

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

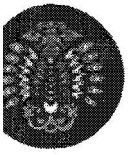
**MASTEKTOMİ SONRASI LENFÖDEM
GELİŞEN ÖN KOLDA KEMİK KAYBININ
İNCELENMESİ**

Dr. Büşra KILIÇ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Hülya UZKESER

ERZURUM-2022



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ DEĞERLENDİRME SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Büşra KILIÇ	Sınav tarihi: 02/ 11 / 2022
Anabilim Dalı : Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	
Tez Danışmanı : Doç.Dr Hülya UZKESER	
Tezin Konusu : Mastektomi sonrası lenfödem gelişen ön kolda kemik kaybının incelenmesi	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR
Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçen tezin, jüri üyelerince “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak; ☒ Kabulüne
1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY’nin 19. Maddesinin 5. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)
2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY’nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişkisinin kesilmesine)
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

IV. JÜRİ ÜYELERİ				
	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Akın ERDAL	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Meltem ALKAN MELİKOĞLU	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Hülya UZKESER	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	Atatürk Üniversitesi	

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 24.05.2021 tarih ve 2100133155 sayılı yazısı ile “Mastektomi sonrası lenfödem gelişen ön kolda kemik kaybının incelenmesi” konulu tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Büşra KILIÇ tarafından çalışılması uygun görölmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi Etik Kurulu Başkanlığı'nca görüşölmüş, 24.06.2021 tarih ve 05 sayılı oturumun 63 no'lu kararı ile etik kurallara uygun görölmüştür. Çalışma, Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nca 17.06.2021 tarih ve 6 sayılı oturumun 43 no'lu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje komisyonu tarafından 9745 proje ID ile desteklenmektedir.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
TEŞEKKÜR	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Lenfödem.....	4
2.1.1. Lenfatik Sistem Anatomisi	4
2.1.2. Lenfödem Etyoloji ve Epidemiyolojisi.....	5
2.1.3. Lenfödem Patofizyolojisi.....	6
2.1.4. Lenfödem Gelişiminde Risk Faktörleri	6
2.1.5. Lenfödem İnsidansı	7
2.1.6. Lenfödemin Sınıflandırılması	8
2.1.7. Lenfödemin Evrelemesi.....	9
2.1.8. Lenfödemin Tanısı.....	10
2.1.9. Lenfödemin Tedavisi	11
2.2. Osteoporoz.....	15
2.2.1. Osteoporoz Tanımı	15
2.2.2. Osteoporoz Epidemiyolojisi	15
2.2.3. Osteoporoz Risk Faktörleri.....	15
2.2.4. Osteoporoz Patofizyolojisi.....	16

2.2.5. Osteoporoz Sınıflandırması	16
2.2.6. Osteoporoz Klinik Bulguları.....	17
2.2.7. Osteoporoz Tanı Yöntemleri	18
2.2.8. KMY ölçümü	19
2.2.9 Kemik Döngüsü Belirteçleri	20
2.2.10. Osteoporoz Tedavisi	23
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	26
3.1. Hasta Seçimi.....	26
3.2. Çalışma Protokolü	27
3.2.1. Lenfödemın Değerlendirilmesi	27
3.2.2. Biyokimyasal Analiz Yöntemi	28
3.2.3. Kemik Mineral Yoğunluğunun Ölçülmesi	29
3.4. İstatistiksel Analiz	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	63
7. KAYNAKLAR	64
EKLER.....	72

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Lenfödemde Risk Faktörleri	7
Tablo 2. Osteoporoz için Risk Faktörleri(55).....	15
Tablo 3. Kemik mineral yoğunluğu ölçüm endikasyonları (62)	18
Tablo 4. KMY'ye Göre OP Tanımı (WHO)(61).....	19
Tablo 5. Kemik Döngüsü Belirteçleri(68).....	21
Tablo 6. Grupların demografik özellikleri.....	30
Tablo 7. Grupların meme kanseri hastalık özellikleri	34
Tablo 8. Grup 1'in lenfödem özellikleri.....	35
Tablo 9. Grupların DEXA değerlerinin karşılaştırılması	36
Tablo 10. Grupların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	37
Tablo 11. Gruplarda meme kanserinden etkilenen ön kol ile etkilenmeyen ön kol KMY, t ve skorları grup içi karşılaştırılması	38
Tablo 12. Grupların etkilenen ön kol DEXA skorlarının karşılaştırılması	38
Tablo 13. Grup 1'de meme kanserinden etkilenen ön kol DEXA skorları ile yaş, BMI, menepoz başlangıç yaşı, lenfödem süresi, tedavisiz geçen lenfödem süresi ve lenfödem evresi arasındaki korelasyon analizi	39
Tablo 14. Gruplarda ayrı ayrı ve tamamında meme kanserinden etkilenen ön kol DEXA skorları ile kanser süresi ve ameliyat zamanı arasındaki korelasyon analizi.....	40
Tablo 15. Gruplarda ayrı ayrı ve tamamında tamoksifen kullanım durumu ile meme kanserinden etkilenen ön kol DEXA skorlarının karşılaştırılması.....	43
Tablo 16. Gruplarda ayrı ayrı ve tamamında aromataz inhibitörü kullanım durumu ile meme kanserinden etkilenen ön kol DEXA skorlarının karşılaştırılması	44
Tablo 17. Grup 1'de Osteokalsin, PINP ve β -CTX ile lenfödem süresi, tedavisiz geçen lenfödem süresi ve lenfödem evresi arasındaki korelasyon analizi	45
Tablo 18. Gruplarda ayrı ayrı ve tamamında Osteokalsin, PINP ve β -CTX ile yaş, BMI, menepoz başlangıç yaşı, kanser süresi ve ameliyat zamanı arasındaki korelasyon analizi	45
Tablo 19. Gruplarda ayrı ayrı ve tamamında tamoksifen kullanım durumu ile Osteokalsin, PINP ve β -CTX değerleri karşılaştırılması	47

Tablo 20. Gruplarda ayrı ayrı ve tamamında aromataz inhibitörü kullanım durumu ile Osteokalsin, PINP ve β -CTX değerleri karşılaştırılması	48
Tablo 21. Gruplarda ayrı ayrı ve tamamında Osteokalsin, PINP ve β -CTX ile 25-OH Vitamin D, Ca, Mg, P, PTH ve ALP değerleri arasındaki korelasyon analizi	49



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Memenin lenfatikleri	5
Şekil 2. Grup 1'in yaş histogram grafiği.....	32
Şekil 3. Grup 2'nin yaş histogram grafiği.....	32
Şekil 4. Grup 1'in BMI histogram grafiği	33
Şekil 5. Grup 2'nin BMI histogram grafiği	33
Şekil 6. Grup 1'de etkilenen ön kol t skoru ile yaş nokta saçılım grafiği.....	40
Şekil 7. Grup 1'de etkilenen ön kol t skoru ile kanser süresi nokta saçılım grafiği ..	42
Şekil 8. Grup 1'de etkilenen ön kol t skoru ile ameliyat zamanı nokta saçılım grafiği.....	42
Şekil 9. Grup 1'de PINP ile Ca-Mg nokta saçılım grafiği.....	52
Şekil 10. Grup 1'de β -CTX ile Ca-Mg nokta saçılım grafiği	52
Şekil 11. Grup 2'de PINP ile Mg nokta saçılım grafiği.....	53
Şekil 12. Tüm gruplarda PINP ile Mg nokta saçılım grafiği	53

KISALTMALAR DİZİNİ

AF	: Atrial fibrilasyon
ALP	: Alkalen Fosfataz
BMI	: Bady Mass Index
BSAP	: Kemik spesifik Alkalen Fosfataz
BTM	: Kemik Döngüsü Belirteçleri
Ca	: Kalsiyum
DPA	: Dual Photon Absorbtometry
D-PYR	: Deoksipiridinolin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DVT	: Derin Ven Trombozu
DXA	: Dual-Energy X-Ray Absorptiometry
ESWT	: Extracorporeal Shock Wave Therapy
FDA	: Food and Drug Administration
FOXC2	: Forkhead Box C2
FRAX	: Fraktüre Risk Assessing
Gfr	: Glomeruler Filtration Rate
IGF-1	: İnsulin-like Growth Factor 1
IOF	: Uluslararası Osteoporoz Vakfı
IV	: Intravenöz
KDT	: Komplet Dekonjestif Tedavi
KMY	: Kemik Mineral Yoğunluğu
KT	: Kemoterapi
Mg	: Magnezyum

MKF	: Metakarpofalengeal
MLD	: Manuel Lenf Drenajı
NOF	: National Osteoporosis Foundation
NTX	: Tip I kollajen N-telopeptid çapraz bağları
OC	: Osteokalsin
OP	: Osteoporoz
P	: Fosfor
PICP	: Serum prokollajen tip 1 karboksil terminal propeptid
PICP	: Tip I kollajen karboksi-terminal propeptidi
PINP	: Prokollajen tip I N-terminal Peptidi
PINP	: Serum prokollajen tip 1 amino terminal propeptid
PTH	: Parathormon
PYD	: Piridinolin
QCT	: Quantitative Computerised Tomography
RANKL	: Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Liganda
RT	: Radyoterapi
SD	: Standart Deviasyon
SERM	: Selective Estrogen Receptor Modulator
SEXA	: Single Energy X-Ray Absorbtiometry
SPA	: Single Photon Absorbtiometry
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TRAP	: Tartarata dirençli asid fosfataz
VEGFR-3	: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-3

WHO : World Health Organization

β -CTX : Tip I kollajenin β çapraz bağlı C-telopeptidi



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, eğitimime katkıda bulunan başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Akın ERDAL olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Meltem ALKAN MELİKOĞLU, Doç. Dr. Ayhan KUL, Doç. Dr. Fatih BAYGUTALP, Dr. Öğr. Üyesi Bilgehan ÖZTOP ve tez çalışmamın her aşamasında ilgi ve desteğini esirgemeyen, hep yanımda olan sorumlu tez hocam Prof. Dr. Hülya UZKESER'e;

Rotasyonlarım sırasında eğitimime katkıda bulunan diğer bölümlerdeki hocalarıma;

Asistanlığım boyunca çok şey öğrendiğim, minnetle anacağım kıdemlilerim ve birlikte çalışmaktan ve tanışmış olmaktan mutluluk duyduğum diğer tüm asistan arkadaşlarıma;

Birlikte uyum içerisinde çalıştığımız tüm fizyoterapist, fizik tedavi teknikeri, hemşire, sekreter ve personele;

Son olarak; bugünlere gelmemde büyük emekleri olan başta annem, babam, Fatma annem, kardeşlerim olmak üzere tüm aileme, uzmanlık eğitimim boyunca destekleriyle ve gösterdikleri sabırla her zaman yanımda olan varlıklarına minnet duyduğum kıymetli eşim Mevlüt ve kızlarım Zümra ile Azra'ya teşekkür eder, sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Büşra KILIÇ

ERZURUM-2022

ÖZET

Mastektomi Sonrası Lenfödem Gelişen Ön Kolda Kemik Kaybının İncelenmesi

Amaç: Meme kanserine bağlı mastektomi sonrası lenfödem gelişen hastalarda etkilenen kolda lokal kemik kaybının incelemeyi ve kemik döngüsü belirteçlerinin de düzeyleri değerlendirilerek lenfödemin diğer osteoporoz sebeplerinden bağımsız olarak kemik metabolizması üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçlıyoruz.

Yöntem: Meme kanseri cerrahisi sonrası tek taraflı lenfödemi olan 44 hasta (grup 1) ve lenfödem olmayan 42 hasta (grup 2) değerlendirildi. KMY ölçümü lomber omurgada, femur boynunda ve her iki taraf distal ön kolda çift enerjili x-ışını absorpsiyometrisi (DXA) ile yapıldı. Tıbbi Biyokimya bölümünce serum prokollajen tip I N-terminal peptidi(PINP), osteokalsin(OC), Tip I kollojenin β bağlı C-telopeptidi (β -CTX) düzeylerine bakıldı. Hastane kayıtlarından diğer rutin kan tetkikleri kaydedildi.

Bulgular: Grup 1 de lenfödemli taraf T ve Z skorları etkilenmeyen taraftan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüken($p<0,05$), KMY skorları arasında fark yoktu($p>0,05$). Her iki grup arasında etkilenen kol KMY, T ve Z skorları açısından anlamlı fark yoktu($p=0,823$, $p=0,178$, $p=0,102$). Femur boynu skorları açısından da gruplar arasında anlamlı fark yoktu($p>0,05$). Etkilenen ön kol t skoru ile yaş, kanser süresi ve ameliyat zamanı arasında negatif yönlü zayıf-orta korelasyon saptandı. Grup 1'in Osteokalsin, PINP ve CTX değerleri grup 2 ye göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$). İki grup arasında karşılaştırılan diğer kan tetikleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı($p<0,05$).

Sonuç: Gruplar arasında osteoporoz oluşumundan sorumlu olabilecek sistemik faktörler açısından fark olmamasına rağmen, femur boynu skorları arasından fark saptanmazken, lenfödemli kolda sağlam kola göre skorlar daha düşük saptandı. İki grup arasında osteoporozu etkileyebilecek diğer kan tetkik sonuçları açısından da fark olmamasına rağmen, lenfödemli gruptaki kemik döngüsü belirteçleri daha yüksek saptandı. Bu sonuçlar lenfödemin diğer osteoporoz sebeplerinden bağımsız olarak kemik metabolizmasını etkileyerek lenfödemli kolda lokalize kemik kaybına sebep

olabileceğini göstermektedir. Lenfödem ve osteoporoz ilişkisinin aydınlatılabilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Lenfödem, Osteoporoz, Kemik döngüsü belirteçleri



ABSTRACT

Investigation of Forearm Bone Loss Developing Lymphedema After Mastectomy

Objektive: We aim to examine the local bone loss in the affected arm in patients who develop lymphedema after mastectomy due to breast cancer and to investigate the effects of lymphedema on bone metabolism independent of other osteoporosis causes by evaluating the levels of bone turnover markers.

Method: After breast cancer surgery, 44 patients with unilateral lymphedema (group 1) and 42 patients without lymphedema (group 2) were evaluated. BMD was measured by dual energy x-ray absorptiometry (DXA) in the lumbar spine, femoral neck, and both sides of the distal forearm. Serum procollagen type I N-terminal peptide (PINP), osteocalcin (OC), β -linked C-telopeptide (β -CTX) levels of Type I collagen were measured by the Department of Medical Biochemistry. Other routine blood tests were recorded from hospital records.

Findings: In Group 1, T and Z scores of the lymphedema side were statistically significantly lower than the unaffected side ($p < 0.05$), while there was no difference between BMD scores ($p > 0.05$). There was no significant difference between the two groups in terms of BMD, T and Z scores of the affected arm ($p = 0.823$, $p = 0.178$, $p = 0.102$). There was no significant difference between the groups in terms of femoral neck scores ($p > 0.05$). A negative weak-moderate correlation was found between the affected forearm t score and age, cancer duration, and surgery time. Osteocalcin, PINP and CTX values of group 1 were significantly higher than group 2 ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference between the two groups in terms of other blood triggers compared ($p < 0.05$).

Conclusion: Although there was no difference between the groups in terms of systemic factors that may be responsible for the formation of osteoporosis, no difference was found between the femoral neck scores, and the scores were lower in the lymphedema arm compared to the healthy arm. Although there was no difference between the two groups in terms of other blood test results that may affect osteoporosis, bone turnover markers were found to be higher in the lymphedema

group. These results show that lymphedema may cause localized bone loss in the lymphedema arm by affecting bone metabolism independently of other osteoporosis causes. More comprehensive studies are needed to elucidate the relationship between lymphedema and osteoporosis.

Keywords: Lymphedema, Osteoporosis, Bone turnover markers



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, dünyada kadınlarda en sık ve en çok ölüme yol açan kanserdir. Dünyada kadınlarda tüm kanserlerin %25ini oluşturur. Türkiye verilerine göre de ülkemizde kadınlardaki en sık kanser meme kanseridir(1,2).

Erken teşhis ve tedavideki gelişmeler nedeniyle, meme kanseri artık yaşamı tehdit eden bir durum olarak kabul edilmemektedir; daha ziyade, lenfödem ve osteoporoz gibi uzun vadeli komplikasyonları olan kronik bir durumdur(3).

Meme kanserli kadınlar aynı yaş grubundaki sağlıklı kadınlara göre daha çok kemik kaybı ve kırık riski altındadırlar. Bu durumun başlıca sebepleri hastaların aldıkları kemoterapi tedavisinin kemik sağlığı üzerine etkileri, KT ye bağlı erken menapoz ve meme kanseri tedavisinin her aşamasında kullanılan aromataz inhibitör tedavisinin etkileridir(4). Aromataz inhibitörleri genellikle güvenli ilaçlardır ve hastalarca iyi tolere edilirler. Yan etkilerin çoğu östrojenin belirgin derecede supresyonu ile ilişkilidir. Bir kadının yaşamı boyunca görülen toplam kemik kaybının %75'i menapoz sonrası dönemde meydana gelmekte ve özellikle menapoz sonrası ilk 15–20 yıl içerisinde total vücut kemik kütlesi yaklaşık %30 oranında azalmaktadır. Bu kaybın %52–66 kadarı östrojen eksikliğine, geri kalanı ise yaşlanmaya bağlı olarak oluşmaktadır(5). Bu sebeplerden ötürü aromataz kullanımının yaygınlaşmasıyla menapoz sonrası dönemde dolaşımdaki östrojen seviyesi düşmesi ile birlikte kemik mineral dansitesi belirgin azalma olduğu öngörülmektedir.

Kemik metabolizması, osteoblastların kemik oluşumunda rol oynadığı ve osteoklastların kemik emiliminde rol oynadığı dinamik bir döngüsel süreçtir(6). Kemik döngüsü belirteçleri (KDB'ler) olarak bilinen metabolitler, dinamik süreç sırasında kemik dokusundan ve hücrelerden üretilir ve nispeten kısa bir süre boyunca kemik metabolizmasını yansıtır ve bu nedenle daha yeni değişiklikleri tahmin etmede daha iyidir. Spesifik olarak, prokollajen tip I N-terminal peptidi (PINP), osteoblastlar tarafından salgılanan tip I kollajenin oluşumu sırasında bozunma ürünüdür; serum osteokalsin (OC), kemik oluşumu sırasında osteoblastlar tarafından salgınır; Tip I kollajenin β çapraz bağlı C-telopeptidi (β -CTX), osteoklastlar tarafından salgılanan olgun tip I kollajenin degradasyonu sırasında bir parçalanma ürünüdür(7). Sonuç olarak, PINP ve OC, kemik oluşumunun temel belirteçleridir ve β -CTX, kemik erimesi

için anahtar bir belirteçtir. Uluslararası Osteoporoz Vakfı (IOF), PINP ve β -CTX, yüksek duyarlılık ve özgüllükleri nedeniyle sırasıyla kemik oluşumu ve kemik erimesi için referans belirteçleri olarak kabul etmektedir(8). Son zamanlarda, bu BTM'ler kemik metabolizmasını değerlendirmek, osteoporoz tedavilerinin klinik etkinliğini değerlendirmek ve kırık riskini tahmin etmek için kullanılmıştır(9).

Lenfatik drenajın tıkanması nedeniyle interstisyumda protein açısından zengin sıvının anormal birikmesine lenfödem denir(10). Gelişmiş ülkelerde üst ekstremitelerde lenfödem nedeni sıklıkla meme kanseridir(6). Cerrahinin tipine, aksiller lenf nodu diseksiyonuna ve radyasyon tedavisinin kullanımına bağlı olarak, üst ekstremitelerde lenfödemi, meme kanserinden sağ kalanların% 30'a varan kısmında görülebilir(6,11). Meme kanserine bağlı lenfödem olan hastaların etkilenen kolunda, hareket açıklığının sınırlandırılması, güçsüzlük, parestezi, disestezi ve servikal radikülopati, brakiyal pleksopati ve periferik nöropati nedeniyle ağrı gibi çeşitli problemler ortaya çıkabilir(12).

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve tahrip olmuş kemik mikromimarisi ile karakterize, yüksek fragilite kırığı riskiyle sonuçlanan kronik bir iskelet metabolik hastalığıdır(13). Meme kanserinde gerek kullanılan tedavilerin gerekse hastalığın kendi progresyonu nedeniyle osteoporoz gelişme riski normal popülasyondan daha fazla olması sebebi ile kemik metabolizması meme kanseri sonrası gelişen lenfödemli hastalarda daha fazla araştırılmalıdır.

Bildiğimiz kadarıyla, meme kanserine bağlı lenfödem hastalarında etkilenen ve etkilenmeyen ön kolun kemik mineral yoğunluğunu (KMY) karşılaştıran bir çalışma literatürde sadece bir tane bulunmaktadır(14). Ekstremitelerde sakatlığına bağlı olarak etkilenen kolda kemik kaybının etiyolojisinde lenfödem sorumlu olabileceği gösterilmiştir. Lenfödem ve kol egzersizlerinin erken tedavisi, etkilenen koldaki kemik kaybının gelişimini sınırlayabileceği ortaya konulmuştur ve bu çalışmada meme kanserine bağlı lenfödemli hastalarda lokalize kemik kaybında lenfödem ve kol sakatlığının rolünü ortaya çıkarmak için daha ileri prospektif araştırmalara ihtiyaç olduğu gösterilmişti(14).

Bu çalışmamızda, meme kanserine bağlı mastektomi sonrası lenfödem gelişen hastalarda etkilenen ve etkilenmeyen ön kolların kemik kitle yoğunluğunu (KMY)

ölçüp; ayrıca lenf ödem olan ve olmayan meme kanserli hastalarda serum prokollajen tip I Nterminal peptidi(PINP), osteokalsin(OC), Tip I kollojenin β bağı C-telopeptidi (β -CTX) düzeylerini belirleyerek lenfödemin diğer osteoporoz sebeplerinden bağımsız olarak kemik metabolizması üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçlıyoruz.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Lenfödem

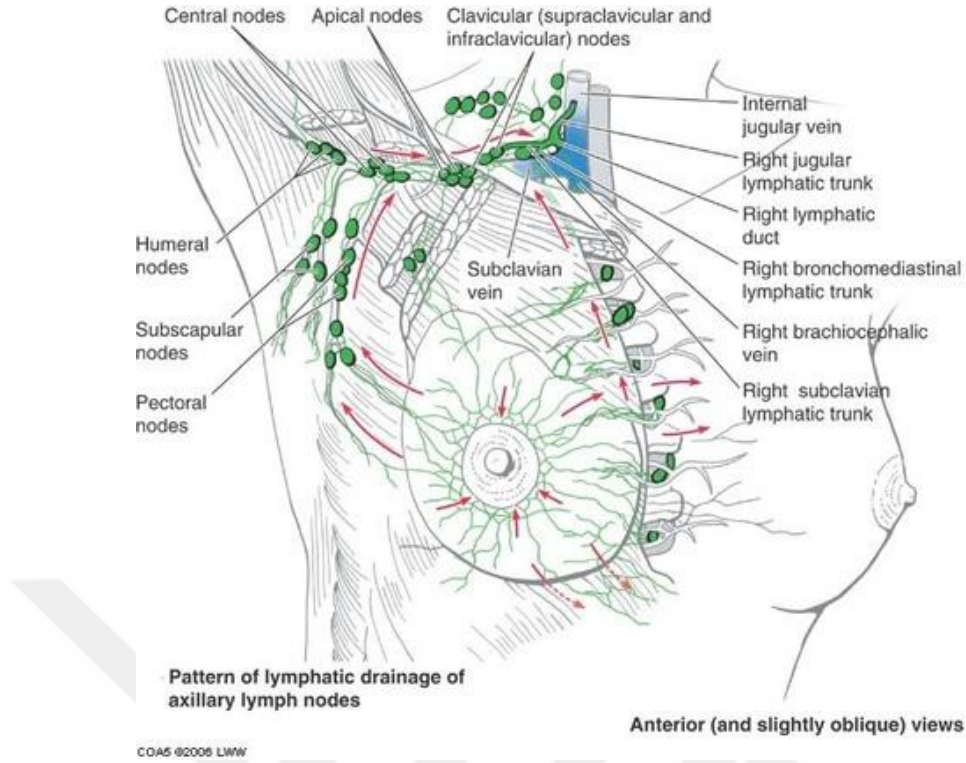
2.1.1. Lenfatik Sistem Anatomisi

Lenfatik dolaşım vücuttaki iki vasküler sistemden biridir. Epidermis, kıl, tırnak, kornea, kıkırdak gibi damarsız yapılar, merkezi sinir sistemi, orbita, kemik iliği, pankreas adacıkları ve iç kulak hariç tüm vücudu bir ağ gibi sarar(15).

