



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
SENOLOJİ ENSTİTÜSÜ

**KOMPLEKS DEKONJESTİF LENFÖDEM TERAPİSİ
UYGULANMIŞ OLAN MEME KANSERİ HASTALARDA
TÜMÖR TİPİ İLE YAPILAN TEDAVİLERİN LENFÖDEM
HACMİNE OLAN ETKİSİ- RETROSPEKTİF ÇALIŞMA**

KÜBRA TÜRKER KARAYAZI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

SENOLOJİ ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Nuray Alaca

İSTANBUL-2023



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
SENOLOJİ ENSTİTÜSÜ

**KOMPLEKS DEKONJESTİF LENFÖDEM TERAPİSİ
UYGULANMIŞ OLAN MEME KANSERİ HASTALARDA
TÜMÖR TİPİ İLE YAPILAN TEDAVİLERİN LENFÖDEM
HACMİNE OLAN ETKİSİ- RETROSPEKTİF ÇALIŞMA**

KÜBRA TÜRKER KARAYAZI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

SENOLOJİ ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Nuray Alaca

İSTANBUL-2023

Anabilim Dalı : Senoloji
Program : Genel Senoloji Yüksek Lisans
Tez Başlığı : Kompleks Dekonjestif Lenfödem Terapisi Uygulanmış Olan Meme Kanseri Hastalarda Tümör Tipi İle Yapılan Tedavilerin Lenfödem Hacmine Olan Etkisi- Retrospektif Çalışma
Öğrencinin Adı-Soyadı : Kübra Türker Karayazı
Savunma Sınavı Tarihi :

Bu tez çalışması jürimiz tarafından Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Üye

Doç. Dr. Nuray Alaca

Acıbadem Mehmet Ali
Aydınlar Üniversitesi

Üye

Doç. Dr. Nilüfer Kablan

İstanbul Medeniyet
Üniversitesi

Üye

Prof. Dr. Gül Esen İçten

Acıbadem Mehmet Ali
Aydınlar Üniversitesi

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu tezin planlamasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaktan da kaynaklar listesine aldığımı. Yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patenti ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

28/04/2023

Kübra Türker Karayazı

İmza

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Lisans ve yüksek lisans boyunca her konuda bana destek veren ayrıca tezimin her aşamasında yardımcı olarak ilerlememi sağlayan bilgi ve tecrübelerini paylaşan çok değerli danışman hocam Doç. Dr. Nuray Alaca'ya,

Yüksek lisans eğitimim boyunca destek veren değerli hocam Prof. Dr. Cihan Uras'a ve değerli hocalarım Senoloji Enstitüsü hekimlerine,

Tüm eğitim öğretim hayatım boyunca her zaman, her konuda yanımda olan ve beni destekleyen canım annem Ayşe Türker ve canım babam İlyas Türker'e, bilgisi ve sevgisiyle hep yanımda olan biricik kardeşim Tuğba Türker'e, manevi desteğini esirgemeyen sevgili eşim Adem Karayazı'ya çok teşekkür ederim.

Bilime verdiği önemle toplumun her alanında var olmamızı sağlayan Büyük Önder MUSTAFA KEMAL ATATÜRK'e sonsuz saygı ve minnetle...

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
RESİMLER LİSTESİ.....	ix
TABLolar LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	1
1 GENEL BİLGİLER.....	5
1.1 Tarihçe	5
1.2 Meme Hastalıkları.....	5
1.2.1 Jinekomasti.....	6
1.2.2 Memenin enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıkları	6
1.2.3 Benign meme hastalıkları.....	7
1.3 Meme Kanseri	7
1.3.1 Epidemiyolojisi	7
1.3.2 Risk faktörleri.....	8
1.3.3 Patolojisi.....	13
1.3.4 Prognostik ve prediktif faktörleri	13
1.3.5 Hormon reseptörleri	14
1.3.6 Östrojen hormonu ve lenfödem arasındaki ilişki	15
1.3.7 Meme kanserinin sınıflandırılması.....	16
1.3.8 Tanı ve klinik özellikleri	18

1.3.9	Tedavi.....	19
1.4	<i>Lenfatik Sistem</i>	26
1.5	<i>Lenfödem</i>	29
1.5.1	Klinik evreleme	31
1.5.2	Tanı ve değerlendirme.....	31
1.5.3	Tedavi.....	33
1.6	<i>Kompleks Dekonjestif Tedavi</i>	35
1.6.1	Manuel lenf drenajı (MLD).....	36
1.6.2	Self manuel lenf drenajı (SMLD)	37
1.6.3	Kompresyon tedavisi.....	37
1.6.4	Egzersiz	39
1.6.5	Cilt bakımı ve eğitim.....	39
2	GEREÇ VE YÖNTEM	41
2.1	<i>Demografik ve Hastalık ile Tedavi Bilgilerin Değerlendirilmesi</i>	43
2.2	<i>Lenfödem Hacminin Değerlendirilmesi</i>	44
2.3	<i>Ağrı Değerlendirilmesi</i>	44
2.4	<i>Uygulanan Tedavi</i>	45
2.5	<i>İstatistiksel Analiz</i>	49
3	BULGULAR	50
4	TARTIŞMA	65
5	SONUÇ	73
6	KAYNAKÇA	74
7	EKLER	85
	<i>EK 1. Etik Kurul Onam Formu</i>	85
8	ÖZGEÇMİŞ	86

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

ALND	Aksiller lenf nodu disseksiyonu
ER	Östrojen
ERR	Östrojen reseptörü
GAS	Görsel analog skalası
HER2	İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2
KDT	Kompleks dekonjestif terapi
KT	Kemoterapi
LÖ	Lenfödem
MKC	Meme koruyucu cerrahi
MLD	Manuel lenf drenajı
MRM	Modifiye radikal mastektomi
PR	Progesteron
PRR	Progesteron reseptörü
RT	Radyoterapi
SEEM	Selektif östrojen enzim modülatörleri
SERM	Selektif östrojen reseptör modülatörü
SLNB	Sentinel lenf nodu biyopsisi
SMLD	Self manuel lenf drenajı
TENS	Transkutanöz elektriksel sinir uyarımı
TNM	Tümör, nod, metastaz
VEGF	Damar endoteli büyüme faktörü
VKİ	Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Meme	6
Şekil 2 : GLOBOCAN 2020 verileri.....	8
Şekil 3: Aksilla lenf nodları	22
Şekil 4: Östrojen inhibisyonu ile meydana gelen lenfödem.....	25
Şekil 5: KDT faz 1 ve faz 2 şematik gösterimi	36
Şekil 6: Hastaların çalışmaya alınma algoritması	43

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: Sol kol sekonder lenfödem	28
Resim 2 : Sol kol kompresyon giysisi.....	35
Resim 3 : Lenfödem hacim değerlendirmesi	40
Resim 4: SMLD ile aksiller lenf nodülü uyarılması	43
Resim 5: Solunum egzersizi.....	43
Resim 6: Boyun eklem hareket açıklığı	44
Resim 7: Omuz yuvarlama egzersizi	44
Resim 8: Yumruk yapma egzersizi	44
Resim 9: Hasta kol pompalama egzersizi	44
Resim 10: Hasta kolye takma egzersizi	45
Resim 11: Duvarda parmak egzersizi	45

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1: Meme kanseri risk faktörleri.....	9
Tablo 2: TNM Evreleme sistemi (AJCC Cancer Staging Manual. 7th edition, 2010, Chicago, IL.)	17
Tablo 3: Reseptör patolojisine göre klinik sınıflandırma.....	18
Tablo 4: Bölgeye göre cerrahi yaklaşımların isimleri.....	19
Tablo 5: Hastaların demografik bilgileri.....	50
Tablo 6: Katılımcıların klinik özellikleri	51
Tablo 7: Katılımcıların lenfödem olma durumu ile ilgili klinik özellikleri	52
Tablo 8: Tedavinin başında östrojen reseptör hormon pozitifliğine göre ağrı ve antropometrik ölçümlerin farkı	53
Tablo 9: Tedavinin başında progesteron reseptör hormon pozitifliğine göre ağrı ve antropometrik ölçümlerin farkı	54
Tablo 10: Tedavinin başında HER2 reseptör hormon pozitifliğine göre ağrı ve antropometrik ölçümlerin farkı	55
Tablo 11: Tedavi öncesi sosyodemografik ve bazı klinik verilerin üst ekstremitte çevre ölçümü değerleri ile olan ilişkisi	56
Tablo 12:Tedavi öncesindeki klinik verilerin üst ekstremitte çevre ölçümü değerleri ile olan ilişkisi	58
Tablo 13:Kompleks dekonjestif tedavi öncesi ve sonrası hastaların üst ekstremitte çevre ölçümü değerlerinin değerlendirilmesi.....	59
Tablo 14:Östrojen reseptör hormon pozitifliğine göre lenfödem tedavisinin etkinliği...	60
Tablo 15: Progesteron hormon pozitifliğine göre lenfödem tedavi etkinliği.....	60
Tablo 16: HER2 pozitifliğine göre lenfödem tedavi etkinliği	61
Tablo 17: Sosyodemografik ve bazı klinik verilerin lenfödem tedavi etkinliği ile olan ilişkisi	62
Tablo 18: Klinik verilerin lenfödem tedavi etkinliği ile olan ilişkisi.....	64

ÖZET

Kompleks Dekonjestif Lenfödem Terapisi Uygulanmış Olan Meme Kanseri Hastalarda Tümör Tipi ile Yapılan Tedavilerin Lenfödem Hacmine Olan Etkisi- Retrospektif Çalışma

Amaç: Mevcut tez çalışmasında meme kanseri olan ve sonrasında lenfödem gelişmiş hastalara uygulanan kompleks dekonjestif lenfödem terapisinin, tedavi öncesindeki ve sonrasındaki sonuçlarının hormonal tümör tipi ilişkisini araştırmak amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Mevcut çalışmaya, Acıbadem Maslak Hastanesi Meme ünitesi kliniğine başvuran ve klinikte kompleks dekonjestif lenfödem terapisi uygulanmış en az 2 cm lenfödemi olan grade I-II-III meme kanseri olan ve 18 yaş üstü 100 hasta dahil edildi. Hastaların sosyodemografik, klinik hastalık bilgileri, antropometrik ölçümleri ve ağrı değerlendirmeleri dosyalarından taranarak kaydedildi.

Bulgular: Tedavi öncesinde hastaların eğitim durumunun düşüklüğü, premenopozal dönemde kansere yakalanma, ameliyat tipinin agresif olması, lenfödem olma süresi, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 pozitif (HER2+) olma durumu lenfödem hacmini artıran bir faktör olarak saptandı ($p=0,014$). Ayrıca, lateral epikondil üstündeki alandaki çevre ölçümü değerleri arttıkça hastaların aktivite sırasındaki ağrı değerleri yüksekti ($p=0,009$). Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde ise östrojen reseptör pozitif olan hastalarda çevre ölçümü değerleri daha az iyileşti ($p=0,034$). Tedavi etkinliği ile ilişkili olan faktörler ise eğitim durumunun düşüklüğü, premenopozal dönemde kansere yakalanma, ameliyat tipinin agresif olması, lenfödem olma süresi ve östrojen reseptör pozitifliği olarak belirlendi ($p<0,05$).

Sonuç: Eğitim durumu düşük, premenopozal dönemde kansere yakalanan, ameliyat tipi daha agresif, lenfödem süresi uzun, östrojen reseptör pozitif ve HER2+ olan hastalar lenfödem olma yönünden daha dikkatli değerlendirilmeli ve takip edilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Meme kanseri, lenfödem, östrojen, hormon, kompleks dekonjestif lenfödem terapisi

ABSTRACT

The Effect of Treatment With Tumor Type on Lymphedema Volume in Breast Cancer Patients Undergoing Complex Decongestive Lymphedema Therapy - Retrospective Study

Purpose: In the current thesis study, it is aimed to investigate the hormonal tumor type relationship between the results of complex decongestive lymphedema therapy applied to patients with breast cancer and subsequently developed lymphedema, before and after treatment.

Materials and Methods: This study included 100 patients over the age of 18 with grade I-II-III breast cancer and at least 2 cm of lymphedema who applied to the Acbadem Maslak Hospital Breast Unit and received complex decongestive lymphedema therapy in the clinic. Sociodemographic, clinical disease information, anthropometric measurements and pain assessments of the patients were scanned and recorded from their files.

Results: Low educational status of the patients before the treatment, having cancer in the premenopausal period, aggressive type of surgery, duration of lymphedema, and being human epidermal growth factor receptor 2 positive (HER2+) were found to be factors that increase the volume of lymphedema ($p=0,014$). In addition, as the anthropometric measurement values increased in the area above the lateral epicondyle, the pain values of the patients during activity were higher ($p=0,009$). In the evaluation of treatment efficacy, lymphedema volume improved less in patients with estrogen receptor positive ($p=0,034$). Factors associated with treatment effectiveness were determined as low educational status, cancer in the premenopausal period, aggressive type of surgery, duration of lymphedema, and estrogen receptor positivity ($p<0.05$).

Conclusion: Patients with low educational status, cancer in the premenopausal period, more aggressive type of surgery, long lymphedema duration, estrogen receptor positive and HER2+ should be more carefully evaluated and followed up for lymphedema.

Keywords: Breast cancer, lymphedema, estrogen, hormone, complex decongestive lymphedema therapy

GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada en sık teşhis edilen kanser olarak akciğer kanserinin yerini alan meme kanseri, bugün 8 kanser teşhisinden 1'ini ve her iki cinsiyette toplam 2,3 milyon yeni vakayı içermektedir (1). Göğüs kanserinden kurtulan önemli sayıda kişi, koltuk altı lenf nodu diseksiyonu, kemoterapi veya radyoterapiye bağlı komplikasyonlar geliştirmektedir (2). Bu bireyler üst ekstremitte ağrısı, uyuşma, kısıtlı kol / omuz hareket açıklığı ve lenfödem yönünden risk altında olan hastalardır. (3).

Lenfödem; yetersiz lenfatik transport sonucunda, proteinden zengin interstisyel sıvının dokularda birikmesi ile oluşan ilerleyici patolojik bir durumdur. Lenfödem ekstremitelerde şişlik durumu ile kendini göstererek şekil ve fonksiyon bozukluğuna yol açar (4). Lenfödemde tedavi üç başlıkta incelenebilir: Konservatif tedavi, ilaç tedavisi ve cerrahi tedavi (5). Konservatif tedavi: Kompleks fizik tedavi ya da kompleks dekonjestif tedavi olarak adlandırılır. Birbiri içine geçen tedavi ve idame fazı olarak 2 fazdan oluşur. Lenfödem tedavisi kompleks dekonjestif terapi, pnömotik kompresyon pompaları ve diğer fizik tedavi seçeneklerinden de oluşur (6). Kompleks dekonjestif terapi birinci fazı haftanın minimum 5 günü yapılan ve ortalama 2-3 hafta süren cilt bakımı-egitim, manuel lenfatik drenaj ve çok tabakalı bandajlama ile egzersizlerden oluşur. Volüm azalması stabil olunca hayatın sonuna dek devam edecek ikinci faza geçilir (7).

Meme kanseri klinik olarak heterojen bir hastalıktır. Günümüzde meme kanseri kendi içinde farklı genetik ve epigenetik değişiklikler nedeniyle çok farklı alt tiplere ayrılmaktadır. Bu nedenle meme karsinomu sınıflandırılması ve prognoz belirlemede en sık immünohistokimyasal belirteçler kullanılır. Bu önerilen belirteçler; östrojen (ER) reseptörü (ERR), progesteron (PR) reseptörü (PRR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) markerlarıdır (8). Meme kanserlerinin yaklaşık % 70-80'i ER pozitifdir (9). Hormon tedavisi ise ERR+ olan meme kanserlerinde altın standart tedavidir (10). Bu bağlamda, ilk olarak iki hormonal reseptörden biri olan ERR ve / veya PRR ekspresyonu teyit edildikten sonra meme kanseri için hormonal tedaviler verilmektedir. Başlıca uluslararası kılavuzlar, hormon reseptörü pozitif meme kanseri olan premenopozal kadınlar için adjuvan endokrin tedavisi olarak tamoksifeni

önerirken, aromataz inhibitörü ağırlıklı olarak menopoz sonrası kadınlara verilmektedir (12). Son kanıtlar, tamoksifenin lenfanjiyojenik gen ekspresyonunu modüle ettiğini ve lenfatik disfonksiyon ve sızıntıya katıldığını düşündürmektedir. Morfoisse ve meslektaşları, kadın hormonlarının, özellikle 17 est-estradiolün lenfatik fonksiyonun sürdürülmesinde önemli rolünü gösterdiler (11). Ayrıca östrojenlerin lenfatik damarlar üzerindeki yararlı rolü göz önüne alındığında östrojen baskılayıcı bir tedavi sonucunda östrojen reseptörü pozitif lenf nodu olan hastaların, lenfödem olmasını ve şiddetini artırabilir (12). Sonuç olarak, hormonal durumun ödem veya lenfatik disfonksiyonun başlangıcındaki duruma katkısı söz konusudur (13). Bu nedenle hormon pozitif tümöre sahip olan ve hormon tedavisi kullanmanın lenfödem hacmini ve tedavinin sonuçları ile ilgili olabileceğini öngördük.

Yukarıdaki bilgiler ışığında mevcut tez çalışmasının sorusu; meme kanseri olan ve sonrasında lenfödem gelişmiş hastalara uygulanan kompleks dekonjestif lenfödem terapisinin, önceki ve sonrasındaki sonuçlarının hormonal tümör tipi ilişkili olup olmadığıdır.

Tezin amacı; meme kanseri olan ve sonrasında lenfödem gelişmiş hastalara uygulanan kompleks dekonjestif lenfödem terapisinin, tedavi öncesindeki ve sonrasındaki sonuçlarının hormonal tümör tipi ilişkisini araştırmaktır.

Bu nedenle retrospektif bir tez çalışması planlanarak, aşağıdaki hipotezler oluşturulmuştur:

- H_0 = Meme kanseri olan ve sonrasında lenfödem gelişmiş hastalara uygulanan kompleks dekonjestif lenfödem terapisinin önceki ve sonrasındaki sonuçlarının hormonal tümör tipi ilişkisi yoktur
- H_1 = Meme kanseri olan ve sonrasında lenfödem gelişmiş hastalara uygulanan kompleks dekonjestif lenfödem terapisinin önceki ve sonrasındaki sonuçlarının hormonal tümör tipi ilişkisi vardır.

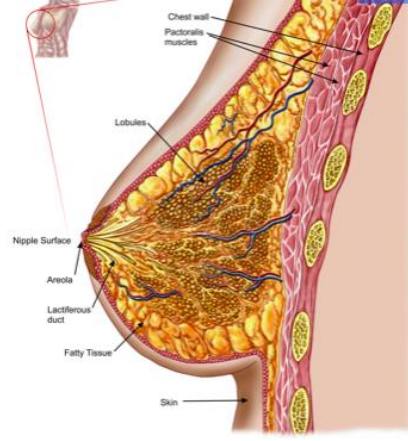
1 GENEL BİLGİLER

1.1 Tarihçe

Kadın memesi tarih boyunca güzelliğin ve kadınlığın bir sembolü olmuştur. Tarihte meme kanserine yönelik ilk kayıtlar yaklaşık günümüzden 5000 yıl öncesine kadar uzanmaktadır. Edwin Smith papirüsü ile M.Ö. 1600 lü yıllarda meme kanserinden bahsedilmiştir. Yunan kayıtlarında ise meme şeklinde sunulan adaklarla, eski Mısır parşömenlerinde ise dağlama ile tedavi edilen meme kanseri vakalarının adı geçmektedir. Yine M.Ö. 400 lü yıllarda tarihçi Herodot 'un bir yazısında Atossa'nın memesinde ülserlemiş bir tümör olduğu ve Persli doktor Democedes tarafından iyileştiği bahsedilmiş; aynı yıllarda ünlü Yunanlı filozof Hipokrat tarafından ise ilk olarak meme tümörlerini iyi huylu ve kötü huylu olarak ikiye ayırmış; kötü huylu olanın yayılabildiğini ve ölüme sebep olduğu belirtmiştir (14).

1.2 Meme Hastalıkları

Meme, yaklaşık olarak 2. – 6. kaburgalar arasında bulunan fizyolojik olarak gelişimini ise doğumdan başlayarak menopoza kadar sürdüren yapısı devamlı değişen bir organdır (18). Gelişmiş bir meme; yağ dokusu bağ dokusu kan damarları, sinirler ve lenfatikler içerir. Ayrıca lob, lobül, asinüs gibi fonksiyonel yapıları ve bunları memeye bağlayan kanallar vardır (20). Memenin gelişimi ve fonksiyonu östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, tiroid hormonu, büyüme hormonu gibi hormonlardan etkilenir (38). Meme hastalıkları dört ana grup altında incelenmektedir (15)



Şekil 1: Meme

1.2.1 Jinekomasti

Genellikle östrojen aktivitesinin artması, testosteron aktivitesinin azalması veya çok sayıda ilacın kullanılmasından kaynaklı erkek meme glandüler dokusunun benign proliferasyonu olarak tanımlanır. Çoğunlukla kendiliğinden geçebilir. Diğer malign ve beningn durumlardan kaçınmak için anamnez, fizik muayene ve görüntüleme önemlidir. Adipoz dokunun artmasıyla psödojinekomasti oluşabileceği gibi çeşitli hastalıklar, ilaçlar, esrar kullanımı ve alkolizm de neden olabilir. Genel olarak, jinekomasti iyi huylu bir durumdur ve genellikle kendi kendine geriler. Uygun inceleme, altta yatan önemli bir patolojiyi ortaya çıkarmazsa periyodik takip önerilir. Takip aralıkları için 6 ay öngörülebilir. Ayrıca var ise neden olan ilaçlar geri çekilmeli veya altta yatan tıbbi durumlar (örneğin hipertiroidizm) ele alınmalıdır. Çoğu jinekomasti vakası genellikle bir yıldan kısa sürede düzelir. Jinekomasti devam ederse ve ağrı veya psikolojik sıkıntı ile ilişkiliyse ve hasta tedavi görmek isterse farmakolojik ve cerrahi seçenekler mevcuttur (16).

1.2.2 Memenin enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıkları

Sarkoidoz, amiloidoz, diyabet gibi çeşitli sistemik hastalıklardan kaynaklı meme dokusunda enflamatuvar durumlar meydana gelebilir. Meme dokusunda sert, fikse,

palpable kitleler oluşturabilir. Tedavisi genellikle detaylı muayene sonucunda eşlik eden sistemik bulgularla kaynak olan hastalığın medikal tedavisi ile mümkün olabilir. Tekrar edebilir ve kronik inflamatuvar bir süreç hakimdir. Az sıklıkta görülmektedirler (Granulomatöz Mastit vb.). Memenin benign, lokal enflamasyonları da lezyonları meydana getirmektedir (Akut mastit, mem apsesi vb.). Sistemik inflamatuvar hastalıklara göre daha sık görülür. Tedavilerin eksik veya fazla yapılmaması için bu iki durumun ayırt edilmesi çok önemlidir. Lokal bulgulardan sistemik tanıya gidilmeli ve tedavi düzenlenmelidir (17).

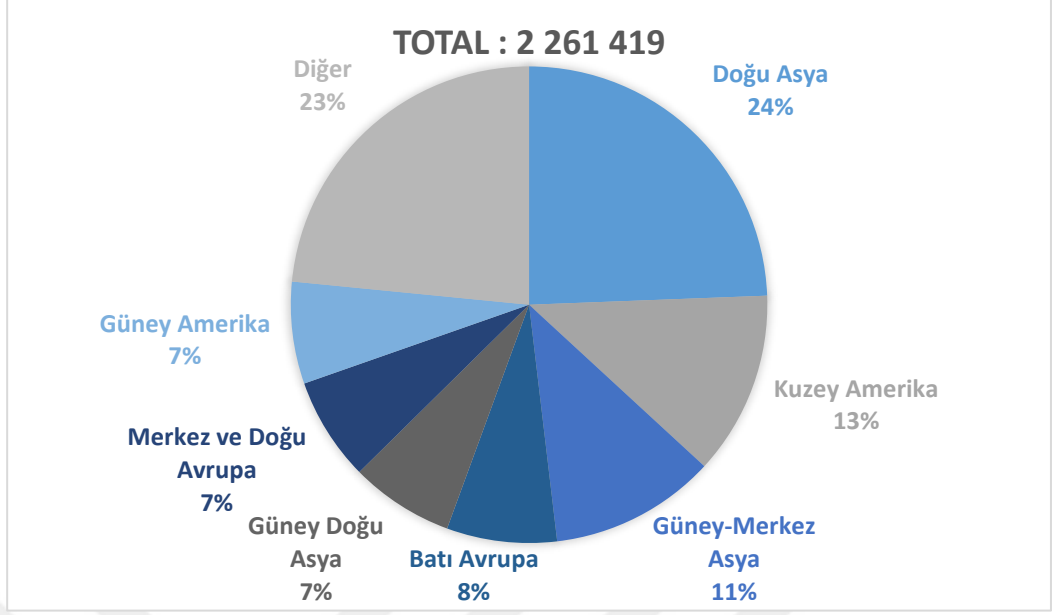
1.2.3 Benign meme hastalıkları

Görüntüleme yöntemlerinde anormallik olarak gözüken palpabl kitlelerdir. Bazıları buldukları bölgede bazıları ise karşı memede bile meme kanseri riskini arttırabilirler. Benign meme lezyonlarını hücre proliferasyon derecesi ve atipi varlığına göre 3 grup altında sınıflandırılabilir. Bunlar; non proliferatif lezyonlar, proliferatif atipisiz lezyonlar, proliferatif atipili lezyonlar (18).

