



T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI

**EKSİZYON VE FLEP İLE
REKONSTRÜKSİYONUN SENTİNEL LENF
NODU ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ: SIÇAN
MODELİNDE DENEYSEL ÇALIŞMA**

Dr. Ragıp Ruhat BALIK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Mayıs 2025
İSTANBUL**



T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI

EKSİZYON VE FLEP İLE
REKONSTRÜKSİYONUN SENTİNEL LENF
NODU ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ: SIÇAN
MODELİNDE DENEYSEL ÇALIŞMA

Dr. Ragıp Ruhat BALIK

Prof. Dr. Merdan SERİN
TEZ DANIŞMANI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Mayıs 2025
İSTANBUL

ONAY

‘Eksizyon ve Flep ile Rekonstrüksiyonun Sentinel Lenf Nodu Üzerindeki Etkileri: Sıçan Modelinde Deneysel Çalışma’ uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

(Ünvanı, Adı ve Soyadı)*

(imza)

.....

(Anabilim Dalı, Üniversite Dalı)

(Ünvanı, Adı ve Soyadı)**

(imza)

.....

(Anabilim Dalı, Üniversite Adı)

(Ünvanı, Adı ve Soyadı)

(imza)

.....

(Anabilim Dalı, Üniversite Adı)

Tarih***:...../...../.....

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından 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 kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Tarih.....

Dr. Ragıp Ruhat BALIK

İmza:.....

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca daha iyi bir hekim ve daha iyi bir insan olma yolunda bilgisi ve özverisi ile bize rehberlik eden, bilim ışığı ile yolumuzu aydınlatan kıymetli hocam Prof. Dr. Merdan SERİN'e,

Asistanlık sürecimin başından beri üzerimde daima koruyucu kollayıcı desteğini hissettiğim, eğitim sürecimde onunla olduğum için kendimi çok şanslı gördüğüm biricik ağabeyim Dr. Öğr. Üyesi Cengiz ERTEKİN'e,

Birlikte çalıştığımız süre boyunca tecrübelerini bize güler yüzüyle aktaran, hastalara yaklaşımıyla bizlere örnek olan sevgili ablam Dr. Öğr. Üyesi Şeyda GÜRAY'a,

Kliniğimizin eski yapıtaşlarından, mesleğimin başında disiplini ve azimle çalışmayı öğreten Doç. Dr. Muhammed Beşir ÖZTÜRK ve Dr. Öğr. Üyesi Tolga AKSAN'a,

Başasistanlık süresince kendimi geliştirme fırsatı sunan ağabeyim Op. Dr. Orkun UZUNEYÜBOĞLU'na,

Bilgi ve birikimlerini cömertçe paylaşan, her yönüyle kendime örnek aldığım hocam Op. Dr. Uğur Kaan KALEM'e,

Kliniğimizde geçirmiş olduğu uzmanlık sürecinde katkılarını esirgemeyen Op. Dr. İkrım ESEN'e zorunlu hizmet süresi boyunca her konuda destek olan Op. Dr. Mustafa Mert OKUMUŞ'a, motive edici üslubu ve insani ilişkileri ile kliniğimizin sevgi dolu uzmanı arkadaşlığından mutluluk duyduğu Op. Dr. Hikmet Can DOĞRUEL'e,

Birlikte çalıştığımız dönemde vermiş olduğu destek için Op. Dr. Mustafa ÖNAL'a

Tez sürecimde yardımlarını esirgemeyen Nükleer Tıp Anabilim Dalından Doç. Dr. Serkan GÜNGÖR'e,

Deney sürecindeki katkılarından dolayı İstanbul Medeniyet Üniveristesi DEHAL ekibine,

Asistanlığımın hem zorlu süreçlerinde hem en keyifli anlarında bana eşlik eden, birlikte tamamladığımız bu yolculuğu çekilebilir kılan kardeşim Dr. Mehmet Göktuğ ESMER'e,

Asistanlık sürecinin nerdeyse tamamında birlikte çalıştığım dostum Dr. Cem YILMAZ'a,

Plastik cerrahi hekimliğinin ilk adımlarından itibaren yanlarında olmaktan, gelişimlerini gözlemekten gurur ve mutluluk duyduğum kardeşlerim Dr. Abdullah YAVUZ, Dr. Deniz Arjen BARAN, Dr. Dilara SABUR, Dr. Fatma KİLVAN CANŞI, Dr. Haydar PERDECİ ve Dr. Muhammed Mustafa DEMİROK'a,

Birlikte uyumla çalışabildiğimiz, abileri olmaktan kıvanç duyduğum asistan arkadaşlarım Dr. Ahmet Sertaç KILINÇ, Dr. Ali Faik ACER, Dr. Alpin Ege BÜYÜKLÜ, Dr. Ayşe Selin ÜZBE, Dr. Çağatay KOÇER, Dr. Hazal CAN, Dr. Kemal SELÇUKA, Dr. Mustafa Mert TÜMSAVAŞ ve Dr. Pakize Pelin ÜZBE'ye ,

İstediğimden daha kısa zaman geçirmiş olsak da çalışkanlıkları ile başarılı olacaklarına şimdiden emin olduğum kliniğimizin taze üyeleri Dr. Burak CALASIN, Dr. Elmas HAŞİMOĞLU, Dr. Hayrun Nisa KAVAK, Dr. Kemal TÜFEKÇİ, Dr. Mert Can BAYKAL, Dr. Şimal BİNGÖL'e,

Ameliyathane odasında varlıkları ile neşe ve huzur veren ablam Meryem KUZU KELEŞ ve görünmez kahraman Sabri EGEN'e,

Kliniğimizi aileye dönüştüren hemşireleri ve personeliyle tüm İMÜ Plastik Cerrahi ekibine,

Asistanlığıma birlikte başladığım, ilk günden bu yana kardeşim gibi hissettiğim, yanyana zorlukların üstesinden gelip, kakhahalarla dolu bir çömezlik sürecini geçirdiğim Dr. Batuhan ÖZMEN'e,

Bulduğum yere gelmemin sebebi olan, sabır ve koşulsuz merhametiyle tüm eğitim hayatım boyunca her türlü zorluğa katlanan, emeklerinin karşılığını vermemin mümkün olmadığını bildiğim kıymetli aileme,

Yaşamıma girdiği ilk andan itibaren her günümü bir öncekinden daha güzel ve mutlu kılan, hayatımı anlamlandıran, ruh eşim, yol arkadaşım, biricik karıcığım Uzm. Dr. Aybala Nur BALIK'a ve Fufu'ya,

Sonsuz sevgilerim ve en içten teşekkürlerimle...

Dr. Ragıp Ruhat BALIK

İÇİNDEKİLER

ONAY	i
BEYAN	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	v
KISALTIMA LİSTESİ.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. DERİ.....	2
2.1.1. <i>Epidermis</i>	2
2.1.2. <i>Dermis</i>	3
2.1.3. <i>Derinin kanlanması</i>	3
2.2. FLEP	3
2.2.1. <i>Flep sınıflandırması</i>	3
2.2.2. <i>Flep fizyolojisi</i>	5
2.2.3. <i>Flep kaybı</i>	5
2.3. LENFATİK SİSTEMİNİN EMBRİYOLOJİSİ, HİSTOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ.....	6
2.3.1. <i>Meme kanserinde evreleme ve prognoz</i>	7
2.3.2. <i>Lenf nodu değerlendirilmesi</i>	7
2.4. MALİGN MELANOM VE EPİDEMİYOLOJİSİ	8
2.4.2. <i>Tanı</i>	8
2.4.3. <i>Lenfosintigrafi ve sentinel lenf nodu biyopsisi</i>	9
2.5. MEME KARSİNOMU VE SENTİNEL LENF NODU BİYOPSİSİ	11
2.6. RATLARDA LENF NODU HARİTALANMASI	11
3.MATERYAL VE METOT.....	13

4. BULGULAR.....	25
5.TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	48
KAYNAKLAR	50
EKLER.....	55



KISALTMA LİSTESİ

AAD	Amerikan Dermatoloji Derneği
ALND	Aksiller Lenf Nodu
AJCC	Amerikan Kanser Ortak Komitesi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
DeCOG-SLT	Alman DeCOG SLN alıřma Grubu
DIEP	Derin İnferior Epigastrik
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
FNAB	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
HER2	Human Epidermal Growth
HIV	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
ICG	İndosiyanın Yeşili
IHC	İmmünohistokimya
MSLT	Multisentrik Seçici Lenfadenektomi alışması
MM	Malign Melanom
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCCN	Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
NGS	Nottingham Derecelendirme Sistemi
NIRFI	Yakın Kızılötesi Floresans Görüntüleme
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PROX1	Prospero Homeobox 1 Transkripsiyon
SLN	Sentinel Lenf Nodu
SLNB	Sentinel Lenf Nodu
SOD	Süperoksid Dismutaz
SPECT	Tek Foton Emisyonlu BT
TNM	Tümör, Nod, Metastaz
UV	Ultraviyole
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

TABLO LİSTESİ

Tablo 3.1. İndosiyanın Yeşili İle Boyama Sonrası Spy Görüntüleme Sonuçları	24
Tablo 4.1. Grupların Özellikleri	25
Tablo 4.2. Postop 21. Gün Spy İle Belirlenen Sentinel Ln Değerlendirilmesi	28
Tablo 4.3. Postop 22. Gün Metilen Mavisi İle Belirlenen Sln Değerlendirilmesi	33
Tablo 4.4. Postop Sln Yöneline Göre Grupların Kıyaslamaları	39



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Derinin Yapısı (7)	2
Şekil 2.2. Deri Flepleri Ve Kanlanma (17)	5
Şekil 2.3. Lenfatik Sistem (3) Ve Lenfanjion (22).....	6
Şekil 2.4. Lenf Nodu Anatomisi (26).....	7
Şekil 2.5. A: Ratların Lenfatik Sistemine Ait Anteroposterior Bakışla Çekilmiş Bir Röntgen Görüntüsü (72) B: Lenf Akımına Göre Renk Kodlaması Yapılmış Yüzeysel Lenf Damarlarının Üst Üste Bindirilmiş Diyagramları. Yüzeysel Servikal (Mavi), Brakiyal (Turuncu), Aksiller (Yeşil), İnguinal (Sarı), Popliteal (Kırmızı) Ve Gluteal (Mor). Üçgenler, İndosiyanın Yeşili Enjeksiyon Noktalarını Göstermektedir.....	12
Şekil 3.1. Hazırlık Evreleri A:Tıraş Ve Sterilizasyon B: Orta Hat Kılavuz Çizgilerinin Belirlenmesi C:1x1cm Boyutunda Eksizyon Alanının Belirlenmesi.....	15
Şekil 3.2. Grup 2 Cerrahi İşlemler A:Eksizyon Alanı Ve Kontralateral İnguinal Bazlı Deri Flebinin Tasarımı B: Eksizyonun Tamamlanması C: Flebin Elevasyonu D: Flebin Defekte Adapte Edilmesi Ve Sütürasyonu.....	16
Şekil 3.3. Grup 3 Cerrahi İşlemler A:Eksizyon Alanı Ve İpsilateral Aksiller Bazlı Deri Flebinin Tasarımı B: Eksizyonun Ve Flep İnsizyonlarının Tamamlanması C: Flebin Elevasyonu D: Flebin Defekte Adapte Edilmesi Ve Sütürasyonu	17
Şekil 3.4. Gamma Kamera Görüntülerinin Alınması A:Teknesyum Enjeksiyon Alanının Belirlenmesi B: Deneklerin Cihaza Yerleştirilmesi C: Gamma Kamera İle Statik Görüntülerin Alınması	19
Şekil 3.5. Cerrahi Öncesi Gama Kamera Görüntüleri A: Teknesyum Enjeksiyonu Sonrası 30. Dakika B: Teknesyum Enjeksiyonu Sonrası 60. Dakika.....	20
Şekil 3.6. Spy Görüntülerinin Alınması A: Icg Enjeksiyon Alanının Belirlenmesi B:Dorsal Görüntülerin Alınması C: Sentinel Lenf Nodu Tayini Amacıyla Ventral Pozisyon D: Ventral Görüntülerin Alınması.....	21
Şekil 3.7. Cerrahi Öncesi Spy Görüntüleri (Enjeksiyon Sonrası 15.Dk) A: Dorsal Icg Enjeksiyon Bölgesi B: Ventral Sol İnguinal Lenf Nodu C: Dorsal Icg Enjeksiyon Bölgesi (Renkli) D: Ventral Sol İnguinal Lenf Nodu.....	22
Şekil 3.8. Metilen Mavisini İle İşaretleme İşlemi A:Metilen Mavisinin Hazırlanması, B: Eksizyon Alanına Metilen Mavisini Enjeksiyonu.....	23

Şekil 4.1. 21. Gün Grup 1 A: Sekonder İyileşme Bölgesi B: Aynı Anatomik Bölgenin Belirlenmesi	25
Şekil 4.2. 21. Gün Grup 2 A: Kontralateral İnguinal Bazlı Flep B: Flep Sınırları Ve Enjeksiyon Yapılacak Alan	26
Şekil 4.3. 21. Gün Grup 3 A: İpsilateral Aksiller Bazlı Flep B: Flep Sınırları Ve Enjeksiyon Yapılacak Alan	26
Şekil 4.4. 21. Gün Spy Görüntüleri Grup 1 A: Dorsal Enjeksiyon Alanı B: Ventral Görüntüde Sol İnguinal Lenf Nodu Tutulumu	29
Şekil 4.5. 21. Gün Spy Görüntüleri (Ventral) Grup 2 A: Sağ İnguinal Lenf Nodu B: Bilateral İnguinal Lenf Nodu C: Sağ İnguinal Lenf Nodu (Renkli) D: Bilateral İnguinal Lenf Nodu (Renkli)	30
Şekil 4.6. 21. Gün Spy Görüntüleri (Ventral) Grup 3 A: Sol Aksiller Lenf Nodu B: Sol Aksiller Ve Sol İnguinal Lenf Nodu C: Sol Aksiller Lenf Nodu (Renkli) D: Sol Aksiller Ve Sol İnguinal Lenf Nodu (Renkli)	31
Şekil 4.7. Postop 22. Gün A: Her 4 Kadran İnsizyonunun İşaretlenmesi B: Bilateral Aksiller Ve İnguinal Lenf Nodlarının Eksploasyonu C: İnguinal Lenf Nodu Örneği D: Aksiller Lenf Nodu Örneği	34
Şekil 4.8. Postop 22. Gün Grup 1 A: Metilen Mavisi Enjeksiyon Alanının Belirlenmesi B: Tespit Edilen Sol İnguinal Lenf Nodu	35
Şekil 4.9. Postop 22. Gün Grup 2 A: Metilen Mavisi Enjeksiyon Alanının Belirlenmesi B: Metilen Mavisi Enjeksiyonu C, D, E, F: Tespit Edilen Sağ İnguinal Lenf Nodu Örnekleri ...	37
Şekil 4.10. Postop 22. Gün Grup 3 A: Metilen Mavisi Enjeksiyon Alanının Belirlenmesi B, C, D: Tespit Edilen Sol Aksiller Lenf Nodu Örnekleri	38

ÖZET

EKSİZYON VE FLEP İLE REKONSTRÜKSİYONUN SENTİNEL LENF NODU ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ: SIÇAN MODELİNDE DENEYSEL ÇALIŞMA

Çalışmanın amacı, bu çalışmada, eksizyon ve flep rekonstrüksiyonunun sentinel lenf nodu üzerindeki morfolojik ve fonksiyonel etkileri incelemektir. Hipotezimiz, cerrahi eksizyon ve rekonstrüksiyon işlemlerinin SLN'nin lenfatik drenajına etki ederek lokalizasyonunda değişikliklere neden olabileceğidir.

Çalışmaya İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 27.02.2025 tarih ve 2025/02-3 sayılı etik kurul kararı ile başlanmıştır. Prospektif kesitsel bir hayvan deneyi çalışmasıdır.

Çalışmada toplamda 21 rat kullanılmıştır. Her birinde 7 rat bulunan üç gruba ayrılmıştır. Grup 1, sekonder iyileşme modeliyle oluşturulan kontrol grubudur. Grup 2, kontralateral inguinal bölgede baz alınarak hazırlanan inguinal flep grubudur. Grup 3 ise ipsilateral aksiller bölge baz alınarak hazırlanan aksiller flep grubunu temsil etmektedir. 21. Gün SPY yöntemi ile yapılan görüntülemelerde İnguinal flep grubundaki 7 ratın yalnızca biri (%14,3) sentinel lenf nodunu aynı bölgede (sol inguinal) korurken, 6 ratta (%85,7) sentinel lenf nodunun konumunda değişiklik meydana gelmiştir. Aksiller flep grubunda ise 6 ratta (%85,7) sentinel lenf nodu değişimi gözlenmiş, bunların büyük kısmında SLN sol aksiller bölgeye kaymıştır. Her iki grubun kontrol grubu ile SLN değişimi yönünden kıyaslandığında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). 22. Gün metilen mavisi ile yapılan görüntüleme yönteminde İnguinal flep uygulanan gruptaki 7 ratın sadece biri (%14,3) sentinel lenf nodunu sol inguinal bölgede korurken, geri kalan 6 ratta (%85,7) sentinel lenf nodu sağ inguinal bölgeye kaymıştır. Aksiller flep grubunda ise 7 denekten 5'inde (%71,4) SLN değişimi gözlenmiş ve nodlar genellikle sol aksiller bölgede tespit edilmiştir. Her iki grubun

kontrol grubu ile SLN değişimi yönünden kıyaslandığında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$).

Bu çalışma, eksizyon sonrası uygulanan farklı flep rekonstrüksiyonlarının sentinel lenf nodu yönelimi üzerinde belirgin etkiler yarattığını ve bu değişikliklerin SLNB'nin doğruluğunu olumsuz yönde etkileyebileceğini ortaya koymuştur. Özellikle inguinal ve aksiller flep gruplarında yüksek oranda nodal yer değişimi gözlenmiş; bu da lenfatik drenajın cerrahiyle kalıcı biçimde yeniden yönlenebileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler; Sentinel lenf nodu, flep rekonstrüksiyonu, lenfatik drenaj yönelimi



ABSTRACT

THE EFFECTS OF EXCISION AND FLAP RECONSTRUCTION ON THE SENTINEL LYMPH NODE: AN EXPERIMENTAL STUDY IN A RAT MODEL

This study aims to investigate the morphological and functional effects of excision and flap reconstruction on the sentinel lymph node (SLN). Our hypothesis is that surgical excision and reconstructive procedures may alter lymphatic drainage and lead to changes in the localization of the SLN.

The study was initiated following approval from the Non-Interventional Health Research Ethics Committee of Istanbul Medeniyet University, Faculty of Medicine (Date: 27.02.2025, Decision No: 2025/02-3). It is designed as a prospective, cross-sectional animal experiment.

A total of 21 rats were used and randomly assigned into three groups (n=7 per group). Group 1 served as the control group with secondary wound healing. Group 2 consisted of the inguinal flap group, based on a contralateral inguinal flap model. Group 3 included the axillary flap group, based on an ipsilateral axillary flap model. On Day 21, SPY imaging demonstrated that only 1 rat (14.3%) in the inguinal flap group preserved the SLN in its original location (left inguinal region), while 6 rats (85.7%) showed a positional change of the SLN. In the axillary flap group, 6 rats (85.7%) exhibited SLN displacement, predominantly toward the left axillary region. Comparison with the control group revealed statistically significant differences in SLN localization changes in both flap groups ($p < 0.05$). On Day 22, methylene blue imaging showed consistent findings: in the inguinal flap group, only 1 rat (14.3%) maintained SLN in the left inguinal region, whereas 6 rats (85.7%) had

the SLN displaced to the right inguinal region. In the axillary flap group, 5 out of 7 rats (71.4%) showed SLN displacement, mostly to the left axillary region. Both flap groups demonstrated statistically significant differences compared to the control group regarding SLN displacement ($p < 0.05$).

This study demonstrates that different flap reconstructions performed after excision significantly affect the orientation of the sentinel lymph node, potentially compromising the anatomical accuracy of sentinel lymph node biopsy (SLNB). The high rate of SLN displacement observed in both the inguinal and axillary flap groups suggests that lymphatic drainage can be permanently altered by surgical interventions.

Keywords: Sentinel lymph node, flap reconstruction, lymphatic drainage redirection



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Sentinel lenf nodu (SLN), primer tümörün lenfatik sistem aracılığıyla ilk ulaştığı lenf nodudur ve bölgesel metastazın değerlendirilmesinde önemli bir prognostik göstergedir (1). SLN biyopsisi, özellikle malign melanom ve meme kanseri gibi lenfatik yayılım gösteren malignitelere, hem doğru evreleme hem de gereksiz lenf nodu diseksiyonlarını önlemesi bakımından modern onkolojik cerrahinin temel uygulamalarından biri haline gelmiştir (2).

Cilt tümörlerinin cerrahi eksizyonu sonrasında oluşan defektlerin rekonstrüksiyonunda sıklıkla tercih edilen flep cerrahisi hem fonksiyonel hem de estetik avantajlar sunmaktadır. Ancak, flep uygulamaları sırasında subdermal lenfatik yapıların zarar görmesi veya yeniden yönelmesi, SLN'nin anatomik lokalizasyonunu değiştirme potansiyeline sahiptir (3). Bu değişiklik, SLN biyopsisinin doğruluğunu azaltabilir ve yanlış negatif sonuçlara neden olabilir (4).