Lenfatik sistemin esas görevi kan dolaşımından interstisyuma geçmiş sıvı ve içindeki moleküllerin venöz sisteme geri taşınması, bağırsaktan emilen yağların venöz sisteme aktarılması ve immün sistemin düzenlenmesidir(16).

Lenfatik sistem damarları; kapiller, prekollektörler, kollektörler, trunkuslar ve ductuslardan meydana gelir(17). Kollektörler vücut bölgelerinden lenf sıvısını alıp bölgesel lenf nodlarına taşıyıp oradan da trunkuslara aktarırlar. Trunkuslar derindedirler ve en geniş lenf damarlarıdır, lenfi çevreden toplayıp iki duktus olarak venöz açığa taşırlar(18). İki büyük duktus vardır. Duktus torasikus; sisterna şiliden başlar sol venöz açığa drene olur, lenf sıvısının yaklaşık 3/4 ünü taşır. Sağ lenfatik duktus sağ venöz açığa drene olur ve kalan lenf sıvısının 1/4 ünü taşır(16).

Lenfatik damarların son noktası lenf nodlarıdır ve yaklaşık 600-700 civarında vücutta lenf nodu vardır(18). Buralarda proteinler konsantre edilir, yabancı cisim, bakteri, toksin ve kanser hücreleri filtre edilip kalan sıvı kan kapillerlerine geçer. Bir günde lenf nodlarında konsantre olan sıvı miktarı 4-8 litredir(16).



Şekil 1. Memenin lenfatikleri(15)

2.1.2. Lenfödem Etiyoloji ve Epidemiyolojisi

Etiyolojiye göre lenfödem primer ve sekonder olmak üzere 2 şekilde sınıflandırılır. Lenfödem %99'u sekonder lenfödemden oluşmaktadır ve prevalansı 1000 kişide birdir. Erkeklere göre kadınlarda daha sık görülmektedir(15).

Primer lenfödem lenfatik sistemin konjenital anomalisidir ve nadir görülen formdur, prevalansı 100.000 de birdir. Alt ekstremitayı sıklıkla tutar. Sendromik hastalığın komponenti olarak da görülebilir(18). Primer lenfödem, lenfödem ilk saptandığı yaşa göre 3 ayrılır. İlk 2 yaşa kadar görülen “Konjenital Lenfödem”, puberte ve gebelikte ortaya çıkan “Lenfödem Prekoks”, 35 yaş üstü görülen “Lenfödem Tarda” dır(19).

Sekonder lenfödem ise en sık cerrahi, radyasyon, enfeksiyon, travma, immobilité, obezite, kronik venöz yetmezlik, malignite gibi sebeplerden dolayı meydana gelir ve alt ekstremitede üste göre daha sık görülür(15).

Gelişmekte olan ülkelerde lenfödem en sık nedeni parazitlerdir(filaryazis)(20). Dünya genelinde 73 endemik ülkede, 16,7 milyon vaka bulunmaktadır(21). Nadir görülen diğer enfeksiyöz nedenler; tüberküloz, klamidyak trakomatis ve herpes simplex virüsüdür(15).

2.1.3. Lenfödem Patofizyolojisi

Lenfatik sistemin interstisyel sıvının absorpsiyonu ve immünolojik sisteme katkı sağlamak gibi iki görevi vardır(22). Lenfatik sistem yetersizliği sonucu interstisyumda sıvı birikir. Lenfatik sistem yetmezliği; dinamik, mekanik ve kombine yetmezlik olarak 3'e ayrılır(18).

a) Dinamik yetmezlik: Lenfatik yollar sağlamdır, lenf dolaşımının yükü artmıştır. Kalp yetmezliği gibi durumlarda oluşabilir. Dinamik yetmezlik durumunda manuel lenf direnaji ve bandajlama yapmak kontrendikedir.

b) Mekanik yetmezlik: Lenfatik dolaşımın transport kapasitesi azalmıştır. Cerrahi, travma gibi durumlarda oluşabilir.

c) Kombine yetmezlik: Hem lenf dolaşımının yükü artmıştır hem de transport kapasitesi azalmıştır(18).

Lenfödem patofizyolojisinde ilk aşamada hasar lenfatik sistemdedir semptomatik ödem yoktur, sonrasında tabloya fibroblast proliferasyonu ve kollejen fibriller sentezi ile fibrotik değişiklikler, skleroz ve endurasyon eklenir ve klinik semptomlar oluşur(23).

2.1.4. Lenfödem Gelişiminde Risk Faktörleri

Lenfödem gelişimindeki risk faktörleri, tedaviyle ilişkili , hastalıkla ilişkili, hasta ve klinikle ilişkili olmak üzere 3 grupta toplanabilir(24). Radyoterapi ve aksiller lenf diseksiyonunun derecesi risk faktörleri içerisinde çok daha önemlidir. Lenf nodu diseksiyonuna radyoterapi de eklenirse risk daha da fazla artmaktadır(25). Çıkarılan lenf nodu sayısı ve tümörün büyüklüğü de önemlidir(25)

Tablo 1. Lenfödemde Risk Faktörleri

Gruplar	Risk faktörleri
Tedaviyle ilişkili faktörler	Cerrahi Radyoterapi Kemoterapi Kombine tedavi
Hastalıkla ilişkili faktörler	Hastalığın evresi Patolojik lenf nodu sayısı Tümörün memedeki lokalizasyonu
Hasta ve klinikle ilişkili faktörler	Hastanın yaşı Obezite-vücut kütle indeksi Hipertansiyon İnfeksiyon-inflamasyon hikayesi Ekstremitenin aşırı kullanımı Tedaviye kadar geçen süre Dominant el tarafından operasyon Tedaviden sonra uzun zaman geçmesi

2.1.5. Lenfödem İnsidansı

Gelişmiş ülkelerde sekonder lenfödemin en sık sebebi meme cerrahisi sonrası gelişen lenfödemdir. Amerika’da meme kanseri prevalansı yaklaşık 2,4 milyon olmakla birlikte yılda 250,000 meme kanseri vakası saptanmıştır(26). Meme kanseri ilişkili lenfödem cerrahi sonrası ortalama %21 oranında görülür. Bu oran cerrahinin tipine, radyasyon ve sistemik tedavi alıp almamasına göre ve hastanın spesifik risk faktörlerine göre %2-%65 aralığında değişmektedir(26,27). Aksiller lenf nodu diseksiyonu ve sentinal lenf nodu diseksiyonu sonrası lenfödem insidansı sırasıyla %11,8–53,5 ve %0–15,8 aralığındadır (27,28).

Gövde ve memede de lenfödem gelişebilir, fakat tanı koymak zordur. Gövde ve meme lenfödem insidansı rapor edilen %0-94 aralığında değişmektedir(28). Meme cerrahisi sonrası lenfödemin ilk 1 yıl içinde görülme olasılığı %75, ilk 3 yılda %90

olarak bulunmuştur(27,29). Meme cerrahisi sonrasında ilk 3 yılda lenfödem sıklığı daha fazla olmaktadır bu nedenle risk faktörlerinin tespit edilerek erken önlem alınması önemlidir(30).

2.1.6. Lenfödemin Sınıflandırılması

Etyolojiye göre primer ve sekonder lenfödem olarak ayrılır(31).

a) Primer lenfödem: Lenfatik sistemin gelişimsel anomalisi olup herediter veya konjenital oluşur. Primer lenfödem başlangıç yaşına göre üçe ayrılır. Doğumdan beri var olan konjenital lenfödem, ergenlik döneminde gelişen lenfödem prekoks ve 35yaşından büyük yetişkinlerde görülen lenfödem tardadır. En az lenfödem tarda görülür(31). Kadınlarda daha sık olup alt ekstremitayı tutma eğilimindedir. Çeşitli genlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Herediter lenfödem tip1a (Milroy Hastalığı); VEGFR-3 gen mutasyonu mevcuttur. Tüm lenfödemlerin %2 sini oluşturur. Otozomal dominant kalıtılır. Sıklıkla bilateral alt ekstremita lenfödemi oluşur(31). Herediter lenfödem tip2 (Meige Hastalığı); primer lenfödemin %65-80 ini oluşturur. FOXC2 geninde mutasyon mevcuttur, otozomal dominant kalıtılır. Sıklıkla unilateraldir, ayak ve ayak bileğini sık tutar. Kızlarda 4 kat daha sık görülür(31,32)

b) Sekonder lenfödem: Lenfatik sistem hasarı sonucu gelişir, lenfödemin en yaygın nedenidir. Dünyada en sık nedeni filaryazdır. Wuchereria bancrofti paraziti lenfatik sistemi tıkayarak lenf akışını bozar. Gelişmiş ülkelerde nadirdir. Gelişmiş ülkelerde ise en sık sekonder lenfödem sebebi ise meme kanseri cerrahisi komplikasyonudur. Lenf nodu diseksiyonu sebep olmaktadır. Tekrarlayan enfeksiyonlar, travma, obezite, radyoterapi de sekonder lenfödeme neden olabilir(15).

Zamana göre akut ve kronik lenfödem olarak ayrılır

a) Akut lenfödem: 6 aydan kısa süren ve ciltte trofik değişiklikler olmayan lenfödemdir.

b) Kronik lenfödem: 6 aydan uzun süren ciltte trofik değişiklikler olan lenfödemdir, ilerleyicidir(33).

2.1.7. Lenfödemin Evrelemesi

Lenfödem için çeşitli evrelemeler kullanılmakta fakat en yaygın kullanılan lenfödemi dört aşamaya ayıran Uluslararası Lenfoloji Derneği Evreleme Sistemidir(31). 4 evre vardır, erken tanı ile evreler arası geçiş önlenabilir veya yavaşlatılabilir(34).

Evre 0 (Subklinik Evre): Hasta cerrahi veya travma geçirmiş, lenfödem henüz gelişmemiş fakat hasta risk altındadır. Lenfatik sistemin dolaşımı hafif bozuktur fakat yükü kaldırabilecek düzeydedir. Şişlik yoktur fakat hasta ağırlık hissi yaşayabilir(34,35).

Evre 1 (Reversibl Evre): klinik olarak şişlik oluşmuştur, şişlik yumuşaktır, basmakla çöker. Henüz fibrotik değişiklikler oluşmamıştır. Elevasyonla şişlik azalır, uygun tedavi uygulanırsa ekstremiteler normal boyuta gelebilir(34,35).

Evre 2 (Spontan İrreversibl Evre): Bu evrede ciltte trofik değişiklikler başlar. Doku sertleşir pitting bozulur. Lenfatik drenaj ile birlikte immun defans mekanizmaları da bozulur ve lenfanjit, selülit gibi enfeksiyonlar sık görülmeye başlar(34).

Evre 3 (Lenfostatik Elefantiazis): Doku değişikliklerinde ilerleme olur, fibrotik dokular zamanla sklerotik hale gelir. Rekürren selülit atakları olabilir(34,35).

Brennan lenfödemin objektif değerlendirmesinde, sağlam kolla karşılaştırmalı olan Tracey-volüm ve Stillwell-yüzde sınıflandırmalarını önermiştir(36).

Tracey-volüm sınıflandırması

Hafif 150-400ml

Orta 400-700 ml

Şiddetli >750 ml

Stillwell-yüzde sınıflandırması

Hafif % 11-20

Orta % 21-40

Belirgin % 41-80

Şiddetli > % 80

2.1.8. Lenfödemin Tanısı

Lenfödem tanısı genellikle ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene ile konur. Fakat tanı, evrelendirme ve şiddetlendirme de henüz altın standart bir yöntem olmadığından tanı koyma ve erken tanı koyma da zorluklar yaşanabilir(37). Ayırıcı tanı yapabilmek için ayrıntılı tetkikler gerekebilir.

Ayrıntılı bir anamnez alınmalı; hastanın yaşı, mesleği, şişliğin başlama zamanı, tetikleyici faktörler, enfeksiyon öyküsü, travma öyküsü, kanser öyküsü, cerrahi öykü, kanserin evresi, çıkarılan lenf nodu sayısı, komorbid durumlar ve ilaçlar gibi etyolojiye yönelik sorular sorulmalıdır. Hastaların şikayetleri sorulur; şişlik , ağırlık hissi, gerginlik hissi gibi şikayetler çoğu zaman olup ağrı beklenen bir şikayet değildir(38). Daha sonra etkilenen ekstremitenin fizik muayenesine başlanmalı.

İnspeksiyon ile cildin rengi, şekli, lenfore(lenfatik damarlarda akıntı), hiperkeratozis, tırnak yapısına bakılır. Palpasyon ile pitting varlığı, fibrozis varlığı, ısı değişikliğine bakılır. Pitting olup olmaması lenfödemin evresi hakkında bize bilgi verir(32). Stemmer bulgusu, ayakta 2., elde 3. metatarsofalangeal eklem üzerindeki cildin kaldırılması ile cildin yukarı hareket edip etmemesinin gözlenmesidir. Lenfödemde bu bulgu pozitif iken lipoödemde negatiftir. Olmaması lenfödemi dışlatmaz fakat varlığı güçlü lenfödem belirtecidir(31).

Çevre ölçümü; belirli noktalardan belirli aralıklarla ölçüm yapılarak değerlendirilir. Kliniklerde hem tanı da hem takipte kullanılır. Alt ekstremitte için 4-8-12 , kol için se 4 cm aralıklarla yapılan ölçüm yapılması önerilmektedir(18,37). Çevre ölçümler yapıldıktan sonra bilgisayar ortamında hacim hesaplamasına çevrilmektedir.

Taşan su yöntemi altın standart yöntem olarak değerlendirilir. Fakat günlük pratikte kullanımı zor olması sebebi ile çevre ölçümü daha sık tercih edilmektedir. Taşan su yönteminde hasta ekstremitelerini su dolu kaba daldırır taşan sıvı volüm farkını verir. Dezavantajları; zaman alıcı olması, enfeksiyon riski bulunması. Açık yarası veya aktif enfeksiyonu olanlarda kontrendikedir(32).

Perometre; kızılötesi teknolojinin kullanan bir cihazdır. Ekstremitelerde 4 mm aralıklarla hacimsel ölçüm yapar. Cihaz büyüktür, maliyeti yüksektir ve el ayağı tam değerlendiremediği için kullanımı kısıtlıdır(39).

Tonometre; kompresyona karşı dokunun direnci ve gerimini ölçerek dokunun tonusunu ölçer. Piston dokuda deformasyon oluşturacak şekilde kuvvet uygulanır. Lenfödem olan yerde piston daha fazla ilerleyecektir. Tedavi izleminde diğer ölçümlere göre daha hassastır(32).

Lenfosintigrafi; hem tanı hem hastalığın şiddetini değerlendirmek için kullanılır. Özellikle etyolojinin belirlenemediği hastalarda daha sık kullanılır. %100 spesifiteye ve %96 sensitiviteye sahiptir. Lenfatik disfonksiyonu diyebilmek için ana lenfatik kanallara radyoaktivite geçişinde gecikme veya yokluk, lenfatik akımda gecikme, bölgesel lenf nodlarının asimetrisi veya yokluğu görülebilir(34).

Bioimpedans spektroskopisi; cilt üzerine yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla ekstremitelere iletilen alterne akımın dokuda yarattığı biyoimpedansı ölçerek ekstraselüler sıvı volümünü tahmin eder. Erken evre lenfödem tanısında değerlidir. Maliyeti yüksektir. Fibrotik değişiklikleri göstermez. Unilateral lenfödemde kullanılır(40).

Ultrasonografi; noninvaziv, pratik ve ekonomik bir yöntemdir. Lenfödemde yeni yeni kullanılmaya başlanmıştır. Ultrason subkutan mesafeyi, sıvı varlığını, fibröz dokuyu, adipöz dokuyu ve kas dokusunu gösterir. Dermal kalınlığı içeren dokudaki değişiklikler, fibrozis ve artmış adipöz dokunun gösterilmesinde ultrason güvenilirliği kanıtlanmıştır. Vücutta ki her bölgenin lenfödemi bakılabilmesi en büyük avantajlarından(41)

MR ve BT; subkutanöz doku hakkında bilgi verebilirler. MR aynı zamanda subkutanöz dokuda ki fibrozisten kaynaklanan bal peteği paternini ve adipöz doku hipertrofisini gösterebilir(42)

2.1.9. Lenfödemin Tedavisi

Birçok tedavi seçeneği bulunmaktadır. Tedavideki amaç mevcut ödemin azaltılması, daha fazla ödem oluşumunun engellenmesi, enfeksiyon riskinin azaltılması, eklem hareket açıklığının ve ekstremiteler fonksiyonunun korunması ve

hastanın tedaviye aktif katılımın sağlanmasıdır. Tedavi her hastaya göre bireyselleştirilmelidir(16).

2.1.8.1. Konservatif Tedaviler

2.1.8.1.1. Fizik Tedavi Metotları

Komplet dekonjestif tedavi (KDT); lenfödem tedavisinde standart tedavi olarak kabul edilir. KDT; manuel lenf drenajı (MLD), çok tabakalı bandajlama, kompresyon giysisi, egzersiz (kompresyon bandajı veya kompresyon giysisi ile) ve cilt bakımını içeren bir tedavi yöntemi bütünüdür. KDT iki fazdan oluşur. Faz 1 de maksimum hacim azaltılması amaçlanır, Manuel lenfatik drenaj(MLD), kompresyon tedavisi, egzersiz ve cilt bakımı yapılır. Hastaya 30-45 dk MLD yapıp sonrasında kompresyon tedavisi ve bandajlama yapılır. Bandaj 21-24 saat kalmalıdır. Üst ekstremité için tedavi süresi 2-3 hafta, alt için 2-4 haftadır. Hastanın durumuna göre 6-8 haftaya kadar uzatılabilir. Hastanın takibinde haftalık çevre ve hacim ölçümleri yapılır. Ölçümlerde maksimal volüm azalması elde edilince faz 2 ye geçilir. Faz 2 de amaç birinci fazda elde edilen ölçümlerin devamlılığını sağlamaktır. Hasta gündüz kompresyon giysisini giyer, gece bandajlama yapar. Hasta ve hasta yakınlarına masaj öğretilir. Bası giysisi ölçüsü faz 1 in sonunda alınmalıdır. Hasta her iki fazda egzersiz, cilt ve tırnak bakımlarına devam etmelidir. Faz 2 de hacim artışı olursa faz 1 tekrarlanabilir(41).

Manuel lenf drenajı (MLD); Lenfatik geri dönüşün artırılması için hafif, yavaş ritmik hareketlerle yapılan bir masaj tekniğidir. Lenfatik kontraksiyonu sağlayarak drenajı artırır, fibrotik dokunun yumuşamasını sağlar. İnterstisyel sıvının sağlam lenfatik kanallara boşalması sağlanır. Masaja önce proksimal lenf nodları boşaltılarak başlanır. Tek taraflı üst ekstremité manuel lenfatik drenajda öncelikle boyun ve aksilla lenf nodları boşaltılır. Sonrasında aksillo-aksiller anastomozlar, aksillo-pelvik anastomozlar ve ardından abdomen ve omuzun lateral taraf lenfatikleri uyarılır. En son kol ve el proksimalden distale doğru drene edilir. MLD'nin monoterapi olarak kullanılması önerilmez diğer kompresyon tedavileri ile kombinasyon şeklinde kullanılmalıdır. MLD'nin kontrendikasyonları, akut selülit, aktif tümör, kalp yetmezliği(orta-ciddi), akut DVT'dir. Böbrek yetmezliği, diyabet, ileri yaş, gebelik,

inflamatuvar bağırsak hastalıkları, abdominal aort anevrizması olan kişilerde önerilmemektedir(41).

Kompresyon Bandajları ve Kompresyon Giysisi: Tedavi ile maksimum ödem azaltıldıktan sonra mevcut hacmin korunması için kompresyona ihtiyaç vardır. Basınç distalde en yüksek olup proksimale doğru azalmalıdır. Uygulanan basınç lenfatik iletimi artırırken, dolaşım problemlerine sebep olmamalıdır. Bandajlama ve giysi ile istirahat basıncı düşük hareket basıncı yüksek olmaktadır. Bu nedenle egzersizler bandajlama veya giysi ile yapılmalıdır. Alt ekstremité için istirahat kompresyon basıncının 45 mmHg ve üst ekstremité için 30mmHg'nın uygun olduğu belirtilmiştir. Tedavinin etkisinin sürmesinin en önemli basamağı kompresyon giysisinin giyilmesidir(32). Gündüz bası giysisi gece bandajlama kullanılmaktadır. Bandajlar günlük yıkanmalıdır. Kompresyon giysileri her 6 ayda bir değişmelidir. Bandajlama daha fazla ödem azaltmaktadır fakat günlük yaşamda giysi kullanımı daha avantajlıdır.

Düşük gerilimli bandajlar ve düzey 2 basınçlı kompresyon sağlayan kompresyon giysilerinin düzenli olarak kullanımı temel hedeftir(43).

Egzersizler: lenfödem tedavisinde egzersizler her aşamada mutlaka olmalıdır. Bası giysisi veya bandajlama ile birlikte yapılmalıdırlar. Rahatsızlık veren egzersizler yapılmamalıdır. Mutlaka her hastaya kendine özgü egzersiz programı hazırlanmalıdır. KDT esnasında yapılan egzersizlere remedeal egzersizler denir. Aktif, tekrarlı ve dirençli olmayan egzersizler yapılır. Hafif dirençli egzersizler ve aerobik egzersizler önerilir(21). Yoga, lebed yöntemi, tai-chia, pilates gibi hastanın genel sağlık durumunu iyileştiren egzersizlerde önerilir(43). Elevasyon; venöz drenajı artırıp, lenf üretimini azaltarak ödemi azaltır. Hastalara istirahat halindeyken elevasyon önerilir(44).

Cilt bakımı; Bütün hastalar cilt temizliği ve bakımı için eğitilmelidir. Cilt bakımının amacı cilt bütünlüğünü koruyarak ciltte enfeksiyon gelişimini önlemektir. Cilt doğal sabunlarla yıkanmalı, yumuşak havlularla kurulmalı ve su bazlı nemlendiricilerle nemlendirilmelidir. Hastalar cildi sık sık kontrol etmeli, ısı artışı kızarıklık durumlarında hastaneye başvurmalıdırlar. Cilt her türlü travmadan korunmalı, iş yaparken eldiven takılmalı, ağır bir şey taşınmamalı, etkilenen koldan tansiyon ölçülmemeli, enjeksiyon yapılmamalıdır(44,45).

Düşük dereceli lazer terapisi; dokunun sıcaklığını etkilemeden derin dokuya ulaşarak, derin dokuları yumuşatır, lenfatik akımı artırır(46).

Elektrik stimülasyonu; Elektrik akımları, kas kasılmasını arttırmak, kan akımını arttırmak, ağrıyı azaltmak, ödem azaltmak ve doku iyileşmesini hızlandırmak amaçlarıyla kullanılır(47).

ESWT; Temel etki mekanizması net bilinmemekle birlikte büyüme faktörlerini uyararak neovaskülarizasyon ile kan dolaşımını arttırdığı gösterilmiştir. Böylece hücre çoğalması ve rejenerasyonu sağlar. Yeni damarlanma ile lenfatik kanal sentezini artırarak lenfödemde etkili olduğu bulunmuştur(48).

Kinezyolojik bantlama; interfasyal aralığı genişleterek lenf akışını sağlar. Bantlar farkı yöntemlerle uygulanabilir. Kullanımı kolay olup günlük yaşamda kısıtlılık oluşturmaz. Lenfödem azaltılmasında etkilidir fakat araştırmalar bandajlamanın alternatifi olamayacağını göstermiştir(16).

Pnömatik kompresyon cihazları; dekonjestif tedavi ile birlikte kullanıldığında etkilidir. Cihaz uygulamasından sonra mutlaka bandajlama veya bası giysisi giyilmelidir. Düşük orta basınçlarda iyi tolere edildiği, güvenli olduğu ve KDT'yi tamamlama özelliği olduğu üzerinde durulmuştur(49).