1.3 Meme Kanseri

1.3.1 Epidemiyolojisi

Kanser, dünyada en çok görülen sağlık sorunlarından biridir. Meme kanseri ise kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan Globocan verilerinde 2020 yılında dünyada yaklaşık 2,3 milyon kadına yeni meme kanseri tanısı konulduğu ifade edilmiştir (19) (Şekil 2).



Şekil 2 : GLOBOCAN 2020 verileri

1.3.2 Risk faktörleri

Meme kanserinin kesin etyolojisi bilinmemektedir. Fakat araştırılan bazı faktörleri aşağıda tablo 1’de gösterilmiştir. Bireylerin meme kanseri riskinin sayısal olarak ön görmek amacıyla Modifiye Gail modeli gibi yöntemler kullanılmaktadır (20).

Tablo 1: Meme kanseri risk faktörleri

Değiştirilemeyen faktörler	Değiştirilebilen faktörler
Cinsiyet	Endojen hormonlarına maruziyet
Yaş	Ekzojen hormonlarına maruziyet
Yüksek riskli lezyonlar	Fiziksel aktivite
Geçirilmiş meme kanseri	Obezite
Geçirilmiş radyoterapi	Alkol - Sigara
Aile hikayesi	Beslenme faktörleri

1.3.2.1 Cinsiyet

Meme kanseri % 99 oranında kadınlarda, % 1 oranında da erkeklerde görülür. Kadın olmak meme kanseri için bir risk faktörüdür (21).

1.3.2.2 Yaş

Kansere yakalanma riski her 10 yılda bir iki katına çıkar (21). Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) datalarına göre bir kadının; doğumdan 49 yaşına kadar % 2, 50-59 yaş arasında % 2,3, 60-69 yaş arasında % 3,5,

70 yaşından sonra % 6,7 oranlarında meme kanserine yakalanma riski mevcuttur. Tüm hayatına bakıldığında bu oranlar % 12,4'e kadar yükselmektedir (22).

1.3.2.3 Yüksek riskli lezyonlar

Sağlıklı kişide görülebilen atipik duktal hiperplazi, atipik lobüler hiperplazi, lobuler karsinoma in situ lezyonları risk faktörü olarak kabul edilmektedir (23).

1.3.2.4 Geçirilmiş meme kanseri öyküsü ve geçirilmiş radyoterapi

Bir memede kanser olması diğer memede kanser riskini 2-6 kat arttırırken, meme kanseri tedavisinde uygulanan radyoterapi ise, kontralateral meme kanseri riskini artırdığı bilinmektedir (49).

1.3.2.5 Aile hikayesi ve genetik

Ailede meme kanseri olan kişilerin yakınlık derecesi ve ailelerindeki hasta sayısı arttıkça risk artar. Birinci derecede bir akrabada meme kanseri görülmesi, meme kanseri riskini iki katına çıkarır. İki akrabada öykü bulunması meme kanseri olma riskini üç katına çıkarır (24).

Son zamanlarda gelişen tarama programları incelendiğinde meme kanseri riski arttıran başta BRCA-1 ve BRCA-2 genleri olmak üzere PTEN, P53 gibi genler bulunmaktadır. BRCA-1 ve BRCA-2 genleri DNA hasarının onarımı ve hasar durumunda gerekirse apoptozda görevli genlerdir. Bu 2 gendeki mutasyon meme kanseri riskini artırır. BRCA-1 mutasyonunda meme kanseri riski % 45 iken BRCA-2 mutasyonunda % 35 oranındadır. Her iki gende de mutasyon olma durumunda meme kanseri riski % 50-70'lere kadar çıkmaktadır (25).

1.3.2.6 Endojen hormon durumu

Erken adet başlangıcı (12 yaş öncesi), geç menopoz, doğum yapmama gibi östrojen ve androjenlere uzun süreli maruziyet, ilk doğumunu 30 yaşın üzerinde yapmak meme kanseri riskini arttıran faktörlerdir (26). Yapılan bir çalışmada menarş başlama yaşında her bir yıllık gecikmede, meme kanseri riskinin % 5 oranında azaldığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada menopoz yaşının bir yıllık gecikmesinde meme kanseri riskinin % 1 oranında arttığı gösterilmiştir (27). Hatta doğum sayısının artması meme kanseri riskini düşürdüğü; 40 yaşının üstündeki gebeliklerde ise meme kanseri riskini yükselttiği düşünülmektedir (28).

1.3.2.7 Ekzojen hormon durumu

Steroid hormonlar, tümör hücrelerine uyarıcı etki yapıp bölünerek çoğalmasına neden olmaktadır. Bu nedenle hormon replasman tedavileri risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. On yıl boyunca hormon replasman tedavisi almak kadınlarda meme kanseri riski 1,3 oranında artırır. Benzer şekilde kombine oral kontraseptif kullanmak da 10 yılda riski % 14 artırır (29).

1.3.2.8 Fiziksel aktivite

Egzersizle beraber azalan yağ oranı ile östrojen hormonu düzeyleri azalır. Kız çocuklarında egzersiz, ilk adeti geciktirir. Ayrıca bağışıklığa destek olarak güçlendirir (26). Bunlar sonucunda, meme kanseri riskini azalttığı belirtilmiştir. Bir çalışmada, 12-24 yaş grubunda düzenli egzersiz yapmanın meme kanseri riskini % 20 azalttığı saptanmıştır (30). Ergenlikte yapılan fiziksel aktivitelerdeki her bir saatlik artış meme kanseri riskinde % 3 azalma sağladığı tespit edilmiştir. Bu nedenlerle her gün en az 30 dakikalık yürüyüş önerilmektedir (31).

1.3.2.9 Obezite ve beslenme faktörleri

Vücuttaki yağ dokusundan salınan östrojen nedeniyle yüksek vücut kitle indeksine (VKİ) sahip olan ve perimenopozal dönemde kilo artışı olan kadınlarda meme kanseri riskinin arttığı çalışmalarda görülmüştür (32). Böylelikle postmenopoz dönemde vücut ağırlığındaki her beş kilogramlık artış, meme kanseri riskinde % 8 oranında arttırdığı gösterilmiştir (33).

Beslenme açısından; kırmızı et tüketimi, meme kanseri riskini belirgin olarak artırırken, sebze ve meyve tüketmek bitkisel östrojenin insan östrojeninin etkisini azalttığı için meme kanseri riskini azaltmaktadır. Bu nedenle hayvansal kaynaklı besinler başta olmak üzere, yüksek yağ içerikli gıda tüketiminin azaltılması ve vitaminlerin doğal kaynağı olan meyve ve sebze tüketiminin artması önerilmektedir. Ayrıca soya ürünlerini ve östrojenik etkisi olan tere ve maydanoz gibi bitkileri tüketmek, meme kanseri riskinde azalma sağlamaktadır. Ancak, meme kanseri geliştikten sonra tedavide kullanılan antiöstrojenlerle etkileşime girerek kanser hücrelerini çoğalmasına neden olabileceği için meme kanseri sonrası bu ürünlerin tüketiminin sınırlandırılması önerilmektedir (34).

A, C ve E vitamini gibi antioksidanlar, östrojenik mitokondri DNA'sındaki oksidatif hasarlanmayı önleyerek koruyucu rol almaktadır. D vitamini ise hücrelerin farklılaşmasını düzenleyip kanserleşme sürecini engelleyerek rol alır. Meme kanseri riski olan kadınlara, bu vitaminlerin alımı miktarları bir uzman tarafından belirlenerek önerilmektedir (61).

1.3.2.10 Alkol ve sigara

Meme kanseri risk artışı, kullanılan alkol miktarı ile doğru orantılıdır. 2-5 kadeh/gün (60 g/gün) alkol tüketilmesi risk oranını belirgin olarak artırır. Sonraki her 0,75-1 kadeh/gün (10 g) alkol ek olarak % 9 oranında artışa neden olmaktadır (31).

Sigara ile meme kanseri arasındaki ilişki tam açıklanamamaktadır. Fakat bazı çalışmalarda ilk gebelik öncesi sigara içmek, uzun süre sigara içmek veya pasif içici olmanın meme kanseri riskini artırdığından bahsedilmiştir (26).

1.3.3 Patolojisi

Kanser, vücudumuzdaki hücrelerin farklılaşarak kontrol dışı çoğalmasıyla oluşmaktadır. Hücrenin farklılaşması sonunda ortaya çıkan hücre vücut savunmasından kaçarak, vücutta başka bölgelere giderek metastaz yapar. Kanser hücreleri köken aldıkları dokuya göre adlandırılırlar (35).

Meme kanseri, memede bulunan duktal ve lobuler yapıdaki hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile oluşan değişimlerdir. Bu hücreler, benign veya malign olarak farklılaşabilir. Bu değişimler hematoksilen eozin, S100, Aktin, P63 ve CD10 gibi belirteçler kullanılarak ayrılabilir. Kanser tipinin değişimine göre birçok histolojik alt tipler vardır (36). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 17 değişik histolojik tip meme kanseri olduğu bildirilmiştir. En sık görülenler invaziv duktal karsinom, invaziv lobüler karsinom, duktal/lobüler, müsinöz, tübüler, medüller ve papiller karsinomlardır (37).

1.3.4 Prognostik ve prediktif faktörleri

Günümüzde meme kanserinin farklı histolojik ve biyolojik özelliklere sahip, tedaviye cevapları farklılık gösteren, heterojen bir hastalık olduğu belirlenmiştir. Bu farklılık, meme kanserinin tanısını, tanıya göre uygulanacak tedaviyi ve prognozunu etkilemektedir (38). Farklılık dolayısıyla ortaya çıkan faktörler prognostik ve prediktif olarak iki başlık halinde incelenebilir. Prognostik faktörler, tedaviden bağımsızdır ve tanı anında klinik gidiş ile ilgili bilgi sağlar; prediktif faktörler ise tedavi ilişkili yanıtı belirleyenleri gösterir (39). Aksiller lenf nodlarının durumu, tümörün boyutu ve histolojik farklılaşma derecesi, lenfovasküler invazyon, östrojen

(ER) ve progesteron (PR) durumu prognostik faktörler arasına girerken; HER 2, ki67, ER, PR prediktif olarak kabul edilen değişkenlerdir (40).

1.3.5 Hormon reseptörleri

Reseptör; hücre dışındaki bir protein veya taneciğin hücre içine girmek için hücre zarında bağlandığı intrasellüler ya da membran proteini niteliğindeki molekül ya da moleküllerdir. Meme kansinomunda en çok test edilen ve tedaviyi özel olarak yönlendiren hormon reseptörü östrojendir (41). Östrojen (ER) ve progesteron (PR) reseptörleri; steroid yapılı intrasellüler proteinler olup, konsantrasyon farklılığına bağlı olarak dolaşım sisteminden hücre içine alınır. Böylece hormon, molekülüne bağlanır ve hormon reseptör kompleksini oluştururlar. Aktive olan hormon–reseptör kompleksi, nükleus içindeki hormon yanıt elementleri olarak isimlendirilen DNA sekanslarına bağlanır (42,43). Bağlanmasıyla bazı genlerin ekspresyonuna bazı genlerin de baskılanmasına (supresyon) yol açar. Kanser gelişiminde rol alan temel genlerden tümör supresör genler, proto-onkogenik genler ve apoptoz genlerinin ekspresyonları, seks hormonları olarak bilinen ER ve PR tarafından etkilenmektedir (44). Dolayısıyla meme üzerindeki etkiler bu iki faktör arasındaki dengeye bağlı gibi görünmektedir Tedavinin prognozunu ve nasıl ilerlemesi gerektiğini ise bu reseptör durumu da etkilemektedir. Kanser hücresinde östrojen reseptörü (ERR) veya progesteron reseptörü (PRR) biri veya her ikisi varsa, hormon pozitif meme kanseri terimi kullanılabilir (45). Meme kanserlerinin çoğunluğunda hormon reseptörleri pozitifdir (46). ERR ve PRR pozitif tümörler hormonal tedavi ile daha iyi seyir gösterirler (47). Primer meme kanserlerinin ortalama % 55-65'i; meme kanseri metastazlarının yaklaşık % 45-55'i ER reseptör pozitifdir (ERR+). Primer ve metastatik meme kanserlerinin yaklaşık % 45-60'ı PR reseptör pozitifdir (PRR+). Sadece ERR+ tümörlerde, % 55-60, ERR- tümörlerde ise % 8 oranında tedavilere yanıt alınmaktadır. Hem ERR hem de PRR pozitif tümörlerde hormonal tedaviye yanıt % 75-80'e ulaşmaktadır. ERR ve PRR her ikisi de pozitif olanlar, reseptörlerden birinin pozitif olup diğerinin negatif olduğu hastalara göre (ERR+ PRR- ya da ERR- PRR+) daha iyi prognoza sahiptirler (36).

İmmünohistokimyasal olarak ER ve PR değerlendirilmesinde 2010 ASCO / CAP rehberine göre pozitiflik oranı % 1 olarak belirtilmektedir. 2019 yılında güncellenen rehberde ERR pozitifliği % 1-% 10 arası düşük pozitiflik olarak kabul edilir. Fakat hormon tedavisinin yararı açısından negatif grup ile benzer özellikleri gösterdiği görülmektedir. ERR ve PRR pozitifliği için H score, Allred score sistemleri kullanılır. Patoloji raporlarında tümör boyanma yüzdesi ve yoğunluğu yazılmaktadır (48).

HER2, hücre proliferasyonunu, gelişimini ve hayatta kalmasını düzenleyen büyüme faktörü reseptörüdür. Normal meme epitelinde düşük seviyelerdedir. İnvaziv meme karsinomlarının % 10-20'sinde ise hücre yüzeyinde HER2 proteininin aşırı ekspresyonu olur. İmmünohistokimyasal olarak HER2 skor 3 veya in situ hibridizasyon ile amplifikasyon içeren olgular HER2 pozitif olarak adlandırılır. Genellikle, HER2 pozitif meme kanseri, HER2 (-) meme kanserine kıyasla daha kötü prognoz gösterir. Buna rağmen HER2+ / ER+ tümörler daha iyi prognoza sahiptir (40). HER2 pozitif meme kanserli hastalarda neoadjuvan/adjuvan kemoterapi ile trastuzumab verilebilir. Kemoterapi olmadan trastuzumabın tek başına etkinliğini destekleyen kanıt bulunmamaktadır. Yüksek riskli hastalarda, pertuzumab da eklenebilir. Bu durum patolojik tam yanıt oranını ve metastatik hastalığı olan hastalarda genel sağkalımı artırdığı kanıtlanmıştır . Anti-HER2 tedavi uygulamasının optimal süresi bir yıldır (142).

1.3.6 Östrojen hormonu ve lenfödem arasındaki ilişki

Östrojen, steroid yapılı hormondur. Kadınlarda overlerde, adrenal bezde veya gebelik döneminde ise çoğunluğu plasentadan salgılanmaktadır. Üç önemli çeşidi vardır. β - östrodiol, östron ve östrioldür. Östriol karaciğerdeki oksidasyon ile oluşurken, östron ise periferal dokularda sentezlenir. β - östrodiol, östronun 12 katı; östriolün 80 katı etkiye sahip en önemli formudur (49). Hücrelerin büyümesi embriyolojik gelişimi ve yaşamın devamlılığı için önemli bir etkiye sahiptir. Üç ayrı yolla fizyolojik etkileri meydana gelmektedir (50);

1. Direkt genomik etki
2. Non direkt genomik etki
3. Non genomik etki

Östrojen bu etki mekanizmaları ile hormon reseptörlerine bağlanarak ya da ikincil yollar vasıtasıyla gen transkripsiyonunda etkin rol oynar. Bu yolla oluşan proteinler hücre içi veya dışındaki etkisiyle metabolizmada görev alır. Damar endoteli büyüme faktörü (VEGF) olarak bilinen proteinde bu yola yardımcı olur. Östrojenin vasküloprotektif ve pro-anjiyojenik etkileri vardır (51). Bu sayede kadınlar, erkeklere oranla kardiyovasküler olarak daha sağlıklıdırlar. Bu etkiye bağlı hastalıklarla ilgili yapılan fare çalışmasında inflamasyon, vasküler fonksiyon, fibroz ve oksidatif stres üzerinde koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (52,53). Ayrıca östrojen, belirtilen bu vasküler özellikleri ile lenfanjiyogenezin de uyarılmasına neden olur. Meme kanseri ile ilişkili lenfödem fareler üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada da östrojenin, lenfatik fonksiyon ve drenaj üzerinde pozitif etkisi olduğu gözlemlenmiştir (54).

Lenfödem lenfatik yolların bozulmasıyla meydana gelir. Lenfatik akışın bozulması ile fibrotik doku birikmesine neden olur. Ayrıca östrojenin ekspres ettiği VEGF geni, lenfödemde oluşan bu fibrotik yapılanmayı destekleyen TGF β genini inhibe ederek, lenfödemini iyileşmesini destekler (55). Böylelikle östrojen lenfödemde pozitif bir etkiye sahiptir.

1.3.7 Meme kanserinin sınıflandırılması

Evreleme için günümüzde en çok American Joint Committee on Cancer (AJCC)'in oluşturduğu TNM sistemi kullanılmaktadır. TNM Evreleme Sistemi'nde tümör sınıflaması için kullanılan kriterler; tümör boyutu (T), aksiller lenf nodlarına yayılım (N) ve uzak bölgelere yayılımdır (M). Belirli kriterler doğrultusunda bu üç parametre değerlendirilir ve tümör için TNM Evresi hesaplanır. Bu evre, meme

kanserli hastalarda tedaviye yön veren önemli bir prognostik faktördür (56) (Tablo 2).

Tablo 2: TNM Evreleme sistemi (AJCC Cancer Staging Manual. 7th edition, 2010, Chicago, IL.)

Meme kanserinde TNM Evrelemesi	Primer Tümör (T Evresi)	Bölgesel Lenf Nodları (N evresi)	Uzak Metastaz (M evresi)
Evre I	T1 (≤ 2 cm)	N0/N1mi	
Evre II	T2 ($>2- \leq 5$ cm) T3 (> 5 cm)	N0 <4 pozitif aksiller LN XR'de İM LN bulgusu yok	
Evre III	T1/T2 (≤ 5 cm) T3 (> 5 cm) T4 (göğüs duvarı, kas, cilt tutulumu [ülserasyon veya cilt nodülleri] veya inflamatuvar görünüm) Herhangi bir T evresi ≥ 10	≥ 4 pozitif LN (N2, XR'de İM LN bulgusu yok) N1/N2 Herhangi bir N evresi Pozitif LN ≥ 4 pozitif LN ve İM LN (+) N3 (infraklaviküler LN)	
Evre IV	Herhangi bir T evresi	Herhangi bir N evresi	Var
TNM: Tümör, nod, metastaz evreleme sistemi, XR:direkt grafi, İM: internal mamarian lenf nodu, LN: lenf nodu, mi: mikro metastaz			

Tümör patolojilerine göre ise bu sınıflandırma dışında klinikte tedavi kararlarında yardımcı olmak için gen ekspresyon profiline göre beş gruba ayrılır (57)(Tablo 3).

Tablo 3: Reseptör patolojisine göre klinik sınıflandırma

	Östrojen	Progesteron	HER2
Luminal A	+	+	+
Luminal B HER2 +	+ / -	- / +	+
Luminal B HER2 -	+ / -	- / +	-
HER2 +	-	-	+
Üçlü negatif	-	-	-

1.3.8 Tanı ve klinik özellikleri

Meme kanseri için tanı uygulamaları kendi kendine meme muayenesi, klinik meme muayenesi, ultrasonografi (USG), mamografi (MMG), manyetik rezonans (MR) ve biyopsidir (58). Klinik meme muayenesi inspeksiyon ve palpasyonu içerir. İnspeksiyonda memelerin simetrisi, boyut farkı, şekil bozuklukları, memede kitle varlığı, meme derisinin portakal kabuğu görünümünü (Peau D'Orange) alması, meme başının ve cildinin içe çekilmesi, meme başından kanlı veya kansız akıntı gelmesi, memede kızarıklık ve aksiller lenf nodlarında şişme olması gibi meme kanserinin tipik klinik özelliklerine bakılmalıdır (59).

Palpasyona geçildiğinde tüm meme muayene edilmeli bir kitle saptandığında yerleşimi, boyutu, kıvamı, hareketliliği, sınır düzgünlüğü, ağrı varlığı kontrol edilmeli. Lenf nodları da incelenmeli. Supraklaviküler ve aksiller lenf nodülleri kontrol edilmeli. Palpasyon bilateral yapılmalı ve diğer göğüs ile karşılaştırılmalıdır (60).

Görüntüleme yöntemleri (Ultrason, mammografi, manyetik rezonans görüntüleme gibi) de incelenmeli, şüpheli lezyon saptanırsa biyopsi alınmalıdır. Bu amaçla ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), tru-cut biyopsi, tel ile işaretli biyopsi, insizyonel ve eksizyonel biyopsi yapılabilmektedir (61).

1.3.9 Tedavi

Tedavi belirlemede ise üç parametre önemlidir. Tümörün evresi, tümörün biyolojik özellikleri, hastanın özellikleri ve tercihidir. Meme kanseri tedaviler genel olarak iki başlık altında toplanabilir. Lokal tedaviler; cerrahi ve radyoterapi, sistemik tedaviler; kemoterapi, hormonterapi, hedeflenmiş terapi olarak söylenebilir. (62).

1.3.9.1 Cerrahi

Günümüzde meme cerrahisi iki alanı kapsamaktadır. Birinci memeye, ikincisi aksillaya uygulanan cerrahi yaklaşımlardır (Tablo 4). Özellikle meme kanseri cerrahisinin vazgeçilmez bir parçası aksiller cerrahidir. Cerrahi esnasında aksiller ven, torasikus longus, torakodorsal sinirlerin korunması çok önemlidir (35).

Tablo 4: Bölgeye göre cerrahi yaklaşımların isimleri

Memeye uygulanan cerrahiler	Aksillaya uygulanan cerrahi
Meme koruyucu cerrahi	Sentinel lenf nodu diseksiyonu (SLN)
Radikal mastektomi	Aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND)
Basit mastektomi	
Deri koruyucu mastektomi	
Meme başı koruyucu mastektomi	

1.3.9.1.1 Meme koruyucu cerrahi (MKC)

Günümüzde öncelikli tercih edilen cerrahidir. Bu cerrahi için segmental mastektomi, lumpektomi, kadranektomi, parsiyal mastektomi gibi aralarında küçük farklar bulunan eş terimler kullanılabilir. Memenin büyük bir bölümünün korunduğu ve tümörlü alanın temiz cerrahi sınır olacak şekilde sağlam çevre doku ile birlikte çıkartıldığı cerrahi bir tekniktir. Erken evre tümörler (T1 (<2 cm) tümörler) başta olmak üzere tümör/meme oranı uygun olan hastalarda tercih edilmektedir (63).

1.3.9.1.2 Mastektomi

Meme dokusunun tamamının çıkarıldığı tekniktir. 1882'de başlanmıştır. Günümüzde meme koruyucu cerrahi (MKC) öncelikli tercih olmakla birlikte bu cerrahi türünün kontraendike olduğu durumlarda mastektomi gerekmektedir. Mastektomi yöntemleri kendi içinde basit, radikal, modifiye radikal, deri koruyucu ve meme başı koruyucu mastektomi olarak ayrılmaktadır (64).

1.3.9.1.3 Basit (Total) mastektomi

Meme başı ve areola kompleksi ile birlikte pektoral fasyanın da çıkartıldığı cerrahi tekniktir. Bu cerrahi uygulamada eş zamanlı rekonstrüksiyon yapılmaz (65).

1.3.9.1.4 Radikal mastektomi

Opere edilen taraftaki memenin tamamı, pektoral fasya, pektoralis majör ve minör kasları ve level I-II-III lenf nodlarının çıkartılmasıdır (65).

1.3.9.1.5 Modifiye radikal mastektomi

Radikal mastektomiden farklı olarak pektoralis majör ve minör kasları korunur. Kozmetik olarak daha iyidir. Aksillar metastazı olan hastalarda, enflamatuar meme kanseri olgularında, meme koruyucu cerrahi kontraendike ise modifiye radikal mastektomi uygulanabilir (66).

1.3.9.1.6 Deri koruyucu mastektomi (skin sparing mastektomi)

Opere edilen taraftaki tüm meme dokusu, pektoral fasya ve meme başı-areola kompleksinin birlikte çıkarılmasıdır. Bu cerrahi yöntemle birlikte eş zamanlı rekonstrüksiyon uygulanır (67).