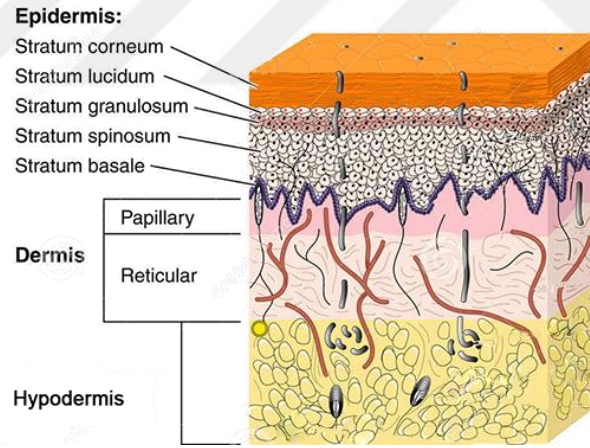
Literatürde flep rekonstrüksiyonlarının SLN yönelimi üzerindeki etkilerini değerlendiren çalışmalar çoğunlukla klinik gözlemlere dayanmaktadır. Deneysel düzeyde, özellikle hayvan modelleri ile bu ilişkinin değerlendirildiği çalışma sayısı oldukça sınırlıdır (5). Bu bağlamda, bu çalışma, eksizyon sonrası farklı flep rekonstrüksiyonlarının SLN yönelimi üzerindeki morfolojik ve fonksiyonel etkilerini sıçan modeli kullanarak araştırmayı amaçlamaktadır.

Hipotezimiz, cerrahi eksizyon ve sonrasında uygulanan flep rekonstrüksiyonunun, lenfatik drenaj yollarını değiştirerek sentinel lenf nodunun anatomik yerleşiminde anlamlı değişikliklere yol açabileceği yönündedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. DERİ

Deri, insan vücudunun yaklaşık %16'sını oluşturarak en büyük organı olarak kabul edilir (6). Özellikle deri greftleri, flep cerrahisi ve yanık tedavisi ile ilgilenen cerrahlar açısından günlük klinik uygulamalarda büyük önem taşır. Deri; fiziksel, kimyasal ve biyolojik dış etkenlere karşı koruma, vücut sıvısının kaybını önleme ve ısı dengesini sağlama (termoregülasyon) gibi temel görevleri üstlenir.



Şekil 2.1. Derinin yapısı (7)

2.1.1. Epidermis

Epidermis, stratifiye skuamöz epitel yapıdadır ve baskın hücre tipi keratinositir. Bu hücreler keratin sentezinin yanı sıra, doku hasarı sırasında sitokin salgılayarak bağışıklık tepkilerinde de rol oynar. Epidermis, yüzeyden derine doğru dört ayrı tabakadan oluşur: Stratum bazale, spinosum, granulosum ve korneum (8).

2.1.2. Dermis

Dermis, epidermis ile subkutan bağ doku arasında yer alan, vücudu mekanik travmalara karşı koruyan ve birçok özel yapıyı barındıran bir bağ dokusu tabakasıdır. Kalınlığı anatomik lokalizasyona bağlı olarak değişmekle birlikte, en kalın olduğu bölge sırt bölgesidir. Yapısal olarak iki ana bölümden oluşur: papiller dermis ve retiküler dermis (6).

2.1.3. Derinin kanlanması

Deri, farklı anatomik düzeylerde yer alan ve birbiriyle bağlantılı olan zengin damar ağları aracılığıyla beslenir. Bu damar ağı, çok katmanlı ve kollateral bağlantılar içeren pleksuslardan oluşur. Deriye kan akışı başlıca üç tip damar yoluyla sağlanır: muskükütan perforatörler, septokutan arterler ve direkt kutanöz arterler. Derinin ve yüzeysel yumuşak dokuların kanlanmasında görev alan beş ana pleksus tanımlanmıştır: dermal, subdermal, subkutan, prefasyal ve subfasyal pleksuslar. Dermal ve subdermal pleksuslar çoğu zaman bir bütün olarak ele alınarak dermal-subdermal pleksus olarak adlandırılır. Tüm bu damar ağları birbirine kollateral yollarla bağlıdır ve bu bağlantılar sayesinde deride güçlü ve yaygın bir vasküler dolaşım ağı sağlanır (9).

2.2. FLEP

2.2.1. Flep sınıflandırması

Flepler, cerrahi uygulamalarda hareket biçimlerine, içerdikleri doku bileşenlerine ve vasküler paternlerine göre farklı kategorilere ayrılabilir. Bu sınıflandırmalar, flebin kullanılacağı anatomik bölgeye, planlanan rekonstrüksiyonun büyüklüğüne ve dolaşımın korunma biçimine göre belirlenir (10-12).

1. Vasküler Paternlerine Göre Flepler

Random Paternli Flepler: Belirli bir ana arterin izlenmediği, dermal ve subdermal pleksuslardan gelen diffüz damar ağıyla beslenen fleplerdir. Genellikle kısa mesafeli lokal defektlerin kapatılmasında tercih edilir.

Aksiyel Paternli Flepler: Belirli bir arteriyel sistemle ilişkili olarak tasarlanan, tanımlanmış ana damar ekseninde yer alan fleplerdir. Daha güvenilir kanlanma sağlar ve uzun fleplerin planlanmasına imkân tanır.

2. Hareket Biçimlerine Göre Flepler

Flepler, defektin yerine ve cerrahi ihtiyaca göre farklı şekillerde sınıflandırılır. Lokal flepler, komşu dokudan hazırlanarak defekte yönlendirilir. Bunlar arasında transpozisyon flebi (serbest açıyla çevrilerek yerleştirilir), ilerletme flebi (doğrusal ekseninde kaydırılır), rotasyon flebi (daireysel yönde döndürülür) ve interpolasyon flebi (köprü kurularak taşınır) yer alır. Uzak flepler, rekonstrüksiyon bölgesinden uzakta hazırlanır. Direkt flepler, pedikül bağlantısı korunarak doğrudan hedefe yönlendirilirken; indirekt flepler, geçici bir alanda tutulup daha sonra taşınır. Serbest flepler ise, damarlarıyla birlikte tamamen ayrılıp mikrocerrahi ile yeni bir alana aktarılır ve genellikle büyük defektlerin onarımında tercih edilir (13, 14).

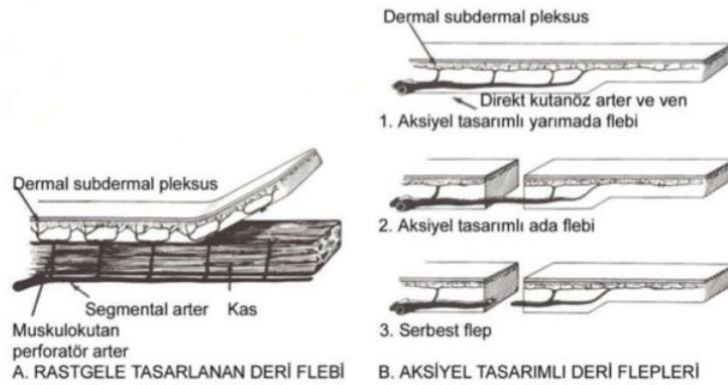
3. Doku Bileşimine Göre Flepler

Doku bileşimlerine göre flepler, içerdikleri anatomik yapılar temel alınarak sınıflandırılır. Kutanöz flepler yalnızca cilt dokusunu içerirken, fasyokutanöz flepler ciltle birlikte fasyal dokuyu da barındırır. Sadece fasya içeren flepler ise fasya flepleri olarak adlandırılır. Derin doku defektlerinin onarımı için sıklıkla kullanılan musküler ve muskülerokutanöz flepler, sırasıyla yalnızca kas dokusu veya kasla birlikte cilt dokusu içerir. Osseöz flepler kemik dokusunu kapsarken, osseo-kutanöz flepler hem kemik hem de cilt dokusunu bir arada bulunduran kompozit yapılar olarak tanımlanır. Ayrıca, belirli bir sinirle birlikte hazırlanarak duyu fonksiyonu kazandırmayı amaçlayan duyu flepleri, özellikle fonksiyonel rekonstrüksiyon gereken durumlarda tercih edilir (11, 15).

4. Deri Fleplerinin Kan Dolaşımına Göre Sınıflandırılması

Deri flepleri, damar yapılarına göre iki ana grupta değerlendirilir: random (rastgele) ve aksiyel (pediküllü) dolaşım paternli flepler. Random paternli deri flepleri, belirli bir arteriovenöz sistemle tanımlanmamış olup, beslenmelerini dermal-subdermal pleksustan alırlar. Buna karşılık, aksiyel paternli deri flepleri, tanımlanmış bir arteriovenöz sistem tarafından beslenir ve flebin uzun eksenine boyunca uzanan bir direkt kutanöz arteri içerir. Bu arter, genellikle kas ve subkutan doku arasında seyrettiğinden, flep disseksiyonu sırasında proksimal bölgedeki subkutan dokunun tamamen korunması gereklidir. Aksiyel flepler, yalnızca bu ana arterle değil, aynı zamanda uç bölgelerdeki dermal-subdermal pleksuslarla da beslendiği için, random fleplere kıyasla daha uzun boyutlarda güvenle tasarlanabilirler. Venöz dönüş ise yüzeysel ve derin venöz yapılar aracılığıyla sağlanır. Bu tip flepler,

pedikülün disseksiyon şekline göre yarımada (peninsüler), ada (island) veya serbest flep olarak hazırlanabilir (16).



Şekil 2.2. Deri flepleri ve kanlanma (17)

2.2.2. Flep fizyolojisi

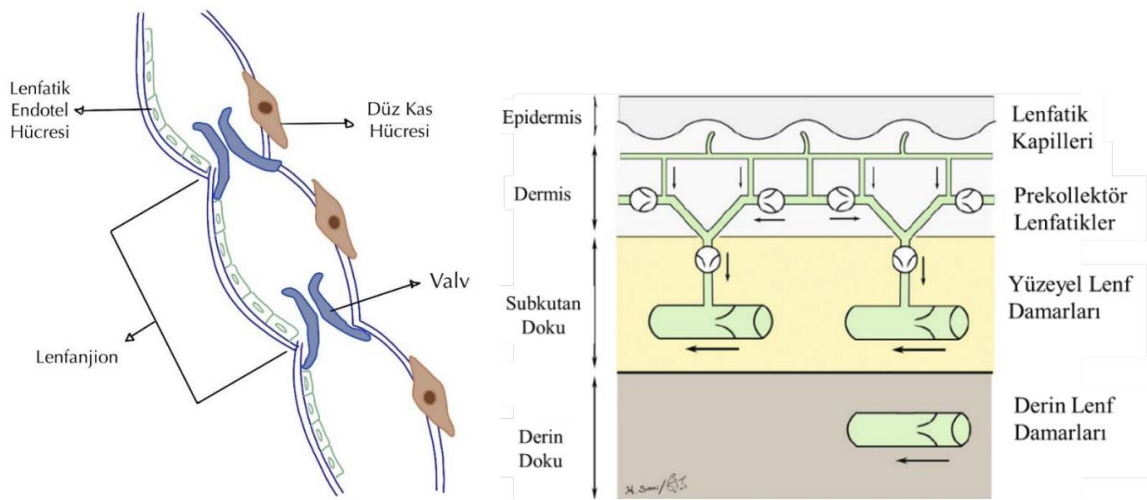
Flep elevasyonu sonrasında, pedikül dışı damarların kesilmesi ve sempatik sinirlerin uyarılması nedeniyle kan akımı bozulur ve özellikle distal bölgede akut iskemi gelişir. İlk 12–18 saat içinde kan akışı ciddi şekilde azalır ve bu dönem doku yaşamı açısından kritiktir. 6–12 saatten uzun süren iskemi kalıcı doku nekrozuna yol açabilir. Vazokonstriksiyona neden olan nörotransmitterler 12–24 saat içinde parçalanır; ancak yoğun iskemi varsa, iskemi-reperfüzyon hasarı sonucu nekroz riski devam eder (18).

2.2.3. Flep kaybı

Flep başarısızlığına yol açan üç temel neden; yanlış planlanan flep dizaynı, arteriyel yetmezlik ve venöz yetmezliktir. Bu durumlar, flebin yeterince kanlanamamasına ve sonuçta doku nekrozuna yol açabilir. Özellikle serbest fleplerde, bu dolaşım bozukluklarının en sık karşılaşıldığı bölge mikrovasküler anastomoz hattıdır ve genellikle yetersiz cerrahi teknikle doğrudan ilişkilidir. Bununla birlikte, flep dolaşımını sekteye uğratarak tromboz oluşumuna zemin hazırlayan birçok risk faktörü daha vardır. Yanlış ya da fazla gerilim altında flep adaptasyonu, pedikülün bükülmesi veya baskıya maruz kalması, hematoma oluşumu, iskemi-reperfüzyon hasarı, sigara ve vazokonstriktör ilaç kullanımı, sepsis, sistemik hipotansiyon gibi durumlar mikrosirkülasyonu olumsuz etkileyerek flebin canlılığını tehdit eder (19).

2.3. LENFATİK SİSTEMİNİN EMBRİYOLOJİSİ, HİSTOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ

İnsan lenfatik sistemi, mezoderm tabakasından türeyen hemanjioblastik kök hücrelerden gelişim gösterir ve bu süreç embriyonal yaşamın yaklaşık 5. haftasında başlar. Lenfanjiogenez, ilk olarak ana kardinal venlerden başlayarak, PROX1 (Prospero Homeobox Protein 1) geninin ekspresyonu ile aktive olur ve bu sayede temel lenfatik yapılar oluşmaya başlar. Bu yapılardan biri olan aksiller lenfatik kese, subklavian venden kaynaklanan juguler lenfatik kesenin inferior yönde gelişimiyle şekillenir (20, 21).



Şekil 2.3. Lenfatik sistem (3) ve Lenfanjion (22)

Lenfatik damarlar; lenfatik kapillerler, toplayıcı lenfatik damarlar ve lenfatik duktuslar olmak üzere üç ana gruba ayrılır. Lenfatik kapillerler, bağ dokusundan başlar ve kan kapillerlerine kıyasla daha geniş çaplı ve düzensiz morfolojiye sahiptir (23). Lenfatik duktusların duvarlarında bir ya da iki kat düz kas hücreleri yer alır ve bu yapı, lenf akımının sistemik dolaşıma düzenli geçişini sağlar.

Tek yönlü açılan valfler, toplayıcı lenfatik damarları “lenfanjion” olarak isimlendirilen segmentlere ayırmaktadır (Şekil 2) ve valfler arasında yer alan bu “odacıklar”, duvarındaki dairesel düz kasların kasılmasıyla lenfatik sıvıyı bir sonraki segmente iletir ve geri kaçıışı durdurur. Bu yönleriyle lenfanjionlar, pompa işlevi gören yapılardır (22).

Lenfatik akım interstisyel boşluktan lenfatik kapiller aracılığıyla başlar (Şekil 3), osmotik basınç prensipleri ile akım devam eder. Ayrıca lenfatik akım lenfatik duktusların duvar yapılarındaki kasların peristaltizmi ile desteklenir. Bu peristaltizm dakikada 10-15 kez

gerçekleşir ayrıca peristaltizm serotonin ve prostoglandinler tarafından düzenlenir. Lenfatik sıvı, kapillere daha sonra toplayıcı lenfatik damarlara oradan da lenf nodlarına drene olur. Lenf nodlarında durum şöyledir: Lenfatik akım afferent duktuslar ile marjinal sinüse ve sonrasında germinal merkez arasındaki medüller sinüslere oradan da efferent duktus aracılığı ile sistemik dolaşıma olur. Ludwig lenfatik akımla ilgili iki teori ileri sürer. Birincisi lenfatik akım afferent duktuslar ile lenf nodlarına gelir sonrasında efferent duktuslar aracılığı ile sistemik dolaşıma katılır. İkincisi ise; lenfatik akım lenf nodlarına uğramadan doğrudan sistemik dolaşıma geçer. (24, 25) Bu ikinci teori sentinel lenf nodlarındaki yalancı negatifliğin nedenini açıklamamız konusunda fikir verebilir (26).

2.3.1. Meme kanserinde evreleme ve prognoz

Meme kanserinin evrenmesinde hem in situ hem de invaziv karsinomlar için American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından geliştirilen TNM evreleme sistemi temel alınmaktadır. Bu sistem, üç temel parametreye dayanır: T (Tümör): primer tümörün boyutu ve çevre dokulara invazyon durumu; N (Nod): tutulan lenf nodlarının sayısı ve yerleşimi; M (Metastaz): uzak organlara metastazın varlığı (27, 28).

Son yıllarda yapılan güncellemelerle birlikte bu sistem yalnızca anatomik bir sınıflama olmaktan çıkarılmış; tümörün biyolojik özellikleri (hormon reseptörleri, HER2 durumu, histolojik derece) ve çok genli testler gibi moleküler verilerle desteklenerek prognostik bir yaklaşıma dönüştürülmüştür. Böylece, sistemik tedaviye verilen yanıt ve tekrarlama olasılığı da evrelemede dikkate alınarak daha bireyselleştirilmiş tedavi planlamaları yapılabilmektedir (27, 28).

2.3.2. Lenf nodu değerlendirilmesi

Aksiller lenf nodu durumu, meme kanserinde prognozu belirleyen en kritik faktörlerden biridir. Klinik muayene veya görüntüleme ile şüpheli bulunan lenf nodları, mutlaka ince iğne aspirasyon biyopsisi (FNAB) ya da tru-cut biyopsi ile patolojik olarak değerlendirilmelidir. Eğer klinik olarak aksiller bulgular negatifse ve hastada invaziv karsinom mevcutsa, aksiller değerlendirme için sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) tercih edilmelidir. Nadir görülen bazal benzeri meme kanserleri kötü prognostik bir alt tipe ait olmalarına rağmen, genellikle geniş lenf nodu tutulumu göstermezler. Bu hastalarda, nodal duruma göre değil, tümörün moleküler ve histolojik özelliklerine göre prognoz değerlendirilmesi daha doğru olacaktır (29).

2.4. MALİGN MELANOM VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Malign melanom, esas olarak deride bulunan melanosit hücrelerinden köken alan agresif bir kanser türüdür. Vakaların %90'ından fazlası deri kaynaklı olup, daha nadiren göz veya mukozal yüzeylerden de gelişebilir. En yaygın nedeni ultraviyole (UV) ışınlarına maruziyettir, ancak bu etiolojiden bağımsız nadir tipler de bulunmaktadır (30, 31).

Deri melanomu insidansı 1950'li yıllardan bu yana istikrarlı şekilde artmaktadır. Bu artışın başlıca sebepleri arasında artan güneş ışığına maruz kalma ve solaryum kullanımındaki artış yer almaktadır (32). MM tüm cilt kanserlerinin yalnızca %3'ünü oluşturmasına rağmen, cilt kanserlerine bağlı ölümlerin yaklaşık %65'inden sorumludur (33). Melanom insidansı irksal ve coğrafi olarak farklılık göstermektedir. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere'de en sık görülen beşinci, Avrupa genelinde ise dokuzuncu en sık görülen kanser türüdür (34). Avrupa'da malign melanom insidansı her 100.000 kişide 25 yeni vaka iken, bu oran ABD'de 30, Yeni Zelanda ve Avustralya'da ise 60'a kadar çıkmaktadır. Avrupa kökenli, yüksek gelirli ülkelerde yapılan geniş ölçekli analizler, 1982–2011 yılları arasında invaziv melanom sıklığında 2 ila 4 kat arasında artış olduğunu göstermiştir (35). Bununla birlikte, etkili sistemik tedavi seçeneklerinin yaygınlaşmasıyla, 2013 yılından itibaren beyaz ırka mensup ve yüksek gelirli toplumlarda ileri evre MM'ye bağlı ölüm oranlarında anlamlı bir azalma bildirilmiştir (36). Türkiye verilerine göre ise, Sağlık Bakanlığı'nın 2017 yılı Kanser İstatistikleri raporunda malign melanom insidansı 100.000 kişide 1,2 olarak belirtilmiştir (37). Türkiye'deki veri sayısı sınırlı olsa da, mevcut çalışmalar hastalığın tanı yaş ortalamasının yaklaşık 50 olduğunu göstermektedir (38).

2.4.2. Tanı

İleri evre melanom tedavisinde birçok yeni yöntem geliştirilmiş olsa da en başarılı sonuçlar erken tanıyla elde edilmektedir. Şüpheli lezyonların fark edilmesini kolaylaştırmak için ABCDE algoritması (Asimetri, Sınır düzensizliği, Renk değişimi, Çap >6 mm, Evrim) kullanılır. Tanı koymak amacıyla genellikle 1–3 mm cerrahi sınırla yapılan eksizyonel biyopsi tercih edilir ve bu yöntem Amerikan Dermatoloji Derneği (AAD) ile NCCN tarafından önerilmektedir (39). Alternatif olarak, lezyonun büyük olması veya anatomik olarak zor bir bölgede bulunması durumunda, insizyonel biyopsi (örneğin, punch biyopsi) uygulanabilir. Ancak, bu yöntemlerin tümör invazyon derinliğini yeterince değerlendirememesi riski bulunmaktadır. Bu nedenle, eksizyonel biyopsi mümkün olduğunda tercih edilmelidir (40).

