transferi yapılmayan Grup B de ise bu oran %13,3 idi. Superfisiyal arter pediküllü ada flep ile vasküler lenf nodu transferi yapılmayan, inguinal lenf nodlarının diseksiyonu yapılan ve lenfödem oluşturulan Grup B de ise 15 sıçanın 2 sinde sistemik dolaşıma geçiş vardı.

Replantasyon veya serbest flep uygulamaları sonrası deneysel ve klinik gözlemlerde cerrahi sonrası 2-4 hafta arasında derialtı dokuda yüzeysel lenfatik damarlanmaların gelişerek yüzeysel lenfatik akımı meydana getirdikleri gösterilmiştir.(Anthony JP ve ark., 1997 ; Classen DA ve Irvine L., 2005;) Grup B de 15 sıçanın 2 sinde sistemik dolaşıma nanokolloidin geçişinin nedeni bizce yüzeysel lenfatik akımın gelişerek tüm bacağı lenfatiklerinin yerini almasıydı.

Grup A da 15 sıçanın 2 sinde sistemik dolaşıma lenfatik geçişin olmayışının nedeni ise bizce cerrahi alanda oluşan enfeksiyon ve fibrozisti. Enfeksiyonun sıçanda sistemik antibiyotik kullanımı ile kontrol altına alınabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışma sonrası gruplar histopatolojik olarak incelendiğinde lenfatik ektazi, sıvı stazı ve interselüler ödem açısından Grup A da Grup B den daha yüksek derecelendirmeye ulaşıldı. Yani, lenfödem tedavisi için vasküler lenf nodu transferi yapılan Grup A da lenfatik ektazi, sıvı stazı ve interselüler ödem daha azdı. İstatistiksel yöntem olarak da Mann-Whitney U testi ile bu sonuç gösterildi.

A ve B grubu ekstremité ölçümlerine tüm hayvanlarda 0, 2, 10, 15, 30 ve 45. günlerde yapılmıştı. Elde edilen sonuçlar T test yöntemiyle istatistiksel olarak değerlendirildi.

Vasküler lenf nodu transferi uygulanan Grup A da lenfödemde iyileşmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Grup A ile Grup B arasında ayak bilek mesafesi ölçümü istatistiksel sonuçları 30.gün ( $p=0,002$ ), 45. gün ( $p>0,001$ ), popliteal bölge 15. gün ( $p=0,032$ ), 30. gün ( $p>0,001$ ), 45. gün ( $p>0,001$ ), inguinal bölge 15. gün ( $p=0,004$ ), 30. gün ( $p>0,001$ ), 45. gün ( $p>0,001$ ) di.

Bu sonuçlara göre ayak bilek bölgesi ölçümü 30. Gün, popliteal ve kasık bölgesi ölçümlerinde ise 15. Günden itibaren Grup A ve B arasında anlamlı fark vardı. Yani vasküler lenf nodu transferi yapılan Grup A da 15. günden itibaren genel olarak bacak çapında azalma, klinik olarak lenfödemde Grup B ile kıyaslandığında düzelme vardı.

Transfer edilen vasküler lenf nodu aracılığıyla yeni lenfatiklerin oluşumu ve bunlar aracılığıyla yeniden lenf akımının gerçekleşmesi için gereken süreyi gösteren bir zaman olması açısından iyileşme süresi önemliydi.

## 6.SONUÇ ve ÖNERİLER

1- Bu deneysel çalışmada sıçan arka bacakta Wang ve arkadaşları tarafından tanımlanan modele benzer olarak lenfödem oluşturulup, yüzeysel epigastrik arter tarafından beslenen lenf nodu içeren yağ yastıkçığı kullanılarak daha önce literatürde olmayan vasküler lenf nodu transfer modeli tanımlanmıştır. Bu model sonraki çalışmalarda kullanılabilir bir transfer modeli olacaktır.

2- Bu çalışmada vasküler lenf nodu transferinin lenfödem düzelmesinde klinik ve istatistiksel olarak etkili olduğu gösterilmiştir.

Vasküler lenf nodu transferi son yıllarda giderek yaygınlaşmış ve lenfödem tedavisinde önemli bir cerrahi tedavi metodu olarak üst sıralarda yerini almaktadır. Vasküler lenf nodu transferinin lenfödem cerrahisinde başarılı bir tedavi yöntemi olduğunu gösterdiğimizi düşünmekteyiz.

## 7.KAYNAKLAR

Anderson DK, Zarem HA. The lymphatics in experimental flaps. *Plast Reconstr Surg* 1977;59:264.

Anthony JP, Foster RD, Price DC, et al. Lymphatic regeneration following microvascular limb replantation; a qualitative and quantitative animal study. *J Reconstr Microsurg.* 1997;13:327-330.