1.3.9.1.7 Meme başı koruyucu mastektomi

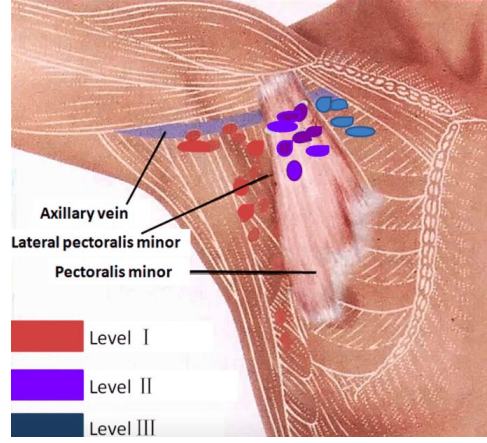
Özellikle 2003'ten beri yaygınlaşan bir cerrahi tekniktir (22). Deri koruyucu mastektomiden farklı olarak meme başı-areola kompleksi korunur (67).

1.3.9.1.8 Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB)

Primer tümörün ilk metastaz yaptığı nöbetçi-bekçi lenf nodu olarak adlandırılan bir veya birkaç lenf nodunun çıkarılmasıdır (68). En sık mavi boya ve radyoaktif kolloid enjeksiyonu gibi yöntemler kullanılmaktadır. Böylece sentinel lenf nodu tespit edilerek disseke edilmektedir (69).

1.3.9.1.9 Aksiller lenf nodu disseksiyonu (ALND)

Aksiller lenf nodlarını level I-II-III olarak eksize edilmesidir (70) (Şekil 3).



Şekil 3: Aksilla lenf nodları

1.3.9.2 Radyoterapi

İyonize radyasyon ile tümör hücrelerinin DNA'sında onarılamaz hasarlar oluşturarak bölünmesini durduran tedavi şeklidir. Terapötik ve palyatif olarak iki amaçla kullanılır. Terapötik amaçla uygulandığında, cerrahi sonrası tam kürde tedavi etmek ve lokal kontrolü artırarak nüks riskini azaltmak; palyatif olarak ise ağrı kanama gibi semptomları azaltmak amacıyla uygulanmaktadır (71).

1.3.9.3 Sistemik tedavi

Meme kanserinin sistemik tedavisi kemoterapi, endokrin tedavi ve hedefe yönelik tedavi (immünoterapi) veya kombinasyonlarından oluşmaktadır. Kemoterapi; ilaçların damar yolu ile verilerek meme dokusundaki kanser hücreleri ve varsa vücudun diğer bölgelerindeki kanser hücrelerini öldürüp, çoğalması ve yayılmasını engellemek amacıyla iki şekilde uygulanır.

Adjuvan kemoterapi: Meme cerrahisinden sonra geride kalan kanser hücrelerini yok etmek için kullanılır. Nüks riskini önlemek veya azaltmak amacıyla uygulanır.

Neoadjuvan kemoterapi: Meme cerrahisinden önce tümör çapını küçültmek veya cerrahi alanı küçülterek cerrahiye kolaylaştırmak için verilir. Ayrıca, tedaviye yanıtına bakılarak ilaç etkinlikleri incelenebilmektedir. Adjuvan ve neoadjuvan kemoterapi, ilaçların türüne bağlı süresi değişebilir.

Hedefe Yönelik Tedavi: Kanser hücrelerindeki değişikliklerin kontrol dışına çıkmasına neden olan değişiklikleri hedef alan ilaç türleridir. Bu ilaçlar, kanser hücrelerinin büyümesini ve yayılmasını engelleyerek, direkt kanser hücrelerinde var olan proteinlere bağlanır, böylece kemoterapiden farklı olarak sadece kanser hücrelerini öldürür ve diğer hücreleri etkilememektedir. En çok bilinen örneği ise transtuzumab denilen HER2 pozitif hastalarda kullanılan ilaç türüdür (72).

1.3.9.3.1 Hormon tedavi

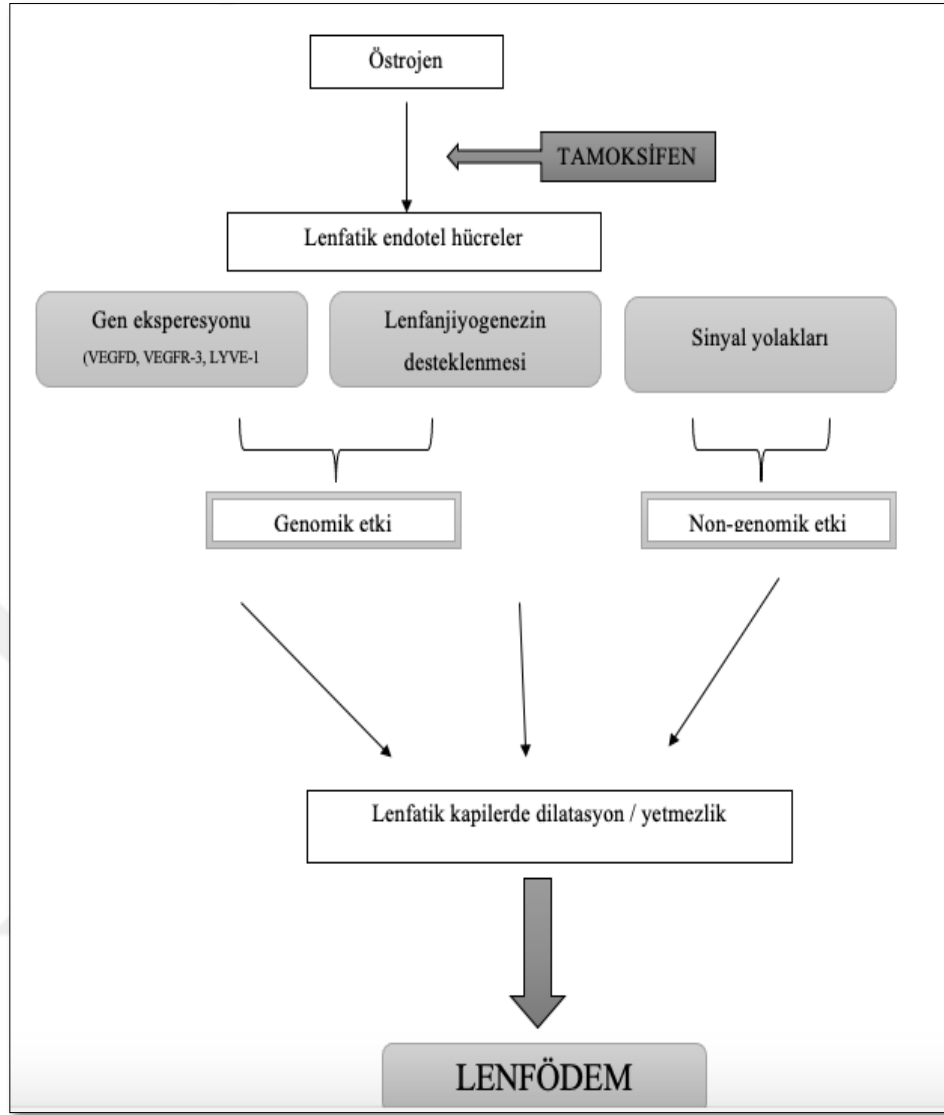
Hormon tedavisi, östrojen reseptörü pozitif meme kanseri için altın standart tedavidir. Meme kanserlerinin yaklaşık % 70-80'i hormon pozitifdir ve endokrin tedavilerle tedavi edilir (9,72). Meme kanserinin hormonal tedavisinde, östrojen hormonunun yapımının (aromataz inhibitörleri gibi) veya fonksiyonunun (anti-östrojen ajanlarla) engellenmesi amaçlanmaktadır (73).

Östrojen sinyal yolağını engellemek için duruma göre selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM) veya selektif östrojen enzim modülatörleri (SEEM) ile tedavi edilir. Selektif östrojen reseptör modülatörleri östrojenler için hedef gende ve dokuya özgü bir tarzda agonist veya antagonist olarak hareket eden non stereoidlerdir. SEEM'ler androjenlerin (testosteron ve androstenedion) östrojenlere (estron ve estradiol) dönüşümünü katalizlemektedir (74,75). SERM'lerinden en sık kullanılanı tamoksifendir. Premenopozal hastalarda tedavi risk durumuna göre değişmektedir. Yüksek riskli hastalarda tamoksifen ve over süpresyonu / ablasyonu eklenmesi veya aromataz inhibitörü verilmesi önerilir. Yaşı 35'ten küçük ve kemoterapi endikasyonlarına göre az riskli olan kadınlarda ise en çok tamoksifen önerilir (76).

Postmenopozal kadınlarda aromataz inhibitörleri (letrozol, anastrozol, eksemestan) ve tamoksifen kullanılabilir (77).

İlk olarak hormon tedavisi olarak tasarlanan bu ilaç gruplarının birçok yan etkisi olduğu gözlemlenmiştir. Özellikle tamoksifen yan etkileri arasında sıcak basması veya overlerde meydana getirdiği östrojenik etki nedeniyle endometriyal kansere neden olabilmektedir. Bunun yanı sıra vasküler sistemde pulmoner emboli, venöz tromboz gibi yan etkileri de bulunmaktadır (78).

Tamoksifenin lenfatik sistem üzerinde ise lenfatik endotel hücrelerini etkileyerek lenfatik sızıntıyı desteklediği ve böylelikle lenfödem gelişimine yol açtığı gözlemlenmiştir (11). Tamoksifen kullanımı lenfatik endoteller üzerindeki etkisiyle beraber vasküler sistem ve lenfatikler üzerindeki östrojene bağlı koruyucu etkiyi de baskılar. ER hormonunun düzenlediği fibrotik doku gelişiminin de bozulmasına yol açar. Vasküler sistemde venöz tromboz, pulmoner emboli gibi yan etkilere neden olmaktadır. Lenfatik etkiler nedeniyle de ER hormonunun baskılandığı hormon tedavisi alan kişilerde lenfödem gibi bir disfonksiyona meydana gelmektedir (11) (Şekil 4). Sonuç olarak lenfödemin meydana gelmesinde sadece aksiller cerrahi veya radyoterapi gibi tedavilerin yanı sıra hormon terapinin de etkili olduğu söylenmektedir (12). Aromataz inhibitörleri kullanan kadınlar için ise literatürde böyle bir etkileşim bulunmamaktadır.



Şekil 4: Östrojen inhibisyonu ile meydana gelen lenfödem

1.3.9.4 Tedavi sonrası görülebilen komplikasyonlar

Meme rekonstrüksiyonu ve radyoterapi, göğüs ve göğüs duvarında komplikasyonlara neden olabilmektedir. Seroma, yağ nekrozu, kronik ağrı ve cilt enfeksiyonları (selülit), deri ve yumuşak doku fibrozu veya nekroz gibi komplikasyonlar gelişebilir.

Meme kanseri tedavisi ile ilişkili ikinci kanserlere, özofagus, akciğer ve uterin kanserlerinin yanı sıra melanom, yumuşak doku sarkomu (özellikle anjiyosarkom) gibi kanser türlerine de neden olmaktadır.

Meme ve lenf nodu cerrahisi, kol hareketliliğinin azalması gibi kas-iskelet sistemi sorunlarına ve uzun süreli parestezi, göğüs duvarında kalıcı ağrı ile sonuçlanabilen sinir hasarına neden olabilmektedir. Ayrıca kolda lenfödeme de sebep olabilmektedir (79,80).

1.4 Lenfatik Sistem

Vücudun savunma sistemi olup lenf sıvısı, lenfositler, lenf kapiller ve damarları, lenf nodları, tonsiller, dalak ve timus bezi gibi anatomik kısımlardan oluşan bir transport sistemidir. Lenfatik sistem, kan kapillerinden interstisyuma geçmiş sıvı ve içinde çözülmüş moleküllerin venöz sisteme geri taşınmasını sağlar. Her gün yaklaşık 30 litre sıvı kan kapillerinden hücreler arası (interstisyum) alana geçiş yaparlar. Bunun 27 litresi tekrar kan kapillerine geri dönerken hücreler arasında kalan yaklaşık 3 litrelik sıvı lenf kapillerinde kalmaktadır. Buna 'lenfatik sıvı' adı verilir (81). Lenf sıvısında su, protein, hücreler (antijenler, bakteriler, deri yoluyla absorbe edilen toz ve havadaki maddeler, hematom maddeleri, eritrosit, lökosit, kanser hücreleri gibi), uzun yağ asitleri (özellikle sindirim sistemi bölgesinde bulunur) bulunmaktadır. Beyaz renkli süte benzer görünümü nedeniyle 'chylus' adını alır (82). Tek yönlü bir sistemdir. Kan dolaşımı aksine kapalı bir sistem değildir. Lenf sıvısını dokular arası boşluktan alıp kan akımına getiren aksesuar bir sistemdir. Saç, tırnak, dişin dentin bölümü, gözün korneası, kemik dokusu ve kemik iliğinde lenf damarları ise bulunmaz (83).

Lenfatik sistem yerleşim yerlerine göre ise iki şekilde incelenir (84); yüzeysel lenfatik sistem; suprafasyal, epifasyal, subkutaneus lenfatik sistem olarak da bilinir. Deride oluşan lenfatik sıvıyı absorbe etmektedir. Derin lenfatik sistem; subfasyal

olarak da bilinir. Deri dışında kalan bütün dokuların (kas, tendon, eklem ve iç organlar) lenfatik sıvısını absorbe etmektedir.

İki sistem ise perforan kollektörler adı verilen yapılar ile birbiriyle anastomoz yaparlar (84).

İlk lenfatikler, meşe yaprağı şeklinde ağ halindedir. Lenfatik endotel hücrelerin üst üste binerek sıralanmasıyla oluşur. Derinin 1 mm altında başlar ve vücudu ağ şeklinde kaplayan yapılardır. İnterstisyel alandaki sıvıyı lenfatik sistemine almakla görevli olan bu yapılar, kasılmaları sayesinde endotel hücreler arası açılarak delikler meydana gelir. Anchor filamentlerinin etkisi ile lenfatiklerin sıvı akışına izin veren kanatçıklar üzerinde dışa doğru çekme uygulanır. Anchor filamentleri, elastik bir yapıda olup lenfatik endotel hücreler ve hücre dışı matrisi arasındaki değişiklikleri gerilimi sayesinde tolere ederek lenfatik akışa izin veren yapılardır. Böylece sıvı kapiller içine doğru hareket eder. Çevre doku basıncının azalmasıyla duran sıvı geçişi endotel hücrelerinin kasılmasıyla prekollektörlere doğru itilir. İlk lenfatikleri lenfatik kollektörler takip eder (158,159). Lenfatik kollektörlerdeki endotel hücre yapısı fermuar şeklinde daha sıkı bir yapıya sahiptir. Bu yapı özelliği sayesinde ise lenfatik sızıntıyı önler. Lenfatik kollektörler otonom sistem tarafından kontrol edilerek kontraktilite özelliğine sahiptir. Distal ve proksimal kapaklar arasında yer alan bölüme “lenfanjiyon” adı verilir. Merkezi pompa görevini lenfanjiyonların kasılması oluşturur. (Lenfajiomotorisite). Kollektörlerin sempatik innervasyonu ve α reseptörlerinin uyarılması ile kollektörler üzerinde pompalama etkisi sağlanır. Terapötik yaklaşımlarda ise bu özellik kullanılarak kontraktilite artışı hedeflenir. Bu kasılmalar dinlenim halinde dakikada 10-12 atım şeklindedir. Etkenlere bağlı olarak 10 kat arttırılabilir (160). Kasılmanın yanı sıra kollektörlerin dilatasyonu da çok önemlidir. Dilate olması da lenfödemini tetikleyen faktörlerdendir.

Lenf nodülleri ise lenfatik vasküler sistemin emriyolojik olarak başlangıcı kabul edilebilir. Lenfatik endotel hücreler lenf keselerinden filizlenir ve lenfatik ağlarda lenfanjioblastların entegrasyonu ile sağlanır. İnsanda toplamda 600-700 adet Lenf nodülü bulunur. Yuvarlak, oval veya böbrek şeklindedir. Lenf kollektörlerin

arasında, küme veya zincir şeklinde bulunur. Burada, lenf içindeki protein konsantre edilir. Bakteri, toksin, yabancı cisim ve ölü hücrelerinin filtresi sağlanır. Fazla sıvı kan kapillerlerine geçer. Lenfosit denilen antijen üretiminden sorumludur. Bu antijen enfeksiyonla mücadelede çok önemlidir. Savunma kapasitesini artırır. Lenfositlerin olgunlaşmasını ve depo edilmesini lenf nodülleri sağlar (161).

Gövde de lenfatik ağların drenaj yönleri bu nodüllere doğru gerçekleşir. Watersheds; deri üzerinde lenfatik sistemin drenaj bölgelerini ayıran sınırlara verilen isimdir Gövdede sagittal ve horizontal watershedler yüzeysel olarak 4 bölge oluşturur. Yüzeysel lenfatik sistem sagittal düzlemde sağ ve sol olarak, transvers düzlemde ise üst-alt olarak drenaj bölgelerine ayrılır. İpsilateral lenf nodüllerine doğru drene olurlar. Lenf kollektörleri genelde bu ayırım çizgilerini geçmezler. Herhangi bir nedenle drenaj bölgesinde bir sorun olursa lenf sıvısı anatomozlar sayesinde drene edilebilirler. Abdominal bölge inguinal lenf nodüllerine drene olurken, torasik bölge aksiller nodüllere drene olur. Heterojen orjine rağmen, aksiller ve abdominal drenaj bölgelerini birbirine bağlayan dermal lenfatik ağ da bulunmaktadır. Aksillo-aksiller anastomoz, inguinoinguinal anastomoz ve aksillo-inguinal anastomozlar olarak 3 farklı anastomoz yolu oluşturulabilir (162). Tedavide uygulanan manuel lenf drenajında lenfatik akışın sağlanması için bu anastomozların çeşitli el manevraları ile uyarılması kullanılır. Bu haritalanma sayesinde lenfatik akış yönü belirlenir ve uygulanır.

Lenfatik sistemin en belirgin işlevi sıvı homeostazıdır. Kan damarlarından ekstravaze edilen sıvının kan akışına geri dönüşüdür. Bu geri dönüşte intra ve ekstravasküler hidrostatik ve kolloid osmotik basınçlar arasındaki farklar (Starling dengesi) en önemli parametredir. Starling dengesi, kanın kılcal damarların atardamar kısmında süzülmesini ve venöz kısmında yeniden emilmesi olarak bilinir. Daha sonra kan damarlarının daha az geçirgen olduğu ortaya çıktı. Bu nedenle filtrasyon hızı başlangıcında hesaplanandan daha düşük olduğu ve süzüntü sayısal olarak lenfatikler tarafından yapılmaktadır (163,164).

Lenfatikler hiyalüronanın(HA) dönüşümü için önemlidir. HA, su bağlama kapasitesi yüksek bir lineer glikozaminoglikandır. Bir gramda 6 litre su bağlayabilir ve jel üretebilir (165). Lenfödem de HA yıkımının ve uzaklaştırılması zorlaşır bu da Evre 1 lenfödemde çukurlaşan bir ödeme yol açar. Evre 2 ve evre 3’de interstisyum giderek fibrosklerotik hale gelir ve yağ dokusu gelişir. HA, yüksek kalorili moleküldür bu da adipogenez için tetikleyicidir. Lenfödem gibi bir patolojide hipoksik lenfatik endotel hücrelerde çeşitli fizyolojik olaylar nedeniyle artmış vücut kitle indeksi, lokomotor aktivite ve metabolizma ile ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada meme kanseri ile ilişkili lenfödemli kadınlarda lenfödem olmayanlara göre fazla kilo alımı ve daha az aktif olma durumu gözlemlenmiştir (166).

Lenfatik endotel hücreler, bazal membranda bulunan bileşiklerin bazılarının üretiminden de sorumludur (Elastin, fibrilin, tipIV kollojen gibi). Lenfödemde evre 2 ve evre 3 ‘e ilerledikçe bozulan lenfatikler yüzünden fibroskleroz gelişir. Epiderminin altında kalınlaşma ve kollojen liflerin anormal bağlanması gözlemlenir (167).

1.5 Lenfödem

Lenfödem, proteinden zengin interstisyel sıvının dokular arası alanda birikmesiyle oluşan patolojik, kronik, ilerleyici bir hastalıktır. Alt ve üst ekstremiteler, baş, boyun, göğüs, sırt, genital bölge ve abdomen gibi çeşitli vücut bölgelerinde görülebilir (85).

Ekstremitede gerginlik, şişme ve ağırlık hissi nadiren ağrı, lenfödemin evresine bağlı olarak gelişen deri değişiklikleri gibi bulgular eşlik eder. Bunun yanı sıra sekonder ortopedik problemlere de neden olabilir. Kinmonth, 1957 yılında lenfödemi etiyojisine göre primer ve sekonder olarak tanımlamıştır (86).



Resim 1: Sol kol sekonder lenfödem

Primer lenfödem; kollektör sayısı azlığı veya çaplarının küçük olması (hipoplazi) ya da çok geniş olması nedeniyle kapak yetersizliği (hiperplazi), lenf nodüllerinin yokluğu veya kollektörlerinin belli bölgelerde olmaması (aplazi) sebepleri ile oluşabilir (87). İlk saptandığı yaşa göre de çeşitlilik gösterir. İki yaşından küçük veya doğumla birlikte meydana geldiğinde Malroy's sendromu olarak adlandırılır. 2-35 yaş arasında açığa çıkarsa lenfödem precox, 35 yaş üzerinde açığa çıktığında ise lenfödem tarda ismini alır (88). Doğumda primer lenfödem insidansı yaklaşık 1:6000 ve prevalans 20 yaşın altındakilerde yaklaşık 1:87000'dir. Kadınlar erkeklere göre 5,5 kat daha fazla etkilenir. İnguinal lenf nodülleri aksiller lenf nodüllerine göre ise 18,5 kat daha fazla etkilenir (157).

Sekonder lenfödem ise cerrahi ve radyasyon, travma, immobilite, obezite, beslenme yetersizliği, malignite, endokrin hastalıklar, iyatrojenik (turnike gibi), albumin düzeyinin düşük olması, diyabet, böbrek yetmezliği, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, karaciğer hastalıkları, yeterli oral alamama (bulantı - kusmanın olması, depresyon, anksiyete, kemoterapi gibi nedenlerden dolayı), barsaklardan protein emiliminin azalmasına ve aşırı protein kaybına yol açan durumlar veya kombine nedenlerden dolayı oluşur (89).

1.5.1 Klinik evreleme

Lenfödem evrelemesi;

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

Evre 1: Reversibl evre olarak adlandırılır. Ödem kıvamı yumuşaktır ve elevasyon ile geri döner. Ekstremitelerdeki ödem gode bırakır, proteinden zengin ödemdir. Doku değişikliği izlenmez.

Evre 2: İrreversibl evre olarak adlandırılır. Ödem spontan olarak geri dönmez. Daha sert kıvamlıdır. Elevasyon ile azalmaz. Fibrotik doku değişiklikleri vardır.

Evre 3: Lenfostatik elefantiyazis olarak adlandırılır. Doku değişiklikleri mevcuttur. Ekstremitelerde mantar enfeksiyonları mevcut olabilir. Cilt değişiklikleri mevcuttur (90).

1.5.2 Tanı ve değerlendirme

Lenfödemde tanı için öncelikle fizik muayene ile başlanmalıdır. Hastanın öyküsü alınmalı, inspeksiyon ve palpasyon muayeneleri sırasıyla yapılmalıdır.

Ekstremitedeki lenfödem özellikleri;

- Çoğunlukla unilateraldir. Bilateral ise asimetric olarak görülür.
- Stage III evresi, venöz konjesyonun eşlik etmesi, Klippel-Trenaunay Sendromu gibi özel durumlar dışında cilt rengi genellikle değişmemiştir.
- Stemmer işareti pozitif veya negatif olabilir.

- El veya ayak dorsumları şiş görünümündür.
- Doğal cilt katlantıları derinleşmiştir. Bilezik görünümü mevcuttur.
- Lenfödem, gövde lenfödemi varsa ağrılı olabildiği gibi ekstremitede lenfödem varlığı ağrılı değildir.