2.4.3. Lenfosintigrafi ve sentinel lenf nodu biyopsisi

Melanom hastalarında bölgesel lenf nodları, metastazların en sık görüldüğü alanlardan biridir ve sıklıkla ilk metastatik yayılımın izlendiği yer olarak tanımlanır (41). Bu nedenle erken evre malign melanom vakalarında lenf nodu tutulumu olup olmaması, hastalığın seyri açısından en önemli prognostik faktörlerden biri olarak kabul edilir (42). Sentinel lenf nodu, primer tümörün bulunduğu alanın lenfatik sistem aracılığıyla boşaldığı ilk lenf nodu olarak tanımlanır. İlk kez 1992 yılında Morton ve arkadaşları tarafından tanımlanan sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB), mavi boya kullanılarak gerçekleştirilen bir yöntemle melanomda ilk nodal metastazı tespit etmeyi hedeflemiştir (43). Bu çalışmanın ardından, SLNB deri melanomlarının evrenmesinde yaygın olarak kabul gören standart bir yöntem haline gelmiştir (42). Günümüzde sentinel lenf nodunun belirlenmesinde ameliyat öncesi lenfosintigrafi ve ameliyat sırasında gamma-prob kullanımı temel yöntemlerdir. Bu işlemlere ek olarak, tercihe bağlı olarak mavi boya da kullanılabilir (44). Lenfosintigrafi sayesinde, tümörün bulunduğu bölgenin lenfatik drenaj yolları detaylı biçimde görselleştirilir. Bu yöntem sadece bilinen anatomik lenf nodu bölgelerini değil, aynı zamanda atipik veya beklenmeyen bölgelerdeki nodal havzaları da ortaya koyar ve her bölge için sentinel lenf nodları tanımlanabilir (45).

Preoperatif lenfosintigrafi sürecinde, radyoaktif işaretleyiciler genellikle tümörün veya daha önce biyopsi yapılan alanın yaklaşık 1 cm çevresine, intradermal yolla enjekte edilir. Takiben, SPECT/BT ya da gama dedektörlü kamera kullanılarak hem dinamik hem de statik görüntüleme işlemleri gerçekleştirilir (46). Elde edilen bu görüntüler sayesinde, sentinel lenf nodu veya nodlarının deri üzerindeki izdüşümleri tespit edilerek işaretlenir (47). Cerrahi müdahale sırasında, sentinel lenf nodunun saptanması için gamma-prob cihazı tercih edilir. Lenfosintigrafi sırasında işaretlenen deri bölgesine yapılan insizyonun ardından, gamma-prob yavaşça gezdirilerek en yüksek radyoaktiviteye sahip nod saptanır ve çıkarılır (48).

Sentinel lenf nodu biyopsisi sonrası, radyoaktif madde ile işaretlenmiş lenf nodları çıkarıldıktan sonra geriye kalan bölgede rezidü aktivite ölçümü yapılması önemlidir. Bu ölçüm, çıkarılan nodların dışında kalan lenf nodlarında hala anlamlı radyoaktivite olup olmadığını değerlendirmeyi sağlar. Literatürde ortak bir görüş bulunmamakla birlikte, en yüksek radyoaktiviteye sahip sentinel lenf nodunun aktivitesinin %10 ve üzerini gösteren diğer nodların da çıkarılması gerektiğini belirten çalışmalar mevcuttur (49). Preoperatif lenfosintigrafiyle yapılan işaretleme sonrası, ameliyat öncesi veya sırasında intradermal

olarak uygulanan mavi boya ile yapılan kombine uygulama, sentinel lenf nodunu saptamada %96'ya kadar başarı sağlamaktadır (50). Ancak bu tekniklerin bazı dezavantajları vardır: mavi boya alerjik reaksiyonlara yol açabilir, çevre dokularda kalıcı boyamaya neden olabilir ve spesifikliği sınırlı kalabilir (51). Bu sınırlamaları aşmak için, son yıllarda alternatif bir yöntem olarak indosiyanın yeşili (ICG) kullanılmaya başlanmıştır. ICG, 2009 yılından itibaren malign deri tümörlerinde kullanılmaktadır (52). ICG, suda çözünebilen ve yakın kızılötesi floresans (NIRFI) yöntemi ile tespit edilebilen bir boyadır. Yaklaşık 805–810 nm aralığında bir emilim spektrumuna sahiptir. İntradermal uygulama sonrası lenfatik sistem yoluyla hızla yayılır ve insan serum albüminiyle yüksek oranda bağlanır (53). NIRFI teknolojisi canlı dokulara daha derin nüfuz edebildiği için, ICG'nin enjekte edildiği bölgeden sentinel lenf noduna olan yolculuğu gerçek zamanlı olarak görüntülenebilir. Bu yönüyle, geleneksel haritalama yöntemlerine göre daha üstün bir anatomik rehberlik sağlayabilir (54). Özellikle baş-boyun ve gövde bölgelerindeki melanomlarda, lenfatik drenajın karmaşıklığı nedeniyle ICG'nin yüksek görselleştirme kapasitesi büyük avantaj sağlayabilir. Ayrıca, bu yöntemle yapılan floresan yardımcı selektif lenfatik diseksiyon, cerrahi alanlardaki morbiditeyi azaltarak hasta memnuniyetini artırabilir (55).

SLNB bazı durumlarda önerilmez. Örneğin, sistemik veya bölgesel yayılımı önceden saptanmış olan hastalarda, genel sağlık durumu cerrahiye elverişsiz olan bireylerde ya da ilgili anatomik bölgeye daha önce büyük cerrahi girişim uygulanmışsa SLNB yapılması önerilmemektedir (48). Aynı şekilde, satellit veya in-transit metastazı bulunan hastalarda da SLNB'nin tedavi kararlarını değiştirmede için uygulanması uygun görülmemektedir (56). Genel olarak SLNB'nin komplikasyon oranı %5–10 arasında değişmekte olup, bu oran tam aksiller diseksiyona göre oldukça düşüktür (57, 58). Ancak SLNB yapılan hastaların yaklaşık %88'inde sentinel nod negatif saptanmasına rağmen, %11'inde komplikasyon bildirilmiştir (59). Gözlenen komplikasyonlar arasında en sık olanlar lenfödem, seroma, hematoma, yara ayrışması ve enfeksiyon olup; daha nadir olarak sinir hasarı, tromboflebit, derin ven trombozu, kanama ve mavi boya kaynaklı anafilaksi yer almaktadır. Ayrıca, operasyon sırasında lenfatik yolakların zedelenmesi sonucu lenfatik sıvı birikimi oluşabilir ve bu durum ilgili bölgede ağrı, rahatsızlık ve ciltte kalınlaşmaya neden olabilir (44). Sentinel lenf nodu biyopsisinin sağkalım üzerine olan etkisi halen tartışmalıdır. MSLT-1 çalışması, 1.2–3.5 mm arası kalınlıktaki ve daha kalın melanomlarda SLNB'nin hastaliksız sağkalımı artırabileceğini, ancak genel melanom spesifik sağkalıma anlamlı katkı sunmadığını bildirmiştir (60). Takip eden MSLT-2 çalışmasında ise, SLNB pozitifliği saptanan hastalarda tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonunun, sadece yakından takip edilen

gruba göre sağkalımı artırmadığı ancak bölgesel kontrolü hafifçe iyileştirdiği, buna karşılık cerrahiye bağlı morbidite riskinin göz önünde bulundurulması gerektiği vurgulanmıştır. Benzer şekilde, DeCOG-SLT çalışmasında da SLNB pozitifliği olan ve mikrometastaz boyutu ≤ 1 mm olan hastalarda tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonunun sağkalım üzerine etkili olmadığı ve yapılmasının gerekli olmadığı öne sürülmüştür (61).

2.5. MEME KARSİNOMU VE SENTİNEL LENF NODU BİYOPSİSİ

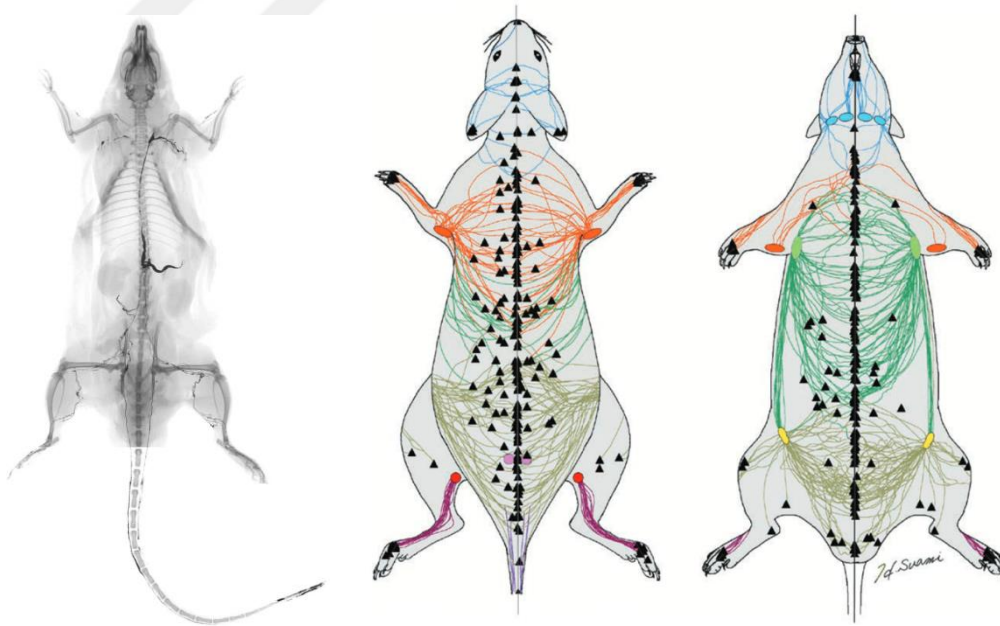
Sentinel lenf nodları, primer tümörün lenfatik sistem üzerinden yayılım gösterdiği ilk istasyon olarak kabul edilir. Bu özelliği sayesinde, söz konusu nodlardan yapılan biyopsiler, özellikle aksiller lenf nodu tutulumu hakkında değerli prognostik ve terapötik bilgiler sunar. SLNB, klinik ve radyolojik olarak aksiller metastaz saptanmayan meme kanseri hastalarında, gereksiz aksiller lenf nodu diseksiyonunun (ALND) neden olabileceği morbiditeyi azaltmak amacıyla yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (62, 63). Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) sırasında lenfatik akışın izlenmesi için mavi boya, radyoaktif işaretleyici veya her ikisinin kombinasyonu kullanılır. Ajanlar; subareolar, periareolar, intradermal veya intraparakimal yollarla uygulanabilir. En sık kullanılan yöntemlerden biri subareolar enjeksiyondur. Bu teknikte mavi boya enjekte edildikten sonra aksiller bölgede küçük bir insizyon yapılarak sentinel lenf nodu belirlenir ve çıkarılır (64). Tanımlanan sentinel lenf nodları arasından genellikle 3 ila 4 nodun eksize edilmesi yeterli kabul edilmektedir. Dört veya daha fazla lenf nodunun çıkarılmasının, tanı ya da tedavi açısından ek bir avantaj sağlamadığı gösterilmiştir (65, 66). Sentinel lenf nodu biyopsisi, yüksek doğruluk oranına sahip bir yöntem olup, yanlış negatiflik oranı %5'in altındadır. Bu oran, deneyimli cerrahlar tarafından uygulandığında daha da azalabilir. SLNB, hem lokal nüks riskinin doğru tahmini hem de sistemik tedaviye yön verme açısından büyük önem taşır (67).

2.6. RATLARDA LENF NODU HARİTALANMASI

Sıçan vücudunun herhangi bir bölgesindeki yüzeysel lenfatik damarları tanımlamak amacıyla indosiyanın yeşili (ICG) lenfografi yöntemi kullanılmıştır. ICG enjeksiyonundan birkaç dakika sonra, enjeksiyon noktasına yakın lenfatik damarlar görünür hale gelmiştir. Boya lenf damarları tarafından tutulduktan sonra, deriye parmakla masaj yapılarak ve cilt işaretleyici kalemin ucu ile damar sıkıştırılarak boyanın damar içinde ilerlemesi kolaylaştırılmıştır. Sıçanlar gevşek derili hayvanlar olduğu için, dorsal (sırt) ve ventral (karın) orta hatlarının net şekilde belirlenmesi güçtür. Bu orta hatlar, iki taraf arasında bir

lenfatik sınır (watershed) işlevi görmekte olup, bazı durumlarda lenfatik damarlar yalnızca tek bir tarafta izlenebilmiştir. Bununla birlikte, karşı tarafa yapılan ek ICG enjeksiyonları sayesinde 27 sıçanın 12'sinde (%44,4) başlangıçta boş kalan bölgelerde ek lenfatik damarlar tanımlanabilmiştir. Orta hatta yapılan enjeksiyonlarda damarlar her iki tarafta simetrik olarak görünmüş; fakat dorsal veya ventral bölgelerde orta hattı çaprazlayan lenf damarlarına rastlanmamıştır. Bu bulgular, orta hattın lenfosomlar arasında gerçek bir sınır çizgisi olduğunu doğrulamaktadır (68, 69).

ICG floresan lenfografi, her lenfatik damar için parlak bir işaret oluşturarak bir sentinel lenf nodunu belirlemiştir. Daha önce büyük hayvanlarda yapılan çalışmalardan farklı olarak, sıçanlarda lenf nodları cilt yüzeyine oldukça yakın, genellikle yüzeyden 1 cm'den daha az derinlikte yer almaktadır (68, 69). ICG yardımıyla yapılan görüntüleme sayesinde deri lenfatik damarları izlenebilmiş ve altı ana sentinel lenf nodu grubu tanımlanmıştır: süperfisiyel servikal, brakiyal, aksiller, inguinal, gluteal ve popliteal. Bu nodlar farklı vücut bölgelerinden gelen lenfatik drenajı toplar ve lenfosom adı verilen altı bölgeyle eşleştirilmiştir. Görüntüleme verileri, bu lenfatik drenaj paternlerinin tüm örneklerde tutarlı olduğunu ortaya koymuştur (68-71).



Şekil 2.5. A: Ratların Lenfatik Sistemine Ait Anteroposterior Bakışla Çekilmiş Bir Röntgen Görüntüsü (72) B: Lenf Akımına Göre Renk Kodlaması Yapılmış Yüzeysel Lenf Damarlarının Üst Üste Bindirilmiş Diyagramları. Yüzeysel servikal (mavi), brakiyal (turuncu), aksiller (yeşil), inguinal (sarı), popliteal (kırmızı) ve gluteal (mor). Üçgenler, indosiyanın yeşili enjeksiyon noktalarını göstermektedir.

3.MATERYAL ve METOT

Çalışmanın konusu; ‘Eksizyon ve Flep ile Rekonstrüksiyonun Sentinel Lenf Nodu Üzerindeki Etkileri: Sıçan Modelinde Deneysel Çalışma’ olarak belirlenmiştir.

Etik Kurul;

Çalışmaya İstanbul Medeniyet Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (İMÜ-HADYEK) 27.02.2025 tarih ve 2025/2-3 sayılı etik kurul onayı (EK-1) alındıktan sonra başlanmıştır.

Çalışmanın Türü;

Çalışma prospektif kesitsel tanımlayıcı bir çalışmadır.

Çalışmanın Evreni

Çalışmada 21 adet 6-8 haftalık sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar 3 gruba ayrılacak olup her grupta 7 sıçan bulunmaktadır. Gruplardaki hayvan sayısı belirlenirken, aynı konuda literatürde daha önce yapılmış çalışmalar ve Festing ve Altman’ın (73) ve Charan ve Kantharia’nın (74) hayvan deneylerinde çalışma tasarımı ve istatistik analizi kaynak kılavuzu kullanılmıştır.

Örneklem genişliği aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır:

$$\text{Grup başına hayvan sayısı} \leq (20 / \text{Grup sayısı}) + 1$$

Çalışmamız 3 deney grubundan oluşmaktadır. Buna göre:

$$\text{Grup başına hayvan sayısı} \leq (20 / 3) + 1$$

$$\text{Grup başına hayvan sayısı} \leq 7,6$$

Bu hesaplama göre her bir deney grubunda 7 sıçan olması gerektiği bulunmuş ve literatürdeki daha önce yapılmış benzer çalışmalarla karşılaştırılmıştır.

Benzer çalışmalar:

1. Güler ve ark. (75) çalışmasında, 3 deney grubunda grup başına 7 sıçan kullanılarak metilen mavisinin cilt flepleri üzerindeki etkisi incelenmiştir.
2. Chernov ve ark. (75) çalışmasında, grup başına 6 sıçan kullanılarak farklı radyofarmasötiklerin sentinel lenf nodu tespitindeki etkinliği karşılaştırılmıştır.

Bu doğrultuda, çalışma gruplarımızdaki 7 sıçan sayısı hem istatistiksel hesaplamalarla hem de literatürdeki benzer deneysel modellerle tutarlıdır.

Araştırma Modeli

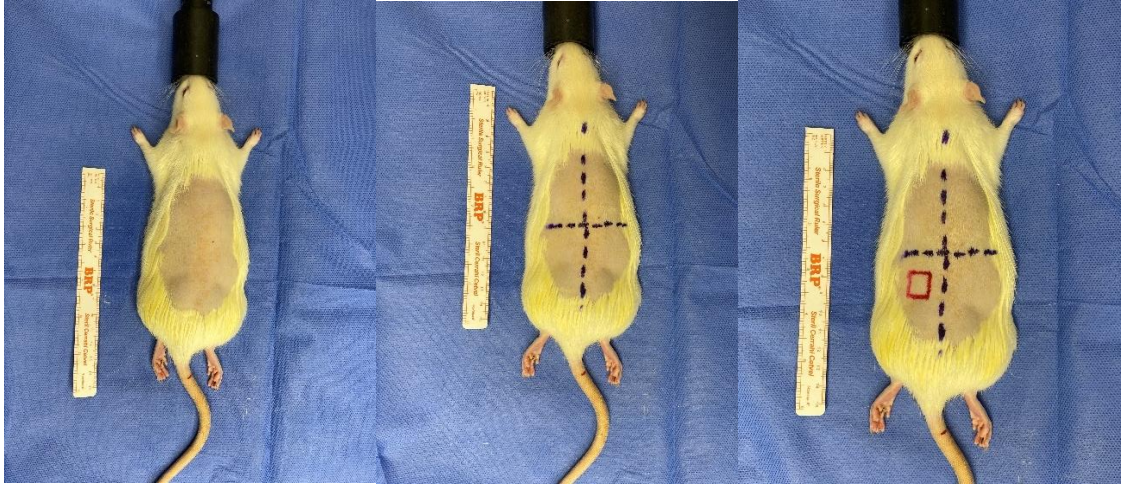
Deney her biri 7 adet sıçandan oluşan 3 grupta yürütülecektir. Bunlar:

1. Kontrol Grubu: Bu gruptaki hayvanlara sadece sol alt kadrandan eksizyon işlemi uygulanmış olup sekonder iyileşmeye bırakılmıştır.
2. İnguinal Flep Grubu: Bu gruptaki hayvanlara sol alt kadrandan yapılacak eksizyon işlemi ile birlikte sağ alt kadrandan transpozisyon flebi ile rekonstrüksiyon uygulanmıştır.
3. Aksiller Flep Grubu: Bu gruptaki hayvanlara sol alt kadrandan yapılan eksizyon işlemi ile birlikte sol üst kadrandan transpozisyon flebi ile rekonstrüksiyon uygulanmıştır.

Cerrahi İşlem:

Her grupta bulunan sıçanlarda dorsal bölge dikey hat (boyun ve kuyruk bölgesi arasında vertebral kolon referans alınarak belirlenir) ve bu hattın orta noktasından geçecek bir yatay hat çizilerek 4 parçaya bölünmüş ve sonrasında sol alt kadranda 1x1 cm boyutlarında kare şeklinde bir alan belirlenerek sentinel lenf nodu görüntülemesinin yapılmasından sonra eksizyon yapılmıştır. 2.ve 3. grupta diğer kadrarlardan (sağ alt ve sol üst) transpozisyon flepleri kullanılarak defekt rekonstruksiyonu yapılmıştır. Cerrahi işlem öncesinde sıçanlar, intraperitoneal yolla uygulanacak ketamin (80 mg/kg) ve ksilazin (8 mg/kg) kombinasyonu ile anesteziye alınmıştır.

1. Hazırlık: Cerrahi işlem öncesinde sıçanların sırt bölgesi jilet yardımıyla traş edilip povidon iyodin ile sterilizasyon sağlanmıştır. Sırt bölgesi 4 kadrana ayrılmış ve kadrallar çizilerek eksizyon yapılacak olan alan her hayvanda aynı lokalizasyonda ve büyüklükte (1x1 cm) olacak şekilde işaretleme yapılmıştır.