Bayramiçli M., Deneysel Mikrocerrahi; Temel Araştırma, Doku ve Organ Nakli Modelleri sayfa 651-669, 1.Baskı, ARGOS İletişim Hizmetleri Rek. Ve Tic. A.Ş., İstanbul, 2005.

Blalock A, Robinson C, Cunningham R, Gray ME. Experimental studies on lymphatic blockage. *Arch Surg* 1937;34:1049–1071.

Becker C, Vasile JV, Levine JL, et al. Microlymphatic surgery for the treatment of iatrogenic lymphedema. *Clin Plast Surg.* 2012;39:385–398.

Becker C, Assouad J, Riquet M, et al. Postmastectomy lymphedema: longterm results following microsurgical lymph node transplantation. *Ann Surg.* 2006;243:313–315.

Casley-Smith JR, Clodius L, Foldi M. Experimental blood vascular and lymphatic occlusion in the rabbit ear and the effect of benzopyrones. Fine structural aspects of the influence of lymphatic blockage on cold injury of the brain and skin, and the effects of benzopyrones. *Arzneimittel-Forschung* 1977;27:379–382.

Chen HC, Pribaz JJ, O'Brien BM, Knight KR, Morrison WA. Creation of distal canine limb lymphedema. *Plast Reconstr Surg* 1989;83:1022–1026.

Cheng MH, Huang JJ, Nguyen DH, et al. A novel approach to the treatment of lower extremity lymphedema by transferring a vascularized submental lymph node flap to the ankle. *Gynecol Oncol.* 2012;126:93–98.

Cheville AL, Logan V, Barclay S et al. (2003). Lymphedema management. *Seminal Radiat Oncology* 13(3): 290-301.

Chung J, Bachelder RE, Lipscomb EA, Shaw LM, Mercurio AM. Integrin (α6β4) regulation of eIF-4E activity and VEGF translation: A survival mechanism for carcinoma cells. *J Cell Biol* 2002;158:165–174.

Classen DA, Irvine L. Free muscle flap transfer as a lymphatic bridge for upper extremity lymphedema. *J Reconstr Microsurg* 2005 ;21(2):93-9.

Clodius L, Altorfer J. Experimental chronic lymphostasis of extremities. *Folia Angiol* 1977;25:137.

Clodius L. Discussion of: Lymphatic drainage in patients after replantation of extremities, by Smith AR, et al. *Plast Reconstr Surg* 1987 ;79:169.

Clodius L. Lymphedema. Ed: McCarthy JG. *Plastic Surgery*. Volume VI, pp 4093-4121, W.B. Saunders Company, Philadelphia, USA, 1990.

Clodius L. The experimental basis for the surgical treatment of lymphedema. In: Clodius L, ed. *Lymphoedema*. Stuttgart: Thieme Verlag; 1977:43.

Danese C, Georgalas-Bertakis M, Morales L. A model of chronic postsurgical lymphedema in dogs' limbs. *Surgery* 1968;64:814–820.

Dancey A, Nassimizadeh A, Nassimizadeh M, et al. A chimeric vascularized groin lymph node flap and DIEP flap for the management of lymphedema secondary to breast cancer. *Aesthet J Surg*. 2013;66:735–737.

Das SK, Franklin JD, O'Brien BM, Morrison WA. A practical model of secondary lymphedema in dogs. *Plast Reconstr Surg* 1981;68:422–428.

Dere F (1998). *Anatomi, Okullar Pazarı, Adana*..35-37.

Drinker C, Field M, Homans J. The experimental production of edema and elephantiasis as a result of lymphatic obstruction. *Am J Physiol* 1934;108:509–520.

Erbahçeci F,Algün C(1992). *Mastektomi Fizyoterapisi*. Hacettepe Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu Yayınları, No.11, Volkan Matbaacılık, Ankara.

Gale NW, Thurston G, Hackett SF, Renard R, Wang Q, McClain J, Martin C, Witte C, Witte MH, Jackson D, Suri C, Campochiaro PA, Wiegand SJ, Yancopoulos

Ganon FW (2002). *Medical Physiology*. New York, Lange Medical Books: 571

GD. Angiopoietin-2 is required for postnatal angiogenesis and lymphatic patterning, and only the latter role is rescued by Angiopoietin-1. *Dev Cell* 2002;3:411–423.

Gharb BB, Rampazzo A, Spanio di Spilimbergo S, et al. Vascularized lymph node transfer based on the hilar perforators improves the outcome in upper limb lymphedema. *Ann Plast Surg*. 2011;67:589–593.

Goffini P, Bobbio P. Der lymphkreislauf der oberen Extremität nac Radikaloperation des Mammacarcinoms und seine Beziehungen zum Sekundärödem am Arm. *Chirurg* 1964;35:145.



Granda C (1994) Nursing management of patients with lymphedema associated with breast cancer therapy. *Cancer Nursing* 17(3): 229-235.