2.1.8.1.2. Medikal Tedavi

Lenfödem tedavisinde farklı farmakoterapi ajanları önerilmiştir. Antiinflamatuvar ilaçlar denenmiştir. Ketoprofen ve selenyum için klinik ve deneysel çalışmalar yapılırken tacrolimus için sadece deneysel çalışma bulunmaktadır. Her üçü içinde yapılan araştırmalar umut verici sonuçlar bildirmiş olup lenfödemi azalttıkları gösterilmiştir(50). Diüretikler akut dönemde ödemi azaltsa da kronik dönemde interstisyel alandaki sadece sıvı üzerine etkili olduğu için kullanımı önerilememekte. Enfeksiyon durumlarında antibiyoterapi uygulanmalıdır. Mantar enfeksiyonu durumlarında antifungaller kullanılmaktadır(41).

2.1.8.1.3. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi endikasyonları net olamamakla birlikte KDT yanıt vermeyen hastalar da uygulanabilir. Cerrahi tedaviler ablatif ve rekonstrüktif fizyolojik operasyonlar diye ayrılır. Ablatif tedaviler ileri lenfödem olgularında kullanılır.

Fizyolojik metotlar ile alternatif lenf yolları oluşturulmaya çalışılır. İki yöntem vardır. Lenfatikovenöz anastomoz ve vaskülarize lenf nodu transferidir. Daha çok erken evre lenfödemde önerilir(16).

2.2. Osteoporoz

2.2.1. Osteoporoz Tanımı

Osteoporoz en sık görülen kemik hastalığıdır. Tüm dünyada ortalama yaşam süresinin artmasıyla halk sağlığı problemi haline gelmiştir(51). Kelime olarak kemiğin deliklenmesi anlamına gelen osteoporoz kemik dokusunun mikromimarisinin bozulduğu metabolik bir kemik hastalığıdır. Kırık eğiliminde artışa neden olur(52).

2.2.2. Osteoporoz Epidemiyolojisi

Türkiye geliştirmekte olan bir ülke olduğu için giderek yaşlanan bir ülkedir. Bu nedenle osteoporoz büyük bir sağlık problemi haline gelmiştir. Türkiye’de 2010 yılında yapılmış FRAKTÜRK araştırmasında, 50 yaş ve üzerindeki bireylerin %50’sinde osteopeni ve %25’inde osteoporoz saptanmıştır(52). En önemli sağlık problemlerinden biri de osteoporozla bağlı sekonder kırıkların artmasıdır. Türk toplumunda 2010 yılında kalça kırıkları 50-64 yaşlarındaki bireylerde toplam 24.000 / yıl saptanmıştır(52). Dünyada 200 milyondan fazla kişinin osteoporotik olduğu tahmin edilmektedir(52). Avrupa’da ve Kuzey Amerika’da 50-84 yaş erkeklerin %6’sında, kadınların %21’inde osteoporoz saptanmıştır(53).

2.2.3. Osteoporoz Risk Faktörleri

Osteoporoz için çeşitli risk faktörleri bulunmaktadır. Son yıllarda sigaranın risk faktörü olup olmadığına dair bir çok araştırma yapılmış ve sigaranın hem osteoporoz oluşumu için hem de kırık gelişimi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir(54). Osteoporoz için risk faktörleri tablo 2 de özetlenmiştir.

Tablo 2. Osteoporoz için Risk Faktörleri(55)

Majör risk faktörleri	Minör risk faktörleri
Yaş>65	Romatoid artrit
Vertebra kompresyon kırığı	Geçmişte hipertiroidi hikayesi
40 yaş sonrası frajilite kırığı	Uzun süre antikonvülsan tedavi

Ailede kırık hikayesi olması	Fazla kafein (kahve) tüketimi
3 aydan uzun süre steroit kullanması	Diyetle yetersiz kalsiyum alımı
Malabsorbsiyon sendromu	Sigara içmek
Düşmeye yatkınlık	Fazla alkol kullanmak
Hipogonadizm	Kronik heparin tedavisi
Erken menapoz <45	
Primer hiperparatroidizm	

2.2.4. Osteoporoz Patofizyolojisi

Osteoporoz patolojisinde; doruk kemik kitlesi, kemik yapım-yıkım hızı, kemiğin organik matriksindeki değişiklikler şeklinde üç faktör rol almaktadır. Petogenezin iyi bilinmesi tedavinin doğru yapılmasını sağlayacaktır(13).

Doruk kemik kitlesi; normal büyüme sonucunda elde edilen en yüksek kemik kitlesidir. Yaşam boyu osteoporoz ve kırık riskinin en önemli belirleyicisidir(56). Hayat boyu kemiklerde yapım ve yıkım birliktedir. Doruk kemik kitlesini etkileyen faktörler; genetik, beslenme, vitamin D, kalsiyum, hormonal faktörler, kilo, aktivite sayılabilir(57).

Osteoporoz kemik yapımının azalıp yıkımının artması sonucu ortaya çıkar. Her iki cinsiyette de yaş arttıkça kemik kaybı artmaya devam eder. Menapozun ilk 10 yılı kemik kaybının en yüksek olduğu dönemdir. Sonra zamanla yavaşlar ama kemik kaybı devam eder(56).

Kemiğin organik ve inorganik matriksindeki değişikliklerde yapım ve yıkımı etkileyerek osteoporoz gelişiminde sebep olabilirler(53).

2.2.5. Osteoporoz Sınıflandırması

Etyolojiye göre primer ve sekonder osteoporoz diye ayrılır. Bu sınıflamaya dahil olmayan osteoporoz tipleri arasında juvenil osteoporoz, gebelik osteoporozu, premenopozal osteoporoz, lokalize osteoporoz ve idiyopatik osteoporoz sayılabilir(52).

2.2.5.1. Primer Osteoporoz

Primer osteoporoz; postmenopozal OP (Tip I OP), senil OP (Tip II OP), ve idiopatik (Jüvenil, Erişkin) OP olmak üzere kendi arasında üçe ayrılır(56).

1-Postmenapozal Osteoporoz (Tip 1 OP): Menapoz sonrası kadınlarda görülen osteoporoz tipidir. Endojen östrojen eksikliğine bağlı oluşur ve trabeküler kemik kaybı ön plandadır(56).

2-Senil Osteoporoz (Tip 2 OP): Yaşlılığa bağlı her iki cinsiyette de oluşur. Hem trabeküler hem kortikal kemik kaybı vardır. Osteoblast fonksiyonları bozulur. Renal yetmezlik nedeni ile D vitamini sentezi bozulur. Yaşla birlikte kalsitonin düzeyi artar ve kalsiyum dengesi bozulur. Altta yatan bir hastalığa bağlı oluşmaktadır. Senil osteoporoz tüm kemiklerde kırık nedeni olabilir(56).

3- İdiopatik Osteoporoz (Juvenil, Erişkin): Erişkin idiopatik osteoporoz premenapozal kadınlarda ve genç erkeklerde görülen çok nadir bir formdur. Kifoz olmadan vertebra yükseklik kaybı ile karşımıza gelebilir. Juvenil idiopatik osteoporoz da nadir görülür, puberte öncesi büyüme hızı yüksek olanlarda görülme eğilimindedir. Bozulan kalsiyum dengesi sorumlu tutulmaktadır(56).

2.2.5.2. Sekonder osteoporoz

Altta yatan bir hastalığa veya ilaca bağlı gelişir. Premenapozal kadınlarda veya genç erkeklerde osteoporoz görüldüğünde ve tedavilere rağmen düzelme olmadığında sekonder osteoporoz akla gelmeli ve alttaki neden araştırılmalıdır. Erkeklerde sekonder osteoporoz daha sık görülmektedir. Sekonder osteoporozun pek çok olası neden olmakla birlikte, en sık görülen nedenler arasında bazı genetik hastalıklar, endokrin problemler, emilim bozuklukları, hematolojik sorunlar ve romatizmal hastalıklar, alkolizm, amiloidoz, kronik metabolik asidoz, konjestif kalp yetmezliği, depresyon, amfizem, terminal böbrek hastalığı, epilepsi, sarkoidoz, immobilizasyon sayılabilir(56).

2.2.6. Osteoporoz Klinik Bulguları

Osteoporoz kırık oluşmadığı sürece sessiz bir hastalık olarak ilerlemektedir. Çok uzun bir subklinik dönemi vardır. Kırıklar Radius distalinde ve femur

proksimalinde genellikle travma sonrası oluşurken, vertebrada spondan kırıklar daha sıktır. Klinikte sırt ağrısı, omurga deformitesi, boy kısalması gibi bulgularla karşımıza çıkar. Kırık riski osteoporozun derecesine de bağlıdır. Kırık için en sık klinik risk faktörleri; ileri yaş, önceki kırık öyküsü, düşük vücut ağırlığı, halen sigara içimi, aşırı alkol tüketimi ve ailede kırık öyküsüdür(58,59).

2.2.7. Osteoporoz Tanı Yöntemleri

Osteoporoz tanısı için 3 metot kullanılabilir; görüntüme yöntemleri, biyokimyasal belirteçler ve kemik biyopsisidir(60).

Kırık riskini azaltmak için osteoporoz taraması yapılmalıdır. 65 yaş ve daha yaşlı tüm kadınlar ile bir risk faktörü olan 60-64 yaş arası tüm kadınlara kemik yoğunluğu ölçümü testlerinin yapılmasını önermektedir. KMY(Kemik Mineral Yoğunluğu) ölçümü önemli bir sağlık sorunu yok ise çocuklarda adölesanlarda, genç erkeklerde ve premenapozal kadınlarda endike değildir(61). KMY ölçüm endikasyonları tablo 3 de belirtilmiştir.

KMY ölçümlerinde kullanılan görüntüleme teknikleri; en sık kullanılan DXA(Dual-Photon X-ray Absorbtometry) (en sık kullanılandır), single enerji X ışını absorpiyometrisi, kantitatif bilgisayarlı tomografi, radyografik absorbsiyometre ve kantitatif ultrasondur(58).

Tablo 3. Kemik mineral yoğunluğu ölçüm endikasyonları (62)

1-) >65 yaş bütün kadınlar ve >70 yaş bütün erkekler	3-) Sekonder osteoporoz nedenlerinin varlığı 3 aydan uzun süredir günde 5 mg'ı geçen kortikosteroid tedavisindeki kişiler
2-) Genç postmenopozal kadınlar ve 50-69 yaş arası erkeklerde aşağıdaki risk faktörlerinin birinin varlığı, -Frajilite kırığı -En az 3 ay >5 mg/gün prednison veya eşdeğeri steroid kullanımı -Sigara tüketimi -Artmış alkol tüketimi	4-) 50 yaş altı kadın ve erkeklerde aşağıdaki risk faktörlerinin birinin varlığı -Hipogonadizm veya prematür menopoz -Frajilite kırığı -En az 3 ay >5 mg/gün prednison veya eşdeğeri steroid kullanımı -Sigara tüketimi -Artmış alkol tüketimi

-Düşük beden kitle indeksi (20 kg/m2) veya majör kilo kaybı	-Düşük beden kitle indeksi (20 kg/m2) veya majör kilo kaybı
-Romatoid artrit	-Romatoid artrit Osteoporoz ile ilişkili hastalık öyküsü
-Osteoporoz ile ilişkili hastalık öyküsü	-Osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanım öyküsü
-Osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanım öyküsü	-Direkt grafilerde kırık varlığı
-Direkt grafilerde kırık varlığı	

2.2.8. KMY ölçümü

KMY ölçümünde altın standart Dual Energy X-Ray Absorbtiometry (DXA) dır. Single Photon Absorbtiometry (SPA), Dual Photon Absorbtiometry (DPA), Quantitative Computerised Tomography (QCT), Single Energy X-Ray Absorbtiometry (SEXA) ve ultrason ölçümleri gibi farklı metodlarda bulunmaktadır(63). Fakat WHO osteoporoz tanı kriterlerinde DXA ile ölçülen kemik mineral yoğunluk değerlerini temel almaktadır. Diğer yöntemlerin kullanılması önerilmemektedir(52).

DXA; tüm vücut kemik mineral yoğunluğunu ölçebilir, duyarlılığı yüksektir. İyi bir değerlendirme yapılabilmesi için uygun cins ve ırk referansları ile karşılaştırmaların yapılması gerekir. 1-5 mrem radyasyon dozu mevcuttur. Periferik ölçümde yapabilmektedir(63).

Tablo 4. KMY'ye Göre OP Tanımı (WHO)(61)

SINIFLADIRMA	KMY	T SKORU
Normal	Genç-erişkin referans ortalamasının 1 SD altı veya üzerinde	-1 < T
Osteopeni	Genç-erişkin referans ortalamasının 1.0-2.5 SD altında	-1 < T < -2.5
Osteoporoz	Genç-erişkin referans ortalamasının 2.5 SD veya daha fazla altı	T < -2.5
Ciddi osteoporoz	Genç-erişkin referans ortalamasının 2.5 SD veya daha fazla altında olmak ve eşlik eden frajilite kırığı	T < -2.5 + Kırık

Hastanın KMY ölçümlerinin, aynı cinsiyetteki genç erişkinlerin KMY ölçümleri ortalamasının kaç standart sapma altında ya da üstünde olduğunun ifadesi T skoru olup; Z skoru ise hastanın KMY ölçümlerinin aynı cinsiyetteki ve aynı yaştaki KMY ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında ya da üstünde olduğudur(52).Postmenapozal kadın ve 50 yaş üzeri erkeklerde T skoru kullanılmakta. Premenapozal kadın ve 50 yaş altı erkeklerde ise Z skoru kullanılır. 50 yaş altı erkeklerde sadece KMY değerine bakılarak osteoporoz tanısı konulamaz. Perimenapozal kadınlarda WHO'nun KMY tanı kriterleri uygulanabilir(52). Teknik açıdan aksiyel ölçüm yapılamayan hastalar için ön kol ölçümü yapılabilir(64).

Lokalize osteoporoz için o bölgeden ölçüm yapmak önemlidir. Üst ekstremitede lokalize osteoporozu tespit etmek için elden DXA yapılabilir. Romatolojik hastalıklar, üst ekstremitte kırıkları, refleks sempatik distrofi, hemipleji, kolda sinir ve tendon yaralanmaları gibi durumlarda üst ekstremitede lokalize osteoporoz gelişebilir. Lomber ve kalça DXA sının güvenilirliğini azaltan durumlarda alternatif olarak el DXA'sı kullanılabilir. Lomber bölgede dejenerasyon, ileri derece skolyoz, abdominal aort kalsifikasyonu durumlarında lomber DXA güvenilirliği az ve ölçümü zordur. Kalça fleksiyon kontraktürü olan kişilerde de kalça DXA ölçümü zor olacağından alternatif olarak el DXA'sı kullanılabilir(65,66).

2.2.9 Kemik Döngüsü Belirteçleri

Kemiğin yeniden yapılanma süreci son yıllarda daha fazla araştırılmaktadır. Böylece osteoporoz tanı ve tedavisinde yardımcı araçlar ortaya çıkmaktadır. Bunlar biyokimyasal belirteçlerdir. DXA ile birlikte biyokimyasal parametrelere de bakılması kemik kaybının göstergesi olarak en yüksek prediktif değer taşıyan yöntem olduğu öne sürülmektedir(67).

Biyokimyasal belirteçler kemik yoğunluğu ölçümlerine göre kemik dönüşümünü daha hızlı yansıtmaktadır. Tedavinin etkisi bu parametrelerle 4 hafta da saptanabilirken kemik yoğunluğu ölçümü ile 6-12 aya kadar uzayabilir(67).

Tablo 5. Kemik Döngüsü Belirteçleri(68)

Kemik yapım belirteçleri	Kemik yıkım belirteçleri
-Kemik spesifik Alkalen Fosfataz(BSAP)	-Tip I kollajen N-telopektid çapraz bağları(NTx)
-Osteokalsin(OC)	-Tip I kollajen C-telopektid çapraz bağları(CTx)
-Tip I kollajen amino-terminal propeptidi(PINP)	-Tartarata dirençli asid fosfataz(TRAP)
-Tip I kollajen karboksi-terminal propeptidi(PICP)	-Hidroksiprolin ve Hidroksilizin
	-Serbest ve total Piridinolin
	-Serbest ve total Deoksipiridinolin

2.2.9.1 Kemik Yapım Belirteçleri

Kemik yapım belirteçleri osteoblastlar tarafından üretilir. Osteoblast fonksiyonu ve kemik oluşumu hakkında bilgi verirler. Bütün kemik yapım göstergeleri plazma ve serumda ölçülmekte. Kemik yıkım belirteçlerine göre diüurnal ritimden daha az etkilenmektedir(69).

-Osteokalsin(OC): Osteoblastlar tarafından sentezlenen nonkollojenöz proteindir, ekstraselüler matrikste depolanır. Dolaşımda küçük miktarda bulunur. 49 aminoasit içeren tek bir zincirden oluşur ve hidroksapatit kristallerien yüksek afinite ile bağlanır. Serumda osteokalsin konsantrasyonu diüurnal ritm gösterir. Sabah 4 en yüksek öğleden sonra en düşük seviyededir. Pubertede kemik yapımını göstermede önemli olduğu gösterilmiştir. Serum osteokalsin düzeyleri yaş, cinsiyet, vücut ağırlı, hormonal durum, gebelik, laktasyon gibi durumlardan etkilenir. Atılım böbrekler tarafından sağlanır bu nedenle ileri dönem böbrek yetmezliğinde kemik hastalığı olmasa bile serumda yüksek bulunabilir(70).

-Kemik spesifik alkalen fosfataz(BSAP): Alkalen fosfatazın kemiğe spesifik formu olup bu enzim osteoblast membranında bulunmaktadır(71). Serumdaki total ALP'nin yarısı karaciğerde yarısı kemikte üretilmektedir. Dolaşımdaki iki formun ayrımının yapılabilmesi için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir(72).

- Serum prokollajen tip 1 amino terminal propeptid&Serum prokollajen tip 1 karboksil terminal propeptid (PINP&PICP): Kemik %90 tip 1 kollojenden

oluşmaktadır. Kollajen sentezinde fibrillerin oluşmadığı dönemde, prokollajen karboksi terminal propeptid (PICP) ve amino terminal propeptid (PINP) olarak bilinen bu peptidlerin C ve N terminalleri yeni oluşmakta olan molekülden ayrılıp dolaşıma geçmektedirler. Yeni kollojen sentezini göstermektedirler. PICP değeri, dış gibi diğer dokularda da oluştuğu için kemik yapımı göstergesi olarak kullanımı uygun değildir. PINP ölçümü kemik kollojen sentezi için daha spesifiktir(69).

2.2.9.2 Kemik Yıkım Belirteçleri

Kemik yıkım göstergelerinin birçoğu kemik kollajen yıkım ürünleridir ancak kemik siyaloproteini ve osteoklast kökenli enzim olan tartarat dirençli asid fosfataz gibi kollajen dışı bazı proteinler de keşfedilmiştir.

-Tip I kollajen C terminal telopeptid çapraz bağları (CTX): Tip 1 kollojenin yıkım ürünüdür. Serum düzeyleri kemik yıkımı ile koroledir ve böbrekten itrah edilir(73). Kandaki CTX-I için immünolojik testler, tip I kollajen alfa 1 zincirinde bir epitopa karşı oluşturulan antikor kullanır. Amino asit dizisi lisin ve aspartat-glisin dizisini içerir. Bu dizi β -izomerizasyona (olgun form üreten beta CTX-I) ve rasemizasyona maruz kalabilir. Mevcut tahliller, çapraz bağ ile bağlanmış iki zincirde iki beta CTX-I dizisinden oluşan olgun kemik epitopunu tanır(74).

-Tip I kollajen N terminal telopeptid çapraz bağları (NTX): Kemik dokunun tip 1 kollojenindeki N-terminal telopeptit bölgesi ile diğer bir kollojen molekülünün alfa heliks bölgesi arasında oluşur. N peptit C ye göre daha fazla deoksipiridin içerir. Kemik doku kollojenine spesifite gösterir. Hem idrar hem kan değerleri ölçülebilir(75).

-Piridinolin ve Deoksipiridinolin (D-PYR, PYD): Lizin ve hidroksilizin posttranslasyonel modifikasyonu ile açığa çıkan ürünlerdir. Kollojenin stabilizasyonunu sağlarlar. Esas kaynakları kemikteki çapraz bağlardır. İdrar ile atılımları osteoklastik kemik yıkımını göstermekte olup, diyet ile alınan kalsiyum ve kollajenden etkilenmemektedir. Deoksipiridinolinin kemik dokusuna spesifitesinin yüksek olması, kemik yıkımı ile doğru orantılı ve kemik kitlesi ile ters orantılı olması nedeniyle klinik kullanımı tercih edilen bir göstergedir.(76).

-Tartrat Rezistan Asit Fosfataz (TRAP): Trombosit, eritrosit, dalak , kemik ve prostat da bulunan lizozomal bir enzim olup duyarlılığı, özgülüğü düşüktür(77).

2.2.10. Osteoporoz Tedavisi

Osteoporoz tedavisinin hedefi; kırıkların önlenmesi, kemik mineral yoğunluğunun artırılması ve hastanın yaşam kalitesinin artırılmasıdır.

2.2.10.1 Osteoporozun nonfarmakolojik tedavisi

Nonfarmakolojik tedavide öncelikle yaşam tarzı değişikliği, diyet, egzersiz, sigara bırakımı ve diğer risk faktörlerinin ortadan kaldırılması ve düşme riskinin en aza indirilmesi önerilmektedir. Farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavilerinin en önemli noktalarından biri yeterli kalsiyum alımının sağlanmasıdır. NOF(National Osteoporosis Foundation) 50 yaş üstü bireylerde günlük ortalama 1200 mg kalsiyum ve 800-1000 U vitamin D alımını önermektedir. Kalsiyum diyetle yeterli alınamıyorsa preparatlarla desteklenmelidir. En önemli noktalardan biri de günlük 1-1,5 g/kg protein alımıdır. Yaşla birlikte kas oranı azalması kemik kitlesinin azalmasına, IGF-1(İnsülin-like Growth Factor 1)'de düşüşe, metabolik komplikasyonlarda artışa neden olabilir(64).

2.2.10.2 Osteoporozun farmakolojik tedavisi

NOF, 50 yaş ve üzerindeki postmenapozal kadınlar ve erkekler için tedavi önermektedir(78).

Tedavi için NOF önerileri:

- Kalça veya vertebral kırılma kırığı olan yetişkinler
- Osteoporozun DEXA ile uygun değerlendirilmesinden sonra lomber omurga, total kalça veya femur boynunda T skorunun ≤ -2.5 SS
- Lomber vertebra veya femur boynunda DEXA T skoru -1.0 ve -2.5 SS ile düşük kemik yoğunluğu ve DSÖ FRAX 10 yıllık kalça kırığı olasılığı $\geq 3\%$ veya DSÖ algoritmasına göre 10 yıllık majör osteoporoz ilişkili kırık olasılığı $\geq 20\%$

Medikal tedavide vitamin d, kalsiyum, bisfosfonatlar, denosumab, teriparatide, selektif estrogen reseptör modülatörleri (SERM) ve kalsitonin kullanılmaktadır.

Vitamin D ve Ca; Postmenopozal kadınlar günlük toplam kalsiyum alımları besinlerden alınanlarla birlikte 1200 mg/g olacak şekilde ek kalsiyum ve günde 1500-2000IU vitamin D almaları gerekir. Serum 25(OH)D düzeylerinin 30 ng/ml'nin üzerinde olması hedeflenmelidir. Serum 25(OH)D düzeyi 20 ng/ml'nin altında olan hastalarda vitamin D yüklemesi yapılması (50000IU/hafta, 8 hafta süre ile, toplam 400000 IU olacak şekilde) ve ardından tedaviye günde 1500-2000 IU/gün D vitamini ile devam edilmesi uygundur. Ayrıca osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçların tümünün etkileri yeterli kalsiyum ve vitamin D alımı varlığında değerlendirilmiş olduğu için diğer tedavilere de kalsiyum ve vitamin D eklenmelidir(52).