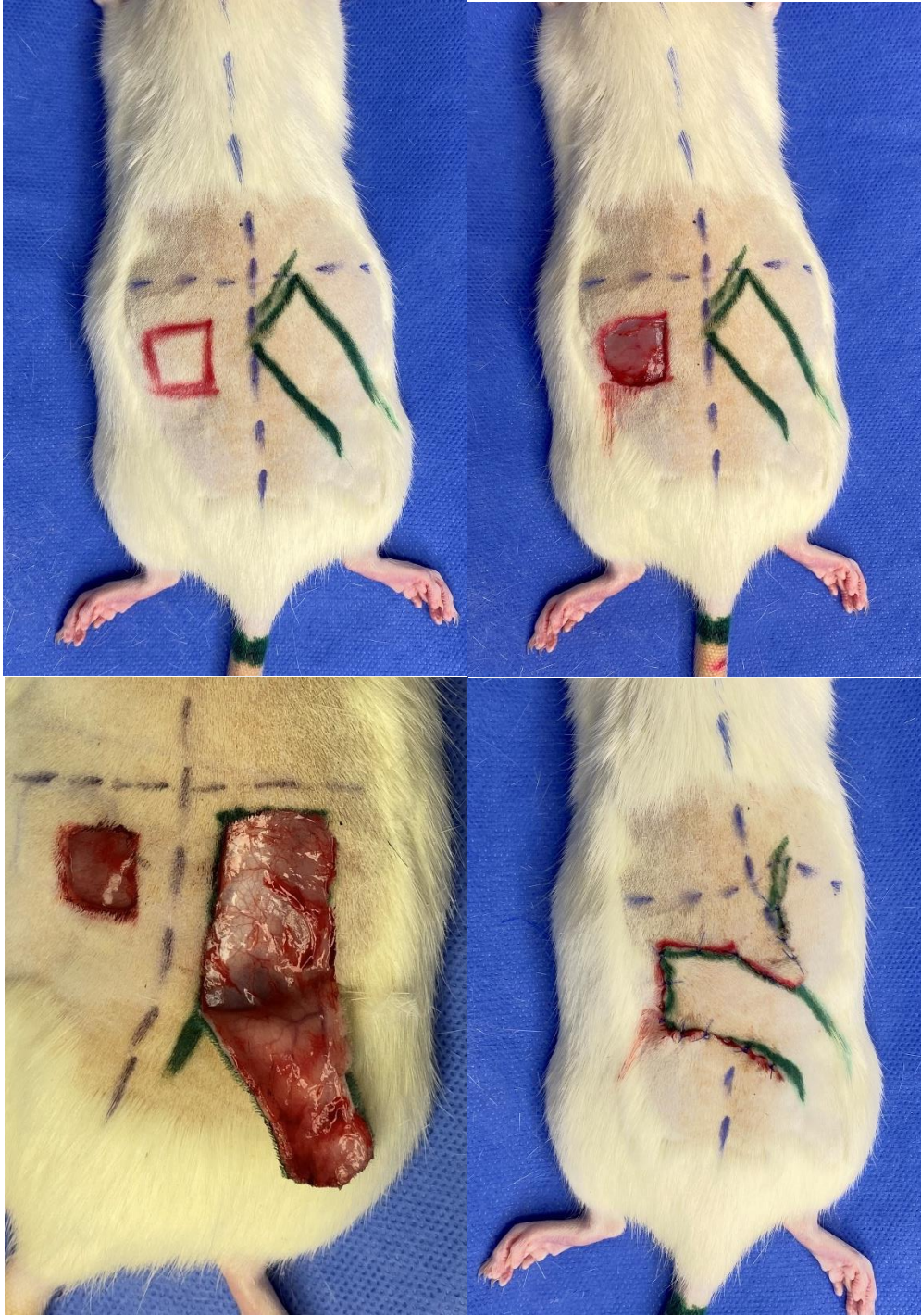


Şekil 3.1. Hazırlık Evreleri A:Tıraş ve sterilizasyon B: Orta hat kılavuz çizgilerinin belirlenmesi C:1x1cm boyutunda eksizyon alanının belirlenmesi

2. Cerrahi eksizyon: Kenarları sırtı 4 kadrana ayıran yatay ve dikey çizgilerden 1 er cm uzaklıkta olan ve kenar uzunlukları 1 cm olan bir kare şeklinde alan belirlenmiştir. Görüntülemelerin tamamlanmasının ardından her üç grupta da cildin tüm katmanlarını içerecek şekilde suprafasyal plandan yaklaşık 2 mm kalınlığında eksizyon yapılmıştır.

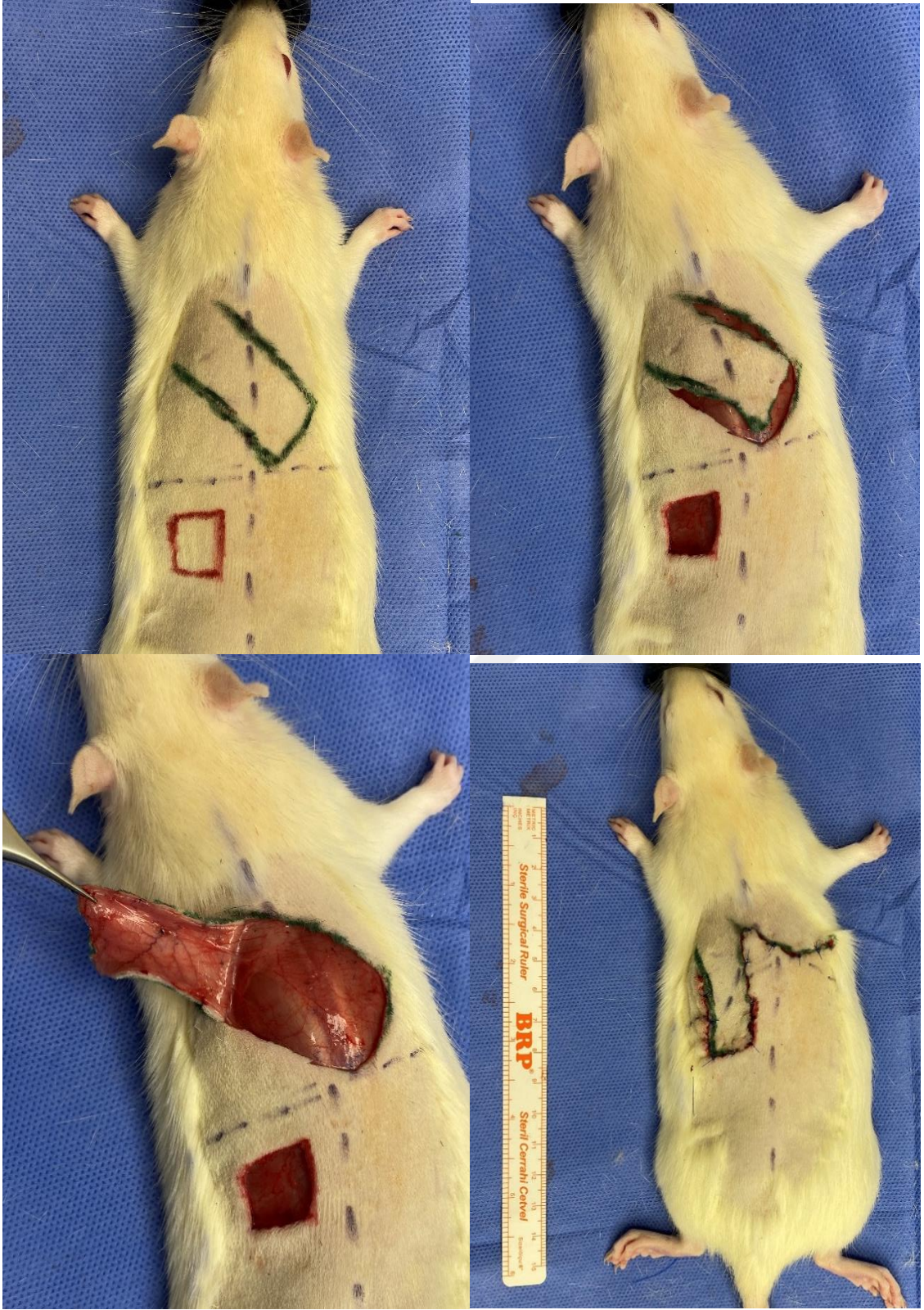
4. Flep Tasarımı ve Cerrahi teknik:

- 1. grupta sol alt kadrandan belirlenen alanda eksizyon yapıldıktan sonra denekler sekonder iyileşmeye bırakılmıştır.
- 2. grupta sağ alt kadrandan, tabanı sağ inguinal bölgede olacak şekilde vertikal aksı 4 cm, horizontal aksı 1,5 cm boyutlarında dikdörtgen şekilli flep tasarlandıktan sonra flebin tabanı sağlam tutularak 3 kenarından insizyonlar yapılmış ve flep suprafasyal plandan eleve edilmiştir. Yaklaşık 30-50 derecelik bir rotasyon uygulanarak transpoze edilip ve sol alt kadrandaki eksizyon defekti olarılmıştır. Flep donör sahası ise primer suture edilmiştir.



Şekil 3.2. Grup 2 cerrahi işlemler A:Eksizyon alanı ve kontralateral ingunal bazlı deri flebinin tasarımı B: Eksizyonun tamamlanması C: Flebin Elevasyonu D: Flebin defekte adapte edilmesi ve sutureasyonu

- 3. grupta ise benzer bir tasarıma sahip transpozisyon flebi sol üst kadrandan, tabanı sol aksiller bölgede olacak şekilde belirlenmiş ve benzer cerrahi yöntem ile rekonstrüksiyon gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.3. Grup 3 Cerrahi İşlemler A:Eksizyon alanı ve ipsilateral aksiller bazlı deri flebinin tasarımı B: Eksizyonun ve flep insizyonlarının tamamlanması C: Flebin Elevasyonu D: Flebin defekte adapte edilmesi ve sutureasyonu

5. **Flep Yerleştirme ve Sabitleme:** Her iki transpozisyon flebi defekte adapte edildikten sonra yeni yerlerine 4-0 polipropilen suture ile sabitlenmiştir. Yine flep donör sahaları 4-0 polipropilen suture ile primer kapatılmıştır.

5. Postoperatif İzlem: Cerrahi işlem sonrası sıçanlar izole kafeslerde tutulmuş ve ağrı kontrolü için subkutan yolla meloksikam (1 mg/kg) uygulanmıştır. Operasyon sonrası hayvanlar, flep sağkalımının değerlendirilmesi için düzenli olarak izlenmiştir.

Bu cerrahi prosedür, Kelly et al. (2010), Görgülü et al. (2014), McFarlane et al. (1965), Vourtsis et al. (2012) ve Papalois et al. (2013) gibi literatürde tanımlanan sıçanlarda dorsal ve transpozisyon flep modellerine dayalı olarak oluşturulmuş ve literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olarak planlanmıştır.

Görüntüleme Metodu

Sentinel lenf nodunun belirlenmesi amacıyla yapılacak görüntüleme işlemleri, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı bünyesinde gerçekleştirilmiştir.

Deneyin ilk günü ve 21. gününde olmak üzere tüm gruptaki hayvanlara İndosiyenin Yeşili (ICG) ve Teknesyum-99m (^{99m}Tc) nanokolloidal albumin enjeksiyonları uygulanarak SPY cihazı (indosiyenin anjiyografi) ve gama kamera kullanılarak sentinel lenf nodu bölgesi tespit edilmesi planlanmıştır. Ancak Teknesyum-99m (^{99m}Tc) nanokolloidal albumin enjeksiyonları sonrası gamma kamera ile lenf nodu tespit edilememesi üzerine destekleyici görüntüleme yöntemi olarak postoperatif metilen mavisi enjeksiyonu ile görsel olarak lenf nodu tayini yapılması kararlaştırılmıştır.

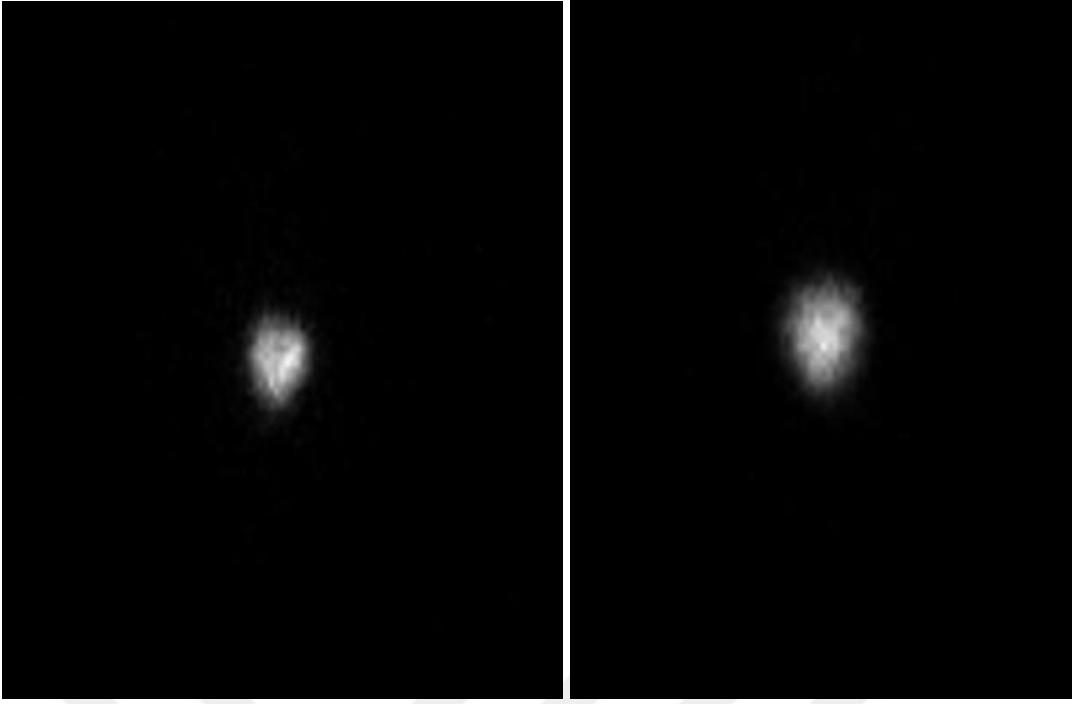
Teknesyum-99m (^{99m}Tc) Nanokolloidal Albumin:

- Doz: 0.1 mCi (3.7 MBq) 99mTc içeren nanokolloidal albumin
- Enjeksiyon yöntemi: İntradermal enjeksiyon
- Enjeksiyon noktaları: Sol alt kadranda işaretlenen alanın dört kenarına (saat 3, 6, 9 ve 12 yönleri)
- Görüntüleme zamanları: 5. ve 30. dakikalarda çift başlı gama kamera ile statik görüntüleme yapılacaktır. 256x256 matrikste yüksek rezolüsyonlu düşük enerjili çift başlı gama kamera (Çift Dedektörlü Gama Kamera, MEDISO, Macaristan) kullanılarak enjeksiyondan sonra 5. Ve 30. Dakikalarda planar görüntüler alınacaktır.

- Planar görüntülemeler ile lenfatik yollar ve sentinel lenf nodu belirlenmiş olacaktır.



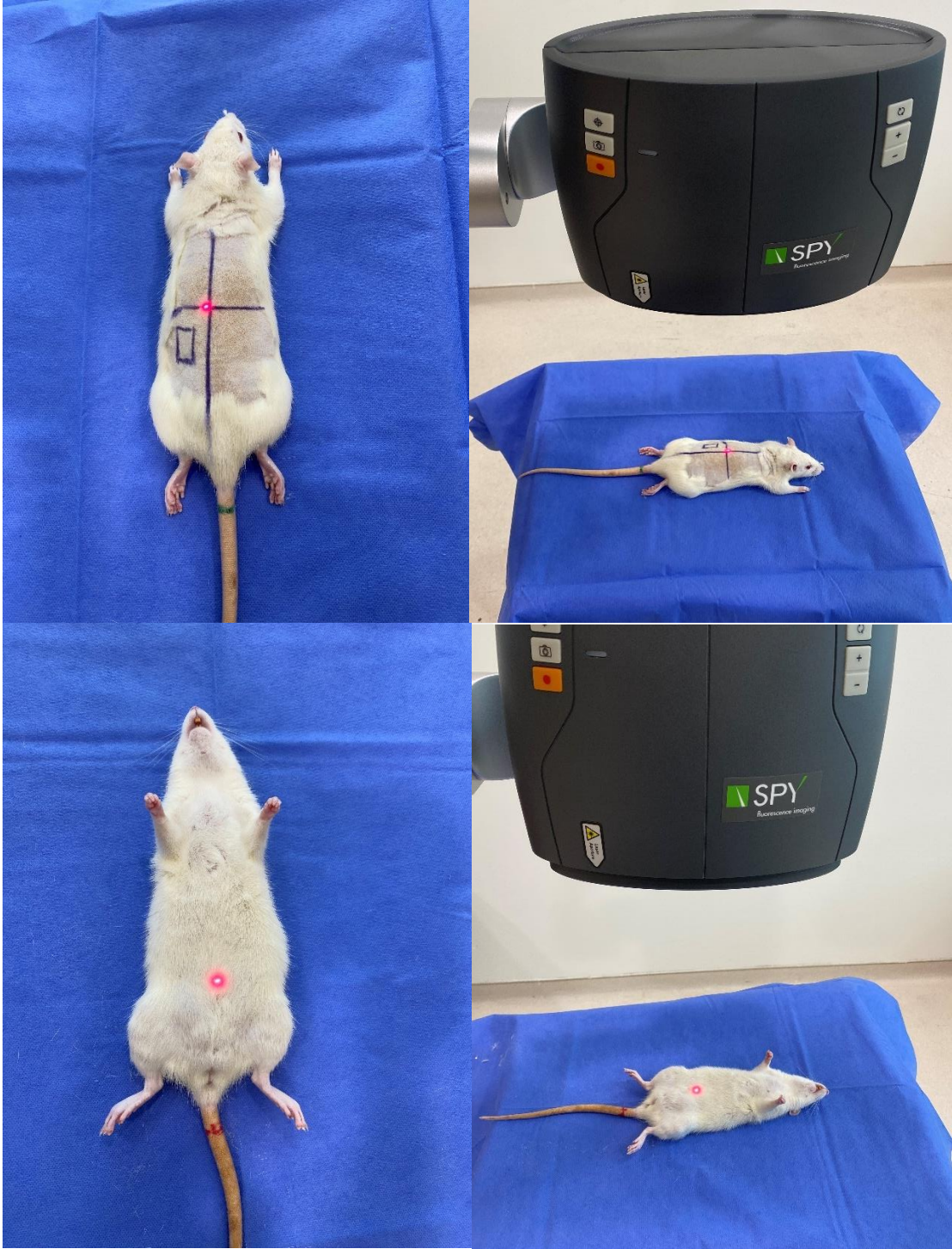
Şekil 3.4. Gamma Kamera Görüntülerinin Alınması A:Teknesyum enjeksiyon alanının belirlenmesi B: Deneklerin cihaza yerleştirilmesi C: Gamma kamera ile statik görüntülerin alınması



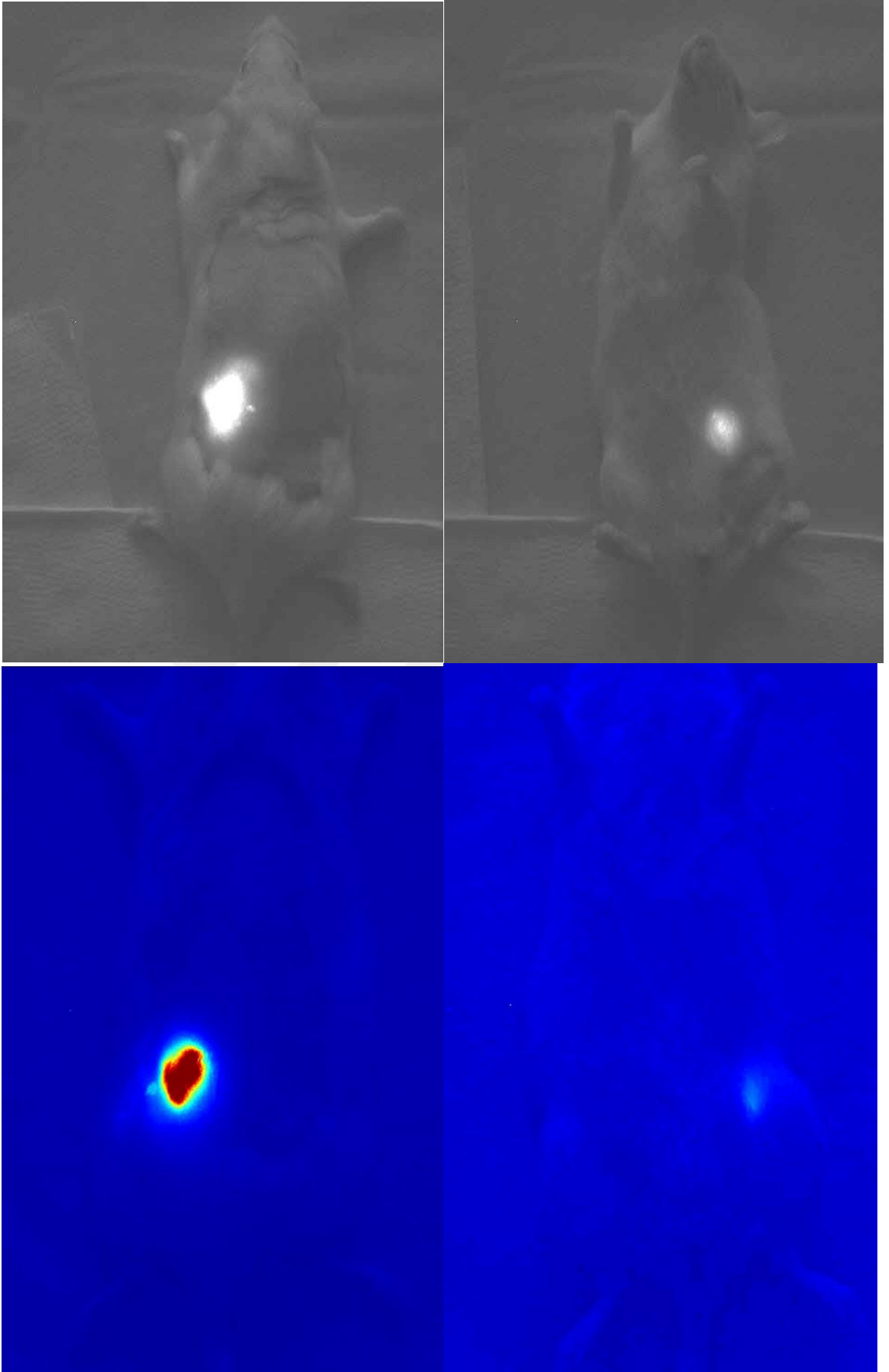
Şekil 3.5. Cerrahi Öncesi Gama Kamera Görüntüleri A: Teknesyum enjeksiyonu sonrası 30. dakika B: Teknesyum enjeksiyonu sonrası 60. dakika

İndosiyanın Yeşili (ICG):

- Doz: 0.05 ml %0.5 İndosiyanın Yeşili (ICG)
- Enjeksiyon yöntemi: İntradermal enjeksiyon
- Enjeksiyon noktaları: Teknesyum-99m enjeksiyon noktaları ile aynı alanlara uygulanacaktır.
- Görüntüleme zamanları: 15. Dakikada yapılacaktır
- Görüntüleme yöntemi: SPY Elite Fluorescence Imaging System (Stryker Corp/Novadaq Technologies, Kalamazoo, MI, USA) kullanılarak yakın kızılötesi (NIR) görüntüleme ile SLN tespiti yapılacaktır.