Gray H. Studies of the regeneration of lymphatic vessels. *J Anat* 1939;74:309.

Guyton AC, Hall JE (2001). *Tıbbi Fizyoloji*, Nobel Kitabevi, Ankara: 171-173.

Halsted WS. The swelling of the arm after operation for cancer of the breast, elephantiasis chirurgica, its causes and prevention. *Bull J Hopk Hosp* 1921;32:309.

Han L, Chang T, Hwang W. Experimental model of chronic limb lymphedema and determination of lymphatic and venous pressures in normal and lymphedematous limbs. *Ann Plastic Surg* 1985;15:303–312.

Henze E, Schelbert HR, Collins JD, Najafi A, Bario JR, Bennett LR. Lymphoscintigraphy with Tc99m labeled Dextran. *J Nucl Med* 1982; 23: 923-9.

Huang GK, Hsin YP. An experimental model for lymphedema in rabbit ear. *Microsurgery* 1983;4:236–242.

Jeltsch M, Kaipainen A, Joukov V, Meng X, Lakso M, Rauvala H, Swartz M, Fukumura D, Jain RK, Alitalo K. Hyperplasia of lymphatic vessels in VEGF-C transgenic mice. *Science* 1997;276:1423–1425.

Kanter MA, Slavin SA, Kaplan W. An experimental model for chronic lymphedema. *Plast Reconstr Surg* 1990;85:573–580.

Karkkainen MJ, Ferrell RE, Lawrence EC, Kimak MA, Levinson KL, McTigue MA, Alitalo K, Finegold DN. Missense mutations interfere with VEGFR-3 signalling in primary lymphoedema. *Nat Genet* 2000;25:153–159.

Karkkainen MJ, Jussila L, Ferrell RE, Finegold DN, Alitalo K. Molecular regulation of lymphangiogenesis and targets for tissue edema. *Trends Mol Med* 2001;7:18–22.

Karkkainen MJ, Petrova TV. Vascular endothelial growth factor receptors in the regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Oncogene* 2000;19:5598–5605.

Khazanchi RK, Rakshit K, Bal CS, et al. Evaluation of lymphatic drainage and freeflaps by lymphoscintigraphy: a preliminary study. *Br J Plast Surg* 1996;49:123-127.

Lee-Donaldson L, Witte MH, Bernas M, Witte CL, Way D, Stea B. Refinement of a rodent model of peripheral lymphedema. *Lymphology* 1999;32:111–117.

Lee YM, Mak SS, Tse SM et al. (2001) Lymphoedema care of breast cancer patients in a breast care clinic: a survey of knowledge and health practice. *Supportive Care in Cancer* 9: 634-641.

Lin CH, Ali R, Chen SC, et al. Vascularized groin lymph node transfer using the wrist as a recipient site for management of postmastectomy upper extremity lymphedema. *Plast Reconstr Surg.* 2009;123:1265–1275.

Makinen T, Jussila L, Veikkola T, Karpanen T, Kettunen MI, Pulkkanen KJ, Kauppinen R, Jackson DG, Kubo H, Nishikawa S, Yla-Herttuala S, Alitalo K. Inhibition of lymphangiogenesis with resulting lymphedema in transgenic mice expressing soluble VEGF receptor-3. *Nat Med* 2001;7:199–205.

Malek R. Lympho-venous anastomoses. In: Buchner F, Letterer E, Roulet S, eds. *Handbuch der Allgemein Pathologie.* Berlin: Springer; 1972

Mathes SJ, Levine J. Muscle flaps and their blood supply. Ed: Thorne CH, Beasley RW, Aston SJ, Bartlett SP, Gurtner GC, Spear SL. *Grabb & Smith's Plastic Surgery.* 6th Edition, pp. 42-52, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2007.

Medgyesi S. A successful operation for lymphoedema using a myocutaneous flap as a "wick". *Br J Plast Surg* 1983;36:64-66.

Moore KL (1996). *Clinically Oriented Anatomy,* Williams&Wilkins, Baltimore:

Mortimer PS (1998). The pathophysiology of lymphedema. *Cancer,* 83: 2798-2802.

Naldoken S, Ercan MT, Bekdik CF. Iliopelvic lymphoscintigraphy with 99m Tc-dextran in malignant lymphoma. *Eur J Nucl Med* 1990: 16: 143-7.

National Cancer Institute. Lymphedema.  
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/lymphedema/HealthProfessional.html>. (Retrieved November 10 2004).

Nerlich AG, Schleicher E. Identification of lymph and blood capillaries by immunohistochemical staining for various basement membrane components. *Histochemistry* 1991;96:449-453.