Bifosfanatlar; antirezorptif ajanlardır. OP tedavisinde kullanılan bisfosfonatlar alendronat, risedronat, ibandronat ve zolendronattır. Alendronat haftada bir, risedronat haftada bir ve ayda bir aralıklı, ibandronat ayda bir ve üç ayda bir, zolendronat yılda bir kullanılırlar. Zolendronat iv, ibandronat iv ve oral, diğerleri oral olarak kullanılır. Kalça kırığı riskini en çok azaltan ilaçlardır. İlaç bitiminden sonra bile etkileri devam etmektedir. İbandronat erkek osteoporozunda kullanılmamaktadır. En önemli yan etkileri gastrointestinal problemleri olduğu için hasta aç karnına bol su ile almalı ve en az yarım dakika dik pozisyonda durmalıdır. Iv kullanımlarda grip benzeri bulgular oluşabilir. Çene nekrozu daha çok kanser kullanımında veya iv kullanımlarda görülürken oral kullanımlarda çok nadirdir. Zolendronat ile AF riski artırıldığı gösterilmiştir. Barrett özefagus gibi özefagus problemleri olan kişilerde kullanılmaları önerilmez. GFR si 30ml/dk'nın altında olan kişilerde kullanılmamalı. Bazı çalışmalar uzun süre kullanımlarında atipik femur shaftı kırıklarının arttığını gösterirken bazıları böyle bir artış olmadığını göstermekte bu konuda ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır(79,80).

Denosumab; Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Liganda (RANKL) karşı tam insan monoklonal antikorudur(52). Diğer osteoporoz tedavilerini kullanmış fayda görmemiş veya onları kullanamayacak hastalara verilir. Tedavi 6 ayda bir subkutan 60 mg şeklinde uygulanır. Kırık riskini belirgin azalttığı tespit edilmiştir. Bifosfanatlar gibi çene osteonekrozu ve atipik femur kırığı yan etkilerdir(52).

Teriparatid; kemik formasyon artırıcı ilaçtır. Kırık riskini azalttığı gösterilmiştir. 65 yaş üzerinde ve yaygın vertebra kırığı olanlarda kullanımı önerilir.

Maliyeti yüksek olması sebebi ile diğer tedavilere yanıt alınmadığında tercih edilmelidir. Her gün subkutan enjeksiyon şeklinde yapılır. Paget ve metastatik kemik hastalığında kullanımı kontrendikedir(81).

Kalsitonin; analjezik etkisi de bulunduğu için kırıkları olan osteoporozda tercih edilmektedir. Erkek osteoporozunda da endikasyonu vardır. Diğer ilaçlar kullanılamadığında alternatif ilaç olarak kullanılabilir(82).

Selektif östrojen reseptör modölatörleri (SERM); osteoporoz için FDA onayı alan raloksifendir. 70 yaş üstü kadınlarda kullanımı tartışmalıdır. Vertebra kırıklarını azalttığı gösterilmiştir. Meme kanseri riskini azaltması avantajı olsa da venöz tromboemboli riskini artırması dezavantajıdır. Yan etki olarak sıcak basması, bacak krampları görülebilir(81).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya; Eylül 2021- Eylül 2022 tarihleri arasında, Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran kadın meme kanseri cerrahisi sonrası tek taraflı lenfödemli olan 44 hasta (Grup 1) ve lenfödem olmayan 42 hastanın (Grup 2) çalışmaya alınma ve dışlanma ölçütleri gözden geçirilerek bilgilendirme yapıp onayları alınarak çalışmaya dâhil edildi. Bu çalışma, 24.06.2021 tarih ve 05 sayılı oturumun 63 no'lu kararı ile Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi klinik araştırmalar etik kurulu onayı ile gerçekleştirildi (EK-1).

Çalışmaya alınma kriterleri;

- 1) 18-65 yaş aralığında olan
- 2) Çalışma için yazılı onam verebilen
- 3) Okur-yazar olan
- 4) Meme kanserine bağlı mastektomi olması
- 5) Unilateral lenfödem olması
- 6) Meme kanseri tedavisi bitmiş olmak
- 7) Osteoporoz tedavisi almamış olmak

Çalışmaya alınmama kriterleri

- 1) Bilateral lenfödem olması
- 2) Birincil ve ikincil ödem nedenleri (kardiyovasküler, hepatik, renal, enfektif, dismetabolik vb.)
- 3) Sekonder osteoporoz nedenleri (kronik böbrek hastalığı, hipogonadizm, ilaçlar, hipertiroidizm, primer hiperparatiroidizm) olması
- 4) Mental retardasyon, bilişsel fonksiyonları etkileyecek deliryum, demans, epilepsi gibi durumların olması, alkol ve madde kullanım bozukluğu olması
- 5) Gebelik ve emzirme döneminde olması

3.2. Çalışma Protokolü

Hastaların aynı fizik tedavi ve rehabilitasyon hekimi tarafından anamnezleri alınarak, fizik muayeneleri yapıldı. Yaş, medeni hali, eğitim durumu, çocuk sayısı, yaşadığı yer, sigara ve alkol öyküsü, BMI'i, menapoz başlangıç yaşı, kanserin süresi, ameliyat zamanı, operasyon tipi, lenf nodu diseksiyon durumu, kemoterapi ve radyoterapi alım durumu, metaztaz varlığı, aromataz inhibitörü ve tamoksifen kullanım öyküsü, lenfödem varlığı, varsa süresi, evresi, tedavi alıp almadığı, tedavisiz geçen süresi, etkilenen ekstremitenin tarafı, dominant ekstremitenin tutulumunun sorgulandığı bir soru formu kullanıldı.

3.2.1. Lenfödemin Değerlendirilmesi

Lenfödem değerlendirilmesinde çevresel ölçüm ve volümetrik değerlendirme yapıldı. Çevresel ölçüm hastanın her iki üst ekstremitelerinden mezuro ile yapıldı. Ölçümler beş bölgeden yapıldı: MKF (metakarpofalangeal eklem) üzerinden, el bileğinden, dirsek seviyesinin 10 cm altından, dirsek seviyesinden, dirsek seviyesinin 10 cm üzerinden. Her iki ekstremiteler arasındaki cm farkı kaydedildi. Kontralateral ekstremiteler ile 2 cm'den fazla fark olması lenfödem varlığı olarak kabul edildi.

Volüm ölçümü için 20 litrelik kromdan yapılmış bir tank kullanıldı. Önce sağlam kol sonra lenfödemli kol tank içine daldırıldı. Her iki koldan ayrı ayrı taşınan sıvı mezür laboratuvar kabı yardımıyla ölçüldü. Her iki kol arasındaki volüm farkı kaydedildi. Kontralateral ekstremiteler ile 200ml'den fazla fark olması lenfödem varlığı olarak kabul edildi.

Lenfödem evrelemesi Uluslararası Lenfoloji Topluluğu'nun kriterlerine göre yapıldı. Buna göre; evre 1: uygun ekstremitenin pozisyonu ile gerileyebilen, pitting görülebilen hafif ödem, evre 2: ekstremitenin elevasyonu ile gerilemeyen, fibrosis ile ilerlediği geç safhası haricinde pittingin görüldüğü orta dereceli ödem, evre 3: trofik cilt değişikliklerinin görüldüğü lenfostatik elefantiazis olarak tanımlandı.

3.2.2. Biyokimyasal Analiz Yöntemi

Kan Örnekleri.

Çalışmaya katılan hastalardan herhangi bir ilaç tedavisi almadan önce rutin biyokimya testleri için elde edilen numune tüpleri pıhtılaşması için yaklaşık 10-20 dk. kadar dik pozisyonda duracak şekilde bekletildikten sonra +4°C’de, 4000 rpm’ de 15 dk santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri alikotlanarak sıcaklığı -80°C olan derin dondurucuya yerleştirildi ve analiz edileceği güne kadar burada muhafaza edildi.

Analitlerin Tayin Yöntemleri

Serum örneklerinde osteocalcin, β -CTX ve PINP düzeyleri ELISA yöntemiyle, “Human OT/BGP ELISA Kit” (Sunred, Çin), Human β -Crosslaps (β -CTX) ELISA Kit (Sunlong, Çin), Human procollagen I N-terminal peptide, PINP ELISA Kit” (Sunlong, Çin) kullanılarak, üretici firmanın önerdiği şekilde çalışıldı.

Ölçüm için yapılan işlemler özetle şu şekildeydi: İnsan osteocalcin, β -CTX ve PINP’e karşı üretilmiş olan spesifik monoklonal antikorlar ile kaplı olan 96 kuyucuktan ibaret mikrolatelere serum numuneleri ve seri dilüsyonlar ile azalan konsantrasyonlar şeklinde elde edilen standart çözeltileri konuldu.

Örneklerde bulunan osteocalcin, β -CTX ve PINP molekülleri bu kaplı olan antikorlara bağlandı. Streptavidin-HRP ile bağlanan peroksidaz enzimi konuldu ve inkube edildi. Bağlanmayan moleküller yıkama işlemi ile uzaklaştırıldı. Avidin ile bağlanmış olan kompleksteki peroksidaz enzimi ortama konulan 3,3’ 5,5’-tetra-metil benzidini oksitleyerek örneklerdeki osteocalcin, β -CTX ve PINP düzeyi ile doğru orantılı olacak şekilde renk değişikliğine neden oldu. Reaksiyonu sonlandırmak için her bir kuyucuğa asit ilave edildi. Tüm kuyucukların absorbans değerleri spektrofotometre cihazı ile 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Azalan konsantrasyonlarda hazırlanmış olan standartlar kullanılarak çizilen absorbans-konsantrasyon grafiğinden her bir örneğin içerdiği osteocalcin, β -CTX ve PINP konsantrasyonu sırasıyla ng/mL ,pg/mL ve pg/mL cinsinden hesaplandı.

Vitamin D, kalsiyum, magnezyum, fosfat, PTH (parathormon), ALP (alkalen fosfataz) gibi rutin laboratuvar tetkik sonuçları hastane kayıtlarından bakılarak kaydedildi.

3.2.3. Kemik Mineral Yoğunluğunun Ölçülmesi

Hastaların kemik dansitometre ölçümleri DMS marka (2016) stratos DR modeli (Fransa) ile yapıldı. Ölçümler tüm hastalarda bel, kalça ve her iki kol bölgesinden yapıldı. Bel için total lomber KMY, T ve Z skorları, kalça için femur boynu KMY, T ve Z skorları, her iki kol içinde ön kol total KMY, T ve Z skorları kaydedildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 25 paket programı kullanılarak istatistiksel analiz için değerlendirildi.

Sayısal verilerin dağılımının normalizasyonu Shapiro -Wilks ve Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Sürekli değişkenlerin ortalama, median, standart sapma, minumum ve maximum değerleri; nominal ve ordinal değişkenlerin kişi sayısı ve yüzde gibi genel tanımlayıcı istatistikleri elde edildi. Gruplar arasındaki kesikli dağılım analizi Ki-kare, Fisher analizi ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin; gruplar arası farklılıklarının analizinde normal dağılım gösteren veriler için ‘bağımsız iki grup arasındaki t testi’, normal dağılım göstermeyen veriler için ‘Mann-Whitney U’ testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin; bağımlı iki grup arası farklılıklarının analizinde normal dağılım gösteren veriler için ‘Paired t testi’, normal dağılım göstermeyen veriler için Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı. Korelasyon analizi için normal dağılıma uyan verilerde Pearson ve normal dağılıma uymayan ve ordinal verilerde Spearman’s rho korelasyon testleri kullanıldı. Sonuçların güven aralığı %95, anlamlılık $p < 0.05$ olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

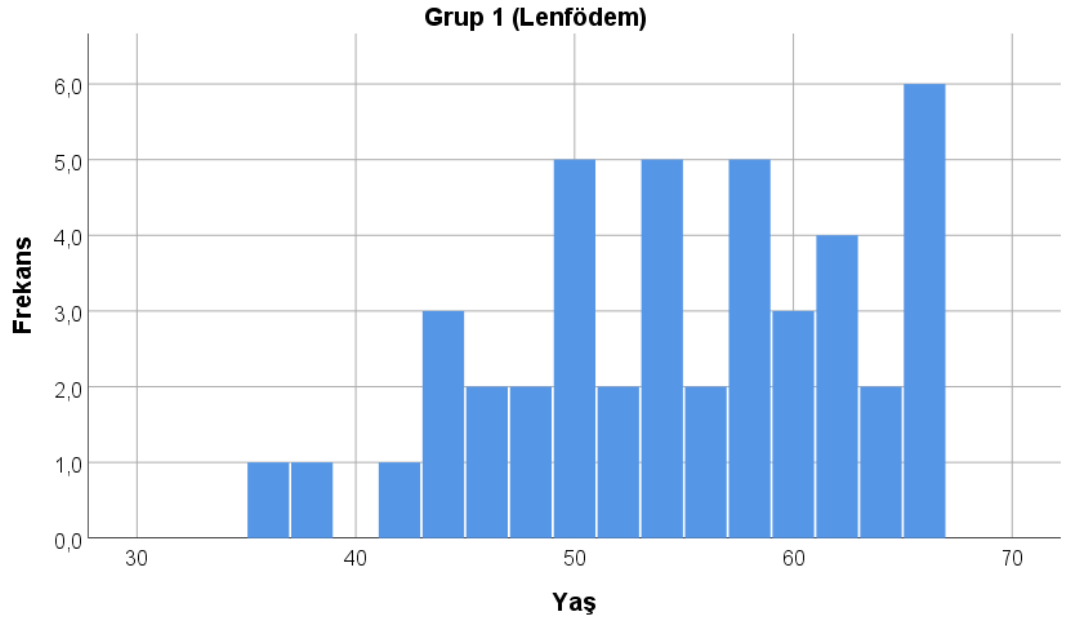
Çalışmaya; meme kanseri cerrahisi sonrası tek taraflı lenfödemi olan 44 hasta (Grup 1) ve lenfödem olmayan 42 hastanın (Grup 2) çalışmaya alınma ve dışlanma ölçütleri gözden geçirilerek çalışmaya dâhil edildi.

Çalışmaya alınan grupların yaş, boy, kilo, BMI, medeni durum, çocuk durumu, yaşadığı yer, öğrenim durumu, çalışma durumu, sosyoekonomik düzey ve sigara kullanım durumları karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6). Grupların yaş ve BMI histogram grafikleri Şekil 1- 4'te gösterildi.

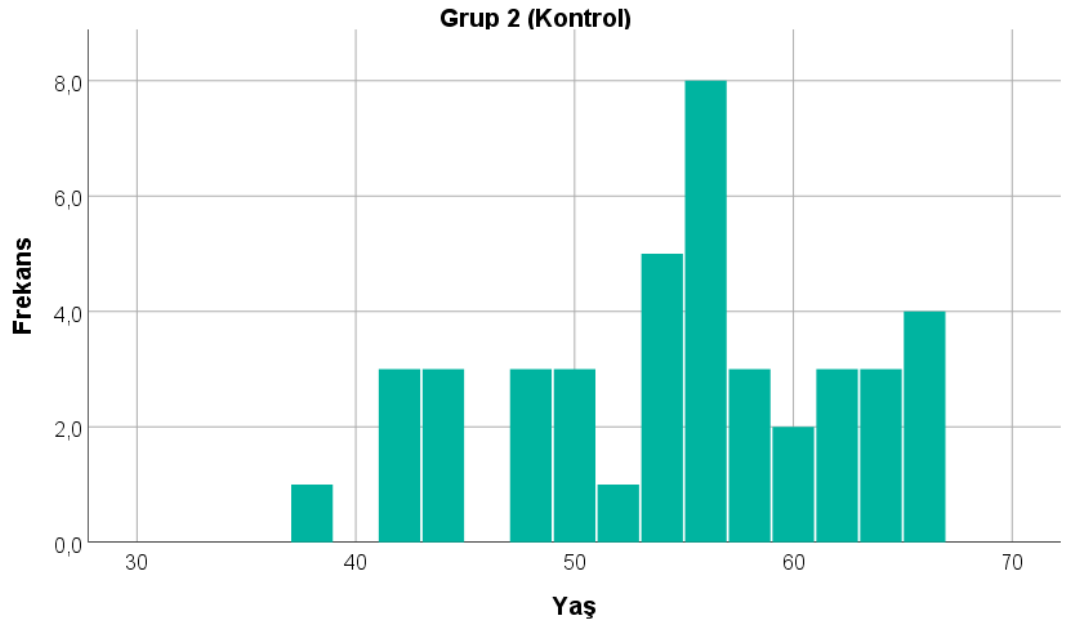
Tablo 6. Grupların demografik özellikleri

		Grup 1 (n=44)		Grup 2 (n=42)		p değeri
Yaş	Ortalama±SS	54,3±7,9		54,1±7,5		p>0,05
	Median(min-max)	54,5(36-65)		55(38-65)		(p=0,894)
Boy (cm)	Ortalama±SS	160,3±5,2		158,5±4,7		p>0,05
	Median(min-max)	160(150-177)		158(149-168)		(p=0,092)
Kilo (kg)	Ortalama±SS	77,6±13,6		75,2±14,2		p>0,05
	Median(min-max)	75(50-110)		75(50-110)		(p=0,427)
BMI	Ortalama±SS	30,2±5,2		30±5,9		p>0,05
	Median(min-max)	30,2(19,5-44,1)		29(18,4-43,0)		(p=0,862)
Medeni Durumu	Bekar	8	18,2%	8	19,0%	p>0,05
	Evli	35	79,5%	34	81,0%	(p=0,508)
	Boşanmış, Dul, Ayrı Yaşıyor	1	2,3%	0	0,0%	
Çocuğu var mı?	Var	30	68,2%	32	76,2%	p>0,05
	Yok	14	31,8%	10	23,8%	(p=0,557)
Yaşadığı yer	Köy	6	13,6%	5	11,9%	p>0,05
	İlçe	14	31,8%	12	28,6%	(p=0,896)

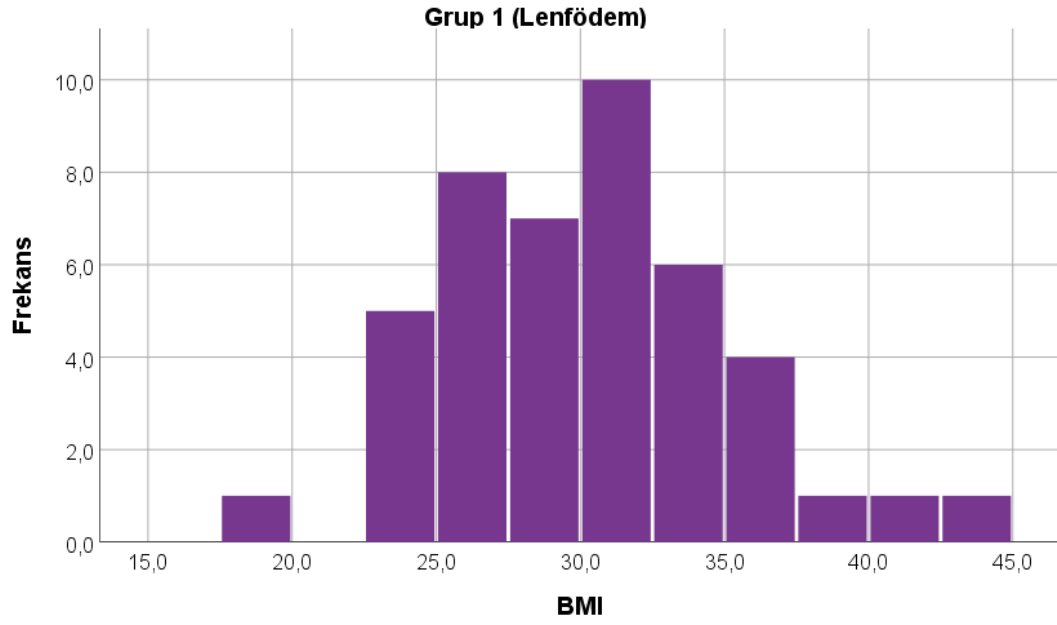
	İl merkezi	24	54,5%	25	59,5%	
Öğrenim Durumu	Okuryazar değil	9	20,5%	9	21,4%	p>0,05 (p=0,997)
	İlkokul mezunu	12	27,3%	12	28,6%	
	Ortaokul mezunu	8	18,2%	8	19,0%	
	Lise mezunu	11	25,0%	9	21,4%	
	Yükseköğretim mezunu	4	9,1%	4	9,5%	
Çalışma Durumu	Çalışıyor	10	22,7%	12	28,6%	p>0,05 (p=0,640)
	Ev Hanımı	29	65,9%	26	61,9%	
	Emekli	1	2,3%	0	0,0%	
	Çalışmıyor	4	9,1%	4	9,5%	
Sosyoekonomik Düzey	Düşük düzey(4200 TL altı)	10	22,7%	9	21,4%	p>0,05 (p=0,836)
	Orta düzey(4200-19000 TL)	27	61,4%	28	66,7%	
	Yüksek düzey(19000 TL üstü)	7	15,9%	5	11,9%	
Sigara İçme Durumu	Var	8	18,2%	7	16,7%	p>0,05 (p=1,000)
	Yok	36	81,8%	35	83,3%	
Alkol kullanımı	Var	0	0,0%	0	0,0%	--
	Yok	44	100,0%	42	100,0%	
Değerler ortalama ± standart sapma, median (min-max) ve kişi sayısı (yüzde) şeklinde verildi.						



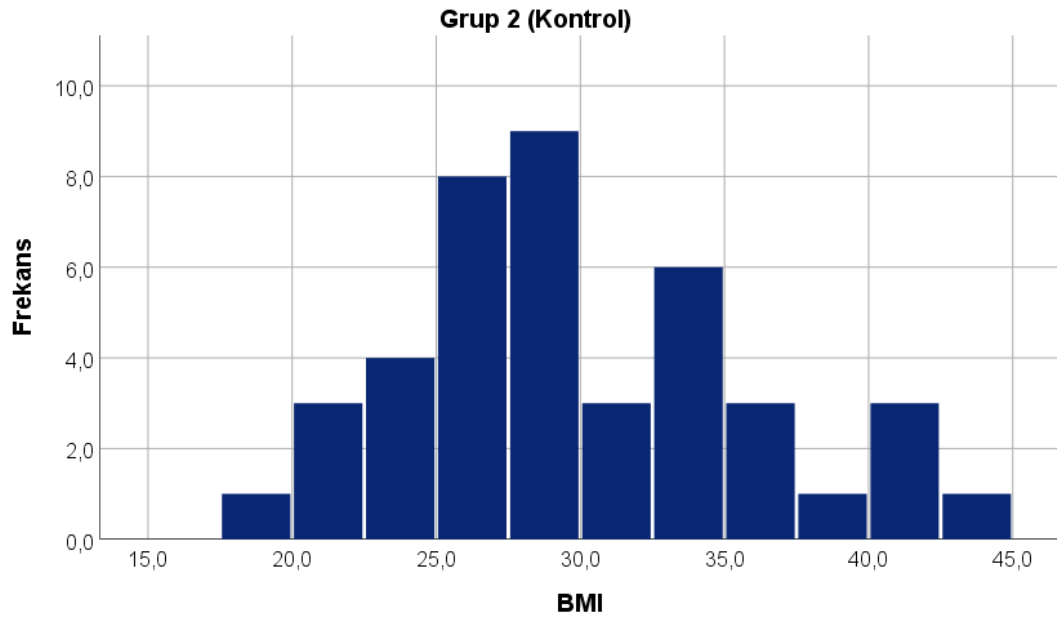
Şekil 2. Grup 1'in yaş histogram grafiği



Şekil 3. Grup 2'nin yaş histogram grafiği



Şekil 4. Grup 1'in BMI histogram grafiği



Şekil 5. Grup 2'nin BMI histogram grafiği

Grupların menepoz başlangıç yaşı, kanser süresi, ameliyat zamanı, operasyon tipi, lenf nodu diseksiyonu, kemoterapi, radyoterapi, metastaz, tamoksifen kullanımı, aromataz inhibitörü kullanımı, baskın el ve etkilenen taraf durumları karşılaştırıldı. Kanser süresi ve ameliyat zamanı Grup 1'de anlamlı olarak yüksek bulundu. Gruplar arasında lenf nodu diseksiyonu durumları açısından fark saptandı. Gruplar arasında

diğer parametrelerde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7). Grup 1'in lenfödem özellikleri Tablo 8'de gösterildi.