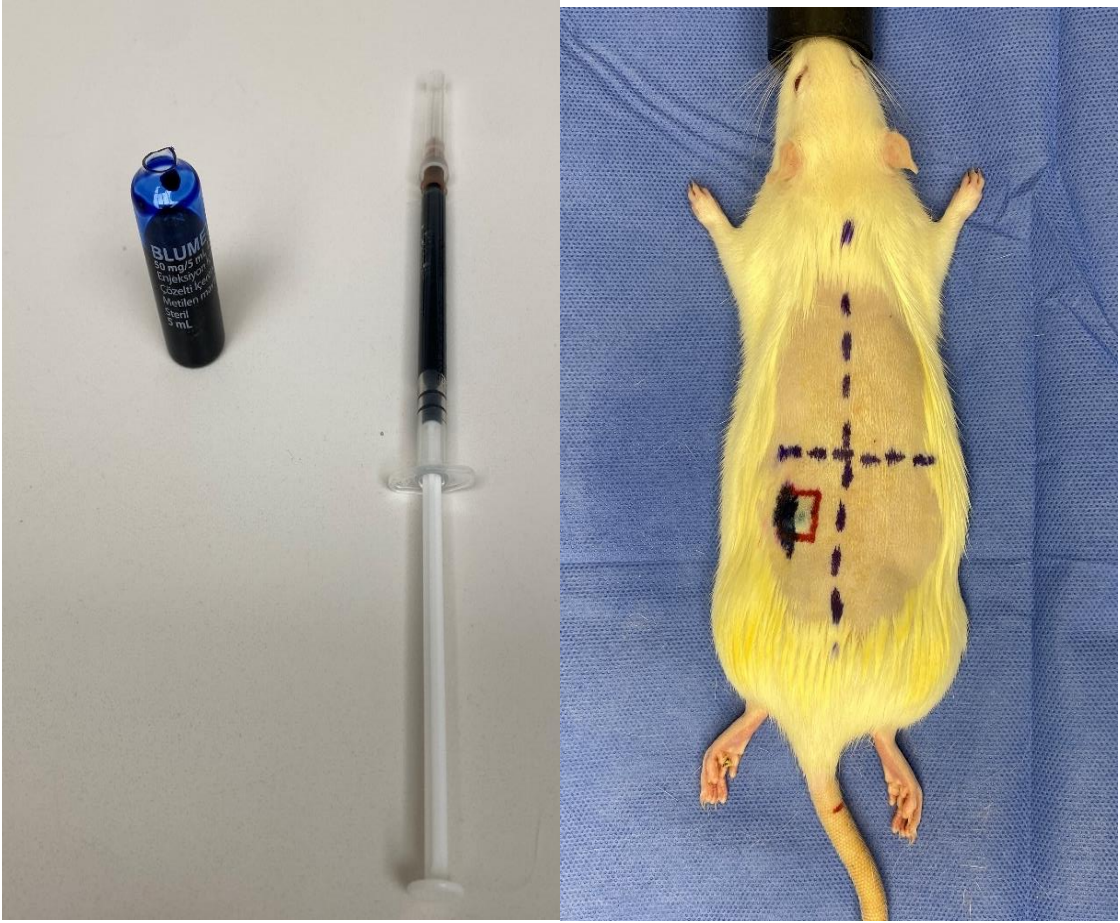
Şekil 3.6. SPY Görüntülerinin Alınması A: ICG enjeksiyon alanının belirlenmesi B:Dorsal görüntülerin alınması C: Sentinel lenf nodu tayini amacıyla ventral pozisyon D: Ventral görüntülerin alınması



Şekil 3.7. Cerrahi öncesi SPY Görüntüleri (Enjeksiyon sonrası 15.dk) A: Dorsal ICG enjeksiyon bölgesi B: Ventral Sol inguinal Lenf Nodu C: Dorsal ICG enjeksiyon bölgesi (Renkli) D: Ventral Sol inguinal Lenf Nodu

Metilen Mavisi:

- Doz: %1 metilen mavisi çözeltisi 0.1ml
- Enjeksiyon yöntemi: İntradermal enjeksiyon
- Enjeksiyon noktaları: Teknesyum-99m enjeksiyon noktaları ile aynı alanlara uygulanacaktır.
- Görüntüleme yöntemi: Enjeksiyondan 10 dk sonra cerrahi olarak 4 kadrandan yapılan insizyonlar ile boyalı lenf nodu tespit edilecektir.
-



Şekil 3.8. Metilen mavisi ile işaretleme işlemi A:Metilen mavisinin hazırlanması, B: Eksizyon alanına metilen mavisi enjeksiyonu

Bu görüntülemeler 21. gün tekrar edilecek ve aynı anatomik bölgeden (lineer ve horizontal orta hat çizgilerinden 1'er cm uzaklıkta kenarları olan 1x1 cm kare şeklinde işaretleme yapılarak) enjeksiyon ve görüntüleme prosedürleri uygulanacaktır. Sentinel lenf nodu ve lenfatik yollardaki değişimler kaydedilecektir.

Her grup ve hayvan için sentinel lenf nodu yerleşim bölgesi (sol inguinal, sağ inguinal, sol aksiller, sağ aksiller) tablo şeklinde tüm ölçümlerde kaydedilecek ve istatistiksel analizde kullanılacaktır.

Bu görüntüleme yöntemleri, Sirvan ve ark. (76), Kwon ve ark. (77), Suami ve ark. (72), Tsopelas & Sutton (78), ve Dos Santos ve ark. (79) gibi literatürde tanımlanan sentinel lenf nodu görüntüleme protokollerine dayalı olarak oluşturulmuş ve ilgili protokollerle uyumlu olarak planlanmıştır.

Bulguların Takibi ve Değerlendirmeye alınan veriler

Tüm gruplarda bulunan hayvanların her iki görüntüleme metodu ile elde edilen sentinel lenf nodu anatomik lokalizasyon bilgileri tablo halinde her denek için cerrahi öncesi ve sonrası ölçümler olarak aşağıda belirtilen tablo örneğindeki benzer formatta işaretlenecek ve istatistiksel analiz bu sonuçlar üzerinden yapılacaktır.

Tablo 3.1. İndosiyanın Yeşili ile Boyama Sonrası SPY Görüntüleme Sonuçları

	Denek	SLNB Lokalizasyonu (İlk Ölçüm)				SLNB Lokalizasyonu (İkinci Ölçüm)			
		Sol İnguinal	Sağ İnguinal	Sol Aksiller	Sağ Aksiller	Sol İnguinal	Sağ İnguinal	Sol Aksiller	Sağ Aksiller
GR UP -1	1								
	2								
	3								
	4								
	5								
	6								
	7								

İstatistik Analiz;

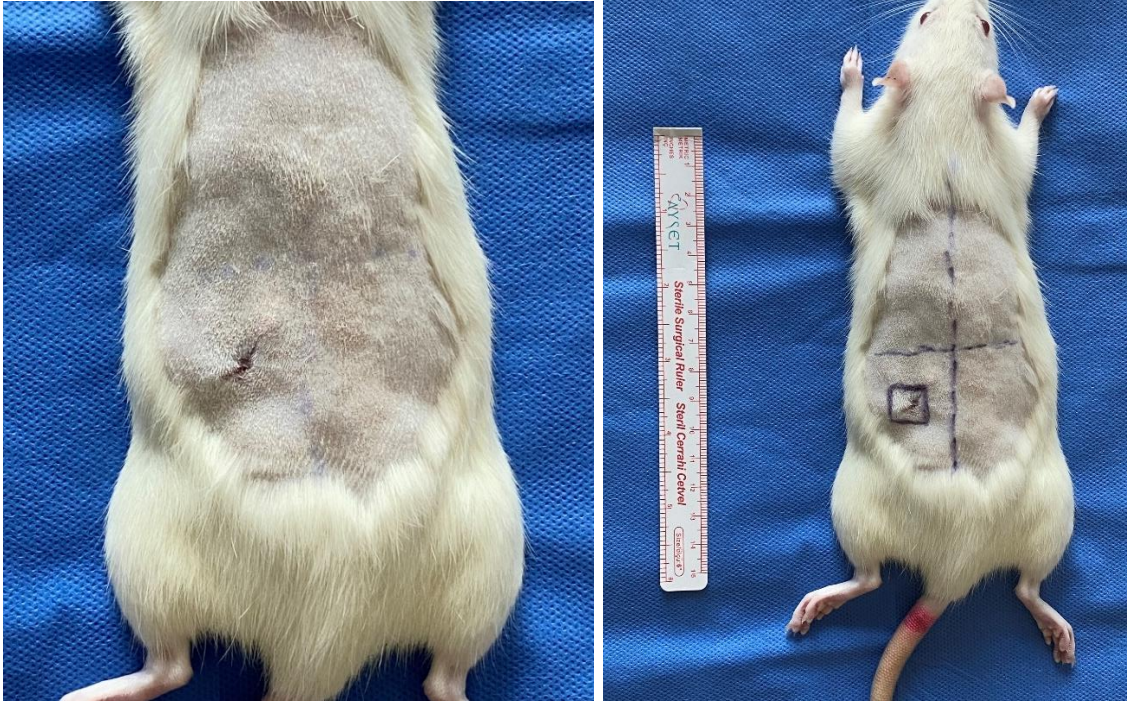
İstatistiksel analizler SPSS for mac versiyon 26 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (*histogram ve olasılık grafikleri*) ve analitik yöntemlerle (*Kolmogorov- Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri*) incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler sayı (n) ve yüzde (%) kullanılarak verilmiştir. Nominal veriler çapraz tablolar kullanılarak verilmiştir, gruplar arasında fark bulunup bulunmadığı yerine göre *Ki-Kare ve Binominal test* kullanılarak karşılaştırılmıştır. İstatistiksel anlamlılık p<0,05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

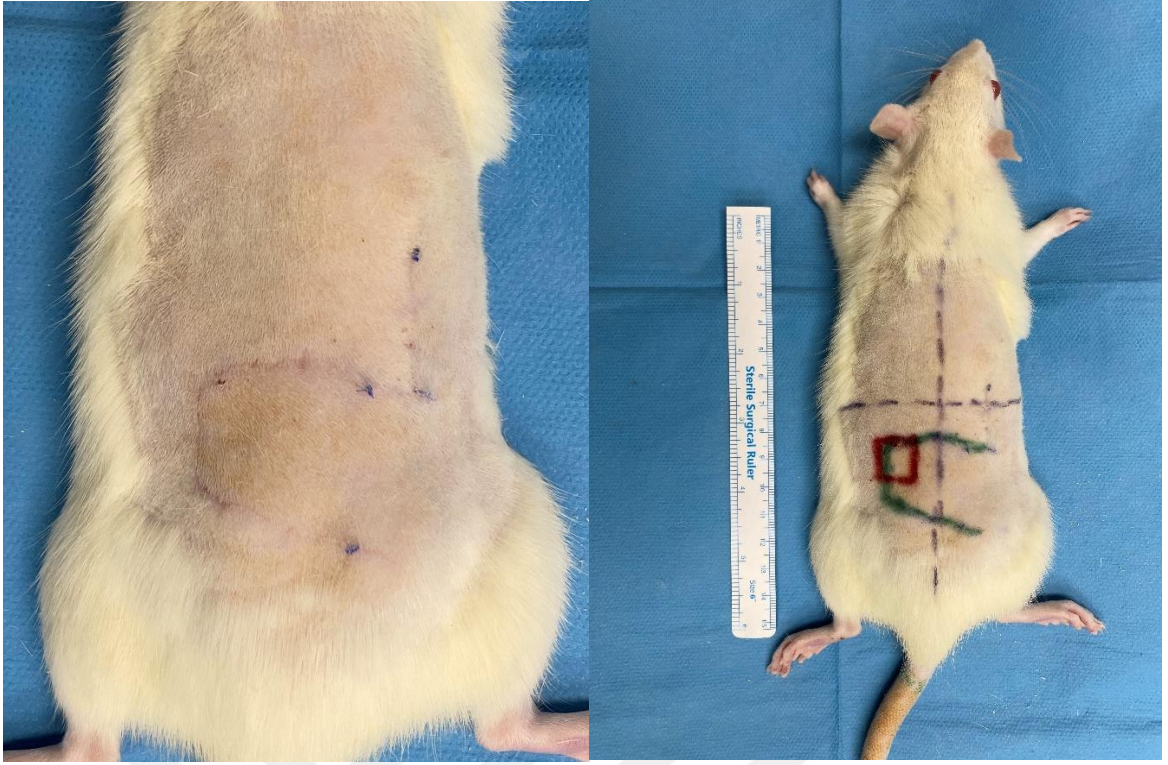
Çalışmada toplamda 21 rat kullanılmıştır. Tablo 4.1’de çalışmaya dahil edilen toplam 21 ratın gruplandırılması gösterilmektedir. Çalışma, her birinde 7 rat bulunan üç gruba ayrılmıştır ve her grup %33,3’lük eşit oranla temsil edilmiştir. Grup 1, sekonder iyileşme modeliyle oluşturulan kontrol grubudur. Grup 2, kontralateral inguinal bölgede baz alınarak hazırlanan inguinal flep grubudur. Grup 3 ise ipsilateral aksiller bölge baz alınarak hazırlanan aksiller flep grubunu temsil etmektedir.

Tablo 4.1. Grupların Özellikleri

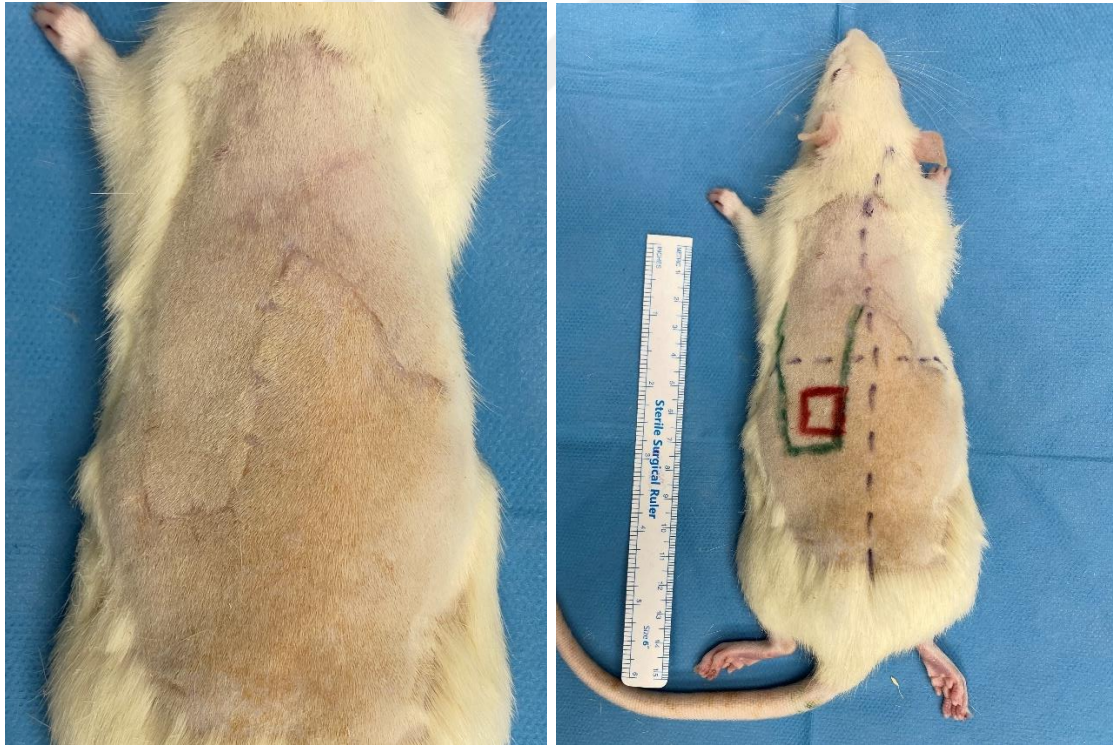
Gruplar	Flep	n	%
Grup 1 Kontrol	Sekonder İyileşme	7	33,3
Grup 2 İnguinal	Kontralateral İnguinal Bazlı Flep	7	33,3
Grup 3 Aksiller	İpsilateral Aksiller Bazlı Flep	7	33,3



Şekil 4.1. 21. Gün Grup 1 A: Sekonder iyileşme bölgesi B: Aynı anatomik bölgenin belirlenmesi



Şekil 4.2. 21. Gün Grup 2 A:Kontralateral inguinal bazlı flep B:Flep sınırları ve enjeksiyon yapılacak alan



Şekil 4.3. 21. Gün Grup 3 A:İpsilateral Aksiller bazlı flep B:Flep sınırları ve enjeksiyon yapılacak alan

Tablo 4.2’de, çalışmaya katılan 21 ratın postoperatif 21. günde SPY yöntemi ile belirlenen SLN lokalizasyonları ve bu bölgelerdeki değişimler değerlendirilmiştir. Her üç grupta da preoperatif olarak tüm deneklerde SLN sol inguinal bölgede belirlenmiştir.

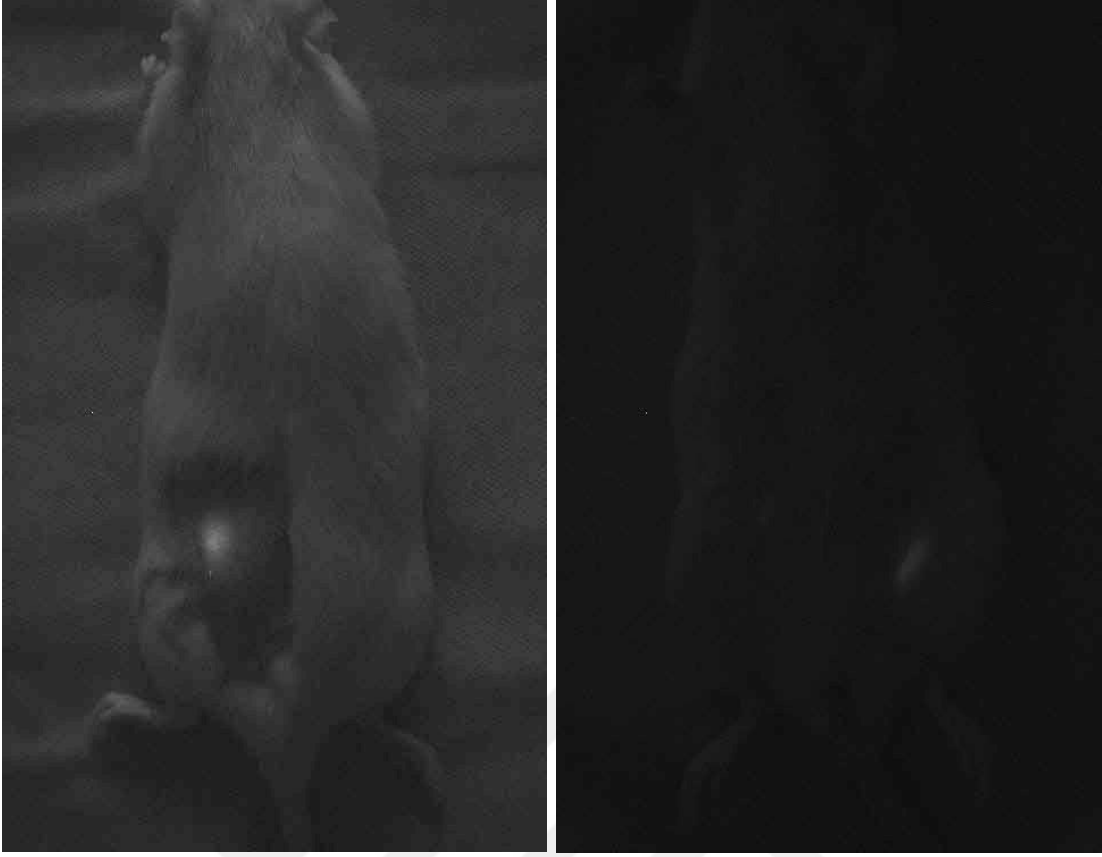
Kontrol grubundaki 7 ratın tamamında (%100) SLN postoperatif dönemde de aynı bölgede (sol inguinal) kalmıştır ve herhangi bir yer değişikliği gözlenmemiştir.