Lenfödem takibinde volümetrik ölçümler hala altın standarttır. Ancak volüm ölçümünün klinik uygulamada zor olması ve hijyenik olmaması nedeniyle, çevresel ölçümler uygulanmaktadır. Çevresel ölçüm için, ulnar stiloid çıkıntı, olekranon, lateral epikondil, metakarpofaringeal eklem gibi belirlenen kemik belirleyiciler referans olarak kabul edilir. Temel olarak olekranonun veya lateral epikondilin 10 cm altından ve üstünden kol çevresinin ölçümü yapılır. Kol çevresini eşit aralıklarla ölçümü de yapılabilir. Ölçümlerde hem lenfödemli hem de sağlam kol ölçülerek, her iki kol arasındaki çevresel fark not edilir. Çevresel ölçümlerde her iki kol arasında 2 cm veya daha fazla fark olması lenfödem açısından anlamlıdır (91). Çevre Ölçümü Klinikte altın standart değerlendirme yöntemi olarak tanımlanan çevre ölçümü mezura kullanılarak uygulanan basit, kolay ve güvenilir bir yöntemdir. Ancak ölçüm pozisyonu, mezuranın gerginliği, işaretlemenin yeri, kullanılan mezuranın tipi gibi faktörlere dikkat edilmezse hata insidansı yüksektir. Ekstremitede üzerinde belirlenmiş noktalar boyunca çevre ölçümü yapılır ve iki ekstremitede arasındaki farka göre ödem şiddeti sınıflandırılır. Bu fark 2 cm'ye kadar hafif; 2-5 cm arası orta ve 5-14 cm üzeri olması ve lenfödem özelliklerinin kötüleşmesi sonrası şiddetli lenfödem olarak kabul edilir (18). Gerektiğinde hacme dönüştürülebilir. Frustrum yöntemi ile hacmi %1,5 fazla tahmin eden silindirik formüllerine kıyasla daha doğru hacim hesaplamaları yapılabilir. Silindirik formüllerin avantajı ise, hesaplamaların daha kolay olmasıdır (18). Lenfödemi olan hastalar, karıncalanma, ağrı, ağırlık hissi, giysilerin bedeninin uymaması gibi şikayetlerle başvurabilirler. Hastanın duyusundaki değişiklikler, klinik gözlem veya ölçülebilir hacim değişikliklerinden önce interstisyel boşluktaki hacim ve basınç değişikliklerinin erken bir göstergesi olarak rapor edilmiştir. Bu yüzden hasta algısını anlamak, lenfödem değerlendirmesinde önemli bir katkı sağlar. Bazı çalışmalarda hastanın erken

lenfödem semptomlarını self bildiriminin, hacim ölçümlerindeki değişikliklerle korele olduğunu belirtilmiştir (18). Hastalar genellikle, saptanabilir hacim değişiklikleri, görsel bozulmalar ve/veya cilt bütünlüğündeki değişikliklerden önce ekstremitelerindeki değişiklikleri ilk tanımlayan kişilerdir(!8) Frustum Formülü $V = [h \times (R1^2 + R1.R2 + R2^2)] / (12 \times \pi)$ $VT = V1 + \dots + Vn$ (V: Her bir konik segmentin hacmi, h: Çevre ölçümünde kullanılan aralık, R1: Konik segmentin taban çevre ölçümü, R2: konik segmentin üst çevre ölçümü, VT: Bacak hacmi, n: Konik segment sayısı) (18).

Klinik ve fizik muayene ile tanıda şüpheli bir durum varsa, görüntüleme yöntemleri tercih edilebilir. Tedaviye karar verme ve tedavi yanıtını değerlendirmek için kullanılabilir. Tanı için en yaygın görüntüleme yöntemi radyonüklid lenfosintigrafidir (92).

1.5.3 Tedavi

Lenfödem erken tanı ve tedavi gerektirir. Lenfödem tedavisi, semptomları azaltarak etkilenen vücut bölgesinin fonksiyonelliğini geri kazanmayı ve oluşabilecek komplikasyonları minimum düzeyde tutmayı amaçlamaktadır. Lenfödem tedavisi; konservatif tedavi, farmakolojik tedavi, cerrahi tedavi ve diğer tedaviler şeklinde uygulanmaktadır (93).

1.5.3.1 Farmakolojik tedavi

Son zamanlarda lenfödemli hastalarda cerrahi tedavi seçenekleri geliştirilmiştir; Ancak, bu prosedürler her zaman başarılı değildir, ciddi hastalığı olan hastalarda faydalı olmayabilir veya komplikasyonlara ve morbiditeye neden olabilir (152). Bu nedenle, lenfödem için hastalığın patolojik etkilerini (enflamasyon, fibroz ve yağ birikimi) ele alan etkili, invazif olmayan tedaviler geliştirmek önemli bir hedefdir. Non-steroidal antiinflatuar (NSAID) bir ilaç olan ketoprofen, bestatin kullanımı, topikal uygulama olarak T hücre inhibitörleri ve steroidleri kullanmak, TH2 gibi

lenfödem patofizyolojisinde etkili hücre farklılaşmasını inhibe edici antikorların kullanılması, filariyazis hastalığında da kullanılan T hücre proliferasyonunu önleyen takrolimus kullanımı, T hücre farklılaşmasını nötralize edici interlökin stokinlerin kullanılması, dönüşen büyüme faktörü beta-1 (TGF-B1) proteini gibi fibrotik doku destekleyicilerin inhibitör tedavi stratejileri dahil olmak üzere birçok potansiyel tedavi seçeneğini belirledi. Bu tedaviler, geleneksel lenfödem tedavi yöntemleriyle birlikte veya cerrahi tedaviye yardımcı olarak kullanılabilir (154).

1.5.3.2 Cerrahi tedavi

Lenfödemin cerrahi tedavisi, fazla fibroadipoz dokuları basitçe uzaklaştıran teknikleri (indirgeyici teknikler) ve lenfatik devamlılığın ve fonksiyonun yeniden sağlandığı fizyolojik yöntemleri içerir. Her iki yaklaşım da yararlıdır ve prosedürün seçimi öncelikle hastalığın evresine ve fibro-yağ dokusu birikiminin derecesine bağlıdır. Cerrahi tedavi yapılan hastalar tüm hastaların % 5-10'unu içermektedir. Doğrudan eksizyon ve liposuction dahil olmak üzere indirgeyici teknikler, lenfödemi ağırlıklı olarak fibro-yağlı bir bileşene sahip olan hastalarda uygundur. Eksizyonel tekniklerde; tüm lenfödematöz epifasyal doku eksize edilir. Fizyolojik prosedürler, lenfödemin sıvı bileşenini tedavi etmeyi amaçlar. Mikrocerrahi gerektirir. Mikrocerrahi içeren bu yaklaşımlarda, lenfo-lenfatik, lenfatikovenöz, lenfatiko-veno-lenfatik ve lenf nodu - venöz anastomozlar oluşturulması hedeflenir. Bu sayede fazla olan sıvının drene edilmesi amaçlanır. Diğer yöntemler ise omental pedikül transportu ve myokutanöz flep uygulanması veya son zamanlarda gelişen venöz lenf nodül transportu (VLNT) işlemleri uygulanabilir. VLNT, lenf düğümlerinin etkilenmemiş bir bölgeden toplandığı ve kan akışını yeniden bağlamak için mikrocerrahi teknikler kullanılarak lenfödemli bölgeye transfer edildiği bir prosedürdür. Afferent ve efferent lenfatik damarlar yeniden bağlanmaz, ancak lenfanjiyogenez yoluyla spontan rejenerasyona dayanır. Lenf düğümleri, lenf düğümü diseksiyonunun yapıldığı bölgeye (ortotopik transplantasyon) veya lenfödemli uzvun distal bölgesine (heterotopik transplantasyon) transplante edilebilir. VLNT'nin lenfovasküler anastomoz veya liposuction gibi diğer

prosedürlerle kombinasyonu, hastanın anatomisine ve yağ birikiminin derecesine bağlı olarak daha etkili olabilir(95,152). Bu cerrahi prosedürlere ek olacak ve etkisini arttıracak biyomedikal ürünü olana BioBridge'ler de kullanılabilir. Nanofibriler kollajen yapı iskeleleri olan BioBrdige, lenfatik damarları destekleyen kollajen matrisini taklit eder ve lenfanjiyogenezi önemli ölçüde teşvik edebilir (153).

1.5.3.3 Konservatif tedavi

Manuel lenfatik drenaj, kompresyon terapisi, egzersiz, cilt bakımı ve kompresyon kıyafetlerinin giyilmesinden oluşan kompleks dekonjestif terapi (KDT) altın standart tedavidir.İki Fazdan oluşur. Faz 1; hastanın tedaviye her gün geldiği, tedavi süresi hastaya göre değişen yoğun tedavi fazıdır. Bu fazda hastaya manuel lenf drenajı ve bandajlama uygulanır. Bu fazın sonunda hastaya giymesi için kompresyon giysisi verilir. Faz 2; hastanın, Faz 1'deki kazanımlarını sürdürerek, koruması temel amaçtır. Bası giysileri her gün, gün boyu giyilmeli ve gerekli durumlarda gece bandajı yapılmalıdır. Bu dönem ömür boyu devam eder. Hasta kontrol edemediği bir şişme ile karşılaştığında tüm basamaklar baştan yeniden ele alınarak yapılmalıdır.

KDT'nin klasik fizyoterapi modalitelerine göre lenfödemde % 21 ila % 56 arasında azalma sağladığı saptanmıştır (96).

Bunun yanı sıra düşük doz lazer tedavisi, pnömomatik kompresyon tedavisi gibi tedaviler de KDT ye eşlik edebilir.

1.6 Kompleks Dekonjestif Tedavi

Lenfödem tedavisinde altın standart tedavi olan kompleks dekonjestif tedavi (KDT), iki fazdan oluşur(155). Faz 1; manuel lenf drenajı, cilt bakımı, çok katmanlı bandajlama, egzersiz. Faz 2 ; cilt bakımı, self lenfatik drenaj, egzersiz ve kompresyon giysisinden oluşur (97) (Şekil 5).



Şekil 5: KDT faz 1 ve faz 2 şematik gösterimi

1.6.1 Manuel lenf drenajı (MLD)

KDT'nin dört temel ögesinden biridir. 1932 yılında Vodder tarafından geliştirilmiştir. Deri üzerinden belirli yönlerde uygulanan özel el teknikleri sayesinde yüzeysel lenfatik hareketliliği sağlayan sağıltım tekniğidir. Lenfatik drenajın artırılması sağlanmaktadır (98). Vodder, Földi, Leduc veya Casley-Smith gibi farklı tekniklerde MLD yöntemleri vardır (99). Lenfatik sistemde derinin hemen altındaki superfisyel lenf damarlarına 30 ila 45 mmHg basınç uygulanır (100). Meme kanseri cerrahisi geçiren hastalar için uygulanan manuel lenf drenajında sırasıyla supraklavikular lenfatiklerin, aksiller ve inguinal lenfatiklerin uyarılmasından sonra ventral ve dorsal aksilla-aksillar, aksillo-inguinal anostomozların, kolun proksimali ve son olarakta kolun distal bölümü drene edilir. Drenaj süresi yaklaşık 45-60 dakika sürer. El teknikleri belirli bir hızda ve yavaşlıkta uygulanmalıdır. Bu hız lenfanjiyonların açılıp kapanma hızı olarak kabul edilir. MLD, hasta olmayan alanlar boşaltılarak başlanır. Lenfödem, hasta taraftan vücudun orta hattını geçerek karşı tarafa, diğer fonksiyonel lenfatik yapılara, kasık bölgesine aktarılır. Son olarak da kol bölgesi, önkol bölgesi, el ve parmaklar omuz lenfatiklerine doğru drene edilir (99,100). Manuel lenfatik drenaj kontraednike olduğu durumlarda uygulanmaz. Bunlar ise; akut selülit, kontrol altına alınmamış enfeksiyonlar, akut derin ven

trombozu varlığı, kardiyak ödem (konjestif kalp yetmezliği), böbrek yetmezliği gibi durumlarıdır (101,102).

MLD'nin lenf sistemi üzerindeki etkilerinden bazıları; lenf ve doku sıvısının ileriye doğru hareket etmesi, lenfanjiomotorik hareketin artırılması (yaklaşık 10 kat artırılabilir), işlevini yerine getiremeyen lenf damarlarının, lenf yükünün azaltılması, fibrotize olmuş konnektif dokunun yumuşatılması ve gevşetilmesidir.

MLD sıklıkla drenajın etkisinden dolayı, lenfödemli bölgenin tedavisininin yanı sıra başka alanlarda da tercih edilebilir. Yanıklar, dermatolojik problemler, venöz ülserler ve ortopedik durumlarda da (donuk omuz, kalça cerrahileri, artritli eklemler v.b.) kullanılmaktadır. MLD klinik tedavilerinin yanı sıra koruyucu-önleyici ve sağlıklı yaşam programların içerisinde de yer almaktadır (103).

1.6.2 Self manuel lenf drenajı (SMLD)

Hastanın kendi kendine uygulayabildiği manuel lenfatik drenajdır. Faz 2 tedavi sürecinde hasta veya yakınları tarafından uygulanabilir. Hastanın kendi uygulayabileceği şekilde modifiye ederek terapist tarafından hastaya veya yakınına öğretilir (102).

1.6.3 Kompresyon tedavisi

Kompresyon, kompleks Dekonjestif terapinin en önemli basamağıdır. Faz 1 tedavisi süresince kompresyon bandajları yaklaşık 22-23 saat uygulanmaktadır. Hasta günlük tedavi bitiminde bandajlanarak ertesi günkü tedaviye kadar bandajlı kalmalıdır. Amaç, lenfödemini belli bir form almasını sağlayarak ekstremitenin volümünü azaltmaktır (104). Manuel lenf drenaj ile elde edilen volümetrik azalmanın sürdürülebilmesi ve lenfödemini tekrar artmaması için manuel lenf drenajı veya kendi

kendine yapılan self manuel lenf drenajı sonrasında kompresyon bandajları veya kompresyon giysileri önerilir (105) (Resim 2).



Resim 2: Sol kol kompresyon giysisi

Kompresyon bandajlarında kısa gerimli kompresyon bandajları tercih edilir. Çünkü daha düşük bir istirahat basıncı, yüksek aktivite basıncı uygulamak amaçlanır. Kaslar aktif olarak kasıldığında stabil bir destek sağlar. Böylece lenfatik pompalama, lenfatik akış ve venöz akış artar. Hasta kol formunun ve lenfödem şekline göre daha rahat sarılmasını ve kontrol edilmesini de sağlar. Böylece lenfatik emilim üst düzeyde gerçekleşir (97).

Kompresyon giysisinin amacı, dışardan basınç oluşturarak dokunun basıncını artırmak ve lenf kapillerinden lenf kaçışını engellemek için reabsorbsiyonu artırmaktır. Üst ekstremité için parmak ucu açık/kapalı eldiven, omuzdan destekli veya desteksiz bileğe kadar kompresyon (bası) giysisi hastaya uygun olarak tercih edilmektedir. Basınç hafif, orta, yüksek, çok yüksek olarak sınıflandırılmaktadır. Hastanın lenfödem evrelemesine, komorbid hastalıklarına ve genel durumuna göre önerilmekle beraber, genellikle CLL I-II şeklinde orta basınçlı olanları tercih edilmektedir (99). Kompresyon giysilerinin uzun süre kullanılması ve 6-8 ay aralıklarla değiştirilmesi önerilmektedir. Yenilenmesi esnasında lenfödem terapistine danışmak çok önemlidir (106).

1.6.4 Egzersiz

KDT' nin Faz 1 ve Faz 2' de tedavinin etkinliğini arttırmak için kombine olarak uygulanır. Egzersiz ile kas aktiviteleri damarlar üzerinde sağladıkları eksternal basınç ile venolenfatik geri dönüşü sağlarlar (107). Egzersizler sırasıyla solunum, solunumla kombine eklem hareket açıklığı, pompalama, germe ve dayanıklılık arttırıcı egzersizler ile aerobik kondüsyon egzersizleri şeklinde hastaya göre programlanmalı ve uygulanmalıdır. Egzersiz muskuloskeletal pompa mekanizmasını sağlayarak venöz ve lenfatik geri dönüşü artırır (108).

1.6.5 Cilt bakımı ve eğitim

Cilt bütünlüğünü iyileştirici ve koruyucu uygulamalar çok önemlidir. Cilt beslenmesinde doku hücreleri ve kan kapillerleri arasındaki boşluktan difüzyon ile beslenme sağlanır. Bu aradaki boşluğa difüzyon mesafesi adı verilir. Normal koşullarda her doku hücresi kendisi besleyen kan kapillerinden 2-3 hücre büyüklüğü uzaklıktadır. Fakat dokular arasındaki boşluktaki sıvı miktarı arttıkça difüzyon mesafesi de artar. Sıvı artışı dışarıdan görünmeyecek kadar olsa bile 1 cm'lik bir artışta difüzyon mesafesi 100 kat artar. Artmış difüzyon mesafesine bağlı olarak lokal immün cevap bozulur ve savunma hücreleri dokular arası boşlukta sorun yaşar ve beslenme bozulur. Bu sebeple cilt bütünlüğü ve elastikiyeti korunması gerekmektedir. Çünkü beslenme bozukluğu olan doku, tekrarlayan enfeksiyonlara açık hale gelebilir. Cilt beslenmesi bozulduğu için deri bütünlüğünü bozan herhangi bir kesik, kızarıklık, ısı artışı ya da artmış şişlik gibi durumlar enfeksiyon varlığı için önemli olduğundan hasta cildini kontrol etmeli ve bakımını düzenli uygulaması gerekmektedir (109). Faz 1 (boşaltım fazı) de hasarlanmış cildin iyileşmesi ve bakımı sağlanırken; Faz 2 (koruma fazı) de cilt bakımının devam ettirilmesi amaçlanmaktadır (96).

Hasta eğitiminde lenfödem gelişimini önlemek için günlük yaşamında dikkat edeceği noktaları öğretmek çok önemlidir. Bunlar;

- Güneşle direkt temas etmemeli,
- Çok dar kıyafet ve takı kullanmamalı,
- Cilt günlük nemlendirilmeli,
- Yemek pişirirken temizlik yaparken ve bahçe işleri yaparken kesik, çizik, yanık riski için eldiven takmalı veya etkilenen taraf eli kullanırken dikkat etmeli. Eğer yara oluşursa enfeksiyon riski açısından yara bakımı uygulanmalı.
- Çok ağır taşımamalı ve kol fazla yorulmamalı
- Etkilenen koldan enjeksiyon yapılmamalı, tansiyon ölçülmemeli, kan alınmamalı (110).

1.7 Mevcut Çalışmanın Sorusu ve hipotezi

Yukarıdaki bilgiler ışığında mevcut tez çalışmasının sorusu; meme kanseri olan ve sonrasında lenfödem gelişmiş hastalara uygulanan kompleks dekonjestif lenfödem terapisinin öncesindeki ve sonrasındaki sonuçlarının hormonal tümör tipi ilişkili olup olmadığıdır.

Bu nedenle çalışma, retrospektif bir tez çalışması şeklinde planlanarak aşağıdaki hipotezler oluşturulmuştur:

- H_0 = Meme kanseri olan ve sonrasında lenfödem gelişmiş hastalara uygulanan kompleks dekonjestif lenfödem terapisinin önceki ve sonrasındaki sonuçlarının hormonal tümör tipi ilişkisi yoktur

- H_1 = Meme kanseri olan ve sonrasında lenfödem gelişmiş hastalara uygulanan kompleks dekonjestif lenfödem terapisinin önceki ve sonrasındaki sonuçlarının hormonal tümör tipi ilişkisi vardır.

Mevcut tez çalışmasında meme kanseri olan ve sonrasında lenfödem gelişmiş hastalara uygulanan kompleks dekonjestif lenfödem terapisinin öncesindeki ve sonrasındaki sonuçlarının hormonal tümör tipi ilişkisini araştırmak amaçlanmaktadır.

2 GEREÇ VE YÖNTEM

“Kompleks dekonjestif lenfödem terapisi uygulanmış olan meme kanseri hastalarda tümör tipi ile yapılan tedavilerin lenfödem hacmine olan etkisi- retrospektif çalışma” adlı tez çalışmamız için Acıbadem Üniversitesi ATADEK Etik Kurulundan onay alındı (ATADEK-2021-22 Onay yazısı ekte sunulmuştur)(EK 1). Çalışmamıza, Acıbadem Maslak Hastanesi Meme ünitesi kliniğine başvuran etkilenen ve etkilenmeyen kol çevre ölçümleri arasında en az 2 cm üzerinde fark bulunan (91), kompleks dekonjestif lenfödem terapisi uygulanmış grade I-II meme kanseri olan 18 yaş üstü 120 hasta dahil edildi. Tüm katılımcıların dosyaları retrospektif olarak taranırken hastalar aranarak çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgilendirildi ve hastalardan sözlü onamları alındı ve sonrasında hastaneye gelemeyen hastalardan mail veya sosyal medya iletişim yöntemleri üzerinden aydınlatılmış onam formu gönderildi ve hastaların imzalı olarak fizyoterapistine aydınlatılmış onam formunu göndermesi sağlandı. COVID-19 pandemisi nedeniyle hastaların mecbur olmadıkça hastaneye gelmeleri istenmediği için bu yöntem uygulandı. Uluslararası Kanser Enstitüsü (2019) verilerine dayanarak minimum örneklem büyüklüğü, % 25 olan meme kanseri prevalansı dikkate alınarak örneklem büyüklüğü hesaplandı. % 5’lik tolere edilebilir hata 101 kadından oluşan bir örneklem, çalışma için yeterli sayı olarak belirlenirken çalışmadan veri kaybı olabileceği düşünülerek örneklem sayısı 120 olarak belirlendi (111,112).

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri:

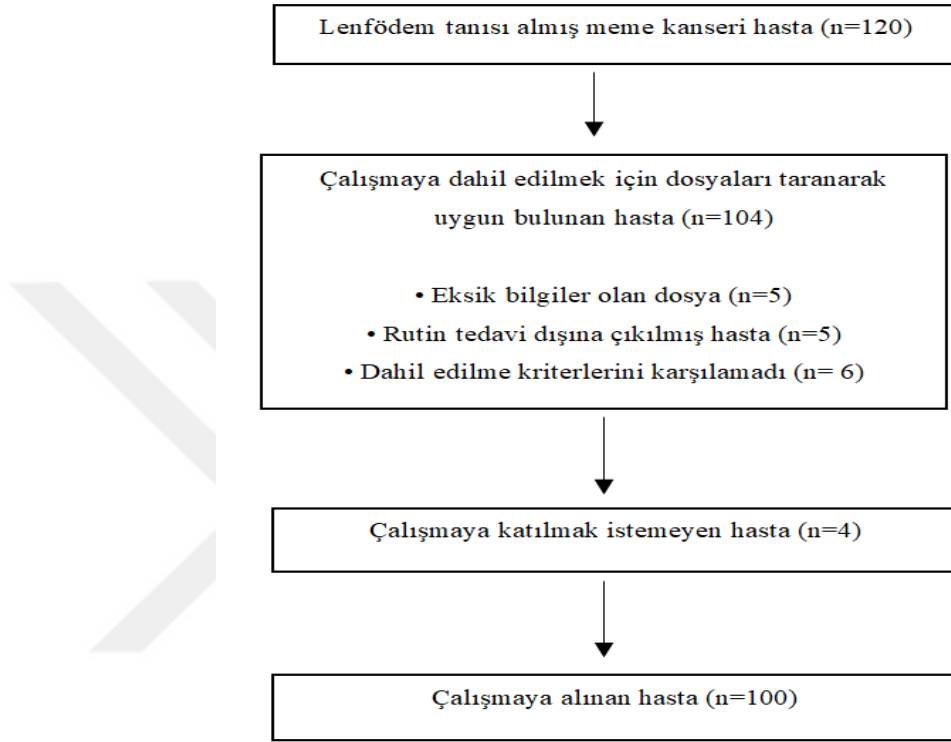
- 1- Acıbadem Maslak Hastanesi Meme ünitesi kliniğine başvuran en az 2 cm ve üstünde lenfödemi olan grade I-II-III meme kanseri hastası olması,
- 2- Lenfödemlerinden dolayı kompleks dekonjestif lenfödem terapisine en az 10 seans ve 2 hafta boyunca alınmış hasta olması,
- 3- Rutin tedavi dışına çıkılmamış ve metastaz veya başka yeni bir komplikasyon geliştirmemiş hasta olması,
- 4- Hastanın çalışma için gerekli tüm bilgilerinin dosyasında eksiksiz olarak yazılmış olmasıdır.

Hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri ise:

- 1- Tedavi yapılışını engelleyecek kognitif yetersizliği olan hastalar,
- 2- Ek bir ciddi kronik hastalık öyküsü olması (diyabet,kardiyak yetmezlikvb.),
- 3- Ciddi psikiyatrik hastalığı bulunması,
- 4- Ağrı seviyesi 5 puanının (Görsel analog skala- 0-10) üzerinde olan muskuloskeletal ağrı veya hastalığı bulunmasıdır (113).
- 5- Bilateral aksiller lenf diseksiyonu olan ve bilateral lenfödemi olan hastalar,
- 6- Radyogen fibrozis varlığı,
- 7- Gövde lenfödemi bulunanlar,

Hastaların çalışmaya alınma algoritması Şekil 6'da gösterilmektedir. Mevcut çalışmada, hastaları hormon tiplerine göre karşılaştırmak istendiği için hastaları

östrojen reseptörü pozitif olan (n=72)/olmayan (n=28), progesteron reseptörü pozitif olan (n=41)/olmayan (n=59) ve HER2 reseptörü pozitif olan (n=75)/olmayan (n=25) gruplar olarak ayrıldı. Lenfödem şiddet ve hacmini de hastaların üst ekstremitelere çevre ölçümü değerleri ile gösterildi.