Tablo 7. Grupların meme kanseri hastalık özellikleri

		Grup 1 (Lenfödem)		Grup 2 (Kontrol)		p değeri
Menapoz Başlangıç Yaşı	Ortalama±SS	45,3±6,2		47,2±5,8		p>0,05
	Median(min-max)	45(32-56)		49(34-58)		(p=0,176)
Kanser Süresi (ay)	Ortalama±SS	84,7±49,1		61±47,1		p<0,05
	Median(min-max)	72(12-240)		48(3-240)		(p=0,010)
Ameliyat zamanı (ay)	Ortalama±SS	77,6±45		56,2±46,3		p<0,05
	Median(min-max)	70,5(7-180)		42(3-230)		(p=0,014)
Operasyon tipi	Modifiye radikal mastektomi	4	9,10%	8	19,00%	p>0,05
	Radikal mastektomi	40	90,9%	34	81,0%	(p=0,307)
Lenf nodu diseksiyonu	Yapıldı	44	100,0%	29	69,0%	p<0,05
	Yapılmadı	0	0,0%	13	31,0%	(p<0,001)
Kemoterapi aldı mı?	Evet	41	93,2%	41	97,6%	p>0,05
	Hayır	3	6,8%	1	2,4%	(p=0,616)
Radyoterapi aldı mı?	Evet	40	90,9%	37	88,1%	p>0,05
	Hayır	4	9,1%	5	11,9%	(p=0,736)
Metastaz durumu	Var	0	0,0%	0	0,0%	--
	Yok	44	100,0%	42	100,0%	
Osteoporoz tedavisi alıyor mu?	Evet	0	0,0%	0	0,0%	--
	Hayır	44	100,0%	42	100,0%	
Tamoksifen kullanıyor mu?	Evet	36	81,8%	34	81,0%	p>0,05
	Hayır	8	18,2%	8	19,0%	(p=1,000)
	Evet	5	11,4%	5	11,9%	p>0,05

Aromataz inhibitörü kullanıyor mu?	Hayır	39	88,6%	37	88,1%	(p=1,000)
Baskın el	Sağ el	31	70,5%	33	78,6%	p>0,05
	Sol el	13	29,5%	9	21,4%	(p=0,538)
Etkilenen Taraf	Sağ üst ekstremité	23	52,3%	18	42,9%	p>0,05
	Sol üst ekstremité	21	47,7%	24	57,1%	(p=0,382)
Değerler ortalama ± standart sapma, median (min-max) ve kişi sayısı (yüzde) şeklinde verildi.						

Tablo 8. Grup 1'in lenfödem özellikleri

		Mean	SD	Median	Min	Max
Volüm Farkı (ml)		894	813	600	200	3000
MKF Çap Farkı (cm)		1	1	0	0	5
El Bileği Çap Farkı (cm)		2	2	2	0	6
Dirsek 10 cm altı Çap Farkı (cm)		4	3	3	0	12
Dirsek Çap Farkı (cm)		3	2	3	0	10
Dirsek 10 cm üstü Çap Farkı (cm)		4	3	4	0	12
Lenfödem süresi (ay)		42	38	36	1	192
Tedavisiz geçen lenfödem süresi kaç ay		23	19	18	1	96
		Kişi sayısı	Yüzde%			
Lenfödem Evresi	Evre 1	15	34,1%			
	Evre 2	17	38,6%			
	Evre 3	12	27,3%			
	Evre 4	0	0,0%			
Lenfödem tedavisi aldı mı?	Evet	21	47,7%			
	Hayır	23	52,3%			

Grupların DEXA sonuçları karşılaştırıldı. Grup 2'nin lomber total KMY, lomber t skoru ve z skoru anlamlı olarak yüksek saptandı. Gruplar arasında diğer DEXA parametrelerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 9. Grupların DEXA değerlerinin karşılaştırılması

		Mean	SD	Median	Min	Max	p değeri
Lomber Total KMY	Grup 1 (Lenfödem)	0,8	0,1	0,8	0,6	1,1	p<0,05 (p=0,005)
	Grup 2 (Kontrol)	0,9	0,1	0,9	0,5	1,1	
Lomber T Skoru	Grup 1 (Lenfödem)	-1,5	1,2	-1,7	-3,6	1,1	p<0,05 (p=0,012)
	Grup 2 (Kontrol)	-0,9	1,1	-0,9	-4,2	1,2	
Lomber Z Skoru	Grup 1 (Lenfödem)	-0,5	1,3	-0,8	-2,7	2,8	p<0,05 (p=0,005)
	Grup 2 (Kontrol)	0,2	1,1	0,3	-2,8	3,1	
Femur Boyun KMY	Grup 1 (Lenfödem)	0,7	0,2	0,7	-0,5	1,2	p>0,05 (p=0,603)
	Grup 2 (Kontrol)	0,7	0,1	0,8	0,5	1,1	
Femur Boynu T Skoru	Grup 1 (Lenfödem)	-0,8	1,1	-0,8	-2,5	3,5	p>0,05 (p=0,309)
	Grup 2 (Kontrol)	-0,6	1,2	-0,5	-3,5	3	
Femur Boynu Z Skoru	Grup 1 (Lenfödem)	0,1	1,2	-0,1	-1,8	4,4	p>0,05 (p=0,306)
	Grup 2 (Kontrol)	0,4	1,2	0,5	-2,2	3,8	
Sağ Ön Kol KMY	Grup 1 (Lenfödem)	0,4	0,1	0,4	0,2	0,6	p>0,05 (p=0,326)
	Grup 2 (Kontrol)	0,4	0,1	0,4	0,3	0,6	
Sağ Ön Kol T Skoru	Grup 1 (Lenfödem)	-2,1	1,6	-2,2	-6,5	1,4	p>0,05 (p=0,560)
	Grup 2 (Kontrol)	-1,9	1,4	-1,8	-4,5	1,4	
Sağ Ön Kol Z Skoru	Grup 1 (Lenfödem)	-1	1,5	-1,1	-5	2	p>0,05 (p=0,431)
	Grup 2 (Kontrol)	-0,7	1,3	-0,8	-2,9	2,3	
Sol Ön Kol KMY	Grup 1 (Lenfödem)	0,4	0,1	0,4	0,3	0,6	p>0,05 (p=0,812)
	Grup 2 (Kontrol)	0,4	0,1	0,4	0,2	0,6	
Sol Ön Kol T Skoru	Grup 1 (Lenfödem)	-2	1,4	-2,3	-4,2	1,2	p>0,05 (p=0,593)
	Grup 2 (Kontrol)	-1,9	1,6	-1,7	-5,4	3,5	
Sol Ön Kol Z Skoru	Grup 1 (Lenfödem)	-1	1,3	-0,8	-2,8	1,8	p>0,05 (p=0,604)
	Grup 2 (Kontrol)	-0,8	1,2	-1	-3	2,1	

Grupların laboratuvar sonuçları karşılaştırıldı. Grup 1'in Osteokalsin, PINP ve CTX değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı. Gruplar arasında diğer laboratuvar parametrelerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Grupların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

		Mean	SD	Median	Min	Max	p değeri
25-OH Vitamin D	Grup 1 (Lenfödem)	30,7	6,1	30	23	53	p>0,05
	Grup 2 (Kontrol)	29,4	7,9	27,5	19	63	(p=0,163)
Ca	Grup 1 (Lenfödem)	9,1	0,4	9	8	10	p>0,05
	Grup 2 (Kontrol)	9,3	0,5	9,3	8,3	10,2	(p=0,050)
Mg	Grup 1 (Lenfödem)	1,9	0,2	1,9	1,4	2,5	p>0,05
	Grup 2 (Kontrol)	1,9	0,3	1,9	1,6	3,2	(p=0,836)
P	Grup 1 (Lenfödem)	3,4	0,5	3,4	2,6	4,4	p>0,05
	Grup 2 (Kontrol)	3,3	0,5	3,3	2,1	4,3	(p=0,302)
PTH	Grup 1 (Lenfödem)	46	20	40	15	88	p>0,05
	Grup 2 (Kontrol)	43	20	40	19	107	(p=0,514)
ALP	Grup 1 (Lenfödem)	79	24	79	47	130	p>0,05
	Grup 2 (Kontrol)	75	22	73	45	130	(p=0,452)
Osteocalsin	Grup 1 (Lenfödem)	27,1	20,5	22,2	12,3	112,4	p<0,05
	Grup 2 (Kontrol)	14,8	19	8,2	2,6	97,2	(p<0,001)
PINP	Grup 1 (Lenfödem)	87,9	105,5	53,4	25,4	558,7	p<0,05
	Grup 2 (Kontrol)	66,9	82,9	41,3	25,6	412,1	(p<0,001)
CTX	Grup 1 (Lenfödem)	256,9	529,6	81,7	25,4	2924,3	p<0,05
	Grup 2 (Kontrol)	213,5	426,1	58	34,9	1927,6	(p=0,003)

Gruplarda meme kanserinden etkilenen ön kol ile etkilenmeyen ön kol KMY, t ve z skorları grup içi karşılaştırıldı. Grup 1'in etkilenen taraf t ve z skorları etkilenmeyen taraftan düşük saptandı. Grup 1 ve Grup 2'de karşılaştırılan diğer parametrelerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 11). Gruplar arasında

etkilenen ön kol KMY, t ve z skorları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 11. Gruplarda meme kanserinden etkilenen ön kol ile etkilenmeyen ön kol KMY, t ve skorları grup içi karşılaştırılması

		Mean	SD	Median	Min	Max	p değeri
Grup 1 (Lenfödem)	Etkilenen Taraf KMY	0,4	0,1	0,4	0,2	0,6	p>0,05
	Etkilenmeyen Taraf KMY	0,4	0,1	0,4	0,3	0,6	(p=0,929)
	Etkilenen Taraf Ön kol T skoru	-2,3	1,5	-2,5	-6,5	1,4	p<0,05
	Etkilenmeyen Taraf Ön kol T skoru	-1,8	1,4	-2	-4,2	1,2	(p<0,001)
	Etkilenen Taraf Ön kol Z skoru	-1,2	1,5	-1,2	-5	2	p<0,05
	Etkilenmeyen Taraf Ön kol Z skoru	-0,7	1,3	-0,8	-2,7	1,8	(p<0,001)
Grup 2 (Kontrol)	Etkilenen Taraf KMY	0,4	0,1	0,4	0,2	0,6	p>0,05
	Etkilenmeyen Taraf KMY	0,4	0,1	0,4	0,3	0,6	(p=0,317)
	Etkilenen Taraf Ön kol T skoru	-1,8	1,6	-1,7	-5,4	3,5	p>0,05
	Etkilenmeyen Taraf Ön kol T skoru	-1,9	1,3	-1,9	-4,5	1,1	(p=0,514)
	Etkilenen Taraf Ön kol Z skoru	-0,7	1,4	-0,7	-2,9	2,3	p>0,05
	Etkilenmeyen Taraf Ön kol Z skoru	-0,9	1,1	-1	-3	2	(p=0,176)

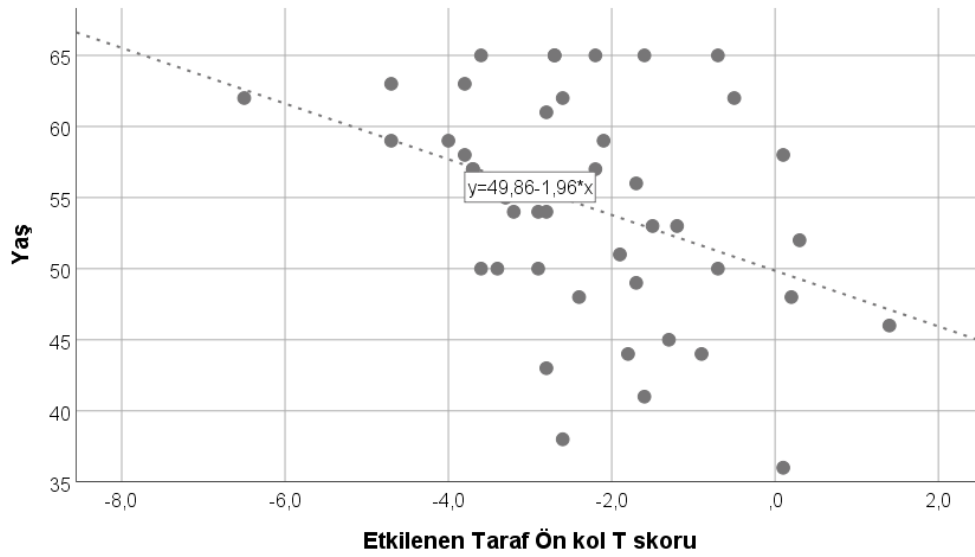
Tablo 12. Grupların etkilenen ön kol DEXA skorlarının karşılaştırılması

		Mean	SD	Median	Min	Max	p değeri
Etkilenen Taraf KMY	Grup 1 (Lenfödem)	0,4	0,1	0,4	0,2	0,6	p>0,05
	Grup 2 (Kontrol)	0,4	0,1	0,4	0,2	0,6	(p=0,823)
Etkilenen Taraf Ön kol T skoru	Grup 1 (Lenfödem)	-2,3	1,5	-2,5	-6,5	1,4	p>0,05
	Grup 2 (Kontrol)	-1,8	1,6	-1,7	-5,4	3,5	(p=0,178)
Etkilenen Taraf Ön kol Z skoru	Grup 1 (Lenfödem)	-1,2	1,5	-1,2	-5	2	p>0,05
	Grup 2 (Kontrol)	-0,7	1,4	-0,7	-2,9	2,3	(p=0,102)

Grup 1’de meme kanserinden etkilenen ön kol KMY, t ve z skorları ile yaş, BMI, menapoz başlangıç yaşı, lenfödem süresi, tedavisiz geçen lenfödem süresi ve lenfödem evresi arasındaki ilişki Pearson ve Spearman’ rho korelasyon testleri ile araştırıldı. Etkilenen ön kol t skoru ile yaş arasında negatif yönlü zayıf-orta korelasyon saptandı. Diğer parametreler arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 13). Etkilenen ön kol t skoru ile yaş nokta saçılım grafiği Şekil 5’te gösterildi.

Tablo 13. Grup 1’de meme kanserinden etkilenen ön kol DEXA skorları ile yaş, BMI, menapoz başlangıç yaşı, lenfödem süresi, tedavisiz geçen lenfödem süresi ve lenfödem evresi arasındaki korelasyon analizi

Grup 1 (Lenfödem)		Etkilenen Taraf KMY	Etkilenen Taraf Ön kol T skoru	Etkilenen Taraf Ön kol Z skoru
Yaş	Korelasyon katsayısı	-0,244 (rS)	-,385** (rP)	-0,131 (rP)
	Sig. (2-tailed)	0,111	0,01	0,398
	N	44	44	44
BMI	Korelasyon katsayısı	0,164 (rS)	0,239 (rP)	0,27 (rP)
	Sig. (2-tailed)	0,288	0,119	0,076
	N	44	44	44
Menapoz Başlangıç Yaşı	Korelasyon katsayısı	-0,233 (rS)	-0,268 (rP)	-0,209 (rP)
	Sig. (2-tailed)	0,129	0,078	0,174
	N	44	44	44
Lenfödem süresi	Korelasyon katsayısı	-0,122 (rS)	-0,178 (rS)	-0,143 (rS)
	Sig. (2-tailed)	0,431	0,248	0,356
	N	44	44	44
Tedavisiz geçen lenfödem süresi kaç ay	Korelasyon katsayısı	-0,18 (rS)	-0,09 (rS)	-0,123 (rS)
	Sig. (2-tailed)	0,242	0,56	0,426
	N	44	44	44
Lenfödem Evresi	Korelasyon katsayısı	-0,041 (rS)	-0,017 (rS)	-0,045 (rS)
	Sig. (2-tailed)	0,791	0,911	0,774
	N	44	44	44
rS: Spearman’s rho korelasyon katsayısı				
rP: Pearson korelasyon katsayısı				



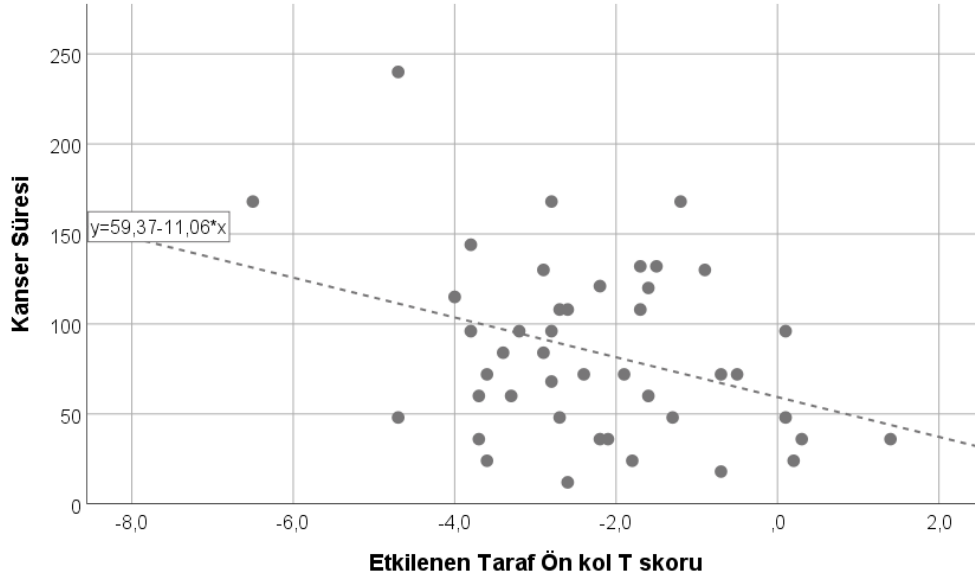
Şekil 6. Grup 1’de etkilenen ön kol t skoru ile yaş nokta saçılım grafiği

Gruplarda ayrı ayrı ve tamamında meme kanserinden etkilenen ön kol KMY, t ve z skorları ile kanser süresi ve ameliyat zamanı arasındaki ilişki Pearson ve Spearman’ rho korelasyon testleri ile araştırıldı. Grup 1’de etkilenen ön kol t skoru ile kanser süresi ve ameliyat zamanı arasında negatif yönlü zayıf-orta korelasyon saptandı. Diğer parametreler arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 14). Etkilenen ön kol t skoru ile kanser süresi ve ameliyat zamanı nokta saçılım grafiği Şekil 6 ve 7’de gösterildi.

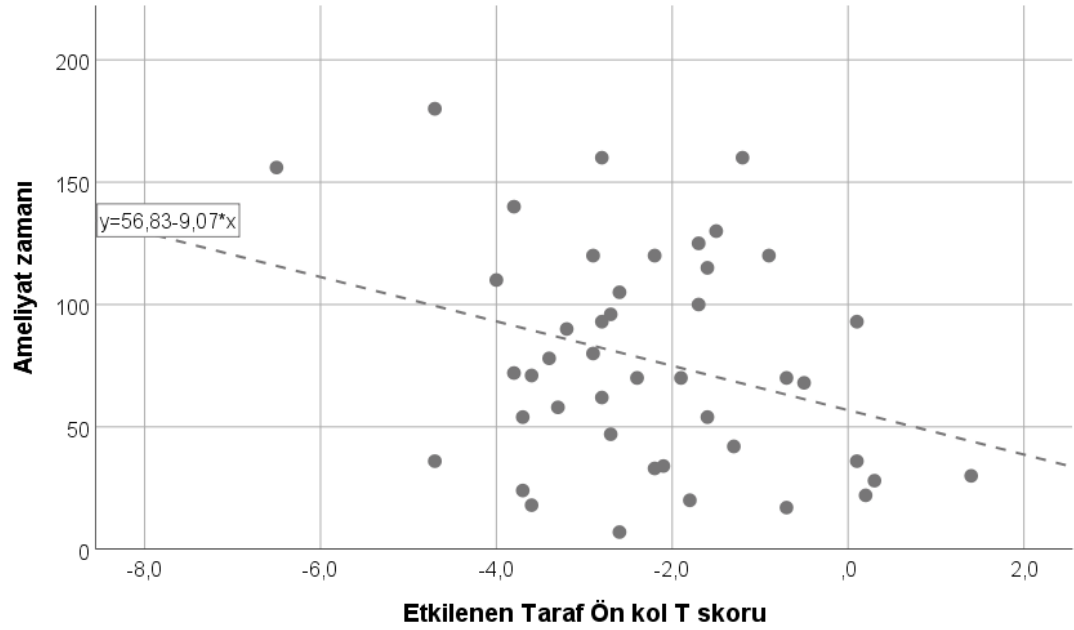
Tablo 14. Gruplarda ayrı ayrı ve tamamında meme kanserinden etkilenen ön kol DEXA skorları ile kanser süresi ve ameliyat zamanı arasındaki korelasyon analizi

			Etkilenen Taraf KMY	Etkilenen Taraf Ön kol T skoru	Etkilenen Taraf Ön kol Z skoru
Grup 1	Kanser Süresi	Korelasyon katsayısı	-0,026 (rS)	-,348* (rP)	-0,283 (rP)
		Sig. (2- tailed)	0,867	0,021	0,062
		N	44	44	44
		Korelasyon katsayısı	-0,013 (rS)	-,311* (rP)	-0,241 (rP)

	Ameliyat zamanı	Sig. (2-tailed)	0,935	0,04	0,115
		N	44	44	44
Grup 2	Kanser Süresi	Korelasyon katsayısı	-0,072 (rS)	-0,134 (rS)	-0,072 (rS)
		Sig. (2-tailed)	0,651	0,396	0,651
		N	42	42	42
	Ameliyat zamanı	Korelasyon katsayısı	-0,088 (rS)	-0,144 (rS)	-0,082 (rS)
		Sig. (2-tailed)	0,578	0,362	0,607
		N	42	42	42
Tüm Gruplar	Kanser Süresi	Correlation Coefficient	-0,049 (rS)	-0,21 (rS)	-0,177 (rS)
		Sig. (2-tailed)	0,657	0,052	0,103
		N	86	86	86
	Ameliyat zamanı	Korelasyon katsayısı	-0,039 (rS)	-0,202 (rS)	-0,162 (rS)
		Sig. (2-tailed)	0,718	0,062	0,135
		N	86	86	86
rS: Spearman’s rho korelasyon katsayısı					
rP: Pearson korelasyon katsayısı					



Şekil 7. Grup 1’de etkilenen ön kol t skoru ile kanser süresi nokta saçılım grafiği



Şekil 8. Grup 1’de etkilenen ön kol t skoru ile ameliyat zamanı nokta saçılım grafiği

Gruplarda ayrı ayrı ve tamamında tamoksifen ve aromataz inhibitörü kullanım durumu ile meme kanserinden etkilenen ön kol KMY, t ve z skorları karşılaştırıldı. Grup 1’de aromataz inhibitörü kullanan hastalarda etkilenen ön kol z skoru yüksek bulundu. Karşılaştırılan diğer parametrelerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 15-16).