İnguinal flep grubundaki 7 ratın yalnızca biri (%14,3) sentinel lenf nodunu aynı bölgede (sol inguinal) korurken, 6 ratta (%85,7) sentinel lenf nodunun konumunda değişiklik meydana gelmiştir. Bu değişimler genellikle sağ inguinal bölgeye kayma şeklinde olmuş, bir ratta ise hem sağ hem sol inguinal bölgede nod pozitifliği saptanmıştır. SLN değişim oranı kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,05$, Kikare testi)

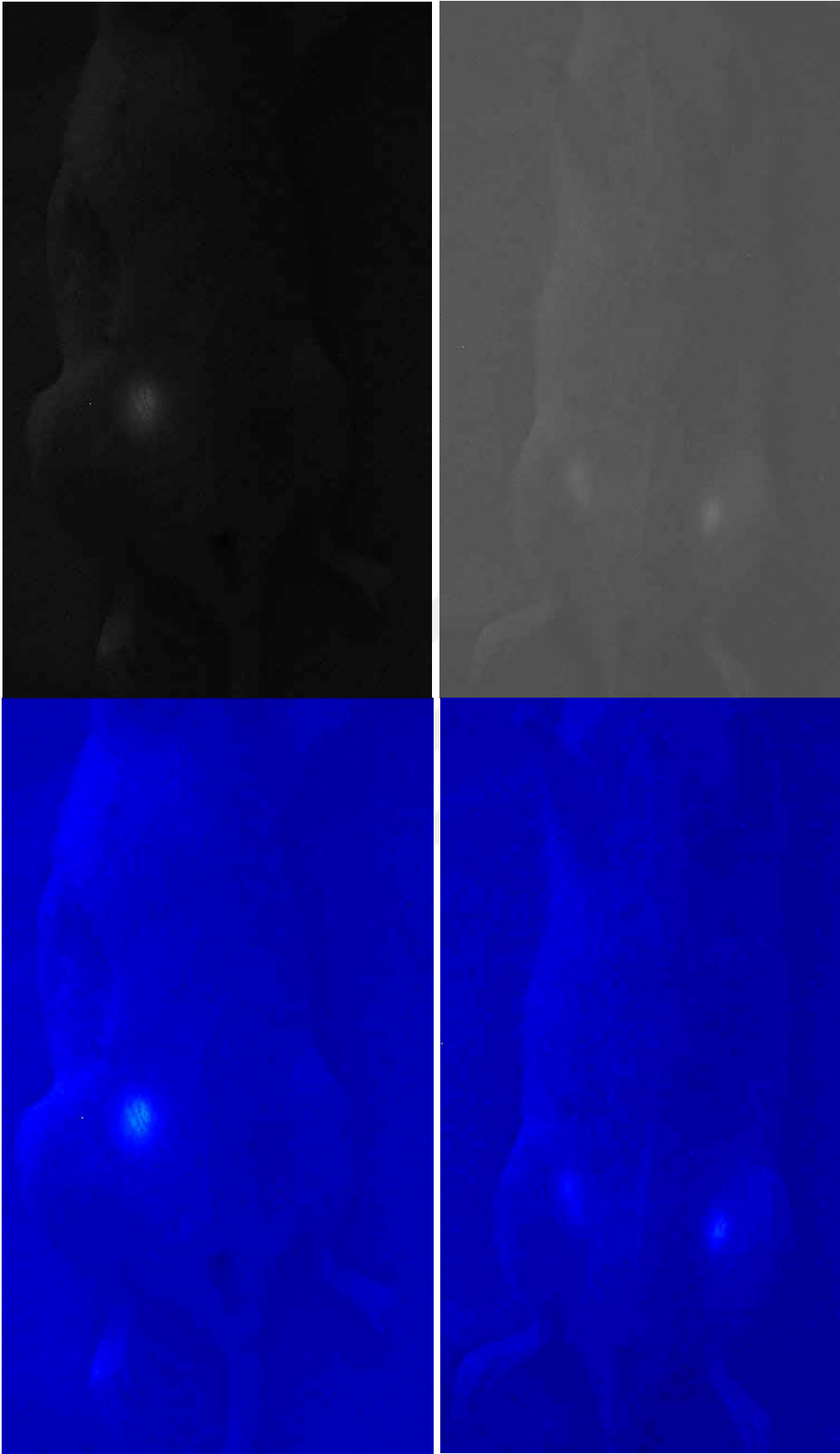
Aksiller flep grubunda ise 6 ratta (%85,7) sentinel lenf nodu değişimi gözlenmiş, bunların büyük kısmında SLN sol aksiller bölgeye kaymıştır. Sadece bir ratta (%14,3) sentinel lenf nodu orijinal konumunu (sol inguinal) korumuştur. İki ratta ise hem sol inguinal hem sol aksiller bölgede lenf nodu saptanmıştır. SLN değişim oranı kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,05$, Kikare testi).

Tablo 4.2. Postop 21. Gün Spy ile Belirlenen Sentinel LN Değerlendirilmesi

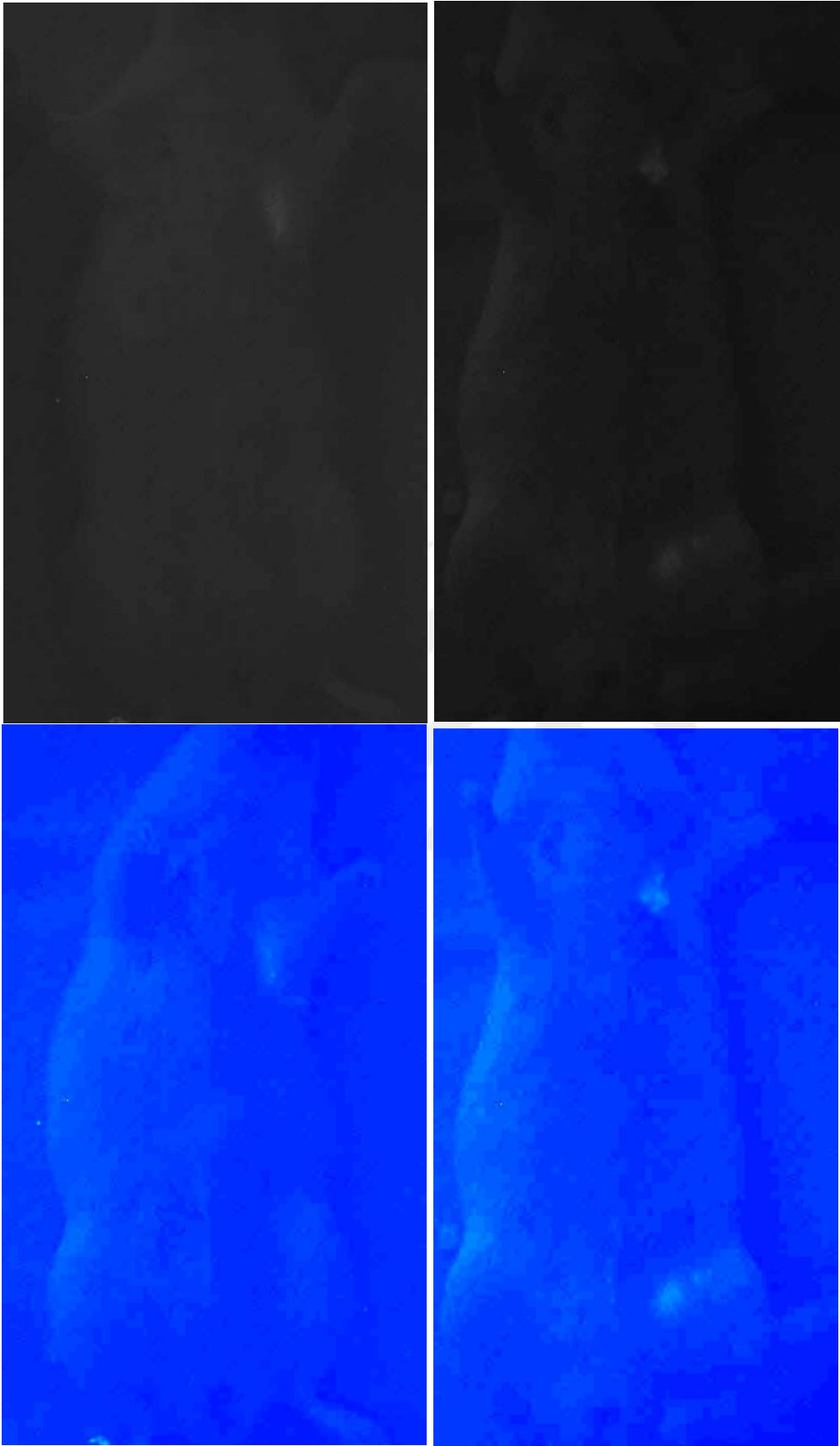
Preop Sentinel				
Denek No	Grup Adı	Lenf Nodu Bölgesi	Postop 21. Gün Spy ile Belirlenen Sentinel LN	Sentinel LN Değişim
1	Kontrol	Sol İnguinal	Sol İnguinal	Yok
2	Kontrol	Sol İnguinal	Sol İnguinal	Yok
3	Kontrol	Sol İnguinal	Sol İnguinal	Yok
4	Kontrol	Sol İnguinal	Sol İnguinal	Yok
5	Kontrol	Sol İnguinal	Sol İnguinal	Yok
6	Kontrol	Sol İnguinal	Sol İnguinal	Yok
7	Kontrol	Sol İnguinal	Sol İnguinal	Yok
8	İnguinal	Sol İnguinal	Sol İnguinal	Yok
9	İnguinal	Sol İnguinal	Sağ İnguinal	Var
10	İnguinal	Sol İnguinal	Sağ İnguinal	Var
11	İnguinal	Sol İnguinal	Sağ İnguinal	Var
12	İnguinal	Sol İnguinal	Sağ ve Sol İnguinal	Var
13	İnguinal	Sol İnguinal	Sağ İnguinal	Var
14	İnguinal	Sol İnguinal	Sağ İnguinal	Var
15	Aksiller	Sol İnguinal	Sol Aksiller	Var
16	Aksiller	Sol İnguinal	Sol İnguinal	Yok
17	Aksiller	Sol İnguinal	Sol İnguinal ve Sol Aksiller	Var
18	Aksiller	Sol İnguinal	Sol Aksiller	Var
19	Aksiller	Sol İnguinal	Sol Aksiller	Var
20	Aksiller	Sol İnguinal	Sol İnguinal ve Sol Aksiller	Var
21	Aksiller	Sol İnguinal	Sol Aksiller	Var



Şekil 4.4. 21. Gün SPY Görüntüleri Grup 1 A:Dorsal enjeksiyon alanı B:Ventral görüntüde sol inguinal lenf nodu tutulumu



Şekil 4.5. 21. Gün SPY Görüntüleri (Ventral) Grup 2 A: Sağ İnguinal Lenf Nodu B: Bilateral İnguinal Lenf Nodu C: Sağ İnguinal Lenf Nodu (Renkli) D: Bilateral İnguinal Lenf Nodu (Renkli)



Şekil 4.6. 21. Gün SPY Görüntüleri (Ventral) Grup 3 A: Sol Aksiller Lenf Nodu B:Sol Aksiller ve Sol İnguinal Lenf Nodu C: Sol Aksiller Lenf Nodu (Renkli) D:Sol Aksiller ve Sol İnguinal Lenf Nodu (Renkli)

Tablo 4.3, postoperatif 22. günde metilen mavisi ile belirlenen SLN lokalizasyonlarını ve bu lokalizasyonlardaki değişimleri göstermektedir. Çalışmaya 21 rat dahil edilmiş ve tüm deneklerin preoperatif dönemde sentinel lenf nodu sol inguinal bölgede yer almaktadır.

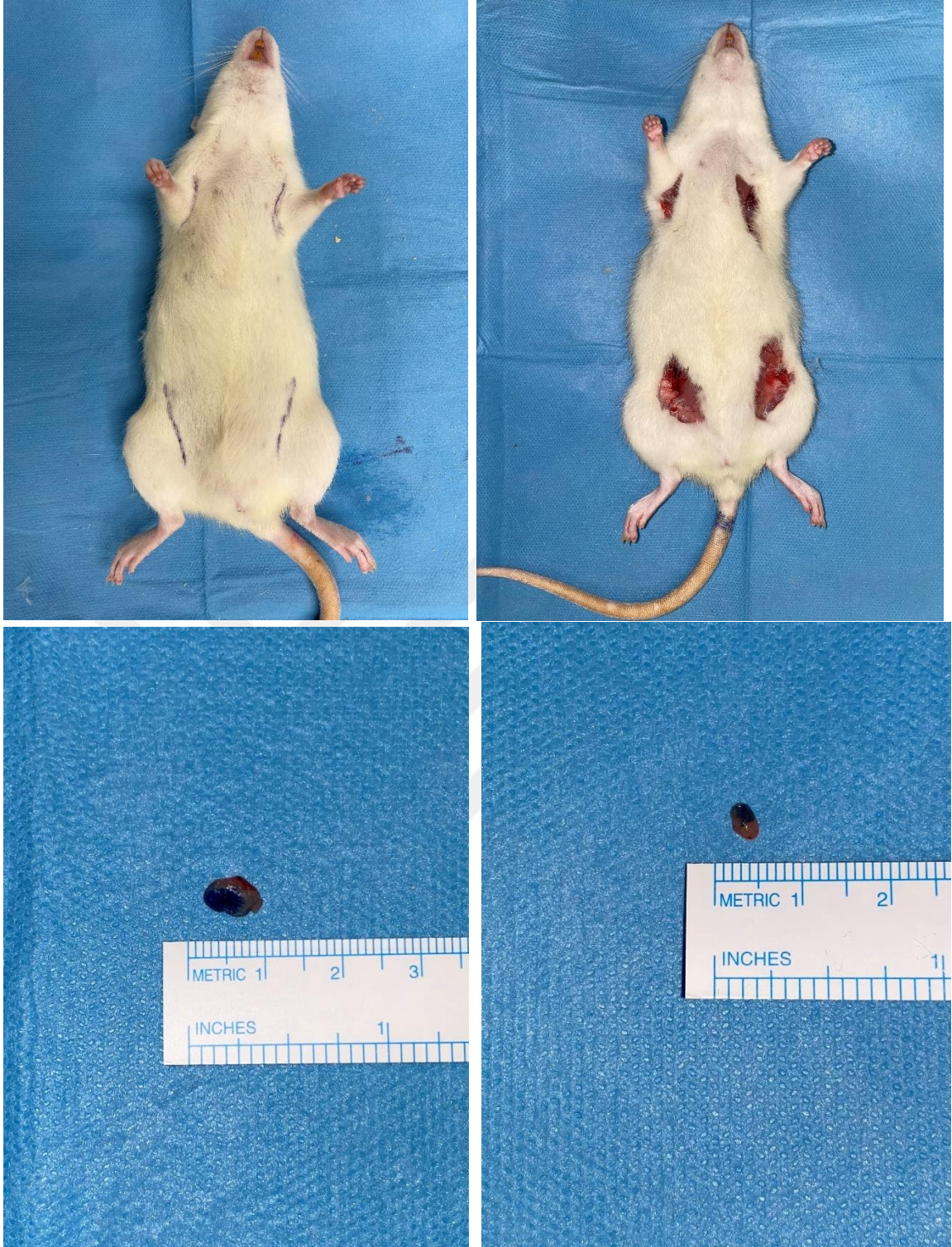
Kontrol grubundaki 7 ratın tamamında (%100) SLN yerleşimi değişmemiş ve nodlar postoperatif olarak da aynı bölgede (sol inguinal) saptanmıştır.

İnguinal flep uygulanan gruptaki 7 ratın sadece biri (%14,3) sentinel lenf nodunu sol inguinal bölgede korurken, geri kalan 6 ratta (%85,7) sentinel lenf nodu sağ inguinal bölgeye kaymıştır. SLN değişim oranı kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,01$, Kikare testi)

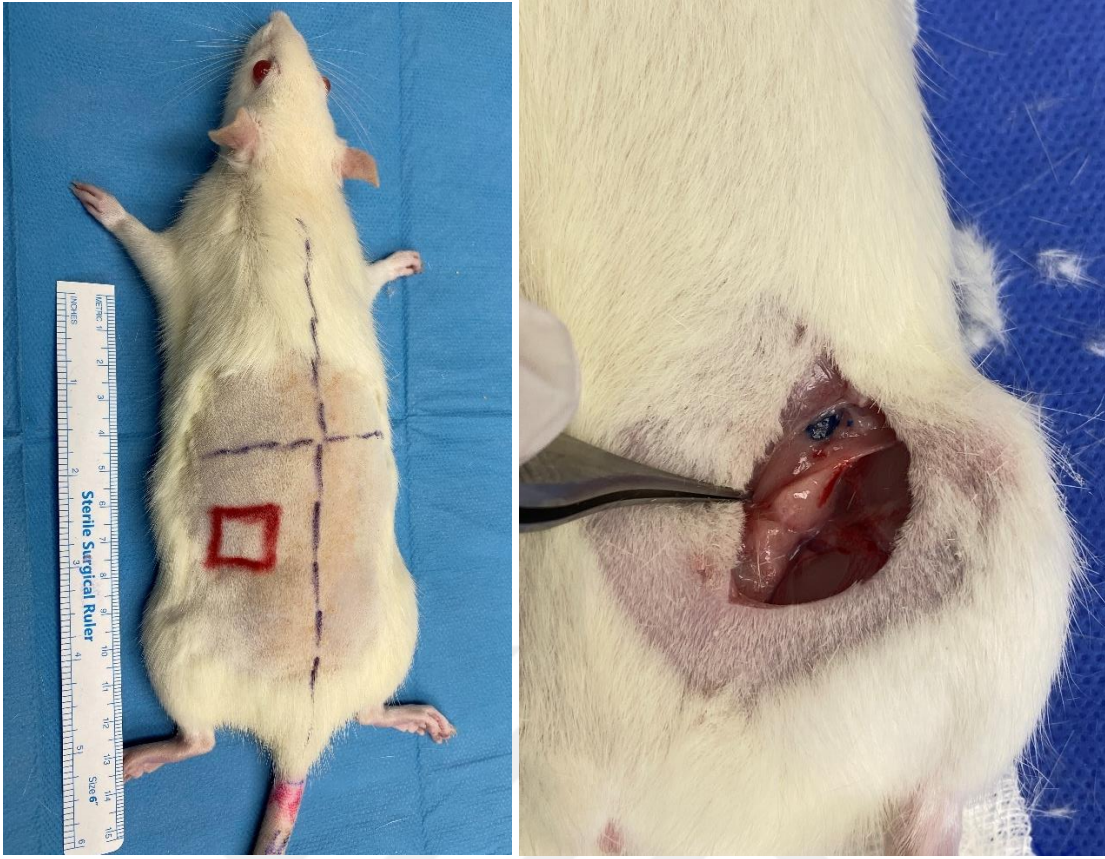
Aksiller flep grubunda ise 7 denekten 5'inde (%71,4) SLN değişimi gözlenmiş ve nodlar genellikle sol aksiller bölgede tespit edilmiştir. Diğer 2 ratta (%28,6) sentinel lenf nodu sol inguinal bölgede kalmaya devam etmiştir. SLN değişim oranı kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,021$, Kikare testi).