Şekil 6: Hastaların çalışmaya alınma algoritması

2.1 Demografik ve Hastalık ile Tedavi Bilgilerin Değerlendirilmesi

Katılımcıların demografik bilgileri (yaş, boy, kilo, medeni durum, dominant el), hastalık değerlendirilmesi (tümör patolojisi, cerrahi tipi, tümör tipi, çıkarılan / pozitif lenf nodu sayısı, etkilenen taraf, kemoterapi, radyoterapi, hormonterapi alma durumu) ve lenfödem değerlendirilmesi (başlangıç bölgesi, seyri, nedeni, operasyon sonrası lenfödem gelişme zamanı ve lenfödem süresi) bilgileri kaydedildi.

2.2 Lenfödem Hacminin Değerlendirilmesi

Lenfödem hacminin değerlendirme değerleri de hastaların dosyalarından alındı. Lenfödem hacmini belirlemek için çevre ölçümü yapılmıştır. Çevre ölçümü standart bir mezura ile, üst ekstremité için el sırtı, bilek çevresi, dirsek (olekranon hizası) 10 cm altı ve 10 cm üstü olacak şekilde dört noktadan olmak üzere yapılmıştır (Resim 3). Ölçüm yapılan bölgelerden herhangi birinde etkilenmemiş ekstremitéye göre iki santimetreden fazla fark olması lenfödem lehine kabul edilmiştir (91).



Resim 3 : Lenfödem hacim değerlendirilmesi

2.3 Ağrı Değerlendirilmesi

Ağrı değerlendirilmesi için tedavi öncesi ve sonrasında görsel analog skala (GAS) kullanılmıştır. Hastalar hareket sırasında, dinlenirken ve gece oluşan kol ağrısı yönünden 0 - 10 puan arasında değerlendirilmiştir (0 puanda ağrı yok, 10 puanda düşünebileceği en şiddetli ağrı) (114).

2.4 Uygulanan Tedavi

Lenfödem tedavisi için dünyada altın standart olarak kabul edilen kompleks dekonjestif terapi, hastalara uygulanmıştır. Olgular tedaviye Acıbadem Maslak Hastanesi Senoloji Kliniği Lenfödem Tedavi Merkezinde Eylül 2018- Temmuz 2021 tarihleri arasında haftada 5 gün toplam 2 ile 3 hafta arasında alınmıştır. İlk fazı bitiren hastaların değerlendirmeleri çalışmada incelenmektedir.

Tedavi 45-60 dakikalık seanslar olarak uygulanmıştır. Ölçme ve değerlendirmeler tedaviye başlamadan önce ve tedaviden sonra tekrarlanmıştır. Tüm hastalara tedavi öncesinde lenfödem hastalığı hakkında bilgi verilerek dikkat edilecek hususlarla ilgili bilgiler sözlü olarak anlatılarak yazılı olarak kendilerine verilmiştir. Kompleks dekonjestif tedavinin ilk basamağı olan manuel lenf drenajı (MLD) uygulamasının amacı lenfödemli bölgeden lenf sıvısını alıp vücudun diğer bölgelerine yani sağlıklı bölgelerine akışını sağlamaktır. Bu teknik derinin tam altındaki yüzeysel lenf damarlarına hafif basınç ile yaklaşık 30- 45mm Hg ile uygulanır. Manuel lenf drenajı ile lenf damarlarının etrafındaki düz kasları mekanik olarak uyarılarak lenfatik akış hızı artırır. Servikal bölge lenf nodülleri manuel el manevralarıyla uyarılarak tedavi başlanmıştır. Ardından sağlam bölge aksillar lenf nodülleri uyarılmıştır. Sağlam taraf lenf kollektörleri ipsilateral lenf nodüllerine doğru yönlendirilmiştir. Sternal watersheed alanı uyarılarak aksilla-aksillar anastomoz fasilite edilmiştir. Hasta taraf lenf kollektörleri kontralateral lenf nodüllerine doğru uyarılmıştır. Sonrasında ipsilateral inguinal lenf nodülleri uyarılmıştır. Sonrasında umblikal watersheed alanı uyarılarak aksilla-inguinal anastomoz alanı fasilete edilmiştir. Hasta bölge lenf kollektörlerinden inguinal bölge lenf kollektörlerine doğru lenf akımı yönlendirilmiştir. Abdominal solunum uygulamaları ve tekrar lenf nodülleri uyarılarak supin pozisyonu tamamlanmıştır. Aynı işlemler hasta prone pozisyonundayken tekrar edilmiştir. Böylelikle anterior aksilla-aksillar, anterior aksilla-inguinal ve posterior aksilla-aksillar anastomozlar fasilite edilerek drenaj desteklenmiştir. Sonrasında üst ekstremité proksimal bölgesinden başlayarak distale doğru lenf akımı, el manevralarıyla yönlendirilerek devam edilmiştir. Genellikle bir ekstremité için 45 dakikalık tedavi yeterlidir (115). Hastaların hastane içindeki tedavisi bittikten sonra manuel lenf drenajını evde kendi

başlarına uygulamalarını sağlamak için hasta ve yakınlarına kendi kendine manuel lenf drenajı uygulaması öğretilerek günde bir kez kendi kendine lenf drenajının uygulanması istenmiştir (115).

Lenfödemli taraftaki cilt, mikro ve makro dolaşım problemleri nedeniyle hassas ve duyarlı olmaktadır. Bunun neden artmış difüzyon mesafesine göre cilt beslenmesinin sağlanamamasıdır. Cilt kurumuş ve kaşıntılıdır, enfeksiyonlara yatkın durumdadır. MLD sonrası fizyolojik bir bariyer oluşturmak için cildin değişen asidik mantosunu iyileştirmeye yönelik cilt tipine ve asiditesine uygun kremler kullanılmalıdır (116). Bu nedenle uygulanan manuel lenf drenajı sonrası kompresyon tedavisine başlamadan önce cilt bakımı uygulanmıştır.

Cilt bakımından sonra kompresyon tedavisi uygulanmıştır. Bu tedavinin amacı lenf dolaşımını artırmayı devam ettiren eksternal basıncı sağlamaktır. Kompresyon tedavisinde kısa çekişli ve esnek olmayan bandajlar kullanılmıştır. Bu bandajların özelliği; kas aktivitesi sırasında yüksek basınç ve istirahati sırasında düşük basınç uygulayarak tedavi sonrasında lenf sıvısının etkilenmiş ekstremitede tekrar birikmesini önlemektir. Uygulanan basınç sayesinde transportun gün içinde devam ettirmesi hedeflenmiştir. İlk olarak; cilt bakımı sonrası sitokinet adlı tübüler bandaj giydirilmiştir. Sonra distalden başlayarak önce parmaklar bandajlanmıştır. Ardından özel sünger ve kompres parçaları kullanılarak ekstremitte, laplace yasasına uygun hale getirilmiştir. Böylelikle lokal basınç kontrolü sağlanmıştır. Ardından kısa çekişli bandajlar ile distalden proksimale azalan basınçla uygulama tamamlanmıştır. Hastanın diğer seansına kadar bandajların kalması söylenerek bandajlama bitirilmiştir (115).

Tedavi seansları sonunda azalan ödemi koruyarak transportun devamlılığını sağlamak ve derinin elastik yetersizliğini kompanse etmek için kişiye özel kompresyon giysisi giymesi sağlanmıştır. Tercih edilen kompresyon giysilerinin basınç değerleri genellikle orta basınç 23-32 mmHg şeklinde düzenlenmiştir. Hastalara gündüz bu giysileri kullanması gece yatarken ise çıkarması ve bandaj yapılması söylenmiştir (117). Hastalara haftada en az 3 kez günde bir kere yapacak

şekilde hastaya uygun olarak seçilen aşağıdaki resimlerde görülen lenfödem egzersizleri reçete edilmiştir (Resim 4-11).

Giysiler elastikiyetlerini kaybettiklerinde hemen hemen 6-8 ayda bir değiştirilmesi gerektiği ve kullanımı sırasında dikkat edilecek noktalar ve lenfödem için dikkat edilmesi gereken özel durumlar ve egzersiz programları hastalara sözel olarak anlatılarak tedavi sonlanmıştır. Tüm bu bilgileri içeren bir kitapçık hastalara verilmiştir.



Resim 4: SMLD ile aksiller lenf nodülü uyarılması



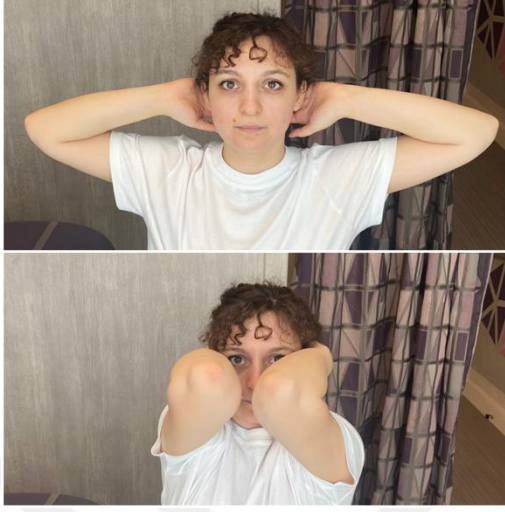
Resim 5: Solunum egzersizi



Resim 6: Boyun eklem hareket açıklığı **Resim 7: Omuz yuvarlama egzersizi**



Resim 8: Yumruk yapma egzersizi **Resim 9: Hasta kol pompalama egzersizi**



Resim 10: Hasta kolye takma egzersizi **Resim 11: Duvarda parmak egzersizi**

2.5 İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için SPSS 22 (Statistical Package for Social Sciences) Programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro Wilk Testi ile belirlendi. Ek olarak, çarpıklık ve basıklık -2 ila +2 aralığındaysa ise veriler yine normal olarak kabul edildi. Veriler ortalama \pm standart hata (minimum-maksimum) veya kişi sayısı (yüzde, %) olarak özetlendi. Grupların birbiri ile karşılaştırılması [östrojen reseptörü pozitif olan/olmayan, progesteron reseptörü pozitif olan/olmayan ve HER2 reseptörü pozitif olan /olmayan] bağımsız gruplar T testi ile yapılırken, grup içi farkların analiz edilmesi için Paired Sample T testi uygulandı. İki değişken arasındaki ilişki düzeyine Pearson korelasyon testi ile bakıldı. Korelasyon katsayısı (r) 0,7 ve üzeri: yüksek, 0,3-0,7 arası: orta ve 0,3 altı: düşük olarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık $p \leq 0.05$ altında ise anlamlı olarak kabul edildi.

3 BULGULAR

Retrospektif dosya taraması şeklinde tanımlayıcı tipte yapılan bu tez çalışması, Acıbadem Maslak Hastanesi Senoloji Kliniği'nde takip edilen ve meme kanseri nedeniyle opere olmuş ve ardından kemoterapi ve/veya radyoterapisi tamamlanmış lenfödem tedavisi almış olan 100 meme kanseri hastası ile yürütüldü.

Tablo 5'de katılımcıların sosyodemografik özellikleri belirtilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $53,01 \pm 11,03$ yıldır. Katılımcıların vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması $27,55 \pm 5,12$ kg/m^2 'dir. Medeni durumları ise 85'i (% 85) evli, 15'i (% 15) bekârdır. Hastaların 98'i (% 98) dominant eli sağ el, 65'i (% 65) ise etkilenen tarafı sağ el, 35'i (% 35) etkilenen tarafı sol eldir. Hastaların 60'ı (% 60) premenopoz, 40'ı (% 40) postmenopoz dönemdedir (Tablo 5).

Tablo 5: Hastaların demografik bilgileri

Parametre	Ortalama \pm Standart hata veya Kişi sayısı (Yüzde, %)
Yaş (yıl)	53,01 \pm 11,03
Vücut Kitle İndeksi (kg/m^2)	27.55 \pm 5.12
Eğitim	
<i>Ortaokul</i>	18 (% 18)
<i>Lise</i>	36 (% 36)
<i>Üniversite</i>	45 (% 45)
Medeni Durum	
<i>Evli</i>	85 (% 85)
<i>Bekar</i>	15 (% 15)
Dominant Taraf	
<i>Sağ</i>	98 (% 98)
<i>Sol</i>	2 (% 2)
Etkilenen Taraf	
<i>Sağ</i>	65 (% 65)
<i>Sol</i>	35 (% 35)
Tanıdan Önce Menopoza Girme Durumu	
<i>Evet</i>	40 (% 40)
<i>Hayır</i>	60 (% 60)

Katılımcıların klinik özellikleri Tablo 6’da gösterilmiştir. Hastaların 22’si (%22) lumpektomi, 9’u (% 9) segmental mastektomi, 37’si (% 37) tek taraflı mastektomi ve protez, kalan 32’si ise çift taraflı mastektomi ve protez ameliyatları olanlardı. Ameliyatlarda çıkarılan lenf nodu sayılarının ortalaması $17,15 \pm 10,20$ lenf nodu, en düşük 2 adet lenf nodu, en çok 52 adet lenf nodudur. Kemoterapi almış hasta sayısı 97 (% 97), radyoterapi almış hastaların sayısı ise 100’dür (% 100). Hastaların 86’sı (% 86) hormonterapi alan hastalardı. Hastaların ameliyat sonrası tümör patolojilerinde 72’sinin (% 72) östrojen reseptörü pozitif, 41’inin (% 41) progesteron reseptörü pozitif, 75’inin (% 75) ise HER2 pozitifdir.

Tablo 6: Katılımcıların klinik özellikleri

Parametre	Ortalama \pm Standart hata veya Kişi sayısı (Yüzde, %)
Tümör	
<i>İnvaziv Duktal Karsinom</i>	99 (% 99)
Meme ameliyatı	
<i>Lumpektomi + ipsilateral SLN/ALND</i>	22 (% 22)
<i>Segmental Mastektomi + ipsilateral SLN/ALND</i>	9 (% 9)
<i>Unilateral Mastektomi+ Rekonstrüksiyon+ unilateral SLN/ALND</i>	37 (% 37)
<i>Bilateral Mastektomi + Rekonstrüksiyon + unilateral SLN/ALND</i>	32 (% 32)
Çıkarılan Lenf Nodu sayısı	17,15 \pm 10,20
Pozitif Lenf Nodu sayısı	4,29 \pm 8,03
Kemoterapi	
<i>Evet</i>	97 (% 97)
<i>Hayır</i>	3 (% 3)
Radyoterapi	
<i>Evet</i>	100 (% 100)
Hormon Terapi	
<i>Evet</i>	86 (% 86)
<i>Hayır</i>	14 (% 14)
Östrojen Reseptörü Pozitif	
<i>Var</i>	72 (% 72)
<i>Yok</i>	28 (% 28)
Progesteron Reseptör Pozitif	
<i>Var</i>	41 (% 41)
<i>Yok</i>	59 (% 59)
HER2 Pozitif	
<i>Var</i>	75 (% 75)
<i>Yok</i>	25(% 25)

+ SLN: Sentinel lenf nodu biyopsisi, ALND: Aksiller lenf nodu disseksiyonu

Hastaların lenfödemleri ile ilgili klinik özellikleri Tablo 7’de gösterilmiştir. Çalışmadaki hastaların ameliyattan sonra kollarında lenfödem gelişme zamanı ortalama $31,83 \pm 25,58$ aydır. Lenfödem başlangıç bölgesi proksimalde olan hasta sayısı 82 (% 82), distalde olan ise 18’dir (% 18). Hastaların ağrı değerlendirmesi için yapılan GAS değerlendirmeleri sonuçlarında ise istirahat halinde ağrısı olanların puan ortalaması $0,97 \pm 1,38$ ’dir. Aktivite halinde ağrısı olanların puan ortalaması $2,24 \pm 2,38$, gece ağrısı olanların puan ortalaması ise $0,91 \pm 0,53$ ’tür. Katılımcıların antropometrik ölçümlerinin istatistiği yapılırken her iki ekstremitenin ölçümü alınıp not edildikten sonra birbirinden farkı istatistiksel olarak analiz edildi. Tedavi öncesi, el ortasındaki ölçüm farkı ortalama $0,69 \pm 0,81$, el bileği ölçüm farkı ortalama $1,22 \pm 1,37$, lateral epikondilin 10 cm altından ölçüldüğündeki ölçüm farkı ortalama $2,12 \pm 2,07$, lateral epikondilin 10 cm üstünden ölçüldüğünden ölçüm farkı ortalama $2,49 \pm 2,08$ ’dir.

Tablo 7: Katılımcıların lenfödem olma durumu ile ilgili klinik özellikleri

Parametre	Ortalama \pm Standart hata veya Kişi sayısı (Yüzde, %)
Lenfödem Olma Süresi (ay)	$31,83 \pm 25,58$
Görsel Analog Skala (0-10)	
<i>İstirahat</i>	$0,97 \pm 1,38$
<i>Aktivite</i>	$2,24 \pm 2,38$
<i>Gece</i>	$0,91 \pm 0,53$
Antropometrik Ölçümler	
<i>Elin Tam Ortası [Bilateral Ekstremitte Farkı (cm)]</i>	$0,69 \pm 0,81$
<i>El Bileği [Bilateral Ekstremitte Farkı (cm)]</i>	$1,22 \pm 1,37$
<i>Lateral Epikondilin 10 cm altı [Bilateral Ekstremitte Farkı (cm)]</i>	$2,12 \pm 2,07$
<i>Lateral Epikondilin 10 cm üstü [Bilateral Ekstremitte Farkı (cm)]</i>	$2,49 \pm 2,08$

Cm, Santimetre,

Tedavi öncesinde östrojen hormon reseptör pozitifliği olan hastalar ve olmayan hastalar olarak katılımcıları iki gruba ayırdığımızda GAS değerleri ($p = 0,092-0,774$, Tablo 8) ve antropometrik ölçümler arasında gruplar arasında fark bulunmadı ($p = 0,411-0,922$, Tablo 8).

Tablo 8: Tedavinin başında östrojen reseptör hormon pozitifliğine göre ağrı ve antropometrik ölçümlerin farkı

Parametreler	Östrojen Reseptör Pozitif Hastalar (n=72) Ortalama ± Standart hata	Östrojen Reseptör Negatif Hastalar (n=28) Ortalama ± Standart hata	P*
Görsel Analog Skala			
<i>İstirahat</i>	0,94 ± 1,36	1,04 ± 1,45	0,774
<i>Aktivite</i>	2,13 ± 2,31	2,54 ± 2,58	0,470
<i>Gece</i>	0,12 ± 0,62	0,00 ± 0,00	0,092
Antropometrik Ölçüm			
<i>Elin Tam Ortası [Bilateral Ekstremitte Farkı (cm)]</i>	0,73 ± 0,82	0,58 ± 0,79	0,411
<i>El Bileği [Bilateral Ekstremitte Farkı (cm)]</i>	1,16 ± 1,33	1,39 ± 1,48	0,481
<i>Lateral Epikondilin 10 cm altı [Bilateral Ekstremitte Farkı (cm)]</i>	2,11 ± 2,14	2,16 ± 1,91	0,922
<i>Lateral Epikondilin 10 cm üstü [Bilateral Ekstremitte Farkı (cm)]</i>	2,54 ± 2,22	2,35 ± 1,69	0,653

*Bağımsız gruplar T testi

Tedavi öncesinde progesteron hormon reseptör pozitifliği olan hastalar ve olmayan hastalar olarak katılımcıları iki gruba ayırdığımızda ise GAS değerleri ($p = p=0,131-0,922$, Tablo 9) ve antropometrik ölçümler arasında gruplar arasında fark bulunmamıştır ($p= 0,207-0,615$, Tablo 9).

Tablo 9: Tedavinin başında progesteron reseptör hormon pozitifliğine göre ağrı ve antropometrik ölçümlerin farkı

Parametreler	Progesteron Reseptör Pozitif Hastalar (n=41) Ortalama ± Standart hata	Progesteron Reseptör Negatif Hastalar (n=59) Ortalama ± Standart hata	P*
Görsel Analog Skala			
<i>İstirahat</i>	1,22 ± 1,37	0,79 ± 1,37	0,131
<i>Aktivite</i>	2,44 ± 2,36	2,10 ± 2,41	0,492
<i>Gece</i>	0,08 ± 0,27	0,09 ± 0,65	0,922
Antropometrik Ölçüm			
<i>Elin Tam Ortası [Bilateral Ekstremitte Farkı (cm)]</i>	0,74 ± 0,86	0,66 ± 0,78	0,615
<i>El Bileği [Bilateral Ekstremitte Farkı (cm)]</i>	1,32 ± 1,50	1,16 ± 1,28	0,593
<i>Lateral Epikondilin 10 cm altı [Bilateral Ekstremitte Farkı (cm)]</i>	2,41 ± 2,39	1,93 ± 1,81	0,284
<i>Lateral Epikondilin 10 cm üstü [Bilateral Ekstremitte Farkı (cm)]</i>	2,82 ± 2,37	2,25 ± 1,83	0,207

*Bağımsız gruplar T testi

Tedavi öncesinde HER2 hormon reseptör pozitifliği olan hastalar ve olmayan hastalar olarak katılımcıları iki gruba ayırdığımızda GAS değerleri (p=0,128-0,252, Tablo 10) ve antropometrik ölçümler arasında elin tam ortası değeri (p= 0,032) haricinde gruplar arasında fark bulunmadı (p= 0,032-0,799, Tablo 10).

Tablo 10: Tedavinin başında HER2 reseptör hormon pozitifliğine göre ağrı ve antropometrik ölçümlerin farkı

Parametreler	HER2 Reseptör Pozitif Hastalar (n=75) Ortalama ± Standart hata	HER2 Reseptör Negatif Hastalar (n=25) Ortalama ± Standart hata	P*
Görsel Analog Skala			
<i>İstirahat</i>	0,72 ± 1,17	1,05 ± 1,44	0,252
<i>Aktivite</i>	1,64 ± 2,17	2,45 ± 2,43	0,128
<i>Gece</i>	0,02 ± 0,10	0,11 ± 0,61	0,202
Antropometrik Ölçüm [Bilateral Ekstremitte Farkı (cm)]			
<i>Elin Tam Ortası</i>	1,02 ± 0,87	0,58 ± 0,77	0,032
<i>El Bileği</i>	1,49 ± 1,45	1,13 ± 1,35	0,285
<i>Lateral Epikondilin 10 cm altı</i>	2,29 ± 1,89	2,07 ± 2,14	0,633
<i>Lateral Epikondilin 10 cm üstü</i>	2,58 ± 2,20	2,45 ± 2,05	0,799

*Bağımsız gruplar T testi

Tedavi öncesi sosyodemografik ve bazı klinik verilerin üst ekstremitte çevre ölçümü değerleri ile olan ilişkisi Tablo 11’de gösterilmiştir. Hastaların eğitim durumları ile tedavi öncesindeki elin tam ortası ($r=-0,306$; $p=0,002$) ve el bileği ($r=0,258$; $p=0,010$) ölçümleri arasında anlamlı şekilde ters ilişki bulundu. Aynı şekilde, lateral epikondilin 10 cm altı ($r=0,206$; $p=0,041$) ve 10 cm üstü ($r=0,242$; $p=0,016$) ölçümleri ile eğitim seviyeleri ilişkili idi. Hastaların tedaviye başladıklarında postmenopozal dönemde olma durumu ile tedavi öncesi antropometrik ölçümleri arasındaki ilişki incelendiğinde el bileği ($r=0,320$, $p=0,001$), lateral epikondilin 10 cm altı ve 10 cm üstü ölçümleri birbiri ile ilişkili olarak saptandı. Meme ameliyatı tipi ciddileştikçe el bileğindeki lenfödem çevre ölçümü değerleri ilişkili olarak bulundu ($r=0,217$, $p=0,031$). Tabloya göre hastaların yaş ($r=-0,007-0,406$; $p=0,298-0,942$), VKİ ($r=0,02-0,097$; $p=0,339-0,986$), medeni hâl ($r=0,034-0,078$; $p=0,443-0,737$), kanser tipi ($r=0,07-0,112$; $p=0,272-0,944$),

kemoterapi alma ($r=-0,035- -0,112$; $p=0,270-0,729$) ve hormon terapi alma ($r=-0,014-0,183$; $p=0,070-0,892$) gibi klinik durumlarının lenfödem çevre ölçümü değerleri ile ilişkisi saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 11: Tedavi öncesi sosyodemografik ve bazı klinik verilerin üst ekstremitte çevre ölçümü değerleri ile olan ilişkisi

Parametreler		Tedavi Öncesi Elin Tam Ortası [Bilateral Ekstremitte Farkı (cm)]	Tedavi Öncesi El Bileği [Bilateral Ekstremitte Farkı (cm)]	Tedavi Öncesi Lateral Epikondilin 10 cm altı [Bilateral Ekstremitte Farkı (cm)]	Tedavi Öncesi Lateral Epikondilin 10 cm üstü [Bilateral Ekstremitte Farkı (cm)]
Yaş	r	,008	,106	-,007	,015
	p	,935	,298	,942	,886
VKİ	r	,005	-,006	,002	,097
	p	,958	,952	,986	,339
Eğitim	r	-,306**	-,258*	-,206*	-,242*
	p	,002	,010	,041	,016
Medeni hal	r	,066	,034	,078	,059
	p	,514	,737	,443	,562
Tanıdan önce menopoza girme durumu	r	,152	,320**	,295**	,307**
	p	,133	,001	,003	,002
İlk tanının üzerinden geçen süre ay	r	,042	,085	,403**	,344**
	p	,681	,404	,000	,000
Lenf ödem olma süresi ay	r	,195	,094	,310**	,293**
	p	,053	,357	,002	,003
Kanser tipi	r	,112	,081	,071	,007
	p	,272	,425	,484	,944
Meme Ameliyatı	r	,061	,217*	,187	,023
	p	,546	,031	,064	,824
Kemoterapi görme	r	,075	,085	-,035	-,112
	p	,462	,402	,729	,270
Hormon tedavisi	r	-,014	,183	,153	,169
	p	,892	,070	,130	,094

Pearson korelasyon testi, r =korelasyon katsayısı, 0,7 ve üzeri: yüksek, 0,3-0,7 arası: orta ve 0,3 altı: düşük; *: $p<0,05$; **: $p<0,01$; ***: $p<0,001$

Hastaların tedavi öncesindeki klinik verilerin üst ekstremitte çevre ölçümü değerleri ile olan ilişkisi Tablo 12’de verilmiştir. Tedavi öncesi çevre ölçüm

değerleri ile östrojen ve progesteron hormon reseptör pozitiflikleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ($p=0.369-0.917$, Tablo 12). HER2 reseptör pozitiflikleri ile tedavi öncesi elin ortası antropometrik ölçümü arasında ise ilişki saptandı ($r=0,247$; $p=0,014$). Tedavi öncesi çevre ölçümü değerleri ile çıkarılan lenf nodu sayısı ($r=0,055-0,169$; $p=0,094-0,586$) ve pozitif lenf nodu sayısı ($r=-0,054- -0,159$; $p=0,116-0,699$) arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Tedavi öncesi lenfödem çevre ölçümü değerleri ile GAS aktivite ağrı dereceleri arasında lateral epikondilin 10 cm üzerindeki ölçümleri arasında anlamlı ilişki bulundu ($r=0,260$; $p=0,009$). Tedavi öncesi lenfödem çevre ölçümü değerleri ile GAS istirahat ($r=0,084-0,187$; $p=0,063-0,409$) ve GAS gece ($r=-0,04- -0,143$; $p=0,159-0,972$) skorları arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Hastaların KDT öncesi ve sonrası çevre ölçümü değerleri arasındaki ilişki incelendi. Tedavi öncesine göre tüm çevre ölçümü değerleri, tedavi sonrasında anlamlı şekilde azaldı ($p<0,001$, Tablo 13).