Tablo 15. Gruplarda ayrı ayrı ve tamamında tamoksifen kullanım durumu ile meme kanserinden etkilenen ön kol DEXA skorlarının karşılaştırılması

Tamoksifen kullanıyor mu?			N	Mean	SD	Median	Min	Max	p değeri
Grup 1	Etkilenen Taraf KMY	Evet	36	0,4	0,1	0,4	0,2	0,6	p>0,05
		Hayır	8	0,4	0,1	0,5	0,3	0,5	(p=0,314)
	Etkilenen Taraf Ön kol T skoru	Evet	36	-2,4	1,6	-2,5	-6,5	1,4	p>0,05
		Hayır	8	-1,9	1,4	-2,2	-3,8	0,1	(p=0,423)
	Etkilenen Taraf Ön kol Z skoru	Evet	36	-1,4	1,4	-1,4	-5	2	p>0,05
		Hayır	8	-0,4	1,4	-0,1	-2,7	1,1	(p=0,093)
Grup 2	Etkilenen Taraf KMY	Evet	34	0,4	0,1	0,4	0,2	0,6	p>0,05
		Hayır	8	0,4	0,1	0,4	0,3	0,5	(p=0,368)
	Etkilenen Taraf Ön kol T skoru	Evet	34	-1,8	1,4	-1,6	-5,4	1,4	p>0,05
		Hayır	8	-2	2,5	-2,7	-4,2	3,5	(p=0,756)
	Etkilenen Taraf Ön kol Z skoru	Evet	34	-0,5	1,3	-0,6	-2,4	2,3	p>0,05
		Hayır	8	-1,4	1,4	-1,8	-2,9	0,8	(p=0,101)
Tüm gruplar	Etkilenen Taraf KMY	Evet	70	0,4	0,1	0,4	0,2	0,6	p>0,05
		Hayır	16	0,4	0,1	0,4	0,3	0,5	(p=0,888)
	Etkilenen Taraf Ön kol T skoru	Evet	70	-2,1	1,5	-2,2	-6,5	1,4	p>0,05
		Hayır	16	-1,9	2	-2,4	-4,2	3,5	(p=0,736)
	Etkilenen Taraf Ön kol Z skoru	Evet	70	-0,9	1,4	-1	-5	2,3	p>0,05
		Hayır	16	-0,9	1,4	-0,5	-2,9	1,1	(p=0,893)

Tablo 16. Gruplarda ayrı ayrı ve tamamında aromataz inhibitörü kullanım durumu ile meme kanserinden etkilenen ön kol DEXA skorlarının karşılaştırılması

Aromataz inhibitörü kullanıyor mu?			N	Mean	SD	Median	Min	Max	p değeri
Grup 1	Etkilenen Taraf KMY	Evet	5	0,5	0,1	0,5	0,4	0,5	p>0,05
		Hayır	39	0,4	0,1	0,4	0,2	0,6	(p=0,177)
	Etkilenen Taraf Ön kol T skoru	Evet	5	-1,6	1,1	-1,6	-2,7	-0,5	p>0,05
		Hayır	39	-2,4	1,6	-2,6	-6,5	1,4	(p=0,324)
	Etkilenen Taraf Ön kol Z skoru	Evet	5	0,3	0,7	0,2	-0,5	1,1	p<0,05
		Hayır	39	-1,4	1,4	-1,5	-5	2	(p=0,017)
Grup 2	Etkilenen Taraf KMY	Evet	5	0,4	0,1	0,4	0,3	0,5	p>0,05
		Hayır	37	0,4	0,1	0,4	0,2	0,6	(p=0,706)
	Etkilenen Taraf Ön kol T skoru	Evet	5	-3	1,4	-3,2	-4,2	-1,1	p>0,05
		Hayır	37	-1,7	1,6	-1,5	-5,4	3,5	(p=0,100)
	Etkilenen Taraf Ön kol Z skoru	Evet	5	-1,3	1,7	-1,4	-2,9	0,8	p>0,05
		Hayır	37	-0,6	1,3	-0,7	-2,4	2,3	(p=0,313)
Tüm Gruplar	Etkilenen Taraf KMY	Evet	10	0,4	0,1	0,4	0,3	0,5	p>0,05
		Hayır	76	0,4	0,1	0,4	0,2	0,6	(p=0,416)
	Etkilenen Taraf Ön kol T skoru	Evet	10	-2,3	1,3	-2,4	-4,2	-0,5	p>0,05
		Hayır	76	-2	1,6	-2,2	-6,5	3,5	(p=0,618)
	Etkilenen Taraf Ön kol Z skoru	Evet	10	-0,5	1,4	-0,2	-2,9	1,1	p>0,05
		Hayır	76	-1	1,4	-1	-5	2,3	(p=0,303)

Grup 1’de Osteokalsin, PINP ve β -CTX ile lenfödem süresi, tedavisiz geçen lenfödem süresi ve lenfödem evresi arasındaki ilişki Spearman’ rho korelasyon testi ile araştırıldı. Değerlendirilen parametreler arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 17. Grup 1’de Osteokalsin, PINP ve β -CTX ile lenfödem süresi, tedavisiz geçen lenfödem süresi ve lenfödem evresi arasındaki korelasyon analizi

Spearman's rho		Osteocalcin	PINP	β -CTX
Lenfödem süresi	Correlation Coefficient	-0,039	0,068	0,054
	Sig. (2-tailed)	0,801	0,659	0,727
	N	44	44	44
Lenfödem Evresi	Correlation Coefficient	0,106	-0,097	-0,008
	Sig. (2-tailed)	0,494	0,531	0,957
	N	44	44	44
Tedavisiz geçen lenfödem süresi kaç ay	Correlation Coefficient	-0,188	0,087	0,038
	Sig. (2-tailed)	0,222	0,573	0,808
	N	44	44	44

Gruplarda ayrı ayrı ve tamamında Osteokalsin, PINP ve β -CTX ile yaş, BMI, menepoz başlangıç yaşı, kanser süresi ve ameliyat zamanı arasındaki ilişki Spearman’ rho korelasyon testi ile araştırıldı. Değerlendirilen parametreler arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 18).

Tablo 18. Gruplarda ayrı ayrı ve tamamında Osteokalsin, PINP ve β -CTX ile yaş, BMI, menepoz başlangıç yaşı, kanser süresi ve ameliyat zamanı arasındaki korelasyon analizi

Spearman's rho			Osteocalsin	PINP	β-CTX
Grup 1	Yaş	Correlation Coefficient	0,121	0,111	-0,027
		Sig. (2-tailed)	0,432	0,475	0,861
		N	44	44	44
	BMI	Correlation Coefficient	-0,078	0,014	-0,133
		Sig. (2-tailed)	0,614	0,926	0,391
		N	44	44	44

	Menapoz Başlangıç Yaşı	Correlation Coefficient	-0,178	0,075	0,11
		Sig. (2-tailed)	0,246	0,629	0,478
		N	44	44	44
	Kanser Süresi	Correlation Coefficient	0,143	0,24	0,176
		Sig. (2-tailed)	0,355	0,116	0,253
		N	44	44	44
	Ameliyat zamanı	Correlation Coefficient	0,125	0,241	0,185
		Sig. (2-tailed)	0,419	0,116	0,228
		N	44	44	44
Grup 2	Yaş	Correlation Coefficient	-0,126	0,128	-0,124
		Sig. (2-tailed)	0,426	0,42	0,436
		N	42	42	42
	BMI	Correlation Coefficient	-0,169	-0,085	-0,233
		Sig. (2-tailed)	0,286	0,595	0,138
		N	42	42	42
	Menapoz Başlangıç Yaşı	Correlation Coefficient	-0,021	0,17	-0,043
		Sig. (2-tailed)	0,893	0,28	0,787
		N	42	42	42
	Kanser Süresi	Correlation Coefficient	-0,081	-0,059	0,033
		Sig. (2-tailed)	0,611	0,71	0,835
		N	42	42	42
	Ameliyat zamanı	Correlation Coefficient	-0,092	-0,091	0,006
		Sig. (2-tailed)	0,564	0,564	0,971
		N	42	42	42
Tüm Gruplar	Yaş	Correlation Coefficient	-0,005	0,044	-0,066
		Sig. (2-tailed)	0,963	0,685	0,547
		N	86	86	86

	BMI	Correlation Coefficient	-0,094	-0,114	-0,201
		Sig. (2-tailed)	0,39	0,295	0,063
		N	86	86	86
	Menapoz Başlangıç Yaşı	Correlation Coefficient	-0,127	0,034	-0,005
		Sig. (2-tailed)	0,245	0,753	0,962
		N	86	86	86
	Kanser Süresi	Correlation Coefficient	,222	0,171	0,207
		Sig. (2-tailed)	0,04	0,116	0,056
		N	86	86	86
	Ameliyat zamanı	Correlation Coefficient	0,198	0,149	0,191
		Sig. (2-tailed)	0,067	0,17	0,078
		N	86	86	86

Gruplarda ayrı ayrı ve tamamında tamoksifen ve aromataz inhibitörü kullanım durumu ile Osteokalsin, PINP ve β -CTX değerleri karşılaştırıldı. Karşılaştırılan tüm parametrelerde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 19-20).

Tablo 19. Gruplarda ayrı ayrı ve tamamında tamoksifen kullanım durumu ile Osteokalsin, PINP ve β -CTX değerleri karşılaştırılması

Tamoksifen kullanıyor mu?			N	Mean	SD	Median	Min	Max	p değeri
Grup 1	Osteocalsin	Evet	36	25,4	17,2	21,7	12,3	105,6	p>0,05
		Hayır	8	34,6	32,1	26,5	14,4	112,4	(p=0,300)
	PINP	Evet	36	83,6	97,5	53,9	25,4	558,7	p>0,05
		Hayır	8	107,1	142,7	50,3	46,3	458,4	(p=0,823)
	CTX	Evet	36	244,5	520,0	79,7	25,4	2924,3	p>0,05
		Hayır	8	312,7	605,3	84,1	64,9	1807,4	(p=0,988)
Grup 2	Osteocalsin	Evet	34	16,4	20,8	9,9	2,6	97,2	p>0,05
		Hayır	8	8,0	3,6	6,5	4,3	15,8	(p=0,498)
	PINP	Evet	34	73,7	91,0	42,4	25,6	412,1	p>0,05

		Hayır	8	38,1	7,6	37,6	28,7	49,6	(p=0,741)
	CTX	Evet	34	249,6	467,4	59,0	34,9	1927,6	p>0,05
		Hayır	8	59,7	20,4	55,6	39,8	98,9	(p=0,440)
Tüm Gruplar	Osteocalsin	Evet	70	21,0	19,5	16,0	2,6	105,6	p>0,05
		Hayır	16	21,3	26,0	14,5	4,3	112,4	(p=0,777)
	PINP	Evet	70	78,8	93,8	49,8	25,4	558,7	p>0,05
		Hayır	16	72,6	103,9	46,7	28,7	458,4	(p=0,434)
	CTX	Evet	70	247,0	491,6	76,8	25,4	2924,3	p>0,05
		Hayır	16	186,2	433,9	69,6	39,8	1807,4	(p=0,418)

Tablo 20. Gruplarda ayrı ayrı ve tamamında aromataz inhibitörü kullanım durumu ile Osteocalsin, PINP ve β -CTX değerleri karşılaştırılması

Aromataz inhibitörü kullanıyor mu?			N	Mean	SD	Median	Min	Max	p değeri
Grup 1	Osteocalsin	Evet	5	24,0	6,2	23,9	14,5	30,0	p>0,05
		Hayır	39	27,5	21,7	21,8	12,3	112,4	(p=0,565)
	PINP	Evet	5	52,2	7,6	50,2	46,3	65,5	p>0,05
		Hayır	39	92,5	111,4	54,1	25,4	558,7	(p=0,590)
	CTX	Evet	5	86,3	34,3	69,8	64,9	146,5	p>0,05
		Hayır	39	278,8	559,4	81,7	25,4	2924,3	(p=0,189)
Grup 2	Osteocalsin	Evet	5	6,8	0,8	6,4	6,3	8,2	p>0,05
		Hayır	37	15,8	20,0	10,1	2,6	97,2	(p=0,427)
	PINP	Evet	5	41,5	7,5	44,0	29,5	49,6	p>0,05
		Hayır	37	70,3	87,9	35,7	25,6	412,1	(p=0,851)
	CTX	Evet	5	49,0	12,3	43,7	39,8	69,4	p>0,05
		Hayır	37	235,7	450,0	61,5	34,9	1927,6	(p=0,123)
Tüm Gruplar	Osteocalsin	Evet	10	15,4	10,0	11,4	6,3	30,0	p>0,05
		Hayır	76	21,8	21,6	15,8	2,6	112,4	(p=0,637)
	PINP	Evet	10	46,9	9,1	47,5	29,5	65,5	p>0,05

		Hayır	76	81,7	100,6	49,2	25,4	558,7	(p=0,451)
	CTX	Evet	10	67,7	31,3	66,3	39,8	146,5	p>0,05
		Hayır	76	257,8	506,2	77,2	25,4	2924,3	(p=0,051)

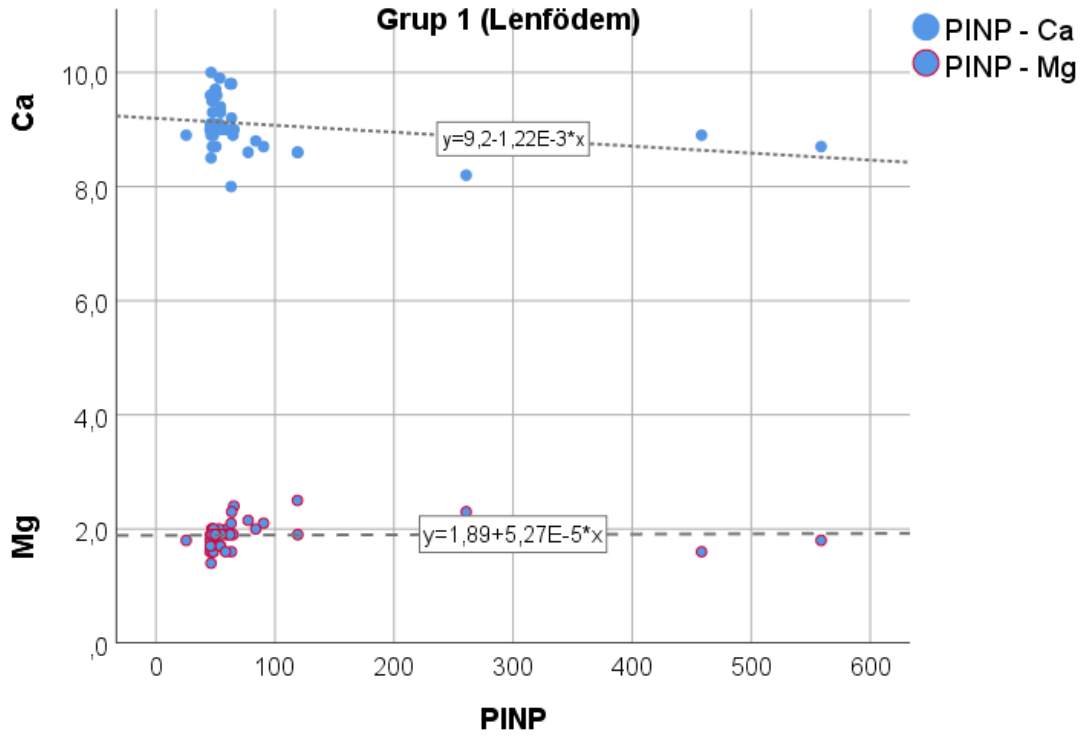
Gruplarda ayrı ayrı ve tamamında Osteokalsin, PINP ve β -CTX ile 25-OH Vitamin D, Ca, Mg, P, PTH ve ALP değerleri arasındaki ilişki Spearman' rho korelasyon testi ile araştırıldı. Grup 1'de PINP ve β -CTX ile Ca arasında negatif yönlü zayıf-orta; Mg ile zayıf orta korelasyon saptandı. Grup 2'de PINP ile Mg arasında zayıf orta korelasyon saptandı. Tüm gruplarda PINP ile Mg arasında zayıf orta korelasyon saptandı. Nokta saçılım grafikleri Şekil 8-11'de gösterildi. Değerlendirilen diğer parametreler arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 21).

Tablo 21. Gruplarda ayrı ayrı ve tamamında Osteokalsin, PINP ve β -CTX ile 25-OH Vitamin D, Ca, Mg, P, PTH ve ALP değerleri arasındaki korelasyon analizi

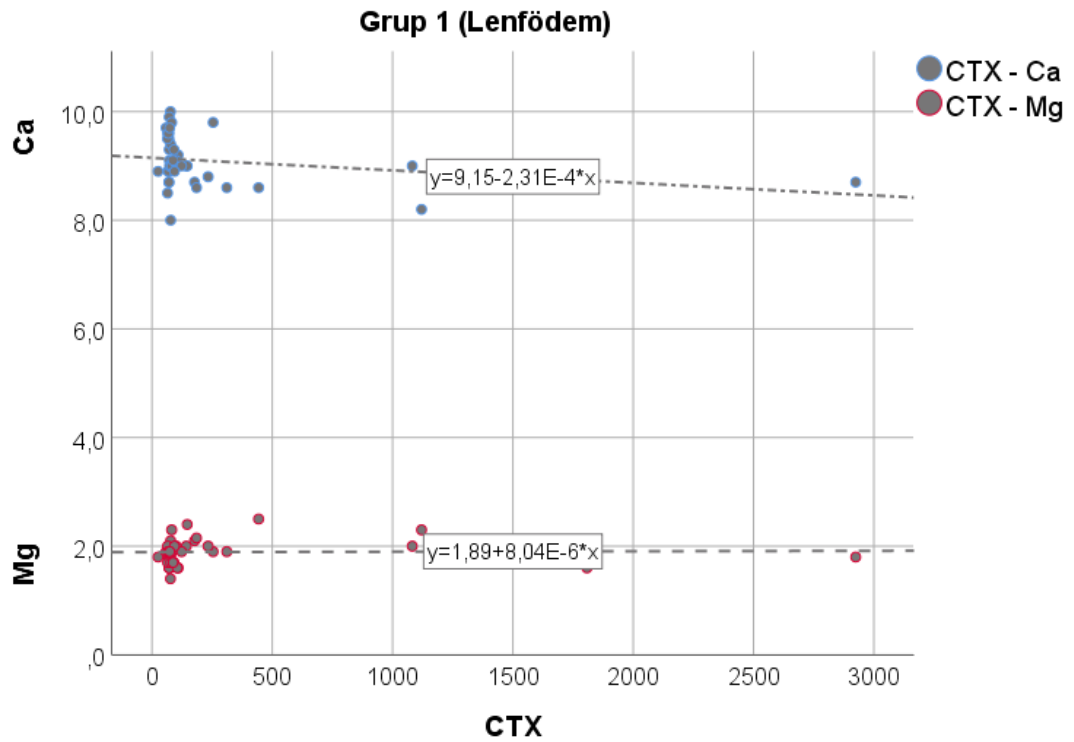
Spearman's rho			Osteocalcin	PINP	β -CTX
Grup 1	25-OH Vitamin D	Correlation Coefficient	-0,12	0,017	-0,145
		Sig. (2-tailed)	0,437	0,91	0,348
		N	44	44	44
	Ca	Correlation Coefficient	-0,276	-,340*	-,333*
		Sig. (2-tailed)	0,069	0,024	0,027
		N	44	44	44
	Mg	Correlation Coefficient	0,115	,436**	,302*
		Sig. (2-tailed)	0,457	0,003	0,046
		N	44	44	44
	P	Correlation Coefficient	0,002	-0,086	0,043
		Sig. (2-tailed)	0,988	0,578	0,782
		N	44	44	44
	PTH	Correlation Coefficient	0,238	-0,036	-0,125

		Sig. (2-tailed)	0,119	0,818	0,42
		N	44	44	44
	ALP	Correlation Coefficient	-0,169	-0,056	-0,23
		Sig. (2-tailed)	0,273	0,716	0,132
		N	44	44	44
Grup 2	25-OH Vitamin D	Correlation Coefficient	0,089	0,061	-0,107
		Sig. (2-tailed)	0,575	0,701	0,502
		N	42	42	42
	Ca	Correlation Coefficient	0,121	0,039	-0,043
		Sig. (2-tailed)	0,445	0,808	0,785
		N	42	42	42
	Mg	Correlation Coefficient	0,093	,386*	-0,006
		Sig. (2-tailed)	0,559	0,012	0,971
		N	42	42	42
	P	Correlation Coefficient	-0,073	-0,118	-0,269
		Sig. (2-tailed)	0,645	0,458	0,085
		N	42	42	42
	PTH	Correlation Coefficient	0,117	-0,006	-0,084
		Sig. (2-tailed)	0,46	0,971	0,596
		N	42	42	42
	ALP	Correlation Coefficient	-0,166	0,001	-0,034
		Sig. (2-tailed)	0,294	0,996	0,833
		N	42	42	42
Tüm Gruplar	25-OH Vitamin D	Correlation Coefficient	0,1	0,078	-0,079
		Sig. (2-tailed)	0,358	0,477	0,472
		N	86	86	86
	Ca	Correlation Coefficient	-0,165	-0,132	-0,203

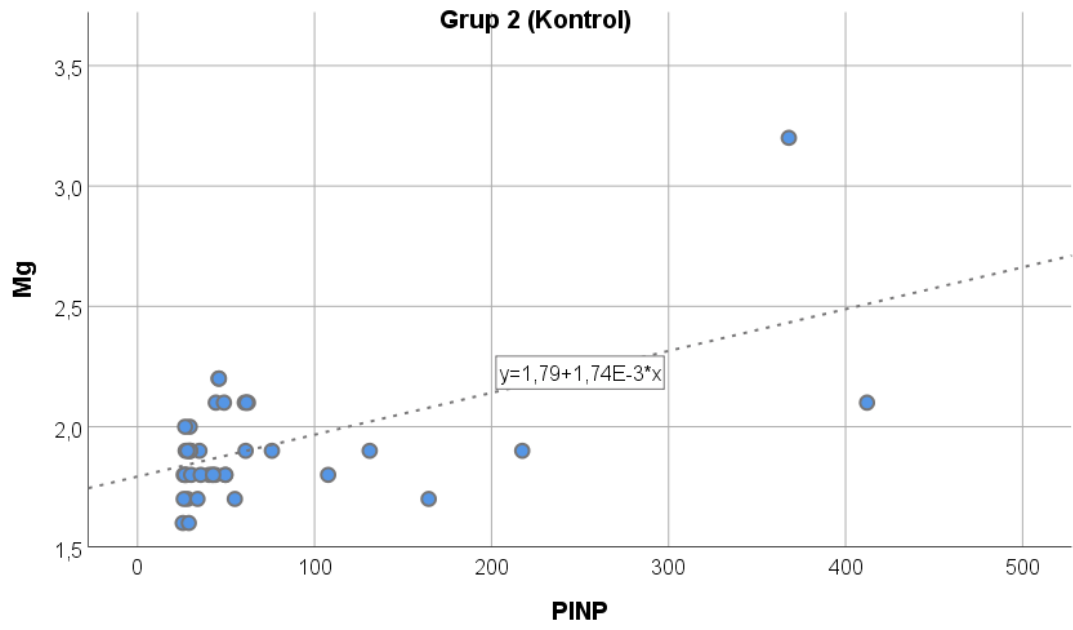
		Sig. (2-tailed)	0,129	0,225	0,06
		N	86	86	86
	Mg	Correlation Coefficient	0,12	,344**	0,125
		Sig. (2-tailed)	0,271	0,001	0,251
		N	86	86	86
	P	Correlation Coefficient	0,042	-0,076	-0,089
		Sig. (2-tailed)	0,699	0,488	0,413
		N	86	86	86
	PTH	Correlation Coefficient	0,2	0,047	-0,042
		Sig. (2-tailed)	0,065	0,666	0,703
		N	86	86	86
	ALP	Correlation Coefficient	-0,08	-0,059	-0,11
		Sig. (2-tailed)	0,462	0,59	0,315
		N	86	86	86



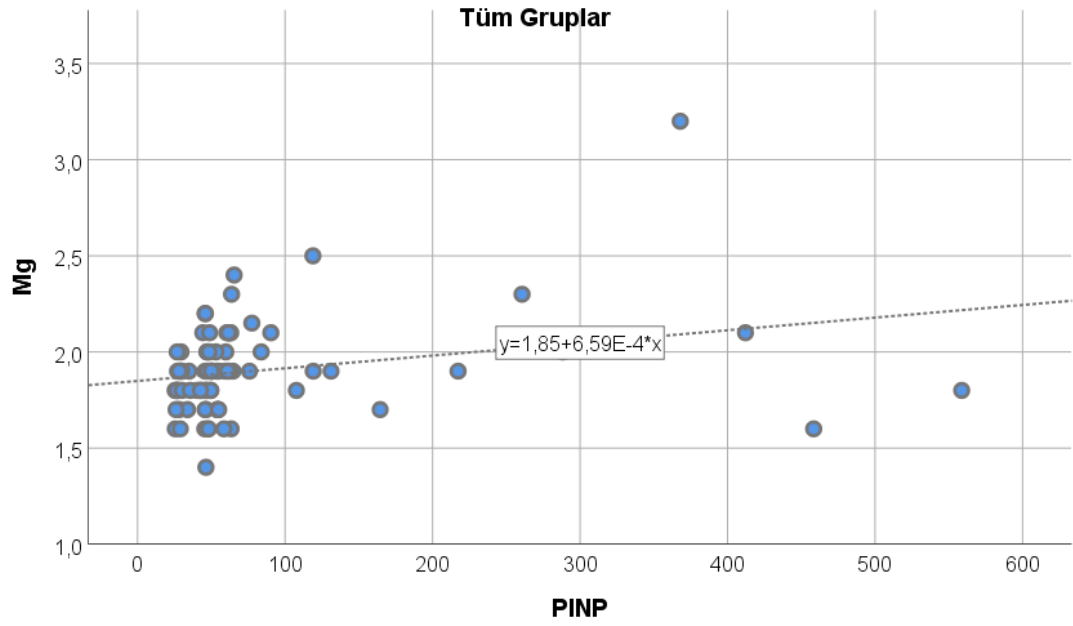
Şekil 9. Grup 1’de PINP ile Ca-Mg nokta saçılım grafiği



Şekil 10. Grup 1’de β -CTX ile Ca-Mg nokta saçılım grafiği



Şekil 11. Grup 2’de PINP ile Mg nokta saçılım grafiği



Şekil 12. Tüm gruplarda PINP ile Mg nokta saçılım grafiği

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçları lenfödemin diğer osteoporoz sebeplerinden bağımsız olarak kemik metabolizmasını etkileyerek lenfödemli kolda lokalize kemik kaybına sebep olabileceğini göstermektedir. Gruplar arasında osteoporoz oluşumundan sorumlu olabilecek sistemik faktörler (kemoterapi, radyoterapi, aromataz inhibitörü ve tamoksifen kullanımı) açısından fark olmamasına rağmen, femur boynu skorları arasından fark saptanmazken, lenfödemli kolda sağlam kola göre skorların daha düşük olması ve her iki grup arasında osteoporozu etkileyebilecek diğer kan tetkik sonuçları (vit D, Ca, P, Mg, ALP, PTH) açısından fark olmamasına rağmen, lenfödemli gruptaki kemik döngüsü belirteçlerinin(PINP, CTX ve OC) daha yüksek saptanması bu çalışmanın en önemli sonuçlarıdır. Bu sonuçlar literatürde yapılmış lenfödemli kolda KMY ölçümü çalışmasının sonuçları ile uyumludur(14). Ayrıca çalışmamız lenfödemli kolun KMY'sini değerlendiren diğer çalışmadan farklı olarak, KMY ile birlikte kemik döngüsü belirteçlerinin de değerlendirildiği ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır.