Tablo 4.3. Postop 22. Gün Metilen Mavisi ile belirlenen SLN Değerlendirilmesi

Postop 22. Gün				
Denek No	Grup Adı	Preop SLN Bölgesi	Metilen Mavisi ile belirlenen SLN	SLN Değişim
1	Kontrol	Sol İnguinal	Sol İnguinal	Yok
2	Kontrol	Sol İnguinal	Sol İnguinal	Yok
3	Kontrol	Sol İnguinal	Sol İnguinal	Yok
4	Kontrol	Sol İnguinal	Sol İnguinal	Yok
5	Kontrol	Sol İnguinal	Sol İnguinal	Yok
6	Kontrol	Sol İnguinal	Sol İnguinal	Yok
7	Kontrol	Sol İnguinal	Sol İnguinal	Yok
8	İnguinal	Sol İnguinal	Sol İnguinal	Yok
9	İnguinal	Sol İnguinal	Sağ İnguinal	Var
10	İnguinal	Sol İnguinal	Sağ İnguinal	Var
11	İnguinal	Sol İnguinal	Sağ İnguinal	Var
12	İnguinal	Sol İnguinal	Sağ İnguinal	Var
13	İnguinal	Sol İnguinal	Sağ İnguinal	Var
14	İnguinal	Sol İnguinal	Sağ İnguinal	Var
15	Aksiller	Sol İnguinal	Sol Aksiller	Var
16	Aksiller	Sol İnguinal	Sol İnguinal	Yok
17	Aksiller	Sol İnguinal	Sol İnguinal	Yok
18	Aksiller	Sol İnguinal	Sol Aksiller	Var
19	Aksiller	Sol İnguinal	Sol Aksiller	Var
20	Aksiller	Sol İnguinal	Sol Aksiller	Var
21	Aksiller	Sol İnguinal	Sol Aksiller	Var



Şekil 4.7. Postop 22. gün A:Her 4 kadrans insizyonunun işaretlenmesi B:Bilateral aksiller ve inguinal lenf nodlarının eksplorasyonu C:İnguinal lenf nodu örneği D:Aksiller lenf nodu örneği



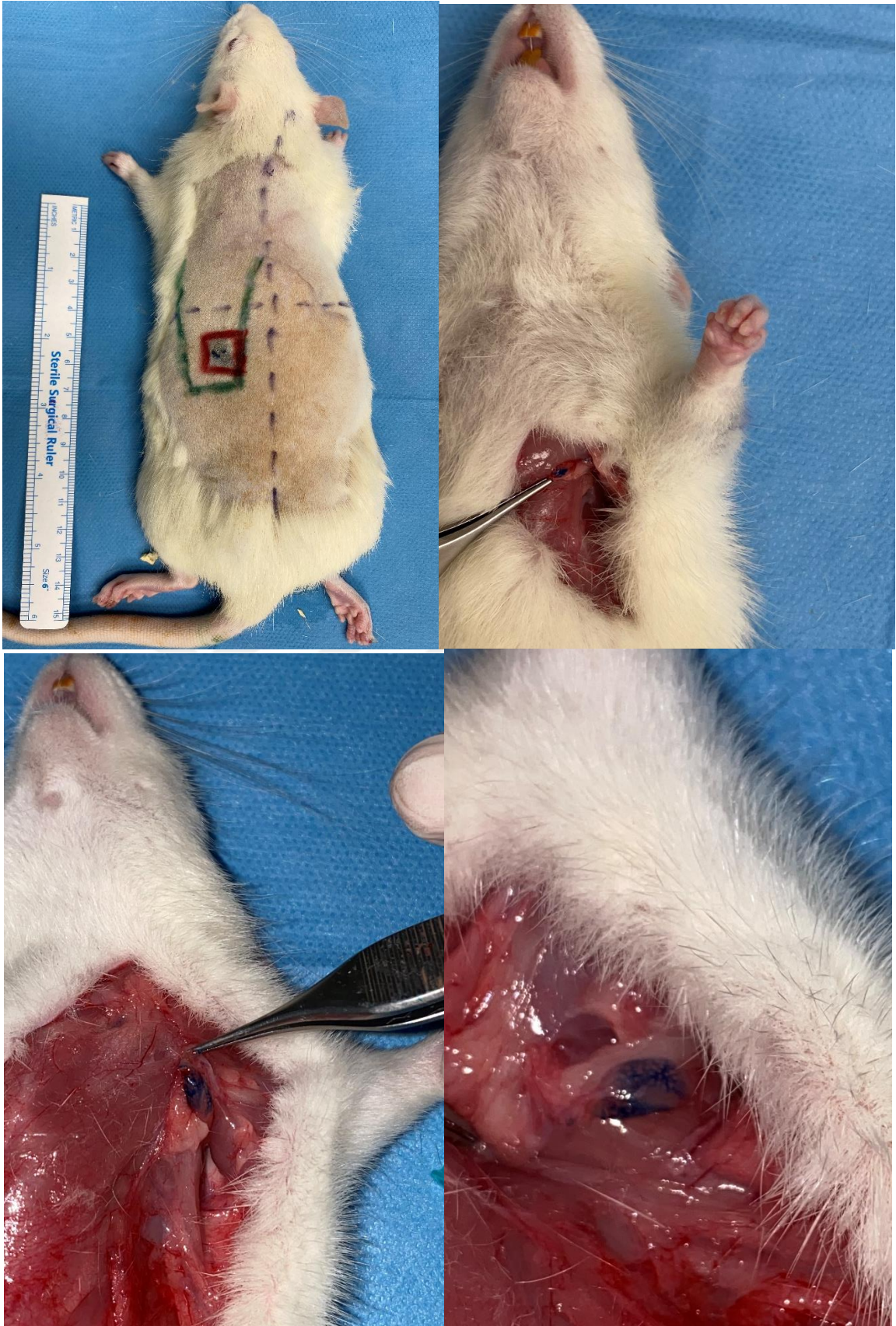
Şekil 4.8. Postop 22. gün Grup 1 A:Metilen mavisi enjeksiyon alanının belirlenmesi B:Tespit edilen sol inguinal lenf nodu



Şekil 4.9. Postop 22. gün Grup 2 A:Metilen mavisi enjeksiyon alanının belirlenmesi B: Metilen mavisi enjeksiyonu C,D,E,F:Tespit edilen sağ inguinal lenf nodu örnekleri



Şekil 4.9 (Devam). Postop 22. gün Grup 2 A: Metilen mavisi enjeksiyon alanının belirlenmesi B: Metilen mavisi enjeksiyonu C,D,E,F: Tespit edilen sağ inguinal lenf nodu örnekleri



Şekil 4.10. Postop 22. gün Grup 3 A:Metilen mavisi enjeksiyon alanının belirlenmesi B,C,D: Tespit edilen sol aksiller lenf nodu örnekleri

Tablo 4.4'te, aksiller ve inguinal gruplarda sentinel lenf nodu (SLN) yönelimlerinin 21. ve 22. postoperatif günlerdeki dağılımları karşılaştırılmış ve binomiyal test ile istatistiksel anlamlılık değerlendirilmiştir. Aksiller grupta, 21. gün yapılan değerlendirmede 6 denekte (%86) SLN sol aksiller bölgede, 1 denekte (%14) ise sol inguinal bölgede saptanmıştır. Bu dağılım %25'lik beklenen orana göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,001$). Aynı şekilde, 22. gün yapılan değerlendirmede 5 denekte (%71) SLN sol aksiller, 2 denekte (%29) sol inguinal bölgede tespit edilmiş ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,006$).

İnguinal grupta ise 21. ve 22. günlerde yapılan değerlendirmelerde benzer sonuçlar elde edilmiştir. Her iki günde de 6 denekte (%86) SLN sağ inguinal bölgede, 1 denekte (%14) sol inguinal bölgede bulunmuştur. Bu yönelimler, %25'lik test oranı ile karşılaştırıldığında anlamlı fark göstermiştir (her iki gün için $p = 0,001$).

Tablo 4.4. Postop SLN Yöneline Göre Grupların Kıyaslamaları

Grup		Binomial Test				
Aksiller		Category	N	Observed Prop.	Test Prop.	p
	SLND21					
	Yönelim	Sol Aksiller	6	0,86	0,25	0,001
		Sol İnguinal	1	0,14		
		Total	7	1		
	SLND22Y					
	Yönelim	Sol aksiller	5	0,71	0,25	0,006
		Sol inguinal	2	0,29		
		Total	7	1		
	SLND21					
İnguinal	Yönelim	Sol İnguinal	1	0,14	0,25	0,001
		Sağ İnguinal	6	0,86		
		Total	7	1		
	SLND22Y					
	Yönelim	Sol inguinal	1	0,14	0,25	0,001
		Sağ inguinal	6	0,86		
		Total	7	1		

5.TARTIŞMA

5.1. Çalışmanın Amacının İrdelenmesi

Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB), başta kutanöz malign melanom olmak üzere çeşitli solid tümörlerde bölgesel lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesinde altın standart bir evreleme yöntemi olarak kabul edilmektedir (80, 81). Bu yöntem, primer tümörden başlayan lenfatik drenajın ilk istasyonu olan sentinel nodun haritalanması ve histopatolojik olarak incelenmesini esas alır. SLNB'nin doğruluğu; lenfatik akımın yönü, cerrahi öncesi veya sonrası oluşan anatomik değişiklikler ve uygulanacak rekonstrüktif teknikler gibi pek çok faktörden etkilenebilmektedir (82, 83).

Rekonstrüktif işlemler sırasında uygulanan flep cerrahisi, lenfatik drenaj yollarını doğrudan etkileyerek sentinel nodun yönelimi üzerinde belirgin değişikliklere neden olabilir. Örneğin, geniş eksizyon sonrası uygulanan aksiyel ya da inguinal flepler, subdermal lenfatik ağı bozarak lenf akımını farklı bölgelere yönlendirebilir ve bu durum SLNB sırasında yanlış sentinel lenf nodu saptanmasına (false sentinel) yol açabilir. Literatürde bu tür cerrahi müdahalelerin lenfatik yön değişimine ve dolayısıyla SLNB'nin tanısal doğruluğunda azalmaya neden olabileceği bildirilmiştir (76, 84). Ayrıca SLNB sonrası nod negatifliği raporlanmış hastalarda, izlem sürecinde bölgesel lenf nodu metastazı gelişmesi, bu yöntemin bazı klinik durumlarda yanlış-negatif sonuç verebileceğini göstermektedir. Bu nedenle, SLNB'nin başarısı yalnızca teknik uygulamaya değil, aynı zamanda cerrahi öncesi anatomik bütünlüğün korunmasına, optimal zamanlamaya ve görüntüleme yöntemlerinin uygunluğuna da bağlıdır. Bu faktörlerin her biri, SLNB'nin doğruluğunu etkileyen kritik değişkenler arasında yer almaktadır. Primer lezyonun cerrahi eksizyonunu takiben gelişen doku defektlerinin kapatılmasında lokal veya bölgesel flepler sıklıkla tercih edilmektedir. Ancak bu rekonstrüktif girişimlerin, bölgesel lenfatik drenaj paternlerini değiştirme potansiyeli taşıdığı ve dolayısıyla sentinel nodun lokalizasyonunu zorlaştırabileceği öne sürülmektedir. Özellikle rotasyon, transpozisyon veya ileri düzey flep cerrahilerinde, lenfatik damarların kesilmesi veya yeniden yönlendirilmesi, lenfatik haritalamada sapmalara ve tanısal doğrulukta azalmaya neden olabilmektedir (82).

Literatürde, geniş eksizyon sonrası yapılan flep rekonstrüksiyonlarının SLNB'nin başarısını etkileyip etkilemediğine dair veriler sınırlıdır ve büyük oranda retrospektif klinik gözlemlere dayanmaktadır. Bununla birlikte, deneysel hayvan modellerinde bu ilişkinin sistematik olarak araştırılması, lenfatik haritalamanın anatomofizyolojik temellerinin daha

iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Özellikle sıçan modelleri, cerrahi tekniklerin standardizasyonu ve histopatolojik değerlendirme açısından translasyonel araştırmalar için elverişli bir platform sunmaktadır (75).

Bu çalışmanın amacı, sıçan modelinde yapılan geniş lokal eksizyon ve sonrasında uygulanan flep ile rekonstrüksiyonun sentinel lenf nodu biyopsisinin başarısı üzerindeki etkilerini değerlendirmektir. Çalışma kapsamında, farklı cerrahi senaryoların lenfatik haritalama doğruluğu, sentinel nod saptanabilirliği ve histolojik uygunluk düzeyleri karşılaştırmalı olarak incelenecektir. Elde edilecek bulguların, özellikle onkolojik cerrahide SLNB zamanlaması ve rekonstrüktif planlamaya ilişkin klinik karar süreçlerine katkı sağlaması hedeflenmektedir.

5.2. Çalışmanın Metodolojisinin İrdelenmesi

Bu çalışmada hayvan modeli kullanımının temel gerekçesi, lenfatik sistemin cerrahi olarak modifiye edilmesinin sentinel lenf nodu biyopsisinin doğruluğu üzerindeki etkilerini kontrollü ve tekrarlanabilir bir şekilde inceleme olanağı sunmasıdır. Klinik ortamlarda, eksizyon sonrası rekonstrüktif işlemlerin lenfatik drenaj yollarını nasıl etkilediğini doğrudan ve sistematik olarak değerlendirmek etik ve teknik açıdan sınırlıdır. Oysa deneysel hayvan modelleri, bu tür değişkenlerin standartlaştırılmasına ve doğrudan karşılaştırılabilir gruplar oluşturulmasına olanak tanır (85). Wistar albino sıçanlar, cilt ve lenfatik anatomilerinin iyi tanımlanmış olması, cerrahi girişimlere uygun büyüklükte olmaları ve postoperatif bakım süreçlerinin kolaylığı nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir (75). Ayrıca, lenfatik haritalamanın ve flep cerrahisinin etkilerinin histopatolojik düzeyde ayrıntılı şekilde analiz edilebilmesi, translasyonel araştırmalar açısından bu modeli son derece değerli kılmaktadır. Dolayısıyla bu çalışma, prelinik düzeyde elde edilecek bulguların insanlara yönelik cerrahi planlamalara ışık tutabileceği öngörüsüyle tasarlanmıştır.

Çalışmamızda görüntülemeye kullanılan üç farklı yöntem (indosiyanın yeşili (ICG) ile SPY floresan görüntüleme, metilen mavisi (MB) ve teknesyum-99m (Tc-99m) ile SLN tespiti planlanmıştır. Ancak bazı sıçanlarda teknesyum-99m enjeksiyonuna rağmen sentinel lenf noduna geçişin görüntülenememesi dikkat çekici bir bulgu olmuştur. Bu durumun temel nedenlerinden biri, sıçanların anatomik olarak oldukça küçük yapıya sahip olmaları nedeniyle, enjeksiyon alanı ile sentinel lenf nodu arasındaki mesafenin çok kısa olmasıdır. İnsanlarda kullanılan gama probu, SPECT veya gama kamera gibi görüntüleme sistemleri genellikle daha uzun lenfatik mesafeler için kalibre edilmiştir. Bu cihazlar, enjeksiyon bölgesindeki yoğun radyoaktivite sinyali nedeniyle yakındaki düşük seviyeli sinyalleri

baskılayabilir ve küçük mesafelerdeki ayrımı yapamayabilir. Yani, enjeksiyon alanındaki yüksek aktivite “shine-through effect” oluşturarak lenf nodu sinyalini maskeler (86). Bu teknik sınırlılık, özellikle küçük hayvan modellerinde sentinel nodların doğru şekilde haritalanmasını zorlaştırmaktadır. Nitekim Suami ve ark.’da (87) sıçan modelinde lenfatik damarların ve nodların görüntülenmesinin, büyük hayvanlara kıyasla daha fazla teknik hassasiyet ve çözünürlük gerektirdiğini vurgulamıştır. Ayrıca, radyoizotopların enjeksiyon sonrası lenfatik sisteme geçiş süresi de bu tür modellerde çok kısa olabilir ve optimal görüntüleme zamanı kaçırılmış olabilir. Dolayısıyla, hayvan modeli çalışmalarında görüntüleme cihazlarının küçük ölçekli anatomilere uygun hassasiyet ve kalibrasyonla kullanılması büyük önem taşımaktadır.

Çalışmamızda kullanılan diğer iki görüntüleme yöntemi irdelendiğinde ise ICG temelli SPY sistemi özellikle yüzeysel lenfatik yolların ve sentinel nodların görselleştirilmesinde başarı göstermiştir. Literatürde de benzer şekilde, ICG’nin SLN saptamada metilen mavisine kıyasla daha yüksek tespit oranına sahip olduğu gösterilmiştir. Örneğin Buda ve ark. (88), erken evre endometrial ve servikal kanserlerde ICG’nin SLN tespit oranının %100, MB'nin ise %84 olduğunu ve ICG'nin bilateral nod tespiti açısından da anlamlı şekilde üstün olduğunu bildirmiştir. Benzer şekilde, Wang ve ark. (89) tarafından yapılan prospektif gözlemsel çalışmada, ICG + metilen mavisi ile yapılan SLNB'nin, Tc-99m + metilen mavisi yöntemine benzer etkinlik gösterdiği; ancak ICG’nin daha fazla SLN saptadığı bildirilmiştir. Öte yandan, teknesyum temelli yöntemlerin bazı durumlarda SLN'yi saptayamaması, özellikle küçük hayvan modellerinde kullanılan cihazların çözünürlüğünün yetersizliğiyle açıklanabilir. Siegenthaler ve ark. (90), Tc-99m ile yapılan lenfosintigrafinin, obezite gibi anatomik engellerde ve lenfatik invazyon varlığında ICG’ye kıyasla daha düşük hassasiyet sergilediğini bildirmiştir. Sonuç olarak, SLN tespiti için ICG ile yapılan SPY görüntüleme hem doğruluk hem de operasyonel pratiklik açısından üstün bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Bu yöntem, özellikle küçük anatomik yapılarda ve lenf nodu yer değişikliklerinin izlenmesinde daha avantajlıdır. Ancak her yöntemin avantaj ve sınırlılıklarının göz önünde bulundurulması, doğru hasta seçimi ve cerrahi zamanlaması açısından önemlidir.

Bu çalışmada kullanılan deney grupları, sentinel lenf nodu biyopsisinin lenfatik drenaj üzerindeki değişken anatomik ve cerrahi etkilerini değerlendirmeye yönelik olarak tasarlanmıştır. Kontrol grubu, yalnızca eksizyon uygulanan ve rekonstrüktif girişim yapılmayan bireylerden oluşmakta olup, doğal lenfatik drenaj paternlerinin korunarak SLNB'nin referans doğruluğunu değerlendirmeye olanak tanımaktadır. İnguinal flep grubu,

eksizyon alanının karşı taraf alt ekstremiteye ait inguinal bölgeden transpoze edilen flep ile kapatılması yoluyla lenfatik akımın yön değiştirmesi ve kontralateral lenfatik katılımın SLNB üzerindeki etkisinin araştırılmasına imkân sunmaktadır. Aksiller flep grubunda ise, eksizyon bölgesine aynı taraf üst ekstremiteye yakın aksiller bölgeden flep uygulanarak, rekonstrüksiyonun ipsilateral drenaj yolları üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Böylece, lenfatik akımın cerrahi manipülasyona bağlı olarak kontralateral ya da superior yönlere sapmasının sentinel nod haritalaması üzerindeki etkileri karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir. Farklı flep lokalizasyonlarının SLNB başarısı üzerindeki etkisini araştıran önceki klinik ve deneysel çalışmalar da bu gruplandırmayı desteklemektedir (82, 84, 85). Bu üçlü grup düzenlemesi, yalnızca rekonstrüktif cerrahinin sentinel lenf nodu tespitine olan etkisini değil, aynı zamanda flebin anatomik kaynak bölgesine göre lenfatik haritalamanın nasıl değişebileceğini değerlendirmek amacıyla kurgulanmıştır. Aksiller bölge gibi lenfatik drenajın doğrudan ilişkili olduğu anatomik komşuluklarda uygulanan flep rekonstrüksiyonlarının, sentinel nodun lokalizasyonunda daha belirgin sapmalara yol açabileceği öngörülmektedir. Buna karşılık, kontralateral inguinal bölgeden transpoze edilen fleplerin bu etkiyi sınırlı düzeyde oluşturması beklenmektedir. Böyle bir karşılaştırmalı modelin kullanımı, SLNB'nin doğruluğunu etkileyen cerrahi faktörlerin anlaşılması açısından değerli bilgiler sunmaktadır. Ayrıca, bu yaklaşımla hem ipsilateral hem kontralateral lenfatik modifikasyonun doğrudan gözlemlenebilmesi sağlanarak, gelecekteki klinik uygulamalarda rekonstrüksiyon sonrası SLNB zamanlamasına ilişkin karar süreçlerine katkıda bulunulması hedeflenmiştir (81, 91).

5.3. Çalışma Verilerinin İrdelenmesi

Sentinel lenf nodu biyopsisinin yanlış negatif sonuç verme olasılığı hem evreleme doğruluğunu hem de tedavi planlamasını doğrudan etkileyen ciddi bir sorundur. SLNB'nin amacı, bölgesel lenf nodu metastazlarını minimal invaziv bir yöntemle erken tespit ederek hastaya uygun adjuvan tedavi yaklaşımlarını belirlemektir. Ancak yanlış negatif bir SLNB, tümörün lenfatik yayılımını gözden kaçırarak hastanın daha düşük evrelenmesine ve uygun tedaviden mahrum kalmasına yol açabilir (92). Caracò ve arkadaşları (93), melanom hastalarında SLNB negatif raporlanan ancak daha sonra bölgesel lenf nodu metastazı gelişen olgularda, 5 yıllık genel sağkalım oranının anlamlı derecede daha düşük olduğunu bildirmiştir (%48,4 vs. %66,3; $p<0.03$), bu da yanlış negatifliğin prognozu olumsuz etkileyebileceğini göstermektedir. Nieweg ve Veenstra (94) ise, melanoma hastalarında %20'ye varan oranlarda yanlış negatiflik bildirildiğini ve bunun büyük ölçüde cerrahi, nükleer tıp ya da patoloji aşamasındaki teknik hatalardan kaynaklandığını belirtmiştir.

Meme kanseri hastalarında ise SLNB'nin doğruluğu genellikle daha yüksektir, ancak Andersson ve ark. (95), yanlış negatif sonuçların hastaların yetersiz tedavi almasına neden olabileceğini ve bu durumun özellikle mikrometastazların gözden kaçmasıyla ilişkili olduğunu vurgulamıştır. Ayrıca, SLNB negatifliği sonrası gelişen lenf nodu nükslerinin, genellikle hastalığın biyolojik olarak daha agresif seyretmesine neden olduğu gösterilmiştir (96). Bu bulgular, sentinel lenf nodu biyopsisinin sadece bir evreleme aracı değil, aynı zamanda hasta prognozunu belirleyen kritik bir adım olduğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle SLNB'nin doğru uygulanması, ileri görüntüleme yöntemleri ile desteklenmesi ve teknik hataların en aza indirilmesi hem tedavi başarısı hem de hasta sağkalımı açısından büyük önem taşımaktadır.