Tablo 12: Tedavi öncesindeki klinik verilerin üst ekstremitte çevre ölçümü değerleri ile olan ilişkisi

Parametreler		Tedavi Öncesi Elin Tam Ortası [Bilateral Ekstremitte Farkı (cm)]	Tedavi Öncesi El Bileği [Bilateral Ekstremitte Farkı (cm)]	Tedavi Öncesi Lateral Epikondilin 10 cm altı [Bilateral Ekstremitte Farkı (cm)]	Tedavi Öncesi Lateral Epikondilin 10 cm üstü [Bilateral Ekstremitte Farkı (cm)]
Ostrojen Reseptör Pozitifliği	r	-,098	,057	,050	,011
	p	,333	,577	,622	,917
Progesteron Reseptör Pozitifliği	r	-,047	-,030	-,039	-,091
	p	,643	,771	,701	,369
HER2 Reseptör Pozitifliği	r	,247*	,131	,105	,018
	p	,014	,195	,303	,863
Ki67 (%)	r	-,087	-,109	-,137	-,152
	p	,390	,284	,175	,132
Çıkarılan Lenf Nodu Sayısı	r	-,138	,055	,159	,169
	p	,173	,586	,115	,094
Pozitif Lenf Nodu Sayısı	r	-,159	-,122	-,054	,039
	p	,116	,228	,597	,699
GAS İstirahat	r	,084	,094	,085	,187
	p	,409	,353	,406	,063
GAS Aktivite	r	,127	,078	,110	,260**
	p	,211	,441	,278	,009
GAS Gece	r	-,004	-,020	-,020	-,143
	p	,972	,847	,841	,159

Pearson korelasyon testi, r =korelasyon katsayısı, 0,7 ve üzeri: yüksek, 0,3-0,7 arası: orta ve 0,3 altı: düşük; *: $p<0,05$; **: $p<0,01$; ***: $p<0,001$

Tablo 13: Kompleks dekonjestif tedavi öncesi ve sonrası hastaların üst ekstremitte çevre ölçümü değerlerinin değerlendirilmesi

Antropometrik Ölçüm [<i>Bilateral Ekstremitte Farkı (cm)</i>]	Tedavi Öncesi Ortalama ± Standart hata	Tedavi Sonrası Ortalama ± Standart hata	Tedavi Öncesi-Sonrası Fark Ortalama ± Standart hata	P* değeri
<i>Elin Tam Ortası</i>	0,69 ± 0,81	0,27 ± 0,46	0,42 ± 0,65	<0,001
<i>El Bileği</i>	1,22 ± 1,37	0,60 ± 0,88	0,63 ± 0,89	<0,001
<i>Lateral Epikondilin 10 cm altı</i>	2,12 ± 2,07	1,07 ± 1,31	1,07 ± 1,20	<0,001
<i>Lateral Epikondilin 10 cm üstü</i>	2,49 ± 2,08	1,22 ± 1,37	1,29 ± 1,20	<0,001

*Paired Sample T

Çalışmamızdaki hastaların östrojen reseptör hormon pozitifliğine göre lenfödem tedavisi etkinlikleri tedavi öncesi ve sonrası farklarının istatistiksel olarak incelendi. Elin tam ortasındaki öncesi ve sonrası farklarına bakıldığında ERR+ 'liğine göre istatistiksel olarak anlamlılık bulundu (p=0,011, Tablo 14). El bileği ölçümlerinde anlamlılık bulunmadı (p=0,196, Tablo 14). Lateral epikondilin 10 cm altındaki ölçüm farklarına bakıldığında ERR+'liğine göre istatistiksel olarak anlamlılık bulundu (p=0,030, Tablo 14). Lateral epikondilin 10 cm üzeri ölçüm farklılık anlamlılık bulunmadı (p=0,264, Tablo 14).

Tablo 14:Östrojen reseptör hormon pozitifliğine göre lenfödem tedavisinin etkinliği

Antropometrik Ölçüm (Tedavi Öncesi-Sonrası Fark)	Östrojen Reseptör Pozitif Hastalar (n=72) Ortalama ± Standart hata	Östrojen Reseptör Negatif Hastalar (n=28) Ortalama ± Standart hata	P*
<i>Elin Tam Ortası</i>	0,53 ± 0,67	0,22 ± 0,44	0,011
<i>El Bileği</i>	0,64 ± 0,80	0,62 ± 1,11	0,196
<i>Lateral Epikondilin 10 cm altı</i>	1,11 ± 1,33	0,98 ± 0,87	0,030
<i>Lateral Epikondilin 10 cm üstü</i>	1,30 ± 1,26	1,27 ± 1,07	0,264

*Bağımsız Gruplar T testi

Hastaların progesteron hormon reseptör pozitifliğine göre lenfödem tedavi etkinliği incelenmek amacıyla tedavi öncesi ve sonrası farklarının karşılaştırıldığında PRR+'liğine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,168-0,501, Tablo 15).

Tablo 15: Progesteron hormon pozitifliğine göre lenfödem tedavi etkinliği

Antropometrik Ölçüm (Tedavi Öncesi-Sonrası fark)	Progesteron Reseptör Pozitif Hastalar (n=41) Ortalama ± Standart hata	Progesteron Reseptör Negatif Hastalar (n=59) Ortalama ± Standart hata	P*
<i>Elin Tam Ortası</i>	0,48 ± 0,76	0,38 ± 0,56	0,471
<i>El Bileği</i>	0,71 ± 0,87	0,58 ± 0,91	0,501
<i>Lateral Epikondilin 10 cm altı</i>	1,29 ± 1,47	0,92 ± 0,96	0,168
<i>Lateral Epikondilin 10 cm üstü</i>	1,38 ± 1,08 (0-4)	1,23 ± 1,28	0,524

*Bağımsız Gruplar T testi

Hastaların HER2 reseptör pozitifliğine göre lenfödem tedavi etkinliği Tablo 16'da gösterildi. Tedavi öncesi ve sonrası farklarının HER2 pozitifliğine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,184-0,876$, Tablo 16).

Tablo 16: HER2 pozitifliğine göre lenfödem tedavi etkinliği

Antropometrik Ölçüm (Tedavi Öncesi-Sonrası Fark)	HER2 Reseptör Pozitif Hastalar Ortalama \pm Standart hata	HER2 Reseptör Negatif Hastalar Ortalama \pm Standart hata	P*
<i>Elin Tam Ortası</i>	0,58 \pm 0,63	0,36 \pm 0,65	0,152
<i>El Bileği</i>	0,71 \pm 1,15	0,60 \pm 0,79	0,673
<i>Lateral Epikondilin 10 cm altı</i>	0,83 \pm 0,93	1,15 \pm 1,28	0,184
<i>Lateral Epikondilin 10 cm üstü</i>	1,32 \pm 1,11	1,28 \pm 1,24	0,876

*Bağımsız Gruplar T testi

Çalışmaya katılan hastaların sosyodemografik ve bazı klinik verilerin lenfödem tedavi etkinliği ile olan ilişkisi Tablo 17'de verilmiştir. Tabloya göre yaş, VKİ, medeni hâl ile tedavi etkinliği arasında istatistiksel olarak ilişki bulunmadı ($p>0,001$). Klinik özellikleri olarak hastaların tümör tipleri, kemoterapi ve hormonterapi alma durumları ile lenfödem tedavi etkinlikleri arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Hastaların eğitim durumları ile lenfödem tedavi etkinlikleri incelendiğinde elin ortası ölçüm farkları arasında düşük seviyede ilişki vardı ($r=0,247$; $p=0,014$). Hastaların postmenopozal olma durumları ile tedavi etkinlikleri arasında lateral epikondilin 10 cm altı ölçümleri ($r=0,260$; $p=0,010$) ile lateral epikondilin 10 cm üstü ölçüm farkları ($r=0,251$; $p=0,013$) ile düşük seviyede ilişki bulundu. İlk tanının üzerinden geçen süre ile tedavi etkinlikleri incelendiğinde lateral epikondilin 10 cm altı ölçüm farklarında orta seviyede ilişki saptandı ($r=0,372$; $p=0,000$). Lenfödem olma süresi ile KDT etkinliği incelendiğinde istatistiksel olarak düşük seviyede ilişki

vardı ($r=0,273$; $p=0,007$). Meme ameliyat türleri ile KDT etkinliği incelendiğinde el bileği ölçüm farkları arasında ise düşük seviyede ilişki görüldü ($r=0,219$; $p=0,030$).

Tablo 17: Sosyodemografik ve bazı klinik verilerin lenfödem tedavi etkinliği ile olan ilişkisi

Parametreler		Elin Tam Ortası [Tedavi Öncesi-Sonrası Fark (cm)]	El Bileği [Tedavi Öncesi-Sonrası Fark (cm)]	Lateral Epikondilin 10 cm altı [Tedavi Öncesi-Sonrası Fark (cm)]	Lateral Epikondilin 10 cm üstü [Tedavi Öncesi-Sonrası Fark (cm)]
Yaş	r	-,044	,026	-,042	,082
	p	,668	,799	,682	,426
VKİ	r	-,052	-,049	,030	,049
	p	,612	,633	,768	,632
Eğitim	r	-,247*	-,021	-,116	-,191
	p	,014	,835	,254	,061
Medeni hal	r	,122	,008	,026	-,051
	p	,229	,939	,803	,617
Tanıdan önce menopoza girme durumu	r	-,082	-,152	-,260**	-,251*
	p	,418	,134	,010	,013
Lenf ödem olma süresi ay	r	,165	-,023	,273**	,129
	p	,103	,823	,007	,207
Meme Ameliyatı	r	-,054	-,219*	-,115	,043
	p	,596	,030	,261	,676
Kanser tipi	r	,140	-,171	-,005	,088
	p	,168	,093	,957	,389
Kemoterapi görme	r	,143	,120	,021	-,059
	p	,158	,239	,835	,567
Hormon tedavisi	r	-,032	,028	,088	,193
	p	,750	,783	,387	,058

Pearson korelasyon testi, r =korelasyon katsayısı, 0,7 ve üzeri: yüksek, 0,3-0,7 arası: orta ve 0,3 altı: düşük; *: $p<0,05$; **: $p<0,01$; ***: $p<0,001$

Hastaların klinik verileri ile lenfödem tedavisi arasındaki ilişkiyi incelemek için tedavi öncesi ve sonrası farkları bakıldı. ERR+'lığı ile KDT etkinliği arasında elin tam ortası ölçümleri farkları arasında anlamlılık bulunmuştur ($r=0,214$; $p=0,034$, Tablo 18). PRR+'lığı, HER2+'lığı, Ki67 yüzdesi gibi klinik verilerin KDT tedavisi

ile ilişkisi bulunmadı ($p>0,005$, Tablo 18). Çıkarılan lenf nodu sayısı ile KDT etkinliği incelendiğinde lateral epikondilin 10 cm altı ölüm farklarında anlamlılık bulundu ($r=0,218$; $p=0,031$, Tablo 18). Lenfödem başlangıç lokalizasyonu ile KDT etkinliği değerlendirildiğinde elin tam ortası ölümlerinde ($r=0,323$; $p=0,001$, Tablo 18), lateral epikondilin 10cm altı ($r= 0,201$; $p=0,048$, Tablo 18) ve lateral epikondilin 10 cm üstü ($r=0,374$; $p=0,000$,Tablo 18) arasında istatikselsel olarak anlamlılık bulundu. KDT etkinliğinin ağrı üzerinde etkisi istatikselsel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,005$, Tablo 18). Fakat hastaların tedavi öncesi ve sonrası var olan ağrılarında azalma olduğu gözlemlendi.



Tablo 18: Klinik verilerin lenfödem tedavi etkinliği ile olan ilişkisi

Parametreler		Elin Tam Ortası [Tedavi Öncesi-Sonrası Fark (cm)]	El Bileği [Tedavi Öncesi-Sonrası Fark (cm)]	Lateral Epikondilin 10 cm altı [Tedavi Öncesi-Sonrası Fark (cm)]	Lateral Epikondilin 10 cm üstü [Tedavi Öncesi-Sonrası Fark (cm)]
Ostrojen Reseptör Pozitifliği	r	-,214*	-,104	,052	,034
	p	,034	,308	,610	,741
Progesteron Reseptör Pozitifliği	r	-,088	-,081	-,077	-,090
	p	,384	,427	,448	,381
HER2 Reseptör Pozitifliği	r	-,160	,033	,095	-,033
	p	,113	,744	,352	,750
Ki67 (%)	r	-,084	-,166	-,156	-,072
	p	,406	,102	,125	,483
Çıkarılan Lenf Nodu Sayısı	r	-,113	,122	,218*	,188
	p	,265	,232	,031	,066
Pozitif Lenf Nodu Sayısı	r	-,102	-,095	,140	,054
	p	,316	,352	,171	,602
Lenfödem başlangıç lokalizasyonu	r	,323**	,125	-,201*	-,374**
	p	,001	,221	,048	,000
GAS İstirahat	r	-,010	,018	-,065	,132
	p	,920	,858	,527	,199
GAS Aktivite	r	,043	-,069	-,044	,129
	p	,673	,503	,666	,209
GAS Gece	r	,024	-,053	-,116	-,145
	p	,813	,607	,253	,157

Pearson korelasyon testi, r =korelasyon katsayısı, 0,7 ve üzeri: yüksek, 0,3-0,7 arası: orta ve 0,3 altı: düşük; *: $p<0,05$; **: $p<0,01$; ***: $p<0,001$

4 TARTIŞMA

Meme kanseri olan ve sonrasında lenfödem gelişmiş hastalara uygulanan kompleks dekonjestif terapinin öncesindeki ve sonrasındaki sonuçlarının hormonal tümör tipi ilişkisini araştırmayı amaçladığımız çalışmamızın sonucunda eğitim durumunun düşüklüğü, premenopozal dönemde kansere yakalanma, ameliyat tipinin agresif olması, lenfödem olma süresi, HER2+ olma durumu tedavi öncesinde lenfödem hacmini artırarak iki ekstremitte arasındaki çevre farkının daha fazla artmasına neden olan faktör olarak saptandı. Omuz eklemine daha çok etkileyebilecek bir bölge olan lateral epikondil üstündeki alanda lenfödem hacmi arttıkça hastaların aktivite sırasındaki ağrı değerleri yükseldi. Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde östrojen reseptör pozitif olan hastalarda çevre ölçümü değerleri daha az iyileşti. Tedavi etkinliği ile ilişkili olan faktörler ise eğitim durumunun düşüklüğü, premenopozal dönemde kansere yakalanma, ameliyat tipinin agresif olması, lenfödem olma süresi ve östrojen reseptör negatifliği olarak belirlendi.

Lenfödem, proteinden zengin olan sıvının cilt altında birikmesiyle oluşan hastaların yaşam kalitesini etkileyen kronik ilerleyici bir hastalıktır. Meme kanseri tedavileri sonrasında da meydana gelebilen bu durumda risk altında olan hastaların dikkat edilmesi gereken uzun bir liste mevcuttur (7). Ayrıca mevcut olan lenfödemin tedavisinde hasta kooperasyonu çok önemlidir. Literatürde lenfödem tedavisinde kompleks dekonjestif tedavi altın tedavi olarak kabul edilmektedir. İki fazlı olan bu tedavide tedavi süresi uzun ve yorucu olmaktadır. Tedavinin ilk fazında bir fizyoterapist eşliğinde yürütülürken ikinci fazı elde edilen kazanımları sürdürmeye yönelik olup hastanın kendi yönetiminde ömür boyu yönettiği bir süreçtir (88). KDT'nin ekstremitte hacminde azalma sağladığı ve yaşam kalitesini iyileştirdiği birçok çalışma ile kanıtlanmıştır (89,90,156). Fazlardaki basamakların uygulanması için hastanın tedaviye uyumu ve kooperasyonu oldukça önemlidir. Mevcut çalışmada hastaların eğitim seviyesi ile çevre ölçümü değerleri arasında negatif ilişki varken tedavi etkinliği ile pozitif ilişki bulunmuştur. Lenfödem olmadan önce hastaların eğitim seviyesi yüksekliği sayesinde koruyucu önlemlere daha iyi uyum sağlaması nedeniyle tedavi öncesi çevre ölçümü değerleri, eğitim seviyesi yüksek olanlarda daha düşük olabilir. Ek olarak, eğitim düzeyi arttıkça KDT'nin uyumun artmasının

nedeni ise tedavinin ikinci fazında verilen masaj ve egzersizleri daha iyi uygulaması ve önerilen basınç giysisine daha iyi uyum sağlaması olabilir. Keskin ve diğerleri tarafından yapılan bir çalışmada tedavi etkinliği ve eğitim düzeyi arasında pozitif korelasyon bulunmuş (118). Mevcut çalışmamızla paralellik göstermiştir. Eyigör ve diğerleri tarafından yapılan çalışmada ise bir anlamlılık bulunamamıştır (119). Literatüre bakıldığında bu konuda veri azlığı mevcuttur.

Meme kanseri 20-59 yaş aralığında görülebilen morbidite ve mortaliteye neden olan kanser türüdür (120). Her yaştan kadını etkilemesine rağmen özellikle 40 yaş altı genç meme kanserli hastalar konusunda çalışmalar yetersizdir. Günümüzde artan tarama teknikleri sayesinde meme kanseri erken dönemde yakalama oranları artsa da 40 yaş altı kadınlarda ileri evrede tespit edilebilmektedir. İleri evrede oldukları için daha yoğun tedaviler aldıkları ve tedaviye bağlı yan etkileri daha uzun süre yaşadıkları gösterilmiştir (121). Meme kanseri tedavilerinin bir sonucu olarak görülen lenfödem de bu hasta gruplarında yüksek oranda görülmektedir. Paskett ve diğerlerinin 622 premenopozal kadın üzerinde yaptığı çalışmada meme kanseri tedavilerini takiben ilk üç yıl içinde % 54 oranında lenfödem görülmüştür (122). Bunun nedeni olarak da ileri evrede olan hastalarda daha agresif cerrahinin izlenmesi ve meme kanseri tedavilerinin (kemoterapi ve radyoterapi) yoğunluğu da gösterilmiştir. Samani ve diğerlerinin yaptığı bir çalışmada ise premenopozdaki kadınların lenfödem olma oranları postmenopozdaki kadınların lenfödem olma oranlarına göre daha yüksek bulunmuştur (123). Mevcut çalışmamızda ise lenfödem hacmini (çevre ölçüm değerlerini) etkileyen faktörler olarak premenopozda iken meme kanseri olma saptanmıştır. Bu durumun nedeni olarak genç kadınların hayattaki sorumluluklarının daha fazla olması (iş durumu, günlük ev işleri, çocuk durumu vb.), erken yaşlarda lenfödem olmaları nedeniyle geri kalan hayatı boyunca lenfödeme daha uzun süre maruz kalması ve yaş arttıkça lenfatik sistemin de olumsuz etkilenmesi olduğunu öngörmekteyiz.

Çalışmamızda ayrıca tedavi etkinliği de premenopozal kadınlarda daha düşük bulunmuştur. Bu durumun nedeni olarak artmış çevre ölçümü değerleri nedeniyle KDT'nin etkinliğinin farklı olabilmesi düşünebilir. Bu düşüncemize benzer şekilde Karadibak ve diğerlerinin yaptığı bir çalışmada 102 lenfödemli hasta incelenmiştir ve çevre ölçümü değerleri arttıkça KDT'nin etkinliğinin azaldığı gösterilmiştir. Hafif

lenfödemde % 87, orta şiddetli lenfödem % 56 ve şiddetli lenfödemde % 30 oranlarında ödem hacimlerinde azalma olduğu görülmüştür (124).

Premenopozal kadınların lenfödemle ilişkisine bakıldığında hormonal olarak da farklılık olabileceği düşünülmüştür. Literatürde premenopozal kadınlarda meme kanseri görülme sıklığı ile ilgili az sayıda çalışma bulunmuştur. Bunun nedeni olarak da menstrual siklustan dolayı hormon seviyelerinin devamlı değişkenlik gösterdiği söylenmiştir (125). Premenopozal kadınlarda meme kanseri riski ile ilgili yapılan bir çalışmada ise uzun adetsizlik döneminin meme kanseri riskini azalttığı göstermiştir. Bu uzunluk foliküler faz ile ilgilidir. Luteal hormonlara uzun süreli maruziyetten dolayı riskin arttığı düşünülmüştür. Fakat progesteron hormonunun meme kanseri riskini ise azalttığı da belirtilmiştir. Östrojen ise değişen oranları nedeniyle takip edilmekte zorlanılmıştır (125). Fakat meme kanserinden sonra verilen endokrin ilaçların seçimi hastaların menopozal durumuna bağlıdır. Premenopozal kadınlarda tamoksifen kullanımı ve postmenopozal kadınlarda ise aromataz inhibitörleri hasta durumuna göre tercih edilmektedir (65). Östrojen hormonu aktivitesini azaltmakla görevli olan bu ilaçların düzenli kullanımında tamoksifenin lenfatik sistem üzerinden sızıntıyı desteklemesi ve östrojen hormonunun baskılanması ile östrojenik vasküler koruyucu etkinin azalması gibi nedenlerin de lenfödem hacminde artmaya yol açtığı düşünülebilir (11). Mevcut çalışmada da literatüre destekler şekilde premenopozal kadınlarda tedavi etkinliğinin daha düşük çıkması tamoksifen kullanımına bağlanabilir.

Meme kanseri cerrahisi son yıllarda oldukça gelişmiştir. Eskiden yapılan radikal mastektomi yerini meme koruyucu cerrahiye; aksiller disseksiyon da sentinel lenf nodu biyopsisi gibi daha konservatif yaklaşımlara bırakmıştır. Bununla birlikte daha az yan etki görülmesi hedeflenmiştir. Yayınlanan bir metaanalizde radikal mastektomi gibi mastektomi çeşitlerinin yerine konservatif cerrahilerin tercih edilmesi lenfödem görülme sıklığını ve postoperatif değişiklikleri olumlu sonuçlandığını göstermiştir (126). Rietman ve diğerlerinin yaptığı derlemeye göre modifiye radikal mastektom (MRM) yapılan hastalarda diğer cerrahi tiplerine göre daha yüksek oranda lenfödem geliştiğini bildirmişlerdir (127). Warren ve diğerlerine göre ise mastektomi sonrası oluşan lenfödem insidansının % 24-49, meme koruyucu cerrahi sonrası ise % 4-28 olduğunu belirtmişlerdir (128). Larson ve diğerleri tam

disseksiyon yapılması ile level I-II disseksiyon arasında bile anlamlı bir düşüş olduğunu göstermişlerdir. Çıkarılan lenf nodu sayısı ve lenfödem riski incelendiğinde 10'dan fazla lenf nodunda % 28, 10'dan az lenf nodunda % 9 olduğu bulunmuştur (129). Cerrahi tipinin daha agresif olması ve alınan lenf nodu sayısının artması kalan lenfatik kanallara hasar verdiği drenajı bozduğu için hem lenfödem şiddetini hem de tedavi etkinliğini etkilemektedir (130). Mevcut çalışmada da literatüre benzer şekilde cerrahi tipinin agresif olması lenfödem hacmini (çevre ölçümü değerleri) artırmıştır. Cerrahi tipinin lenfödem hacmi ile pozitif, tedavi etkinliği üzerinde negatif şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur. Fakat çıkarılan lenf nodu sayısı ile ilgili ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızdaki hastaların çoğunun aksiller disseksiyon olması nedeniyle bu durum hakkında tam bir sonuç söylenmesini de zorlaştırmaktadır.