Meme kanseri tedavi seçenekleri arttıkça hastaların hayatta kalma oranı artmaktadır. Bu nedenle hayatta kalanların komplikasyonlarının yönetimi daha da önem kazanmaktadır. Mastektomi sonrasında lenfödem ve osteoporozun arttığı bilinmektedir(83).

Meme kanseri tedavileri önemli kemik kaybına neden olabilir ve kırık riskini artırabilir(4). Bazı kemoterapi ilaçlarının kemik sağlığı üzerinde doğrudan etkisi olabilirken, diğer ilaçlar fizyolojik olarak menopoza yakın olan kadınlarda erken menopoz başlangıcına neden olabilir ve bu da dolaylı olarak önemli kemik kaybına neden olabilir(84). Son yıllarda erken osteoporoz tanısı konulabilmesi için kemik döngüsü belirteçlerinden yararlanılmaya başlanmıştır. Kemik döngüsü belirteçleri kemiğin dinamik süreci sırasında kemik dokusundan ve hücrelerden üretilir ve nispeten kısa bir süre boyunca kemik metabolizmasını yansıtır ve bu nedenle daha yeni değişiklikleri tahmin etmede daha iyidir(31). Son zamanlarda osteoporoz tedavilerinin klinik etkinliğini değerlendirmek ve kırık riskini tahmin etmek için de kullanılmışlardır(9).

Gelişmiş ülkelerde lenfödemin nedeni meme kanseridir. Cerrahinin tipine, aksiller lenf nodu diseksiyonuna ve radyasyon tedavisinin kullanımına bağlı olarak, üst ekstremité lenfödemi, meme kanserinden sağ kalanların %30'a varan kısmında görülebilir(6). Meme kanserine bağlı lenfödem olan hastaların etkilenen kolunda, hareket açıklığının sınırlandırılması, güçsüzlük, parestezi, disestezi ve servikal radikülopati, brakiyal pleksopati ve periferik nöropati nedeniyle ağrı gibi çeşitli problemler ortaya çıkabilir(44). Bu komplikasyonların yanında ekstremité sakatlığına bağlı olarak etkilenen kolda kemik kaybının etiyolojisinde lenfödemin sorumlu olabileceği gösterilmiştir(14). Lenfödem ve kol egzersizlerinin erken tedavisi, etkilenen koldaki kemik kaybının gelişimini sınırlayabileceği ortaya konulmuştur(14). Çalışmamızın sonuçları da bu çalışma ile uyumludur. Ayrıca çalışmamızda lenfödemli hastalarda kemik döngüsü belirteçleri (PINP, CTX ve OC) meme kanserine bağlı lenfödemli hastalarda daha yüksek çıktı bu da lokalize kemik kaybında lenfödemin etyolojide sorumlu olabileceğini desteklemektedir. Lenfödemin kişide oluşturduğu sakatlığı en aza indirebilmek için lenfödemli hastaların komplikasyonlarının yönetim iyi yapılmalı ve osteoporoz göz ardı edilmemelidir.

Türkiye Halk Sağlığı verilerine göre meme kanseri tanısını alan kadınların %44,5'inin 50-69 yaş arasında, %40,6'sının ise 25-49 yaş aralığında yer aldığı görülmektedir. Ortalama tanı yaşı ise 53 olarak bulunmuştur(85). Meme kanseri için yaş önemli bir risk faktörüdür, 35- 55 yaşları arasında meme kanseri geliştirme şansı %2,5'tur(86). Çalışmamızın demografik verilerini incelediğimizde grup 1 deki hastaların ortalama yaşı $54,3 \pm 7,9$, grup 2 deki hastaların ortalama yaşı $54,1 \pm 7,5$ olarak bulunmuştur. Her iki grup yaş ortalamaları benzer olup meme kanseri riski açısından yüksek riskli gruba daha yakın olduğu görülmektedir. BMİ'ye bağlı risk, postmenopozal dönemde daha yüksek iken, premenopozal dönemde daha düşük risk olduğu öne sürülmektedir(87). Hastalarımızda ortalama BMİ grup 1 de $30,2 \pm 5,2$, grup 2 de $30 \pm 5,9$ olup ülkemizde benzer yaş grubundaki kadın popülasyonun BMİ değerlerine yakındır(88). Çalışmamızda diğer demografik özellikler (medeni durum, çocuk durumu, yaşadığı yer, öğrenim durumu, çalışma durumu, sosyoekonomik düzey) her iki grupta benzer bulundu.

Sigara kullanımında Avrupa ülkeleri arasında üçüncü sırada olan ülkemiz, dünya ülkeleri arasında yedinci sırada yer almaktadır(54). Dünya Sağlık İstatistikleri 2019 raporuna göre de 15 yaş üstü kişilerde sigara içme oranı %19.9 dur ve bu istatistiklere göre kadınların %6.2'si erkeklerin %33.7'si sigara içmektedir(54). Bizim çalışmamızda lenfödem tanılı hastaların %18 i aktif sigara kullanırken, lenfödemi olmayanların %16'sı kullanmaktaydı. Lenfödem sigara ilişkisini ele aldığımızda sigara içenlerde lenfödeme neden olması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı. Sigaranın lenfödem üzerine olan etkisi açısından çalışma bulunamamıştır. Lenfödem ve sigara arasındaki ilişkiyi inceleyen daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Postmastektomi lenfödem insidansı, meme kanseri tedavisine göre büyük ölçüde değişmektedir. 2013 yılında Disipio T. ve ark. tarafından yapılan sistematik derleme ve metaanalizde postmastektomi lenfödem insidansı %21,4 saptanmıştır(89). Hastaların dörtte üçünde tedavi sonrası 3 yıl içinde lenfödem gelişir ve sonrasında lenfödem riski her yıl %1 artmaktadır(90). Lenfödem cerrahiden uzun yıllar sonra da ortaya çıkabilir. Literatürde radikal mastektomiden 30 yıl sonra bile gelişen lenfödem olgusu bulunmaktadır(36). Çalışmamızda kanser süresi ve ameliyat süresi lenfödem grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu ve 20 yıl sonra gelişen 2 adet lenfödem hastası görüldü. Bu bulgular literatür ile uyumludur.

Lenfödem gelişiminde birçok risk faktörü vardır. Major risk faktörleri aksiller lenf nodu diseksiyonu, çıkarılan lenf nodu sayısı ve mastektomiye içeren cerrahi uygulamalardır(89). Deo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre ışın tedavisi ve aksiller lenf nodu diseksiyon kombinasyonu en önemli risk faktörüdür(91). Meme koruyucu cerrahi ve sentinal lenf nodu biopsisi geliştikten sonra lenfödem insidansı azalmıştır. Nesvold ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada meme koruyucu cerrahiye kıyasla total mastektomi uygulanan hastalara postmastektomi lenfödem oranları anlamlı derecede daha fazla görüldüğü bulunmuştur(92). Bir çok çalışmada aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda sentinal lenf nodu diseksiyonu yapılanlara kıyasla daha yüksek lenfödem oranları görüldüğü bulunmuştur(89,93). Çalışmamızda lenfödemli hastaların %90,9'unda, kontrol grubu hastalarının ise %81' inde total mastektomi uygulanmıştır. Lenfödem grubunun hepsinde lenf nodu diseksiyonu uygulanırken kontrol grubunun %69 unda uygulanmıştır. Bu bulgular total mastektomi ve lenf nodu

diseksiyonu olanlarda lenfödemin daha sık görüldüğünü desteklemekle birlikte literatür ile uyumludur.

Radyasyon lenf ödem için önemli bir risk faktörüdür. Radyoterapi protokollerinden sonra lenfödem görülme riski en yüksek aksiller radyoterapi sonrasıdır(94). Çalışmamızda iki grup arasında kemoterapi alımı açısından fark yoktu. Radyasyon tedavisi alma açısından da fark olmayıp her iki grupta da RT alımı %90'ın üzerindeydi. Hangi radyasyon protokolünün daha fazla lenfödem riski yaptığına dair çalışmamızda yorum yapmak için veriler yetersizdi.

Çalışmadaki 44 lenfödemli hastanın 40'ına total mastektomi dördüne modifiye radikal mastektomi uygulanmıştı. Ayrıca hastaların hepsine lenf nodu diseksiyonu uygulanmıştı. Lenfödemli grubun sadece üçü KT, dördü RT almamıştı. 42 kontrol hastasının 34'üne total sekizine radikal mastektomi uygulanmıştı. 13 hastaya lenf nodu diseksiyonu yapılmamıştı. Birine KT, beşine RT uygulanmamıştı. Yaptığımız regresyon analizine göre çalışmamıza dahil edilen hastalarda lenfödem gelişimindeki en önemli risk faktörleri cerrahinin tipi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu olarak belirlendi. Bu sonuç literatürle uyumluydu.

Lenfödemin tanı ve değerlendirmesinde volüm ve çap ölçümü metodlarını kullandık ve taşan su yöntemiyle hasta her iki üst ekstremitelerini ayrı ayrı su dolu kaba daldırdı taşan sıvıların volüm farkı hesaplandı. Bu yöntemin dezavantajları; zaman alıcı olması, enfeksiyon riski bulunmasıdır. Buna rağmen Bolands ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada volümetrik ölçümün lenfödemli ekstremiteler hacminin değerlendirilmesinde altın standart bir yöntem olarak kabul edilmektedir(95). Çalışmamızdaki volümetrik ölçümde her iki ekstremiteler arasındaki hacim farkının median değeri 894 ml olarak ölçülmüştür.

Çap ölçümü yapılarak bilgisayar ortamında volüm hesaplanmaktadır. Basit bir mezuro ile ölçümler yapılmaktadır. Herhangi bir maliyeti olmayan bu yöntem ise kliniklerde tanı ve tedavi takibinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ölçüm yaparken spesifik kemik çıkıntılar referans alınmaktadır. Ridner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada el bileğinden aksillaya kadar her 4 cm de bir ölçüm yapılmıştır(96). Farklı ölçüm teknikleri bulunmakla birlikte bizim çalışmamızda ölçümler metakarpofalangeal eklemden(MKF), el bileğinden, Lateral epikondil ve lateral epikondilin 10 cm altından

ve üstünden olacak şekilde değerlendirildi. Çap farkları kaydedildi. En fazla çap farkı dirsek 10 cm altı ve üstünde kaydedildi. Çalışmamızda her iki üst ekstremité arasındaki ölçümlerde 2 cm çap farkı ve 200 ml volüm farkı lenfödem olarak değerlendirildi. Lenfödem hastalarının 15'inde evre 1, 17 sinde evre 2, 12 sinde evre 3 lenfödem olarak değerlendirilmişti.

Lenfödem tedavisinde komplet dekonjestif terapi, bandajlama ve kompresyon, egzersiz yaygın olarak kullanım alanı bulurken, cerrahi, standart tedavilere dirençli olgularda gündeme gelmektedir. Leal ve arkadaşlarının yaptığı sistematik derlemede lenfödem tedavisi için kullanılan terapötik modaliteler içinde KDT'nin şüphesiz en güçlü bilimsel desteğe sahip olduğu vurgulanmıştır. Bir çalışmada pnömotik Kompresyon tedavisi ile birlikte uygulanması da etkin bulunmuştur(97). Bu çalışmanın aksine Uzkeser ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada pnömotik kompresyon pompalarının lenfödemi azaltmada ek bir katkısı olmadığı görüşüne varılmıştır(98). Lenfödem tedavisi geciktikçe komplikasyonlar artmakta ve lenfödem evresi geri dönüşümsüz aşamaya kadar gidebilmektedir. Bu nedenle erken tanı ve tedavi önem kazanmaktadır(6). Çalışmamızda hastaların %47,7'si lenfödem tedavisi almıştı, tedavisiz geçen lenfödem süresi ortalama 23 aydı. Tedavi almayanlarda ve tedavisiz geçen süresi yüksek olan hastalarda lenfödem evresi daha ileri aşamada idi. Bu da literatür ile uyumludur.

Jeneralize osteoporoz çok çalışmaya konu olmuştur fakat lokalize osteoporozla ilgili çalışmalar daha az bulunmaktadır. Lokal kemik kaybı yapan hastalıklar ve KMY ile kemik kaybının gösterilmesi ile ilgili son yıllarda çalışmalar artmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda eli etkileyen hastalıklarda el KMY ölçümlerinin önemli olduğu bildirilmiştir(99,100). Kleerekoper ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada dominant ve nondominant el KMY si arasında fark olmazken femur ve lomber KMY değerleri ile el KMY ölçümleri arasında korelasyon bulmuşlardır. El falankslarının yaşla erken değişiklik göstermesi ve kemik rezorbsiyonuna çok duyarlı olması nedeniyle el KMY'sinin önemine değinmişlerdir(99). Deodhar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada RA'lı ve sağlıklı gönüllülerde el KMY değerleri ölçülmüş ve RA'lı hastalarda anlamlı derecede KMY değerleri düşük bulunmuştur. El KMY ölçümlerinin inflamatuvar aktivitenin erken ve hassas bir belirteci olabileceği vurgulanmıştır(100).

Lokal kemik kaybı yapabilecek bir diğer hastalık hemiplejidir. Literatüre bakıldığında inme sonrası hemiplejik hastalarda üst ekstremité paretik taraf distal radius KMY ölçümleri esas alınarak çalışmalar yapılmıştır ve kemik kaybı paretik tarafta sağlam tarafa göre ve üst ekstremitéde alta göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (101,102). KMY kaybı ile ilgili yapılan çalışmaların yer aldığı bir derlemede inme sonrası distal radiusta KMY kaybının 1. ayda %3,7; 12. ayda %17,8; alt ekstremitéde ise 1. ayda %4; 12. ayda %13 olduğu bildirilmiştir(103). Öncü ve arkadaşların yaptığı çalışma sonucunda hemipleji hastalarında jeneralize osteoporozdan farklı olarak paretik üst ekstremitéde daha yoğun KMY kaybı görülmesi nedeniyle KMY ölçümünü üst ekstremitéde özellikle de elde yapmak, osteoporoz tanısının erken ve pratik bir şekilde konabilmesine olanak verebileceği sonucuna varılmıştır(104).

Lenfödem de hemipleji gibi asimetric tutulumu nedeni ile lokalize kemik kaybı oluşturabileceği düşüncesiyle araştırmamızı dizayn ettik. Literatüre baktığımızda KMY ve lenfödem arasındaki ilişki hakkında sınırlı veri vardır(83). Literatürde lenfödem osteoporoz için bir risk faktörü olabileceği ile ilgili Vural ve arkadaşlarının yaptığı tek bir çalışma mevcuttur(14). Vural ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada mastektomi sonrası lenfödem olmayan hastaların aksine lenfödem olan hastaların etkilenen kol KMY, T ve Z skorları etkilenmeyen koldan daha düşük bulunmuştur. Lenfödem süresi ve evresi arttıkça kol KMY skorlarının azaldığı tespit edilmiştir. Lenfödem ve kol egzersizlerinin erken tedavisi, etkilenen koldaki kemik kaybının gelişimini sınırlayabileceği ortaya konulmuştur (14). Bizim çalışmamızda da lenfödemi olan hastaların lenfödem olduğu koldaki T ve Z skorları, etkilenmeyen kol ile karşılaştırıldığında lenfödem olan kolda daha düşük bulundu. KMY skorları açısından ise anlamlı fark bulunmadı. Lenfödemi olmayan grupta her iki kol KMY, T ve Z skorları açısından fark yoktu. Bu sonuç literatür ile uyumlu olarak etkilenen kolda kemik kaybının etiyolojisinde lenfödem sorumlu olabileceğini desteklemektedir.

Hemipleji hastalarında plejik tarafta kemik kaybının daha çok olmasının en önemli sebebi olarak hareketsizlik veya kısıtlı hareket olduğu gösterilmiştir(105). Azalmış mobilite, KMY kaybında temel belirleyici olsa da immobilizasyon süresinin de önemli bir faktör olduğu bildirilmektedir(103). Vural ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lenfödem süresi ile kol KMY'sindeki azalma arasında anlamlı ilişki saptanmışken bizim çalışmamızda istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamaktadır. Bu

sonuç, bizim hastalarımızın birçoğunun lenfödem süresi açısından henüz erken dönemde olması ile ilişkili olabilir; bu nedenle lenfödem süresi ile ilişkinin incelenmesi için daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Fakat çalışmamız sonucunda kanser süresi ve ameliyat süresi arttıkça hastanın kol KMY veya T skoru arttığı gösterildi. Bu süreler hastada ne kadar uzun ise ekstremitte fonksiyonelliği o derece azaltmaktadır. Ağrı nedeniyle, kullanmadan çekinme gibi sebeplerle hareketsizlik artmaktadır bu sonuç literatür ile uyumlu olarak immobilizasyon artması ile kemik kitlesinin azaldığını çalışmamızın da desteklediğini göstermektedir.

Meme kanserine bağlı verilen kemoterapi, aromataz inhibitörleri ve hormon replasman tedavileri overyan baskılanma yapmaktadır. Overyan baskılanma sonrasında östrojen yetersizliği nedeni ile osteoporoza yatkınlık oluşmaktadır(56). Çalışmamızda gruplar arasında kemoterapi, radyoterapi, aromataz inhibitörü ve tamoksifen kullanımı açısından fark yoktu. Bu faktörler sistemik olarak kemik metabolizmasını etkilemektedir. Her iki grup arasında kemik metabolizmasını sistemik etkileyecek faktörler benzer olmasına rağmen, femur boynu skorları açısından fark saptanmazken, lenfödemli kolda skorların daha düşük olması lenfödemli kemik metabolizması üzerinde etkisinin olabileceğini düşündürdü. Etkilenen koldaki bu kemik kaybı kemoterapi, tamoksifen ve aromataz inhibitörlerinin kullanımı gibi sistemik faktörlerle değil, lenfödeme bağlı bazı faktörlerle ilişkili olabileceğini düşündürdü.

Osteoporoz, dünyada giderek artan bir hastalıktır; bu bağlamda, kemik biyobelirteçleri, bu hastaların tanı ve izlenmesine yardımcı olmak için giderek daha fazla çalışılmaktadır. Cabral ve arkadaşlarının yaptığı derlemede kemik döngüsü belirteçleri kemik oluşumunun ve kemik yıkımının göstergeleri olarak osteoporoz teşhis ve tedavi takibinde kullanılabileceği belirtilmiştir(9). Kemik yeniden şekillenmesi, osteoblastlar tarafından yeni kemik oluşumunu ve ardından eski kemiğin osteoklastlar tarafından emilmesini içeren dinamik bir süreçtir. Bu süreçte bir çok kemik döngüsü belirteçleri üretilir(9). Kemik oluşumunun anahtar belirteçleri; serum osteokalsin, kemik alkalin fosfat ve PINP dir. Osteokalsin kemik oluşumu sırasında osteoblastlardan salınan küçük bir kollojenöz olmayan proteindir, PINP ise kollojen tip 1 sentezi sırasında osteoblastlardan salınır. PINP ve osteokalsin düzeyleri arasında

yüksek korelasyon mevcuttur. Kemik rezorpsiyon göstergesi β -CTX dir. Olgun tip I kollajenin bozulmasıyla salınan tip I kollajenin C-terminal telopeptididir(76).

Wang ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada HbA1c, osteokalsin, CTX, PINP düzeyleri bakılarak diyabet ile osteoporoz ilişkisi araştırılmıştır(106). Bu çalışma gibi birçok çalışmada farklı biyobelirteçler kullanılmıştır. Uluslararası Osteoporoz Vakfı, yüksek duyarlılık ve özgüllükleri nedeniyle PINP'i kemik oluşumu için, β -CTX' i kemik erimesi için referans belirteç olarak kabul etmektedir(8). Bizim çalışmamızda da kemik yapım göstergeleri olarak PINP ve yüksek korelasyon gösterdiği osteokalsin; yıkım göstergesi olarak ise β -CTX çalışıldı.

Çalışmamız lenfödem hastalarında kemik döngüsü belirteçleri değerlerinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Osteoporoz patogeneğinde sorumlu olabilecek kan tetkikleri (vitamin D, Ca, Mg, P, ALP, PTH) her iki grup arasında benzer iken kemik yapım göstergeleri olan osteokalsin, PINP ve kemik yıkım göstergesi olan β -CTX değerleri mastektomi sonrası lenfödemli olan hastalarda anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu değerler ile yaş, BMI, menepoz başlangıç yaşı, kanser süresi ve ameliyat zamanı, tamoksifen ve aromataz inhibitöre kullanımı, lenfödem süresi, tedavisiz geçen lenfödem süresi, lenfödem evresi arasında korelasyon saptanmadı. Bu da lenfödem diğer osteoporoz sebeplerinden bağımsız olarak farklı bir mekanizma ile kemik döngüsünü etkilediğini desteklemektedir.

Literatürde lenfödem ve osteoporoz arasındaki ilişkiyi araştıran tek bir çalışma mevcuttur. Çalışmamız mastektomi sonrası lenfödemli kolda kemik kaybının araştırıldığı ikinci çalışmadır. Diğer çalışmadan farkı olarak lokalize kemik kaybı değerlendirmesi için kemik dansitometresinin yanında kemik döngüsü belirteçlerinin değerlendirildiği ilk çalışma olması çalışmamızın güçlü yönüdür.