National Lymphedema Network. Prevention. [www.lymphnet.org/prevention.html](http://www.lymphnet.org/prevention.html)

Oh SJ, Jeltsch MM, Birkenhager R, McCarthy JE, Weich HA, Christ B, Alitalo K, Wilting J. VEGF : Specific induction of angiogenesis and lymphangiogenesis in the differentiated avian chorioallantoic membrane. *Dev Biol* 1997;188:96–109.

Olszewski W, Machowski Z, Sokolowski J, Nielubowicz J. Experimental lymphedema in dogs. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1968;9:178–183.

Pan WR, Suami H, Taylor GI. Lymphatic drainage of the superficial tissues of the head and neck: Anatomical study and clinical implications. *Plast Reconstr Surg* 2008;121(5):1614-24.

Pain SJ, Purushotham AD (2000). Lymphoedema following surgery for breast cancer. *British Journal of Surgery* 87: 1128-1141.

Pflug J, Calnan JS. The experimental production of chronic lymphedema. *Br J Plast Surg* 1971;24:1-9.

Ramos SM, O'Donnell LS, Knight G (1999). Edema volume, not timing, is the key to success in lymphedema treatment. *American Journal of Surgery* 178: 311-315.

Reichert F. The regeneration of the lymphatics. *Arch Surg* 1926;13:871.

Ridner SH (2002). Breast cancer lymphedema: pathophysiology and risk reduction guidelines. *Oncology Nursing Forum* 29(9): 1515-1520.

Rockson S. Primary Lymphedema. In: Ernst C, Stanley J, eds. *Current Therapy in Vascular Surgery*. Fourth ed. Philadelphia: Mosby: 2000:915-918.

Rockson SG. Lymphedema after surgery for cancer: The role of patient support groups in patient therapy. *Dis Manag Health Outcomes* 2002;10:345-347.

Rockson SG. Lymphedema. *Am J Med* 2001;110: 288-295.

Saaristo AM, Niemi TS, Viitanen TP, et al. Microvascular breast reconstruction and lymph node transfer for postmastectomy lymphedema patients. *Ann Surg*. 2012;255:468-473.

Salgado CJ, Mardini S, Spanio S, Tang WR, Sassu P, Chen HC. Radical reduction of lymphedema with preservation of perforators. *Ann Plast Surg* 2007;59:173-179.

Segerstrom K, Bjerle P, Graffman S, Nystrom A. Factors that influence the incidence of brachial edema after treatment of breast cancer. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*-1992;26:223-227.

Shesol BF, Nakashima R, Alavi A, et al. Successful lymph node transplantation in rats, with restoration of lymphatic function. *Plast Reconstr Surg*.1979;63:817-823.

Slavin SA, Upton J, Kaplan WD, et al. An investigation of lymphatic function following free tissue transfer. *Plast Reconstr Surg* 1997;99:730-741.

Slavin SA, Van den Abbeele AD, Losken A, Swartz MA, Jain RK. Return of lymphatic function after flap transfer for acute lymphedema. *Ann Surg* 1999;229:

Slavin SA, Vanden Abbeele AD, Losken A, et al. Return of lymphatic function after free flap transfer for acute lymphedema. *Ann Surg* 1999;229:421-427.

Smith AR, van Alphen WA, van der Pompe WB. Lymphatic drainage in patients after replantation of extremities. *Plast Reconstr Surg* 1987;79:163-170

Snell RS (1997). *Tıp Fakültesi Öğrencileri İçin Klinik Anatomi*, (Çev.Ed. Yıldırım M), İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, s. 19-20

Uren RF. Lymphatic drainage of the skin. *Annals of Surgical Oncology* 2004;11:179.

Waller A, Caroline NL (Eds) (1996). *Handbook of Palliative Care in Cancer*. 1.Baskı, Butterworth-Heinemann: 91-96.

Wang GY, Zhong SZ. A model of experimental lymphedema in rats' limbs. *Microsurgery* 1985;6:204–210.

Withey S, Pracy P, Wood S, et al. The use of a lymphatic bridge in the management of head and neck lymphoedema. *Br J Plast Surg* 2001;54:716-719.

Wong JH, Cagle LA, Morton D. Lymphatic drainage of skin to a sentinel lymphnode in a feline model. *Ann Surg*. 1991 Nov;214(5):637-641.

Yıldırım M (1999). *İnsan Anatomisi*. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul: 148-149.

**T.C.**  
**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**PLASTİK, REKONSTRÜKTİF ve ESTETİK**  
**CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**SIÇAN ARKA BACAĞI LENFÖDEM MODELİNDE  
VASKÜLARİZE LENF NODU TRANSFER MODELİ  
TANIMLAMA VE VASKÜLER LENF NODU TRANSFERİNİN  
TEDAVİ ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI  
(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

**Dr. İlhami Oğuzhan AYDOĞDU**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof.Dr. Ahmet DEMİR**

**SAMSUN**  
**TEMMUZ-2014**