Lenfödem, çoğunlukla meme cerrahisi sonrası ilk bir yıl içinde görülebilmektedir. Bu nedenle ilk bir yıl içinde uygulanan lenfödem tedavisi lenfödemin hacimsel olarak artması kontrol edilebilir. Cerrahi sonrası oluşan ödemlerde bazen kendi kendine gerileme olmasına rağmen tedavi edilmeden bırakılan ödem, ciltte fibrozis, artmış şişlik ve artmış enfeksiyon riskine neden olabilir (131). Bu çalışmada lenfödem olma süresi de çevre ölçümü değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu konu ile ilgili çalışmaları da incelediğimizde Liao ve diğerleri tarafından yapılan bir çalışmada lenfödem olma süresinin lenfödem şiddeti için belirleyici olduğu gösterilmiştir (132). Lenfödemde sürenin artması ile birlikte sıvı volümündeki artışlar, fizyolojik olarak hem lenfatik sistem hem de cilt altı dokusunda farklılıklar meydana getirir. Bu durum, lenfatik sistem üzerinde kapak yetmezliklerine neden olabildiği gibi cilt altında artan sıvı miktarı fibrozis meydana getirerek cildi kalınlaştırır. Meydana gelen bu durumlar lenfödem şiddetini zamanla artırır (133). Bar Ad ve diğerleri tarafından lenfödem tanısı alan hastaların ilk değerlendirilmelerinde ekstremiteler arası az farklı lenfödem mevcutken lenfödem olma süreleri uzadıkça takiplerinde mevcut çalışma ile benzer şekilde ekstremiteler arasındaki hacimsel farkların arttığı görülmüştür (134).

Günümüzde KDT, lenfödem yönetimi konusunda en yaygın kullanılan tedavi şeklidir. Daha önce yapılan çalışmalarda KDT uygulanan hastalarda hacimsel olarak

% 50 oranında azalma olduğunu göstermiştir (96). Casley- Smith ve diğerlerinin yaptığı çalışmada KDT sonrası hacimsel azalma % 59,1 olarak gösterilmiştir. (115). Mevcut çalışmamızda % 50 den fazla çevresel ölçümde azalma gözlemlenmiştir. Wozniowski ve diğerlerinin yaptığı çalışmaya göre lenfödem şiddeti arttıkça KDT etkinliği azalmaktadır (135). Mevcut çalışmada hastalarımızın lenfödem olan ekstremiteler ve sağlıklı ekstremiteler arasında ölçüm farkı çok fazla değildi. Çünkü çalışmanın yapıldığı merkez özel bir hastane ile meme kiliniğine özel yapıda kurulmuş bir enstitüyü içermekte ve hasta sıklıkla takip edilmektedir. Bu durum hastaların erken dönemde lenfödeme yaklandıklarında tedaviye alınmış olmasını sağlasa da lenfödem hacmi yüksek olan hastaları araştırmamızı önlemiştir. Bu durum çalışmamızın en büyük kısıtlılığını oluşturmaktadır. Yine de mevcut çalışmada lenfödem olma süresi ile KDT'nin etkinliği arasında negatif ilişki saptandı. Bu problemin nedeni olarak lenfödem olma süresinin artmasıyla artmış fibrozisin oluşması, lenfatik transportun zorlaşması ve tedavi etkinliğinin azalması düşünülebilir.

Meme kanserli hastalardaki tedavi kararını ve hastalığın seyrini belirlemek için prognostik faktörler kullanılır. Prognostik faktörler; yaş, menopoz gibi hastaya bağlı özellikler, tümör çapı, grade'i gibi patolojik özellikler, hormon reseptörleri ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü (HER2) gibi doku belirteçlerden oluşmaktadır. Hormon reseptörlerinden östrojen reseptörü (ERR) ve progesteron reseptörü (PRR) pozitifliği meme kanserinde iyi prognostik faktördür (136). Veriler ER ve PR düzeylerinin genel sağkalım, hastalısız sağkalım ve tedavi başarısızlığına kadar geçen süre ile pozitif ilişkili olduğunu ileri sürmektedir. PR, ER'den bağımsız olarak prognostik faktör olarak görülmektedir (137). Yaklaşık olarak her üç meme kanserinden ikisi ER pozitif veya PR pozitifdir. Hormon pozitif meme kanserli hastalarda endokrin tedavi hem adjuvan hem de palyatif tedavide oldukça etkilidir. (61). Östrojen ve progesteron, hücre reseptörlerine bağlanarak hormon-reseptör kompleksini oluştururlar. Bu sayede DNA üzerindeki bazı genlerin ekspresyonuna bazı genlerin supresyonuna neden olurlar. Kanser oluşumuna neden olan genler, proto-onkogenler ve adaptöz genlerin artışı da bu seks hormonlarından kaynaklandığı bildirilmiştir (138). Postmenopozal kadınlarda östrojen etkisi nedeniyle meme kanseri riskinin artmış olduğu söylene de progesteron için çok fazla bilgi yoktur.

Micheli ve diğeri tarafından yapılan çalışma da progesteron hormonunun premenopozal kadınlarda meme kanserini koyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (125). Östrojen hormonunun primer lenfödem üzerine etyolojik bir faktör olduğu düşünülürken lenfatik disfonksiyonda östrojen reseptörlerinin rolü hakkında az şey bilinmektedir. Lenfödem kadınlarda daha çok görülmesi cinsiyete bağılı olduğunu düşündürmektedir. Lenfatik hastalıkların bazılarının östrojen baskılayıcı tedaviler kullanılmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ise meme kanserine bağılı ikincil lenfödemlerde de östrojenin pozitif yönde etkili olduğunu da göstermiştir. ER, lenfatik endotel hücrelerde lenfanjiyojenik genlerin transkripsiyonunu teşvik eder. Ayrıca lenfatik damarlarda sızıntıyla lenfatik geri akışı sınırlar. Meme kanseri tedavileriyle ER'yi bloke etmek lenfatik şekli ve fonksiyonunu etkiler (12). Fontaine ve diğeri tarafından yapılan derleme incelendiğinde lenfödem kadınlarda verilen hormon tedavisinin bir yan etkisi olabileceği söylenmiştir (13). Hormon tedavisinde çok yaygın kullanılan tamoksifenin kilo alımını arttırabileceği ve böylelikle dolaylı olarak da lenfödemini kötüleştirebildiği belirtilmektedir (139). Lenfödem deneysel bir fare modelinde, tamoksifen lenfatik kapillerlerin sızmasına neden olarak lenfödemini şiddetlendirdiği gösterilmiştir. Lenfatik endotel hücrelerin göçünü ve lenfatik kapiller arası dal noktası oluşumunu engelleyerek olumsuz etkisini kanıtlamıştır. Sonuçta, lenfatik disfonksiyonda hormon tedavisinin lenfödem ve lenfatik drenajı etkileyebileceği gösterilmiştir (11). Mevcut çalışmada da literatüre benzer sonuçlar görülmüştür. Östrojen reseptör pozitif olan hastalar, negatif hastalara göre tedavi etkinlikleri olumsuz etkilenmiştir. Hormon tedavisi almayan ER- hastalarda KDT'nin etkisi daha anlamlı bulunmuştur.

HER-2, meme kanseri olgularda prognostik ve prediktif faktörler arasında yer alan bir protoonkogendir. Hücre proliferasyonu ve differasyonunun önemli bir medyatörüdür (140). HER2 onkogeni literatürde kötü prognoz ve aksiller metastaz ile ilişkilendirilmiştir (141). Bu durum HER2 + olan hastaların daha agresif cerrahi ve aksiller disseksiyon yaşamasını sağlayabilir. HER2 ve lenfödem arasındaki direkt ilişkiyi gösteren yeterli veri yoktur. HER2+ olma durumunda herceptin adı verilen hedefe yönelik tedavi kullanılmaktadır. Bu tedavilerde bağışıklık sisteminin yoğun olarak devreye girdiği bilinmektedir (142). Böylece HER2+ olan hastalarda tedavi öncesi artmış çevresel farkın bir nedeni olarak artmış immün yanıtlarla ilişkisi

olduğu öne sürülebilir. Ganju ve diğerlerinin meme ödemi ile ilgili yaptığı çalışmada da artmış ödem miktarı ile HER2+ durumu ilişkili bulunmuştur (143). Mevcut çalışmada da literatüre benzer şekilde HER2 + olan hastalarda lenfödem miktarları arasında pozitif ilişki bulunmuştur.

Meme kanseri tedavileri hastaların üst ekstremite fonksiyonlarını etkileyebilir. Meme cerrahisi, omuz ve göğüs duvarı bölgesindeki yumuşak doku, kas ve sinir paketlerini olumsuz etkilemektedir. Cerrahi sonrası ortaya çıkan sinir hasarı ve yumuşak dokunun çıkarılması ile oluşan gerginlikler ve kasın kesilmesi ile hareket esnasında oluşan ağrı ve eklem hareket açıklığı (EHA) kısıtlılığı gibi problemlere neden olmaktadır. Mastektomi geçiren hastalar omuz fonksiyonelliği açısından meme koruyucu cerrahi geçirenlere göre 6 kat daha fazla risk altındadır. Kemoterapi ve radyoterapinin de meydana getirdiği olumsuz yan etkiler omuz problemlerini arttırmaktadır. Literatürde yapılmış olan birçok çalışma bu durumu desteklemektedir (144,145). Meme kanseri tedavileri sonrasında oluşan lenfödem ile eklem çevresinde artmış volüm sayesinde ağırlık, yorgunluk, ağrı ve EHA kısıtlılığının arttığı söylenmiştir (146). Beaulac ve diğerlerinin çalışmalarında azalmış EHA'ya lenfödem'in sebep olduğunu belirtmişlerdir (147). Literatürde ayrıca lenfödemli olgularda ağrı şiddetlerinin çok yüksek olmadığı da bildirilmiştir. Fakat azalmış EHA ile üst ekstremite mobilizasyonunu etkilendiği için ağrı şikâyeti daha sık görölmektedir (96). Mevcut alışma da literatüre benzer şekilde omuz bölgesine daha yakın olan lateral epikondil üstü alanda artmış evre ölçümü değerleri, aktivite sırasında ağrı oluşumu arasında ilişki bulunmuştur.

Sonuç olarak lenfödem meme kanseri tedavileri sonrası meydana gelebilen kişinin hayatını olumsuz etkileyen bir komplikasyondur ve lenfödem şiddetlerini etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla literatürde birçok çalışma mevcuttur. Son yıllarda yapılan çalışmaları incelediğimizde Hara ve diğerleri 175 hasta üzerinden yaptığı retrospektif bir çalışmada VKİ'nin 26'dan fazla olması, sigara içme durumu, radyoterapi alma ve 18'den fazla lenf nodu disseksiyonu olma durumu lenfödem şiddetini arttıran faktörler olarak belirlenmiştir (148). Koelmeyer ve diğerlerinin yaptığı bir prospektif çalışmada ise aksiller lenf nodu disseksiyonu, taksan bazlı kemoterapi, radyoterapi, VKİ'nin 30'dan fazla olması ve kırsal bölgede yaşamak lenfödem şiddetini arttıran faktörler olarak gösterilmiştir (149). Son olarak 2022

yılında Lin ve diğeri tarafından yapılan bir metaanalizde 17 farklı çalışma incelenmiş. Lenfödem şiddetini arttıran en yaygın faktörler olarak VKİ, kemoterapi almış olmak, radyoterapi almış olmak ve aksiller lenf nodu disseksiyonu olarak tespit edilmiştir (150). Mevcut çalışmamızda lenfödem çevre ölçümü değerlerini etkileyen faktörler literatürden farklı bulunmuştur. Bunun nedeni grupların homojen dağılmaması olarak gösterilebilir. Ayrıca literatürde meme kanseri prognostik ve prediktif faktörlerini bize benzer şekilde inceleyen özellikle hormon reseptör tipi yönünden yapılan çalışmalar çok kısıtlıdır. Gelecekte bu durumu inceleyen daha fazla çalışma yapılmalıdır.

Kompleks dekonjestif tedaviyi etkileyen faktörleri araştıran mevcut çalışmalar ise oldukça yetersizdir. Karadibak ve diğerlerinin yaptığı çalışmada hastanın eğitim seviyesi ve tedavi öncesi lenfödem şiddeti ile ilişki bulunmuştur (124). Önal ve diğerlerinin yaptığı çalışmada ise VKİ ve lenfödem süresi ile ilişkili bulunmuş. Kilo kontrolünün lenfödem şiddeti ve KDT üzerinde etkili olduğu bulunmuştur (151). Bakar ve diğerlerinin çalışmasında KDT üzerinde eğitim seviyeleri belirleyici faktör olarak bulunmuştur (90). Mevcut çalışmamızda kompleks dekonjestif tedaviyi etkileyen eğitim faktörü literatürle benzer olarak saptanmıştır.

Çalışmamızın retrospektif olması, kontrol grubunun olmaması hormon reseptörlerinin pozitif ve negatif olan gruplarının eşit olmaması hormon reseptör pozitifliğinin KDT üzerindeki etkisini tam olarak tartışmamızı engelleyen kısıtlılıklardır. Bunun dışında çalışmada yapılan çevre ölçümü yöntemi lenfödem hacmini hesaplamamızı engellediğinden ve lenfödem şiddetini tam olarak yansıtamamızı engelleyen verilerin dosyada belirtilmemesi de çalışmamızın önemli bir kısıtlılığını oluşturmaktadır. KDT sonrası takip süresinin olmaması da zayıf yönlerimizdendir. Yaşam kalitesi, fonksiyonel değerlendirme bakılmaması da çalışmamızın diğer kısıtlılıklarındandır. Gelecekte bu konular göz önüne alınarak östrojen hormonunun etkilerini daha iyi göstermek için prospektif randomize kontrollü bir çalışma yapılması önerilir.

5 SONUÇ

Mevcut çalışmada meme kanseri sonrasında lenfödem hacmini (çevre ölçümü değerlerini) etkileyen faktörler:

- Eğitim durumunun düşüklüğü,
- Premenopozal dönemde kansere yakalanma,
- Ameliyat tipinin agresif olması,
- Lenfödem olma süresinin uzunluğu,
- HER2+ olma durumu olarak saptandı.

Ek olarak omuz eklemine daha çok etkileyebilecek bir bölge olan lateral epikondil üstündeki alanda çevre ölçümü değerlerini artıkan hastaların aktivite sırasındaki ağrı değerleri de yüksek olarak belirlenmiştir.

KDT tedavisini etkileyen faktörler ise:

- Östrojen reseptör pozitif hasta olma,
- Eğitim durumunun düşüklüğü,
- Premenopozal dönemde kansere yakalanma
- Ameliyat tipinin agresif olması,
- Lenfödem olma uzunluğu olarak belirlenmiştir.

Yukarıdaki sonuçlar ışığında eğitim durumu düşük, premenopozal dönemde kansere yakalanan, ameliyat tipi daha agresif, lenfödem süresi uzun, östrojen reseptör pozitif ve HER2+ olan hastalar lenfödem olma yönünden daha dikkatli değerlendirilmesi ve takip edilmesi önerilir.

6 KAYNAKÇA

1. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249.
2. Smoot, B., Wong, J., Cooper, B., Wanek, L., Topp, K., Byl, N., & Dodd, M. (2010). Upper extremity impairments in women with or without lymphedema following breast cancer treatment. *Journal of cancer survivorship*, 4, 167-178.
3. Velthuis, M., Van Den Bussche, E., May, A., Gijsen, B., Nijs, S., & Vlaeyen, J. (2012). Validation of the Modified Tampa Scale of Kinesiophobia-Fatigue in cancer survivors. *Psycho-Oncology*, 21, 762-770.
4. of Lymphology, I. S. (2013). The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*, 46(1), 1-11.
5. Sleight, B. C., & Manna, B. (2019). Lymphedema.
6. Schaverien, M. V., Moeller, J. A., & Cleveland, S. D. (2018). Nonoperative Treatment of Lymphedema. *Seminars in plastic surgery*, 32(1), 17–21. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1635119>
7. Borman, Pınar. Lenfödem Tedavisine Genel Bakış. Hacettepe üniversitesi Tıp Fakültesi FTR Anabilim Dalı. [Çevrimiçi] <http://www.lenfodem.hacettepe.edu.tr/lenfodemtedavisigenelbakis.pdf>.
8. Eliyatkin, N., Yalçın, E., Zengel, B., Aktaş, S., & Vardar, E. (2015). Meme Karsinomunda Moleküler Sınıflama: Gelenekselden Yeni Döneme Yolculuk. *Meme Sağlığı Dergisi/Journal of Breast Health*, 11(2).
9. Jeselsohn, R., Buchwalter, G., De Angelis, C., Brown, M., & Schiff, R. (2015). ESR1 mutations—a mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer. *Nature reviews Clinical oncology*, 12(10), 573-583.
10. Lumachi, F., Brunello, A., Maruzzo, M., Basso, U., & Mm Basso, S. (2013). Treatment of estrogen receptor-positive breast cancer. *Current medicinal chemistry*, 20(5), 596-604.
11. Morfoisse, F., Tatin, F., Chaput, B., Therville, N., Vaysse, C., Métivier, R., ... & Garmy-Susini, B. (2018). Lymphatic vasculature requires estrogen receptor- α signaling to protect from lymphedema. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 38(6), 1346-1357.
12. Morfoisse, F., Zamora, A., Marchaud, E., Nougue, M., Diallo, L. H., David, F., ... & Garmy-Susini, B. (2021). Sex hormones in lymphedema. *Cancers*, 13(3), 530.
13. Fontaine, C., Morfoisse, F., Tatin, F., Zamora, A., Zahreddine, R., Henrion, D., ... & Garmy-Susini, B. (2020). The impact of estrogen receptor in arterial and lymphatic vascular diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(9), 3244.
14. Lakhtakia, R. (2014). A brief history of breast cancer: Part I: Surgical domination reinvented. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 14(2), 166-169.
15. Schwartz, S. I., Brunnicardi, F. C., Andersen, D. K., Billiar, T. R., Dunn, D. L., Hunter, J. G., ... & Pollock, R. E. (2015). *Schwartz's principles of surgery*. McGraw-Hill Education.

16. Johnson, R. E., & Murad, M. H. (2009, November). Gynecomastia: pathophysiology, evaluation, and management. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 84, No. 11, pp. 1010-1015). Elsevier.
17. Doğan, L., Karaman, N., & Atalay, C. (2011). Reaktif ve enflamatuvar meme tümörleri ve hastalıkları. *Turkish Journal of Surgery*, 27(3), 182-186.
18. Johnson KC, Kennedy AG, Henry SM. Clinical Measurements Of Lymphedema. *Lymphat Res Biol*. 2014; 12(4):216–21.
19. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249.
20. Bevers, T., ve diğerleri. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer Risk Reduction Version 2. nccn. [Çevrimiçi] 2010. www.nccn.org.com.
21. Singh, R., Cao, L., Sarode, AL, Kharouta, M., Shenk, R. ve Miller, ME (2023). T1-T2 erkek meme kanseri için cerrahi ve hayatta kalma eğilimleri: Ulusal Kanser Veritabanından bir çalışma. *Amerikan Cerrahi Dergisi* , 225 (1), 75-83
22. Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2015). Cancer statistics, 2015. *CA: a cancer journal for clinicians*, 65(
23. Morrow, M., Schnitt, S. J., & Norton, L. (2015). Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nature reviews Clinical oncology*, 12(4), 227-238.
24. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. (2001). Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *The Lancet*, 358(9291), 1389-1399.
25. Weiss, J. R., Moysich, K. B., & Swede, H. (2005). Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 14(1), 20-26.
26. Veronesi, U., Orecchia, R., Maisonneuve, P., Viale, G., Rotmensz, N., Sangalli, C., ... & Ballardini, B. (2013). Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *The lancet oncology*, 14(13), 1269-1277.
27. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. (2012). Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *The lancet oncology*, 13(11), 1141-1151.
28. Lyons TR, O'Brien J, Borges VF, et al. Postpartum mammary gland involution drives progression of ductal carcinoma in situ through collagen and COX-2. *Nat Med*. 2011;17(9):1109–1115. doi:10.1038/nm.2416
29. Rebbeck, T. R., Levin, A. M., Eisen, A., Snyder, C., Watson, P., Cannon-Albright, L., ... & Weber, B. L. (1999). Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*, 91(17), 1475-1479.
30. Ferraroni, M., Decarli, A., Franceschi, S., & La Vecchia, C. (1998). Alcohol consumption and risk of breast cancer: a multicentre Italian case–control study. *European Journal of Cancer*, 34(9), 1403-1409.

31. Pizot C, Boniol M, Mullie P ve diğeri. Fiziksel aktivite, hormon replasman tedavisi ve meme kanseri riski: Prospektif çalışmaların bir meta-analizi. *Avrupa J Kanseri*. 52:138-54, 2016.
32. Endogenous Hormones Breast Cancer Collaborative Group. (2003). Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute*, 95(16), 1218-1226.
33. Suzuki, R., Rylander-Rudqvist, T., Ye, W., Saji, S., Adlercreutz, H., & Wolk, A. (2008). Dietary fiber intake and risk of postmenopausal breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status—a prospective cohort study among Swedish women. *International journal of cancer*, 122(2), 403-412.
34. Valentová, K., Buckiová, D., Křen, V., Pěkníková, J., Ulrichová, J., & Šimánek, V. (2006). The in vitro biological activity of *Lepidium meyenii* extracts. *Cell biology and toxicology*, 22, 91-99.
35. Alteri, R., Bandi, P., Brinton, L., Casares, C., Cokkinides, V., & Gansler, T. (2011). Breast cancer facts & figures 2011–2012. American Cancer Society.
36. Tavassoli, F. A. (2005). Breast pathology: rationale for adopting the ductal intraepithelial neoplasia (DIN) classification. *Nature Clinical Practice Oncology*, 2(3), 116-117.
37. Li, C. I., Uribe, D. J., & Daling, J. R. (2005). Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *British journal of cancer*, 93(9), 1046-1052.
38. Weigelt, B., & Reis-Filho, J. S. (2009). Histological and molecular types of breast cancer: is there a unifying taxonomy?. *Nature reviews Clinical oncology*, 6(12), 718-730.
39. Colpan Oksuz, D. (2015). Prognostic and Predictive Factors in Breast Cancer., *İstanbul Türkiye Klinikleri J Radiat Oncol-Special Topics*, s. 7-12.
40. Almagro, E., González, C. S., & Espinosa, E. (2016). Prognostic factors of early breast cancer. *Medicina Clínica (English Edition)*, 146(4), 167-171.
41. Shaaban, A. M., O'Neill, P. A., Davies, M. P., Sibson, R., West, C. R., Smith, P. H., & Foster, C. S. (2003). Declining estrogen receptor- β expression defines malignant progression of human breast neoplasia. *The American journal of surgical pathology*, 27(12), 1502-1512.
42. Fowler AM, Solodin NM, Valley CC, Alarid ET. Altered target gene regulation controlled by estrogen receptor-alpha concentration. *Mol Endocrinol*. 2006;20:291–301
43. Shaaban AM, Sloane JP, West CR, Foster CS. Breast cancer risk in usual ductal hyperplasia is defined by estrogen receptor-alpha and Ki-67 expression. *Am J Pathol*. 2002;160:597–604.
44. Kenemans, P., & Bosman, A. (2003). Breast cancer and post-menopausal hormone therapy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 17(1), 123-137.
45. Tenekeci, N. [Çevrimiçi] 16 December 2021. <https://www.nuritenkeci.com/tr/icerik/114/meme-kanseri-hormonu-reseptor-durum>.
46. Hoda, S. A., Rosen, P. P., Brogi, E., & Koerner, F. C. (2020). *Rosen's breast pathology*. Lippincott Williams & Wilkins.
47. Li, X., Yang, J., Peng, L., Sahin, A. A., Huo, L., Ward, K. C., ... & Meisel, J. L. (2017). Triple-negative breast cancer has worse overall survival and cause-specific survival than non-triple-negative breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 161, 279-287.