Çalışmamızın bazı kısıtlı yönleri bulunmaktadır. Elimizde olmayan sebeplerle hasta sayımız kısıtlı kalmıştır. Daha fazla sayıda katılımcının dahil edildiği geniş ölçekli çalışmalar ile bu çalışmamızın sonuçlarının doğrulanmasına ihtiyaç bulunmaktadır. Sıkı dışlanma kriterleri nedeniyle çalışmaya başlangıçta dahil edilmesi planlanan hastaların bir kısmı çalışmadan dışlanmak zorunda kalmıştır. Her ne kadar kemik metabolizması ya da D vitamini sentezi ile etkileşebilecek ilaç kullanımı olan hastaları dışlamış olsak da bazı hastalar çoklu ilaç kullanmakta ve beslenme

alışkanlıklarında farklılık olmasının sonuçlar üzerine etkisi olabilmektedir. Literatür bilgilerine göre ileri evre lenfödemli olan hastalarda lokalize kemik kaybı daha fazla olmakta bizim hastalarımızın %27'si evre 3 idi. Daha fazla evre 3 hastanın bulunduğu çalışmalarla lenfödem evresinin kemik kaybı üzerindeki etkisi daha net anlaşılabacaktır. Ayrıca fiziksel aktivite düzeyi gibi lenfödem ve osteoporoz ile ilişkili olduğu gösterilen bazı faktörleri de değerlendirmedik.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Mastektomi sonrası lenfödem gelişen hastaların lenfödemli kolunda etkilenmeyen kola göre kemik dansitometre sonuçları daha düşük gözlemlendi. Kemik dansitometresine ek olarak kemik döngüsü belirteçleri de değerlendirilen çalışmamızda mastektomi sonrası lenfödemi olan hastalarda, lenfödem olmayan gruba göre kemik yapım (osteokalsin, PINP) ve yıkım belirteçleri (β -CTX) daha yüksek bulundu. Bu sonuçlar lenfödem diğer osteoporoz sebeplerinde bağımsız olarak kemik döngüsünü farklı mekanizmalarla etkilediğini ve etkilenen kolda lokalize kemik kaybına sebep olduğunu desteklemektedir. Lenfödemli hastalarda kemik döngüsünde hem yapım hem de yıkım markerları yüksek bulunmuş olup lenfödem hangi mekanizmalarla kemik döngüsünü etkilediğinin anlaşılabilmesi için daha ileri prospektif araştırmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak lenfödemi olan hastaların diğer lenfödem komplikasyonlarının yanında osteoporoz parametreleri açısından da incelenmesinin gerekli olduğunu düşünmekteyiz. Lenfödem tedavisi ile birlikte osteoporozun da erken ve etkin tedavisi sonucunda lenfödeme bağlı gelişen komplikasyonlar azaltılabilir. Böylece hastanın yaşam kalitesine de olumlu yönde katkı sağlanabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Ahmad A. Breast cancer statistics: recent trends. *Breast Cancer Metastasis Drug Resist.* 2019;1-7.
2. Chavarri-Guerra Y, Blazer KR, Weitzel JN. Genetic cancer risk assessment for breast cancer in Latin America. *Rev Invest Clin.* 2017;69(2):94-102.
3. Özçınar B, Güler SA, Özmen V, Güllüoğlu BM, Kocaman N, Özkan M, vd. Meme Kanseriinde Lokal Tedavi Sonrası Görülen Komplikasyonlar ve Bunların Hasta Yaşam Kalitesi Üzerine Etkileri. *Meme Sağlığı Dergisi*Journal Breast Health. 2010;6(1).
4. Pierce SM, Recht A, Lingos TI, Abner A, Vicini F, Silver B, vd. Long-term radiation complications following conservative surgery (CS) and radiation therapy (RT) in patients with early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;23(5):915-23.
5. Yıldırım A, Hassa H. Menopozda oluşan fizyolojik değişiklikler. *Klin Menopoz Gestet Basımevi Eskişehir.* 1996;1-13.
6. Bakar Y, Berdici B, Şahin N, Pala ÖÖ. Lymphedema after breast cancer and its treatment. *J Breast Health.* 2014;10:6-14.
7. Iftikhar A, Ahmed TS, Asim T. Review of Bone Turn over Biomarkers for Early Diagnose of Osteoporosis. *JAMMR.* 2018;26(8):1-8.
8. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, vd. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int.* 2011;22(2):391-420.
9. Cabral HWS, Andolphi BFG, Ferreira BVC, Alves DCF, Morelato RL, Chambo Filho A, vd. The use of biomarkers in clinical osteoporosis. *Rev Assoc Médica Bras.* 2016;62:368-76.
10. McLaughlin SA, Staley AC, Vicini F, Thiruchelvam P, Hutchison NA, Mendez J, vd. Considerations for clinicians in the diagnosis, prevention, and treatment of breast cancer-related lymphedema: recommendations from a multidisciplinary expert ASBrS panel. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(10):2818-26.
11. Shah C, Arthur D, Riutta J, Whitworth P, Vicini FA. Breast-cancer related lymphedema: a review of procedure-specific incidence rates, clinical assessment AIDS, treatment paradigms, and risk reduction. *Breast J.* 2012;18(4):357-61.
12. Kim S, Kim HJ. Effects of Manual Therapy on Upper Extremity Pain after Breast Cancer Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Phys Ther Rehabil Sci.* 2021;10(3):343-50.

13. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, vd. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int.* 2014;25(5):1439-43.
14. Pervane Vural S, Ayhan FF, Duyur Cakit B, Soran A. Bone loss in the affected forearm in patients with breast cancer-related lymphedema: a controlled study. *Support Care Cancer.* 2019;27(7):2545-51.
15. Grada AA, Phillips TJ. Lymphedema: pathophysiology and clinical manifestations. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(6):1009-20.
16. Turna IF. Lenfödem Tanı ve Tedavisine Güncel Bakış. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilim Derg.* 2020;(1):14-22.
17. Suami H, Scaglioni MF. Anatomy of the lymphatic system and the lymphosome concept with reference to lymphedema. İçinde: *Seminars in plastic surgery.* Thieme Medical Publishers; 2018. s. 005-11.
18. Zuther JE, Norton S. Lymphedema management: the comprehensive guide for practitioners. Thieme; 2017.
19. Rockson SG. Syndromic lymphedema: keys to the kingdom of lymphatic structure and function? C. 1, *Lymphatic Research and Biology.* Mary Ann Liebert, Inc.; 2003. s. 181-3.
20. Rockson SG, Rivera KK. Estimating the population burden of lymphedema. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1131(1):147-54.
21. Douglass J, Graves P, Gordon S. Self-care for management of secondary lymphedema: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(6):e0004740.
22. Saito Y, Nakagami H, Kaneda Y, Morishita R. Lymphedema and therapeutic lymphangiogenesis. *BioMed Res Int.* 2013;2013.
23. Azhar SH, Lim HY, Tan BK, Angeli V. The unresolved pathophysiology of lymphedema. *Front Physiol.* 2020;11:137.
24. Overgaard J. Risk factors of arm lymphedema in breast cancer patients. *Acta Oncol.* 2000;39(3):389-92.
25. Rytto N, Holm NV, Qvist N, Blichert-Toft M. Influence of adjuvant irradiation on the development of late arm lymphedema and impaired shoulder mobility after mastectomy for carcinoma of the breast. *Acta Oncol.* 1988;27(6):667-70.
26. Smile TD, Tendulkar R, Schwarz G, Arthur D, Grobmyer S, Valente S, vd. A review of treatment for breast cancer-related lymphedema. *Am J Clin Oncol.* 2018;41(2):178-90.
27. Nguyen TT, Hoskin TL, Habermann EB, Cheville AL, Boughey JC. Breast cancer-related lymphedema risk is related to multidisciplinary treatment and not

- surgery alone: results from a large cohort study. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(10):2972-80.
28. Gebruers N, Verbelen H, De Vrieze T, Vos L, Devoogdt N, Fias L, vd. Current and future perspectives on the evaluation, prevention and conservative management of breast cancer related lymphoedema: A best practice guideline. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;216:245-53.
 29. Swaroop MN, Ferguson CM, Horick NK, Skolny MN, Miller CL, Jammallo LS, vd. Impact of adjuvant taxane-based chemotherapy on development of breast cancer-related lymphedema: results from a large prospective cohort. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;151(2):393-403.
 30. Jung SY, Shin KH, Kim M, Chung SH, Lee S, Kang HS, vd. Treatment factors affecting breast cancer-related lymphedema after systemic chemotherapy and radiotherapy in stage II/III breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;148(1):91-8.
 31. Greene AK, Slavin SA, Brorson H. *Lymphedema: presentation, diagnosis, and treatment*. Springer; 2015.
 32. Borman P. Lymphedema diagnosis, treatment, and follow-up from the view point of physical medicine and rehabilitation specialists. *Turk J Phys Med Rehabil*. 2018;64(3):179.
 33. Agle CG, Sá CKC de, Amorim DS, Figueiredo MA de M. Evaluation of the effectiveness of wearing compression stockings for prevention of occupational edema in hairdressers. *J Vasc Bras*. 2020;19.
 34. Cansız G. Meme Kanseri İlişkili Lenfödem Hastalarında Kendi Kendine Lenfödem Yönetimi Eğitim Programının Hasta Uyumu, Günlük Yaşam Aktiviteleri ve Hasta Aktivlik Düzeyi Üzerine Etkisi. 2021;
 35. Ghosh SK, Burman DR. Surgical technique can prevent arm lymphoedema after Level III clearance for breast Cancer. *Nepal Med Coll J*. 2019;21(3):210-3.
 36. Brennan MJ, DePompolo RW, Garden FH. Focused review: postmastectomy lymphedema. *Arch Phys Med Rehabil*. 1996;77(3):S74-80.
 37. Johnson KC, Kennedy AG, Henry SM. Clinical measurements of lymphedema. *Lymphat Res Biol*. 2014;12(4):216-21.
 38. Rockson SG. The unique biology of lymphatic edema. *Lymphat Res Biol*. 2009;7(2):97-100.
 39. Gjørup CA, Zerahn B, Juul S, Hendel HW, Christensen KB, Hölmich LR. Repeatability of volume and regional body composition measurements of the lower limb using dual-energy X-ray absorptiometry. *J Clin Densitom*. 2017;20(1):82-96.

40. Steele ML, Janda M, Vagenas D, Ward LC, Cornish BH, Box R, vd. A bioimpedance spectroscopy-based method for diagnosis of lower-limb lymphedema. *Lymphat Res Biol*. 2020;18(2):101-9.
41. Turna IF. Lenfödem Tanı ve Tedavisine Güncel Bakış. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilim Derg*. 2020;(1):14-22.
42. Crescenzi R, Donahue PM, Mahany H, Lants SK, Donahue MJ. CEST MRI quantification procedures for breast cancer treatment-related lymphedema therapy evaluation. *Magn Reson Med*. 2020;83(5):1760-73.
43. Sandel SL, Judge JO, Landry N, Faria L, Ouellette R, Majczak M. Dance and movement program improves quality-of-life measures in breast cancer survivors. *Cancer Nurs*. 2005;28(4):301-9.
44. Framework L. Lymphedema framework best practice for the management of lymphedema. *Int Consens Lond MEP Ltd*. 2006;
45. Guyton AC, Hall JE. Guyton ve Hall tıbbi fizyoloji. *Güneş Tıp Kitabevleri*; 2017.
46. Carati CJ, Anderson SN, Gannon BJ, Piller NB. Treatment of postmastectomy lymphedema with low-level laser therapy: a double blind, placebo-controlled trial. *Cancer Interdiscip Int J Am Cancer Soc*. 2003;98(6):1114-22.
47. Duymaz T. The efficacy of pneumatic compression devices in the treatment of patients with lymphedema after mastectomy. *Eur J Ther*. 2019;25(2):109-14.
48. Cebicci MA, Sutbeyaz ST, Goksu SS, Hocaoglu S, Oguz A, Atılabey A. Extracorporeal shock wave therapy for breast cancer-related lymphedema: a pilot study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016;97(9):1520-5.
49. Feldman JF, Stout NL, Wanchai A, Stewart BR, Cormier JN, Armer JM. Intermittent pneumatic compression therapy: a systematic review. *Lymphology*. 2012;45(1):13-25.
50. Forte AJ, Boczar D, Huayllani MT, Lu X, McLaughlin SA. Pharmacotherapy agents in lymphedema treatment: A systematic review. *Cureus*. 2019;11(12).
51. Akyüz G. Osteoporozda ağrı ve yaşam kalitesi. *J Turk Fam Physician*. 2010;1(4):11-5.
52. Sozen T, Gogas Yavuz D, Akalın A. Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Kılavuzu. *Türkiye Endokrinol Ve Metab Derneği*. 2014;1:19-27.
53. Kutlu R, Çivi S, Pamuk G. Postmenopozal Kadınlarda Osteoporoz Sıklığı ve FRAX™ Skalası Kullanılarak 10 Yıllık Kırık Riskinin Hesaplanması. *J Phys Med Rehabil Sci Tup Ve Rehabil Bilim Derg*. 2012;

54. Wong PK, Christie JJ, Wark JD. The effects of smoking on bone health. Clin Sci. 2007;113(5):233-41.
55. Uğur M. Osteoporozda risk faktörleri. Turk Klin J PMR-Spec Top. 2012;5(3):17-22.
56. MA M. Osteoporoz tanımlama ve sınıflaması. Türkiye Klin J PMR-Spec Top. 2012;5(3):1-5.
57. Bonjour JP, Chevalley T, Ferrari S, Rizzoli R. The importance and relevance of peak bone mass in the prevalence of osteoporosis. Salud Publica Mex. 2009;51:s5-17.
58. HR E. Osteoporozda tanı yöntemleri. Turk Klin J PMR-Spec Top. 2012;5(3):34-42.
59. Aydil S. Osteoporozda egzersiz programının solunum fonksiyonlarına ve yaşam kalitesine etkisi. Uzm Tezi Sağlık Bakanl İstanbul. 2005;70.
60. Civitelli R, Armamento-Villareal R, Napoli N. Bone turnover markers: understanding their value in clinical trials and clinical practice. Osteoporos Int. 2009;20(6):843-51.
61. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, vd. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporos Int. 2014;25(10):2359-81.
62. Heinemann DF. Osteoporosis. An overview of the National Osteoporosis Foundation clinical practice guide. Geriatr Basel Switz. 2000;55(5):31-6.
63. Akpolat VA. Osteoporoz tanısında kullanılan kemik mineral yoğunluğu ölçüm yöntemleri. Dicle Tıp Derg. 2008;35(3):216-20.
64. Dinçel S, Sabuncuoğlu S. Osteoporoz Tedavisinde Kullanılan Bifosfonat Grubu İlaçlar ve Toksisiteleri. Lit Eczacı Bilim Derg. 2018;7(1):35-48.
65. Temiztürk Ş, Temiztürk F, Kuran B. Erkeklerde el kemik mineral yoğunluğunun yaşlara göre standart değerlerinin saptanması. Dicle Tıp Derg. 2013;40(2):220-6.
66. Manisalı M, Özaksoy D, Yılmaz E, Şenocak Ö, Tatari H, Baran Ö, vd. Bone mineral density reference values in the normal female and male population of Izmir, Turkey. Eur Radiol. 2003;13(1):157-62.
67. Göstergeler B. Osteoporoz Tanısında Kullanılan.
68. Seibel MJ. Biochemical markers of bone remodeling. Endocrinol Metab Clin. 2003;32(1):83-113.

69. Hannon RA, Eastell R. Biochemical markers of bone turnover and fracture prediction. *Br Menopause Soc J.* 2003;9(1):10-6.
70. Hauschka PV, Lian JB, Cole DE, Gundberg CM. Osteocalcin and matrix Gla protein: vitamin K-dependent proteins in bone. *Physiol Rev.* 1989;69(3):990-1047.
71. Haspolat K, Söker M. Kemige ait biyokimyasal değerler ve onkoloji. *Dicle Tıp Derg C.* 2002;29.
72. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J, Foundation C of SA of the IO. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2000;11(6):S2.
73. Szulc P, Naylor K, Hoyle NR, Eastell R, Leary ET. Use of CTX-I and PINP as bone turnover markers: National Bone Health Alliance recommendations to standardize sample handling and patient preparation to reduce pre-analytical variability. *Osteoporos Int.* 2017;28(9):2541-56.
74. Kanis JA, Odén A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, vd. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int.* 2007;18(8):1033-46.
75. van der Sluis IM, van den Heuvel-Eibrink MM. Osteoporosis in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50(S2):474-8.
76. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1996;11(3):337-49.
77. Topaloęlu U, Ketani MA, Saruhan BG. Kemik doku ve kemikleşme çeşitleri. *Dicle Üniversitesi Vet Fakóltesi Derg.* 2017;10(1):62-71.
78. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, vd. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2359-81.
79. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, Hawker GA, Gunraj N, Austin PC, vd. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *Jama.* 2011;305(8):783-9.
80. Lenart BA, Neviaser AS, Lyman S, Chang CC, Edobor-Osula F, Steele B, vd. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int.* 2009;20(8):1353-62.
81. Reginster JY. Antifracture efficacy of currently available therapies for postmenopausal osteoporosis. *Drugs.* 2011;71(1):65-78.

82. Gates BJ, Sonnett TE, DuVall CA, Dobbins EK. Review of osteoporosis pharmacotherapy for geriatric patients. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2009;7(6):293-323.
83. Schmitz KH, Ahmed RL, Troxel A, Cheville A, Smith R, Lewis-Grant L, vd. Weight lifting in women with breast-cancer-related lymphedema. *N Engl J Med.* 2009;361(7):664-73.
84. Poniatowski BC, Grimm P, Cohen G. Chemotherapy-induced menopause: a literature review. *Cancer Invest.* 2001;19(6):641-8.
85. Rehberi DİHİ, El Kitabı AY. TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Yayın;
86. Seidman H, Mushinski MH, Gelb SK, Silverberg E. Probabilities of eventually developing or dying of cancer—United States, 1985. *CA Cancer J Clin.* 1985;35(1):36-56.
87. Van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR, vd. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol.* 2000;152(6):514-27.
88. İşeri A, Arslan N. Obesity in adults in Turkey: age and regional effects. *Eur J Public Health.* 2009;19(1):91-4.
89. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):500-15.
90. Petrek JA, Senie RT, Peters M, Rosen PP. Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. *Cancer.* 2001;92(6):1368-77.
91. Deo SV, Ray S, Rath GK, Shukla NK, Kar M, Asthana S, vd. Prevalence and risk factors for development of lymphedema following breast cancer treatment. *Indian J Cancer.* 2004;41(1):8.
92. Nesvold IL, Dahl AA, Løkkevik E, Marit Mengshoel A, Fosså SD. Arm and shoulder morbidity in breast cancer patients after breast-conserving therapy versus mastectomy. *Acta Oncol.* 2008;47(5):835-42.
93. Ashikaga T, Krag DN, Land SR, Julian TB, Anderson SJ, Brown AM, vd. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol.* 2010;102(2):111-8.
94. Hayes SB, Freedman GM, Li T, Anderson PR, Ross E. Does axillary boost increase lymphedema compared with supraclavicular radiation alone after breast conservation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(5):1449-55.
95. Boland R, Adams R. Development and evaluation of a precision forearm and hand volumeter and measuring cylinder. *J Hand Ther.* 1996;9(4):349-57.

96. Ridner SH, Montgomery LD, Hepworth JT, Stewart BR, Armer JM. Comparison of upper limb volume measurement techniques and arm symptoms between healthy volunteers and individuals with known lymphedema. *Lymphology*. 2007;40(1):35-46.
97. Baran E. Unilateral Meme Kanseri Tedavisi ile İlişkili Üst Ekstremitelerinde Lenfödeminde Kompleks Boşaltıcı Fizyoterapinin Duyusal Parametreler Üzerine Etkisinin İncelenmesi. 2021;
98. Uzkeser H, Karatay S, Erdemci B, Koc M, Senel K. Efficacy of manual lymphatic drainage and intermittent pneumatic compression pump use in the treatment of lymphedema after mastectomy: a randomized controlled trial. *Breast Cancer*. 2015;22(3):300-7.
99. Kleerekoper M, Nelson DA, Flynn MJ, Pawluszka AS, Jacobsen G, Peterson EL. Comparison of radiographic absorptiometry with dual-energy X-ray absorptiometry and quantitative computed tomography in normal older white and black women. *J Bone Miner Res*. 1994;9(11):1745-9.
100. Deodhar AA, Brabyn J, Pande I, Scott DL, Woolf AD. Hand bone densitometry in rheumatoid arthritis, a five year longitudinal study: an outcome measure and a prognostic marker. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(8):767-70.
101. Ramnemark A, Nyberg L, Lorentzon R, Englund U, Gustafson Y. Progressive hemiosteoporosis on the paretic side and increased bone mineral density in the nonparetic arm the first year after severe stroke. *Osteoporos Int*. 1999;9(3):269-75.
102. Goodman CR. Osteoporosis as early complication of hemiplegia. *N Y State J Med*. 1971;71(16):1943-5.
103. Carda S, Cisari C, Invernizzi M, Bevilacqua M. Osteoporosis after stroke: a review of the causes and potential treatments. *Cerebrovasc Dis*. 2009;28(2):191-200.
104. Öncü J, Begoglu F, Durlanık G, Kuran B, Doğu B. Hemiplejik Hastalarda El Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümleri ve Klinik Parametrelerle İlişkisi. *Turk J Phys Med Rehabil Fiz Tip Ve Rehabil Derg*. 2014;60(4).
105. Sato Y, Kuno H, Kaji M, Ohshima Y, Asoh T, Oizumi K. Increased bone resorption during the first year after stroke. *Am Heart Assoc*; 1998.
106. Wang L, Li T, Liu J, Wu X, Wang H, Li X, vd. Association between glycosylated hemoglobin A1c and bone biochemical markers in type 2 diabetic postmenopausal women: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2019;19(1):1-9.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Formu



**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU**



Bölümü : Dekanlık
Servisi : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/345
Konu : Etik Kurul Kararı

24.06.2021

Sayın: Doç.Dr.Hülya UZKESER
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz
"Mastektomi Sonrası Lenfödem Gelişen Ön Kolda Kemik Kaybının İncelenmesi" isimli
bilimsel tez çalışmasına ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Eki :
1 Adet Etik Kurul Kararı

Sorumlu Araştırmacı :
1. Doç.Dr.Hülya UZKESER
2.

Yardımcı Araştırmacı :
1. Arş.Gör.Dr. Büşra KILIÇ
2. Dr.Öğr.Üy. Esra LALOĞLU



**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU**



KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 65 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	atatipetikkurul@gmail.com
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Doç.Dr.Hülya UZKESER
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		Mastektomi Sonrası Lenfödem Gelişen Ön Kolda Kemik Kaybının İncelenmesi
KARAR BİLGİLERİ	Toplantı Sayısı: 05 Karar No: 63	Tarih:24.06.2021
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin BAP tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

EK-2. Hastalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

LÜTFEN BU DÖKÜMANI DİKKATLİCE OKUMAK İÇİN ZAMAN AYIRINIZ

Sizi Büşra KILIÇ tarafından yürütölen ‘MASTEKTOMİ SONRASI LENFÖDEM GELİşEN ÖN KOLDA KEMİK KAYBININ İNCELENMESİ’ isimli araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz.

Bu çalışmaya katılmak tamamen gönüllölük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkında sahipsiniz. Çalışmayı yanıtlamanız, araştırmaya katılım için onam verdiğiniz biçiminde yorumlanacaktır. Size verilen formlardaki soruları yanıtlarken kimsenin baskısı veya telkini altında olmayın. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler: (Hastanın anlayabileceği bir dilde olmalıdır)

a. Araştırmanın Amacı: Lenfödemden etkilenen ve etkilenmeyen kollar arasında kemik kaybında fark olup olmadığını ve lenfödemin kemik kaybına neden olup olmadığını araştırmayı amaçlıyoruz.

b. Araştırmanın İçeriği: meme kanseri cerrahisinden sonra oluşan lenfödem(kolda şişlik) tedavi protokollerini karşılaştırmak için tarafımıza başvuran hastalar ve lenfödemi olamayıp kontrol için başvuran hastalar değerlendirilmiştir.

c. Araştırmanın Nedeni: Tez alışması ve bilimsel araştırma

d. Araştırmanın Öngörölen Süresi: 12 ay

e. Araştırmanın Yapılacağı Yer(ler):Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi

2. Çalışmaya Katılım Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya/gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı, soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım takdirde herhangi bir olumsuzluk ile karşılaşmayacağımı anladım.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının (Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:.....

İmzası:

(Varsa) Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin;

Veli veya Vasisinin (kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:.....

İmzası:

Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı

Adı-Soyadı:.....

İmzası:

Araştırmacının

Adı-Soyadı:.....

İmzası:

Not: Bu form, iki nüsha halinde düzenlenir. Bu nüshalardan biri imza karşılığında gönüllü kişiye verilir, diğeri araştırmacı tarafından saklanır.