48. Hammond, M. E. H., Hayes, D. F., Dowsett, M., Allred, D. C., Hagerty, K. L., Badve, S., ... & Wolff, A. C. (2010). American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Archives of pathology & laboratory medicine*, 134(7), e48-e72.
49. Parborell, F., Irusta, G., Vitale, A., Gonzalez, O., Pecci, A., & Tesone, M. (2005). Gonadotropin-releasing hormone antagonist antide inhibits apoptosis of preovulatory follicle cells in rat ovary. *Biology of reproduction*, 72(3), 659-666.
50. Altunkaynak, Z., B., Deniz, Ü. N. A. L., Aksak, S., & Bünyami, Ü. N. A. L. (2012). Östrojen hormonu ve menopoz. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 29(4), 252-256.
51. Wen, L., Chen, L. H., Li, H. Y., Chang, S. P., Liao, C. Y., Tsui, K. H., ... & Chao, K. C. (2009). Roles of estrogen and progesterone in endometrial hemodynamics and vascular endothelial growth factor production. *Journal of the Chinese Medical Association*, 72(4), 188-193.
52. Safe, S., & Kim, K. (2008). Nonclassical genomic ER/Sp and ER/AP-1 signaling pathways. *Journal of molecular endocrinology*, 41(5), 263.
53. Iorga, A., Cunningham, C. M., Moazeni, S., Ruffenach, G., Umar, S., & Eghbali, M. (2017). The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biology of sex differences*, 8(1), 1-16.
54. Rosenfeld, M. E., Kauser, K., Martin-McNulty, B., Polinsky, P., Schwartz, S. M., & Rubanyi, G. M. (2002). Estrogen inhibits the initiation of fatty streaks throughout the vasculature but does not inhibit intra-plaque hemorrhage and the progression of established lesions in apolipoprotein E deficient mice. *Atherosclerosis*, 164(2), 251-259.
55. Clavin, N. W., Avraham, T., Fernandez, J., Daluvoy, S. V., Soares, M. A., Chaudhry, A., & Mehrara, B. J. (2008). TGF- β 1 is a negative regulator of lymphatic regeneration during wound repair. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*.
56. Veronesi, U., Viale, G., Rotmensz, N., & Goldhirsch, A. (2006). Rethinking TNM: breast cancer TNM classification for treatment decision-making and research. *The Breast*, 15(1), 3-8.
57. Creighton, C. J. (2012). The molecular profile of luminal B breast cancer. *Biologics: Targets and Therapy*, 289-297.
58. Wang, L. (2017). Early diagnosis of breast cancer. *Sensors*, 17(7), 1572.
59. Gunhan-Bilgen, I., Ustun, E. E., & Memis, A. (2002). Inflammatory breast carcinoma: mammographic, ultrasonographic, clinical, and pathologic findings in 142 cases. *Radiology*, 223(3), 829-838.
60. Parthasarathy, V., & Rathnam, U. (2012). Nipple discharge: an early warning sign of breast cancer. *International journal of preventive medicine*, 3(11), 810.
61. Medical Oncology Self Evaluation Program, Chapter 6, Breast Cancer, Second Edition . ASCO, American Society of Clinical Oncology. Athena : yazarı bilinmiyor, 2010. s. 1-14.
62. Waks, A. G., & Winer, E. P. (2019). Breast cancer treatment: a review. *Jama*, 321(3), 288-300.

63. Fisher, B., Anderson, S., Redmond, C. K., Wolmark, N., Wickerham, D. L., & Cronin, W. M. (1995). Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 333(22), 1456-1461.
64. Jones, C., & Lancaster, R. (2018). Evolution of operative technique for mastectomy. *Surgical Clinics*, 98(4), 835-844.
65. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (2011). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *The lancet*, 378(9793), 771-784.
66. Plesca, M., Bordea, C., El Houcheimi, B., Ichim, E., & Blidaru, A. (2016). Evolution of radical mastectomy for breast cancer. *Journal of medicine and life*, 9(2), 183.
67. Wooster, R., Bignell, G., Lancaster, J., Swift, S., Seal, S., Mangion, J., ... & Stratton, M. R. (1995). Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*, 378(6559), 789-792.
68. Chung, A., & Giuliano, A. E. (2018). Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. In *The Breast* (pp. 604-630). Elsevier.
69. Teshome, M., Wei, C., Hunt, K. K., Thompson, A., Rodriguez, K., & Mittendorf, E. A. (2016). Use of a magnetic tracer for sentinel lymph node detection in early-stage breast cancer patients: a meta-analysis. *Annals of surgical oncology*, 23, 1508-1514.
70. Veronesi, U., Paganelli, G., Viale, G., Luini, A., Zurrada, S., Galimberti, V., ... & Gennari, R. (2003). A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 349(6), 546-553.
71. Ozalpan, A. (2001). *Temel Radyobioloji*, 1. basım. İstanbul: Haliç Üniversitesi yayınları, ss, 353.
72. Dos Santos, R. L., da Silva, F. B., Ribeiro Jr, R. F., & Stefanon, I. (2014). Sex hormones in the cardiovascular system. *Hormone molecular biology and clinical investigation*, 18(2), 89-103.
73. Adler, J. T., & Neuman, H. B. (2010). *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Disease*. *Journal of Surgical Research*, 162(1), 37-38.
74. Komm, B. S. (2008). A new approach to menopausal therapy: the tissue selective estrogen complex. *Reproductive Sciences*, 15(10), 984-992.
75. Kharode, Y., Bodine, P. V., Miller, C. P., Lyttle, C. R., & Komm, B. S. (2008). The pairing of a selective estrogen receptor modulator, bazedoxifene, with conjugated estrogens as a new paradigm for the treatment of menopausal symptoms and osteoporosis prevention. *Endocrinology*, 149(12), 6084-6091.
76. Francis, P. A., Regan, M. M., Fleming, G. F., Láng, I., Ciruelos, E., Bellet, M., ... & Gelber, R. D. (2015). Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 372(5), 436-446.
77. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (2015). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *The Lancet*, 386(10001), 1341-1352.

78. The, A. T. A. C. (2002). Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *The Lancet*, 359(9324), 2131-2139.
79. Beyazova, M., & Kutsal, Y. G. (Eds.). (2016). Fiziksel tıp ve rehabilitasyon. Dalyan Aras, M. Kanser Rehabilitasyonu. Güneş Tıp Kitabevleri. s. 1593–641.
80. Schmitz, K. H., & Speck, R. M. (2010). Risks and benefits of physical activity among breast cancer survivors who have completed treatment. *Women's Health*, 6(2), 221-238.
81. Swartz, M. A., Hubbell, J. A., & Reddy, S. T. (2008, April). Lymphatic drainage function and its immunological implications: from dendritic cell homing to vaccine design. In *Seminars in immunology* (Vol. 20, No. 2, pp. 147-156). Academic Press.
82. Swartz, M. A. (2001). The physiology of the lymphatic system. *Advanced drug delivery reviews*, 50(1-2), 3-20.
83. Levick, J. R., & Michel, C. C. (2010). Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovascular research*, 87(2), 198-210.
84. Quéré, I. (2010). Lymphatic system: Anatomy, histology and physiology. *Presse Medicale* (Paris, France: 1983), 39(12), 1269-1278.
85. Dumont, D. J., Jussila, L., Taipale, J., Lymboussaki, A., Mustonen, T., Pajusola, K., ... & Alitalo, K. (1998). Cardiovascular failure in mouse embryos deficient in VEGF receptor-3. *Science*, 282(5390), 946-949.
86. Kinmonth, J. B., Taylor, G. W., Tracy, G. D., & Marsh, J. D. (1957). Primary lymphoedema. Clinical and lymphangiographic studies of a series of 107 patients in which the lower limbs were affected. *British Journal of Surgery*, 45(189), 1-10.
87. Jones, M. D. (1988). The Radiological Society of North America 74th Scientific Assembly and Annual Meeting McCormick Place, Chicago, Illinois. *Radiology*, 168(2), 576-577.
88. Mangion, J., Rahman, N., Mansour, S., Brice, G., Rosbotham, J., Child, A. H., ... & Jeffery, S. (1999). A gene for lymphedema-distichiasis maps to 16q24. *The American Journal of Human Genetics*, 65(2), 427-432.
89. Brunelle, C. L., & Taghian, A. G. (2023). Breast Cancer–Related Lymphedema: the Prospective Surveillance Model, Early Intervention Strategies, and Role of Complete Decongestive Therapy. *Current Breast Cancer Reports*, 15(1), 12-23.
90. Witte, M., & Bernas, M. (2020). Evolution of the 2020 international society of lymphology consensus document parallels advances in lymphology: An historical perspective. *Lymphology*, 53(1), 1-2.
91. Berard, A., Kurz, X., Zuccarelli, F., Ducros, J. J., & Abenhaim, L. (1998). Reliability study of the Leg-O-Meter, an improved tape measure device, in patients with chronic venous insufficiency of the leg. *Angiology*, 49(3), 169-173.
92. Bourgeois, P., Leduc, O., & Leduc, A. (1998). Imaging techniques in the management and prevention of posttherapeutic upper limb edemas. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 83(S12B), 2805-2813.

93. Warren, A. G., Janz, B. A., Slavin, S. A., & Borud, L. J. (2007). The use of bioimpedance analysis to evaluate lymphedema. *Annals of plastic surgery*, 58(5), 541-543.
94. Waller, A., Caroline, N. L., & Higginson, I. (1997). *Handbook of palliative care in cancer*. Oxford: Butterworth/Heinemann. *Palliative Medicine*, 11(4), 333-334.
95. Gary, D. E. (2007). Lymphedema diagnosis and management. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 19(2), 72-78.
96. Devoogdt, N., Van Kampen, M., Geraerts, I., Coremans, T., & Christiaens, M. R. (2010). Different physical treatment modalities for lymphoedema developing after axillary lymph node dissection for breast cancer: a review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 149(1), 3-9.
97. Földi, M. ve Kubik, S. *ML/KPE bei primären und sekundären lymphödemen sowie weiterenausage wählten Krankheitsbildern*. München : Urban&Fischer, 2001.
98. Rose, K. E., Taylor, H. M., & Twycross, R. G. (1991). Long-term compliance with treatment in obstructive arm lymphoedema in cancer. *Palliative medicine*, 5(1), 52-55.
99. Schaverien, M. V., Moeller, J. A., & Cleveland, S. D. (2018, February). Nonoperative treatment of lymphedema. In *Seminars in Plastic Surgery* (Vol. 32, No. 01, pp. 017-021). Thieme Medical Publishers.
100. Hutzschenreuter, P., & Weissleder, H. (1999). Manuelle Lymphdrainage-Qualitätsmanagement-Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle. *LymphForsch*, 3, 7-10.
101. Badger, C., Preston, N., Seers, K., & Mortimer, P. (2004). Physical therapies for reducing and controlling lymphoedema of the limbs. *The Cochrane database of systematic reviews*, (4), CD003141-CD003141.
102. Lee, Y., Mak, S., Tse, S., & Chan, S. (2001). Lymphoedema care of breast cancer patients in a breast care clinic: a survey of knowledge and health practice. *Supportive care in cancer*, 9, 634-641.
103. Stillerman, E. (2014). *Modalities for massage and bodywork*. Elsevier Health Sciences.
104. Asmussen, P.D. ve Strössenreuther, R.H.K. *Compression Therapy*. [M. Földi ve E. Földi. *Földi's Textbook of Lymphology for Physicians and Lymphedema Therapists*. 2 nd edition. Münih : Mosby-Elsevier, 2006, s. 563-627.
105. Executive Committee. (2016). The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2016 consensus document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*, 49(4), 170-184.
106. Harris, S. R., Hugi, M. R., Olivotto, I. A., & Levine, M. (2001). Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 11. Lymphedema. *Cmaj*, 164(2), 191-199.
107. Kayıran, O., De La Cruz, C., Tane, K., & Soran, A. (2017). Lymphedema: From diagnosis to treatment. *Turkish journal of surgery*, 33(2), 51.
108. McKenzie, D. C., & Kalda, A. L. (2003). Effect of upper extremity exercise on secondary lymphedema in breast cancer patients: a pilot study. *Journal of clinical oncology*, 21(3), 463-466.
109. Bakar, Y., Berdici, B., Şahin, N., & Pala, Ö. O. (2014). Meme Kanseri ile İlişkili Lenfödem ve Tedavisi. *Meme Sagligi Dergisi/Journal of Breast Health*, 10(1).

110. Lawenda, B. D., Mondry, T. E., & Johnstone, P. A. (2009). Lymphedema: a primer on the identification and management of a chronic condition in oncologic treatment. *CA: a cancer journal for clinicians*, 59(1), 8-24.
111. Ribeiro, F. E., Palma, M. R., Silva, D. T. C., Tebar, W. R., Vanderlei, L. C. M., Fregonesi, C. E. P. T., & Christofaro, D. G. D. (2020). Relationship of anxiety and depression symptoms with the different domains of physical activity in breast cancer survivors. *Journal of Affective Disorders*, 273, 210-214.
112. Tipos de Cancer-Mama. Instituto Nacional de Cancer (INCA). [Çevrimiçi] 15 Agustos 2021. <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>.
113. Van der Gucht, E., Dams, L., Meeus, M., Devoogdt, N., Beintema, A., Penen, F., ... & De Groef, A. (2020). Kinesiophobia contributes to pain-related disability in breast cancer survivors: a cross-sectional study. *Supportive Care in Cancer*, 28, 4501-4508.
114. Strong, J., Ashton, R., & Chant, D. (1991). Pain intensity measurement in chronic low back pain. *The Clinical journal of pain*, 7(3), 209-218.
115. Casley-Smith, J. R., & Casley-Smith, J. R. (1992). Modern treatment of lymphoedema I. Complex physical therapy: the first 200 Australian limbs. *Australasian journal of dermatology*, 33(2), 61-68.
116. Wanchai, A., Beck, M., Stewart, B. R., & Armer, J. M. (2013, February). Management of lymphedema for cancer patients with complex needs. In *Seminars in Oncology Nursing* (Vol. 29, No. 1, pp. 61-65). WB Saunders.
117. of Lymphology, I. S. (2009). The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. 2009 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*, 42(2), 51-60.
118. Keskin, D. Meme kanseri ile ilişkili lenfödem ile izlenen hastalarda KDT'nin birinci fazının sonuçları ve prediktif faktörler.
119. Eyigör, S., Cinar, E., Caramat, I., & Unlu, B. K. (2015). Factors influencing response to lymphedema treatment in patients with breast cancer-related lymphedema. *Supportive Care in Cancer*, 23, 2705-2710.
120. Kroman, N., Tutt, A., Jensen, M. B., Wohlfahrt, J., Mouridsen, H. T., Andersen, P. K., ... & Ross, G. (2000). Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *Commentary: much still to learn about relations between tumour biology, prognosis, and treatment outcome in early breast cancer. Bmj*, 320(7233), 474-479
121. Rates, R. S. (1975). *SEER Cancer Statistics Review 1975-2002*. National Cancer Institute, Bethesda, MD. seer.cancer.gov/csr.
122. Paskett, E. D., Naughton, M. J., McCoy, T. P., Case, L. D., & Abbott, J. M. (2007). The epidemiology of arm and hand swelling in premenopausal breast cancer survivors. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 16(4), 775-782.
123. Samani, R. E., Ebrahimi, H., Zadeh, A. R., & Safaee, M. (2022). Evaluation of relative abundance of lymphedema after reverse axillary mapping in patients with breast cancer. *Advanced Biomedical Research*, 11.

124. Karadibak, D., Yildirim, Y. Ü. C. E. L., Kara, B., & Saydam, S. (2009). Effect of complex decongestive therapy on upper extremity lymphedema. *Fizyoterapi Rehabilitasyon*, 20(1), 3-8.
125. Micheli, A., Muti, P., Secreto, G., Krogh, V., Meneghini, E., Venturelli, E., ... & Berrino, F. (2004). Endogenous sex hormones and subsequent breast cancer in premenopausal women. *International journal of cancer*, 112(2), 312-318.
126. Tsai RJ, Dennis LK, Lynch CF, Snetselaar LG, Zamba G, Scott-Conner C. The Risk of Developing Arm Lymphedema Among Breast Cancer Survivors: A Meta-Analysis of Treatment Factors, *Ann Surg Oncol* (2009) 16:1959– 1972.
127. Rietman JS, Dijkstra PU, Hoekstra HJ. Late morbidity after treatment of breast cancer in relation to daily activities and quality of life: a systematic review. *European Journal of Surgical Oncology* 2003;29(3):229-38.
128. Waren AG, Barson H, Borud LJ. Lymphedema a comprehensive review. *Annals of Plastic Surgery* 2007;59(4):464-72.
129. Larson D, Weinstein M, Goldberg I, Silver B, Recht A, Cady B, et al. Edema of the Arm as a Function of the Extent of Axillary Surgery in Patients with Stage I–II Carcinoma of the Breast Treated With Primary Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:1575–82.
130. Sakorafas GH, Peros G, Cataliotti L, Vlastos G. Lymphedema Following Axillary Lymph Node Dissection for Breast Cancer. *Surg Oncol*. 2006;15(3):153–65.
131. Bland KL, Perczyk R, Du W, Rymal C, Koppolu P, McCrary R, Carolin KA, Kosir MA. Can a Practicing Surgeon Detect Early Lymphedema Reliably. *Am J Surg*. 2003 Nov;186(5):509-13.
132. *Microscopic Anatomy of the Breast*. In: Donegan WL, Spratt JS, eds. *Cancer of the breast*. 4th edition. Philadelphia, London. Kuhns, JG.
133. Vignes, S., Arrault, M., & Dupuy, A. (2007). Factors associated with increased breast cancer-related lymphedema volume. *Acta Oncologica*, 46(8), 1138-1142.
134. Ad, V. B., Cheville, A., Solin, L. J., Dutta, P., Both, S., & Harris, E. E. (2010). Time course of mild arm lymphedema after breast conservation treatment for early-stage breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 76(1), 85-90..
135. Woźniewski, M., Jasiński, R., Pilch, U., & Dabrowska, G. (2001). Complex physical therapy for lymphoedema of the limbs. *Physiotherapy*, 87(5), 252-256.
136. Cheang, M. C., Voduc, D., Bajdik, C., Leung, S., McKinney, S., Chia, S. K., ... & Nielsen, T. O. (2008). Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clinical cancer research*, 14(5), 1368-1376.
137. Harvey, J. M., Clark, G. M., Osborne, C. K., & Allred, D. C. (1999). Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 17(5), 1474-1481.
138. Yue, W., Yager, J. D., Wang, J. P., Jupe, E. R., & Santen, R. J. (2013). Estrogen receptor-dependent and independent mechanisms of breast cancer carcinogenesis. *Steroids*, 78(2), 161-170.
139. Lipscombe, L. L., & Rochon, P. A. (2012). Reply to association between tamoxifen treatment and diabetes: A population-based study. *Cancer*, 118(23), 6012-6013.

140. Slamon, D. J., Godolphin, W., Jones, L. A., Holt, J. A., Wong, S. G., Keith, D. E., ... & Press, M. F. (1989). Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*, 244(4905), 707-712.
141. Tětu, B., & Brisson, J. (1994). Prognostic significance of HER-2/neu oncoprotein expression in node-positive breast cancer. The influence of the pattern of immunostaining and adjuvant therapy. *Cancer*, 73(9), 2359-2365.
142. Lesurf, R., Griffith, O. L., Griffith, M., Hundal, J., Trani, L., Watson, M. A., ... & Mardis, E. R. (2017). Genomic characterization of HER2-positive breast cancer and response to neoadjuvant trastuzumab and chemotherapy—results from the ACOSOG Z1041 (Alliance) trial. *Annals of Oncology*, 28(5), 1070-1077.
143. Ganju, R. G., Savvides, G., Korentager, S., Ward, M. J., TenNapel, M., Amin, A., ... & Mitchell, M. (2019). Incidence of breast lymphedema and predictors of its development in patients receiving whole breast radiation therapy after breast-conservation surgery. *Lymphology*, 52(3), 126-133..
144. Rietman, J. S., Dijkstra, P. U., Hoekstra, H. J., Eisma, W. H., Szabo, B. G., Groothoff, J. W., & Geertzen, J. H. (2003). Late morbidity after treatment of breast cancer in relation to daily activities and quality of life: a systematic review. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 29(3), 229-238.
145. Selçuk, B., Dalyan, M., İnanır, M., Akyüz, M., & Çakıcı, A. (2001). Meme cerrahisi ve aksiller diseksiyon uygulanan hastalarda üst ekstremitte muskuloskeletal problemleri. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg*, 47, 38-46.
146. Crosbie, J., Kilbreath, S. L., Dylke, E., Refshauge, K. M., Nicholson, L. L., Beith, J. M., ... & White, K. (2010). Effects of mastectomy on shoulder and spinal kinematics during bilateral upper-limb movement. *Physical therapy*, 90(5), 679-692.
147. Beaulac, S. M., McNair, L. A., Scott, T. E., LaMorte, W. W., & Kavanah, M. T. (2002). Lymphedema and quality of life in survivors of early-stage breast cancer. *Archives of surgery*, 137(11), 1253-1257.
148. Hara, Y., Otsubo, R., Shinohara, S., Morita, M., Kuba, S., Matsumoto, M., ... & Nagayasu, T. (2022). Lymphedema After Axillary Lymph Node Dissection in Breast Cancer: Prevalence and Risk Factors—A Single-Center Retrospective Study. *Lymphatic Research and Biology*, 20(6), 600-606.
149. Koelmeyer, L. A., Gaitatzis, K., Dietrich, M. S., Shah, C. S., Boyages, J., McLaughlin, S. A., ... & Ridner, S. H. (2022). Risk factors for breast cancer-related lymphedema in patients undergoing 3 years of prospective surveillance with intervention. *Cancer*, 128(18), 3408-3415.
150. Lin, Q., Yang, T., Yongmei, J., & Die, Y. M. (2022). Prediction models for breast cancer-related lymphedema: a systematic review and critical appraisal. *Systematic Reviews*, 11(1), 217.
151. Önal, G. (2015). Lenfödem hastalarında fizik tedavi ve rehabilitasyonun etkileri.
152. Dayan, J. H., Ly, C. L., Kataru, R. P., & Mehrara, B. J. (2018). Lymphedema: pathogenesis and novel therapies. *Annual review of medicine*, 69, 263-276.

153. Nguyen, D. H., Zhou, A., Posternak, V., & Rochlin, D. H. (2021). Nanofibrillar collagen scaffold enhances edema reduction and formation of new lymphatic collectors after lymphedema surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery*, *148*(6), 1382-1393.
154. Brown, S., Dayan, J. H., Coriddi, M., Campbell, A., Kuonqui, K., Shin, J., ... & Kataru, R. P. (2022). Pharmacological treatment of secondary lymphedema. *Frontiers in Pharmacology*, *13*, 69.
155. Thompson, B., Gaitatzis, K., Janse de Jonge, X., Blackwell, R., & Koelmeyer, L. A. (2021). Manual lymphatic drainage treatment for lymphedema: a systematic review of the literature. *Journal of Cancer Survivorship*, *15*, 244-258.
156. Tzani I, Tsihliaki M, Zerva E, Papathanasiou G, Dimakakos E. Physiotherapeutic rehabilitation of lymphedema: State-of-the-art. *Lymphology*. 2018 Jul 2;51(1):1-2. Available
157. Neuhüttler S, Brenner E. Beitrag zur Epidemiologie des Lymphödems. *Phlebologie*. 2006;35:181–7. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1622142>.
158. Rossi A, Gabbrielli E, Villano M, Messina M, Ferrara F, Weber E. Human microvascular lymphatic and blood endothelial cells produce fibrillin: deposition patterns and quantitative analysis. *J Anat*. 2010;217:705–14. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2010.01306.x>.
159. Trzewik J, Mallipattu SK, Artmann GM, Delano FA, Schmid-Schonbein GW. Evidence for a second valve system in lymphatics: endothelial microvalves. *FASEB J*. 2001;15:1711–7. <https://doi.org/10.1096/fj.01-0067com>.
160. Sacchi, G., Weber, E., Agliano, M., Raffaelli, N., & Comparini, L. (1997). The structure of superficial lymphatics in the human thigh: precollectors. *The Anatomical Record: An Official Publication of the American Association of Anatomists*, *247*(1), 53-62.
161. Breslin, J. W., Yang, Y., Scallan, J. P., Sweat, R. S., Adderley, S. P., & Murfee, W. L. (2018). Lymphatic vessel network structure and physiology. *Comprehensive Physiology*, *9*(1), 207.
162. Suami, H., & Scaglioni, M. F. (2018, February). Anatomy of the lymphatic system and the lymphosome concept with reference to lymphedema. In *Seminars in plastic surgery* (Vol. 32, No. 01, pp. 005-011). Thieme Medical Publishers.
163. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised starling principle. *Cardiovasc Res*. 2010;87:198–210.
164. Wilting, J., & Becker, J. (2022). The lymphatic vascular system: much more than just a sewer. *Cell & Bioscience*, *12*(1), 1-19.
165. Schulz T, Schumacher U, Prehm P. Hyaluronan export by the ABC transporter MRP5 and its modulation by intracellular cGMP. *J Biol Chem*. 2007;282:20999–1004.
166. Boyages J, Cave AE, Naidoo D, Ee CC. Weight gain and lymphedema after breast cancer treatment: avoiding the catch-22? *Lymphat Res Biol*. 2022;20:409–16. <https://doi.org/10.1089/lrb.2020.0048>.
167. Kaiserling E. Morphologische Befunde beim Lymphödem. In: Földi M, Földi E, editors. *Lehrbuch Lymphologie*. Amsterdam: Urban and Fischer Elsevier; 2010. p. 266–320.

7 EKLER

EK 1. Etik Kurul Onam Formu

8 ÖZGEÇMİŞ