Çalışmamızda kontrol grubundaki yedi sıçanın tamamında sentinel lenf nodunun (%100) postoperatif dönemde anatomik olarak beklenen bölgede, yani sol inguinal alanda kaldığı ve herhangi bir yer değişikliği gözlenmediği saptanmıştır. Bu bulgu, eksizyon sonrası yara yerinin sekonder iyileşmeye bırakılmasının lenfatik drenaj üzerinde anlamlı bir anatomik değişiklik yaratmadığını göstermektedir. Elde edilen bu sonuç, literatürdeki benzer deneysel ve klinik çalışmalarda da vurgulanan doğal lenfatik akım sürekliliğiyle uyum göstermektedir. Giudice ve ark (84), eksizyon ve SLNB'nin aynı cerrahi seansta uygulandığı hastalarda, sentinel lenf nodunun lokalizasyonunun stabil kaldığını ve haritalama doğruluğunun yüksek olduğunu belirtmiştir. Visconti ve ark.'da (85) sıçan modelinde gerçekleştirdikleri çalışmada, herhangi bir flep ya da cerrahi modifikasyon uygulanmayan gruplarda, SLN'nin doğal anatomik yerleşimini koruduğunu ve bu grubun referans (kontrol) olarak değerlendirilebileceğini vurgulamıştır. Buna ek olarak, Tanaka ve ark. (97) tarafından yapılan çalışmada, total mastektomi ve rekonstrüksiyon planlanan hastalarda SLNB'nin önceden yapılmasının, anatomik stabiliteyi koruduğu ve yanlış-negatif oranlarını azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, Temple-Oberle ve ark. (81) sentinel nod biyopsisinin anatomik hassasiyetinin ancak lenfatik yolların bozulmadığı durumlarda yüksek kaldığını ve rekonstrüksiyon öncesi yapılan işlemlerde tanısal doğruluğun arttığını belirtmiştir.

İnguinal flep grubunda elde edilen bulgular, mevcut literatürle anlamlı bir paralellik göstermektedir. Çalışmamızda, bu gruptaki yedi sıçandan yalnızca birinde (%14,3) sentinel lenf nodu (SLN) anatomik olarak beklenen sol inguinal bölgede saptanmış, geri kalan altı sıçanda (%85,7) ise SLN'nin lokalizasyonunda değişiklik meydana gelmiştir. Bu yer değişikliklerinin büyük çoğunluğu sağ inguinal bölgeye kayma şeklinde gözlenmiş, bir olguda ise bilateral nod pozitifliği rapor edilmiştir. Bu yüksek orandaki lenfatik yön değişimi, flep uygulamasının drenaj yolları üzerinde ciddi bir anatomik etki yarattığını

göstermektedir. Literatürde bu durumu destekleyen veriler mevcuttur. Giudice ve ark. (84), geniş eksizyon ve flep gerektiren durumlarda SLN haritalamasında sapmalar yaşanabileceğini ve bu durumun yanlış negatif oranlarını etkileyebileceğini vurgulamışlardır. Benzer şekilde, Brys ve ark. (82) tarafından bildirilen bir olguda, rotasyonel flep uygulamasına rağmen SLNB başarıyla gerçekleştirilmiş olsa da, yazarlar flebin lenfatik drenajı değiştirme potansiyelini açıkça ifade etmişlerdir. Ek olarak, Visconti ve ark. (85) sıçan modelinde lenf nodu içeren fleplerin uygulanabilirliğini göstermiş ve flep transferlerinin lenfatik sistem üzerindeki etkilerinin deneysel düzeyde araştırılmasının gerekliliğini vurgulamışlardır. Çalışmamızda gözlenen yüksek SLN değişim oranı, bu literatür bulgularını desteklemekte ve flep sonrası SLNB'nin dikkatle planlanması gerektiğine işaret etmektedir.

Aksiller flep grubunda sentinel lenf nodu (SLN) yön değişiminin %71,4 gibi yüksek oranda gözlenmesi ve bu değişimlerin büyük oranda aksiller bölgeye yönelmesi, flep cerrahisinin lenfatik drenaj sisteminde belirgin anatomik değişikliklere yol açabileceğini göstermektedir. Bu bulgumuz, literatürde özellikle flep rekonstrüksiyonlarının SLNB doğruluğu üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalarla güçlü bir biçimde örtüşmektedir. Brys ve ark. (82) tarafından bildirilen olguda, rotasyonel flep uygulamasına rağmen SLNB başarıyla yapılmış olsa da, yazarlar flebin lenfatik yönelim üzerinde etkili olabileceğini özellikle vurgulamışlardır. Bu durum, rekonstrüksiyonun lenfatik akışı saptırarak sentinel nodun anatomik konumunu değiştirme potansiyelini göstermektedir. Benzer şekilde, McCready ve ark. (98) çalışmasında, daha önce geniş eksizyon yapılan ve rotasyon flebi uygulanan melanom olgularında SLNB'nin yanlış-negatiflik oranlarının arttığı rapor edilmiştir. Özellikle rotasyon flebi uygulanan hastalarda nodal metastazların başlangıçta gözden kaçabildiği ve lenfatik haritalamanın bu nedenle bozulduğu bildirilmiştir. Chu ve ark. (91) tarafından yapılan çalışmada, ICG (indosiyanın yeşili) ile yapılan lenfatik haritalama sırasında flep rekonstrüksiyonlarının sentinel nod lokalizasyonunu etkilediği ve bazı olgularda SLN'nin beklenen anatomik bölgenin dışına yöneldiği gösterilmiştir. Bu çalışma, lenfatik drenajın cerrahi sonrası yeniden organize olabileceğini ve SLNB'nin bu bağlamda modifiye tekniklerle desteklenmesi gerektiğini öne sürmektedir. Sonuç olarak, çalışmamızda aksiller flep grubunda %71,4 oranında SLN yön değişimi gözlemlenmiş olması, flebin cerrahi sonrası lenfatik akımı kalıcı olarak etkileyebileceğini göstermektedir. Literatürdeki veriler, bu yön değişikliklerinin SLNB'nin tanısal güvenilirliğini azaltabileceğini, bu nedenle preoperatif haritalamanın ve zamanlama stratejilerinin büyük önem taşıdığını ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda gerek inguinal gerekse aksiller flep gruplarında yüksek oranda sentinel lenf nodu yön değişimi gözlenmiş ve bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu bulgular, Sirvan ve ark. (76) 2019 tarihli deneysel çalışması ile doğrudan örtüşmektedir. Söz konusu çalışmada, sıçanlara uygulanan geniş eksizyonların SLN yönelimini değiştirdiği ve yanlış sentinel nod saptanmasına neden olduğu gösterilmiştir. Özellikle 20 mm'lik eksizyon yapılan grupta, SLN aksiller bölgeye yönelmiş ve yanlış-negatiflik oranı anlamlı düzeyde artmıştır. Benzer şekilde, Giudice ve ark. (80) insan melanom olgularında geniş eksizyon sonrası SLNB uygulanan gruplarda üç kat daha fazla yanlış-negatiflik oranı bildirmiştir. Tüm bu veriler, cerrahi müdahalelerin lenfatik drenaj üzerinde kalıcı etkiler yarattığını ve SLNB'nin zamanlamasının bu bağlamda dikkatle planlanması gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda inguinal ve aksiller flep uygulamaları sonrası SLN yöneliminde anlamlı değişiklikler gözlenmiş olup, bu durum literatürde daha önce tanımlanmış bazı teknik ve anatomik zorluklarla örtüşmektedir. Özellikle melanoma ve meme kanseri cerrahisinde sentinel nod tespitinin doğruluğunu etkileyen en önemli faktörlerden biri lenfatik drenaj yolundaki değişikliklerdir. Isei (99), ICG floresan navigasyon sistemi kullanarak yapılan bir çalışmada, flep uygulamalarının ya da geniş eksizyonların ardından klasik yöntemlere kıyasla SLN'nin daha zor saptandığını ve görüntüleme ICG'nin bu gibi durumlarda avantaj sağladığını vurgulamıştır. Benzer şekilde, Segreto ve ark. (100), sentinel nodun klasik lenfosintigrafi ile saptanamadığı bir melanom olgusunu rapor etmiş ve bunun olası nedenleri arasında önceki cerrahi girişimin lenfatik yolu bozması veya radyoaktif maddenin enjeksiyon alanında kalması nedeniyle SLN'nin "gizli" kalmasını göstermiştir. Ayrıca, SLN haritalamasında kullanılan izotopların küçük anatomik yapılarda yetersiz kalabildiği ve insanlarda kullanılan sistemlerin sıçan gibi küçük hayvan modellerinde sınırlı ayırt ediciliğe sahip olabileceği de belirtilmiştir. Öte yandan, meme kanseri çalışmalarında yapılan gözlemler de bu sonuçları desteklemektedir. Ansari ve ark. (101), önceki aksiller lenf nodu diseksiyonu geçiren bir hastada SLN'nin iç meme lenf nodlarına yöneldiğini ve bu sapmanın ancak gecikmeli görüntüleme ile fark edildiğini bildirmiştir. Bu durum, bizim sıçan modelimizde gözlenen aksiller ve karşı inguinal yönelimleri destekler niteliktedir. Sonuç olarak, rekonstrüktif flep cerrahisi sonrası SLN yön değişimi sadece deneysel değil, klinik uygulamada da sık karşılaşılan bir durumdur ve hem görüntüleme hem de cerrahi planlamada dikkatle ele alınmalıdır. SLNB'nin güvenilirliği açısından, cerrahi öncesi veya sonrası anatomik değişimlerin varlığı göz önünde bulundurulmalı ve gerekirse ICG gibi tamamlayıcı görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır.

5.4. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle, deneysel model olarak sıçanların kullanılmış olması, elde edilen sonuçların doğrudan insan anatomisine ve klinik uygulamalara genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Sıçanların lenfatik drenaj paternleri ve doku dinamikleri, insanlara göre belirgin farklılıklar gösterebilir. Haritalama işlemi sonrası yönelim değişiklikleri makroskopik olarak değerlendirilmiş, lenfatik damarların 3D görüntüleme ile detaylı takibi yapılmamıştır. İzlem süresi yalnızca 21–22 günle sınırlı olduğundan, lenfatik yön değişikliklerinin kalıcı mı yoksa geçici mi olduğu net olarak ortaya konamamıştır. Ayrıca, sentinel nodların histopatolojik ya da immünohistokimyasal analizine yer verilmemiştir; bu da saptanan nodların gerçekten fonksiyonel sentinel olup olmadığını değerlendirmede sınırlayıcı olmuştur. Her grupta yalnızca yedi sıçanın bulunması, istatistiksel analizlerin gücünü zayıflatmakta ve bulguların genellenebilirliğini azaltmaktadır. Son olarak, deneysel olarak uygulanan aksiller ve inguinal fleplerin, klinikte kullanılan kompleks rekonstrüktif tekniklerin tüm fizyolojik etkilerini yansıtamadığı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu kısıtlılıklar doğrultusunda, ilerleyen çalışmalarda daha gelişmiş haritalama yöntemleriyle, uzun dönemli takip ve daha büyük örneklem büyüklükleriyle sonuçların desteklenmesi önerilmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

‘Eksizyon ve Flep ile Rekonstrüksiyonun Sentinel Lenf Nodu Üzerindeki Etkileri: Sıçan Modelinde Deneysel Çalışma’ konulu çalışmanın sonuçları;

1. Kontrol grubundaki tüm sıçanlarda (%100), sentinel lenf nodu (SLN) postoperatif dönemde de orijinal konum olan sol inguinal bölgede kaldı ve herhangi bir yön değişikliği gözlenmedi.
2. İnguinal flep grubunda, 7 sıçandan 6’sında (%85,7) SLN’nin konumu değişti ve lenf nodları çoğunlukla sağ inguinal bölgeye yöneldi; yalnızca 1 sıçanda SLN orijinal yerinde kaldı.
3. Aksiller flep grubunda 5 sıçanda (%71,4) SLN yön değiştirdi ve bu nodlar büyük oranda sol aksiller bölgede saptandı; 2 sıçanda (%28,6) SLN sol inguinal bölgede kaldı.
4. SLN yön değişim oranları, her iki flep grubunda da kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu (İnguinal grup için $p = 0,001$; Aksiller grup için $p = 0,021$; Ki-kare testi).
5. İnguinal flep grubunda, 21. ve 22. günlerde yapılan takiplerde yön değişimi oranı sabit kaldı (%86), bu da lenfatik yönelim değişikliğinin kalıcı olabileceğini düşündürdü. Her iki grupta da yönelim değişikliği anlamlı bulundu.
6. Bazı sıçanlarda sentinel nodlar birden fazla bölgede (örneğin hem inguinal hem aksiller) tespit edildi, bu durum potansiyel olarak yanlış nod saptama (false sentinel) riskini artırdı.
7. Flep cerrahisi uygulanan gruplarda SLNB'nin anatomik doğruluğu azaldı; bu, cerrahi sonrası lenfatik drenajın yeniden şekillendiğini ve sentinel nodun lokalizasyonunun tahmin edilebilirliğini azalttığını gösterdi.
8. Elde edilen bulgular, sentinel lenf nodu biyopsisinin geniş eksizyon veya flep rekonstrüksiyonları sonrasında modifiye edilmesi gerektiğini ortaya koydu; özellikle SLNB'nin eksizyondan önce veya ayrı bir seansta yapılması yönünde klinik stratejiler önerilebilir.

Bu çalışma, eksizyon sonrası uygulanan farklı flep rekonstrüksiyonlarının sentinel lenf nodu yönelimi üzerinde belirgin etkiler yarattığını ve bu değişikliklerin SLNB'nin doğruluğunu olumsuz yönde etkileyebileceğini ortaya koymuştur. Özellikle inguinal ve aksiller flep gruplarında yüksek oranda nodal yer değişimi gözlenmiş; bu da lenfatik drenajın cerrahiyle kalıcı biçimde yeniden yönlenebileceğini düşündürmüştür. Buna karşılık, kontrol

grubunda SLN'nin anatomik konumunun korunması, cerrahi manipölasyonların bu süreçte belirleyici olduğunu desteklemiştir. Elde edilen bulgular doğrultusunda, geniş eksizyon ve rekonstrüktif işlemlerin planlandığı olgularda SLNB'nin mümkünse eksizyondan önce veya ayrı bir cerrahi seansta gerçekleştirilmesi önerilmektedir. Ayrıca, SLNB'nin başarısını artırmak amacıyla, preoperatif dönemde daha hassas haritalama tekniklerinin (örneğin ICG, radyoaktif izotop) kullanılması ve cerrahi planlamada lenfatik anatomiye göz önünde bulunduran yaklaşımların tercih edilmesi önem arz etmektedir. Bulgularımız, klinik pratiğe uyarlanabilir translasyonel veriler sunmakta olup, bu alandaki daha geniş örneklemlili ve uzun dönem izlemli çalışmalara ışık tutacak niteliktedir.



KAYNAKLAR

1. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, ve ark. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(13):1307-17.
2. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, ve ark. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2010;11(10):927-33.
3. Suami H, Pan W-R, Mann GB, ve ark. The lymphatic anatomy of the breast and its implications for sentinel lymph node biopsy: a human cadaver study. *Annals of surgical oncology*. 2008;15:863-71.
4. Pasha T, Arain Z, Buscombe J, ve ark. Association of complex lymphatic drainage in head and neck cutaneous melanoma with sentinel lymph node biopsy outcomes: a cohort study and literature review. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2023;149(5):416-23.
5. Suami H, Koelmeyer L, Mackie H, ve ark. Patterns of lymphatic drainage after axillary node dissection impact arm lymphoedema severity: A review of animal and clinical imaging studies. *Surgical Oncology*. 2018;27(4):743-50.
6. Venus M, Waterman J, McNab I. *Basic physiology of the skin*. Surgery (Oxford). 2010;28(10):469-72.
7. Pawlina W, Ross MH. *Histology: a text and atlas: with correlated cell and molecular biology*: Lippincott Williams & Wilkins; 2018.
8. Ramadon D, McCrudden MT, Courtenay AJ, ve ark. Enhancement strategies for transdermal drug delivery systems: Current trends and applications. *Drug delivery and translational research*. 2022:1-34.
9. Hallock GG. Why not indirect nonmuscle perforator flaps? *Plastic and reconstructive surgery*. 2006;118 1:121-4.
10. Mathes SJ, Nahai F. *Reconstructive surgery: principles, anatomy & technique*. (No Title). 1997.
11. Blondeel PN, Morris SF, Hallock GG, ve ark. *Perforator flaps: anatomy, technique, & clinical applications*: CRC press; 2013.
12. Song DH, Neligan PC. *Plastic Surgery E-Book: Volume 4: Trunk and Lower Extremity*: Elsevier Health Sciences; 2017.
13. Dewar DJ. *Skin flaps*. Oxford Textbook of Plastic and Reconstructive Surgery. 2021.
14. Sivakumar M, Mohapatra DP. A review of flaps and their uses in reconstructive surgery. *Journal of the Anatomical Society of India*. 2020;69:103 - 9.
15. Angrigiani C, Rancati A, Varela I ve ark. P. The deltopectoral/internal mammary artery perforator flap revisited: design variations based on cadaveric and clinical investigation. *Annals of Plastic Surgery*. 2022;88(1):88-92.
16. Rohrer TE, Cook JL, Kaufman A. *Flaps and grafts in dermatologic surgery E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2017.
17. Suami H, Scaglioni MF. Lymphatic territories (lymphosomes) in the rat: an anatomical study for future lymphatic research. *Plastic and reconstructive surgery*. 2017;140(5):945-51.
18. Bozkurt M, Sezgiç M, Karakol P. Ischemia-Reperfusion Injury in Flap Surgery. *Antioxidants*. 2019:387.
19. Yang CY, Tinhofe IE, Cheng MH. Long-term outcomes of arterial ischemia or venous occlusion on vascularized groin lymph nodes in a rat model. *Journal of Surgical Oncology*. 2022;126(4):633-9.
20. Sabin FR. On the origin of the lymphatic system from the veins and the development of the lymph hearts and thoracic duct in the pig. *American Journal of Anatomy*. 1902;1(3):367-89.
21. Yang Y, Oliver G. Development of the mammalian lymphatic vasculature. *The Journal of clinical investigation*. 2014;124(3):888-97.
22. van Helden DF. The lymphangion: a not so ‘primitive’ heart. *The Journal of Physiology*. 2014;592(Pt 24):5353.

23. Schmid-Schonbein GW. Microlymphatics and lymph flow. *Physiological reviews*. 1990;70(4):987-1028.
24. Ludwig vJ. Über Kurzschlußwege der Lymphbahnen und ihre Beziehungen zur lymphogenen Krebsmetastasierung. *Pathobiology*. 1962;25(3):329-34.
25. Tanis PJ, Nieweg OE, Olmos RAV, Kroon BB. Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy. *Journal of the American College of Surgeons*. 2001;192(3):399-409.
26. Henry M, Kamat D. Integrating basic science into clinical teaching initiative series: approach to lymphadenopathy. *Clinical Pediatrics*. 2011;50(8):683-7.
27. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(6):1471-4.
28. Amin MB, Edge SB, Greene FL, ve ark., Brookland RK, Washington MK, et al. *AJCC cancer staging manual*: Springer; 2017.
29. Sinn H-P, Kreipe H. A brief overview of the WHO classification of breast tumors, focusing on issues and updates from the 3rd edition. *Breast care*. 2013;8(2):149-54.
30. Long GV, Swetter SM, Menzies AM, ve ark. Cutaneous melanoma. *The Lancet*. 2023;402(10400):485-502.
31. Elder DE, Massi D, Scolyer RA, ve ark. WHO classification of skin tumours. (No Title). 2018.
32. Chang C, Murzaku EC, Penn L, ve ark. More skin, more sun, more tan, more melanoma. *American journal of public health*. 2014;104(11):e92-e9.
33. Dzwierzynski WW. Managing malignant melanoma. *Plastic and reconstructive surgery*. 2013;132(3):446e-60e.
34. MacKie R, Hauschild A, Eggermont A. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Annals of Oncology*. 2009;20:vi1-vi7.
35. Whiteman DC, Green AC, Olsen CM. The growing burden of invasive melanoma: projections of incidence rates and numbers of new cases in six susceptible populations through 2031. *Journal of Investigative Dermatology*. 2016;136(6):1161-71.
36. Berk-Krauss J, Stein JA, Weber J, ve ark. New systematic therapies and trends in cutaneous melanoma deaths among US whites, 1986–2016. *American Journal of Public Health*. 2020;110(5):731-3.
37. Başara Bora B, Çağlar Soytutan İ, Aygün A, ve ark. TC Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2018. Ankara: Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. 2019.
38. Tas F, Kurul S, Camlica H, Topuz E. Malignant melanoma in Turkey: a single institution's experience on 475 cases. *Japanese journal of clinical oncology*. 2006;36(12):794-9.
39. Pathak S, Zito PM. Clinical guidelines for the staging, diagnosis, and management of cutaneous malignant melanoma. 2021.
40. Pickett H. Shave and punch biopsy for skin lesions. *American family physician*. 2011;84(9):995-1002.
41. Han D, van Akkooi AC, Straker III RJ, ve ark. Current management of melanoma patients with nodal metastases. *Clinical & experimental metastasis*. 2022;39(1):181-99.
42. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-j, ve ark. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of clinical oncology*. 2009;27(36):6199-206.
43. Morton DL, Wen D-R, Wong JH, ve ark. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Archives of surgery*. 1992;127(4):392-9.
44. Brănișteanu DE, Cozmin M, Porumb-Andrese E, ve ark. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma, a clinical point of view. *Medicina*. 2022;58(11):1589.
45. Uren RF, Howman-Giles R, Chung D, ve ark. Imaging sentinel lymph nodes. *The Cancer Journal*. 2015;21(1):25-32.
46. Intenzo CM, Truluck CA, Kushen MC, ve ark. Lymphoscintigraphy in cutaneous melanoma: an updated total body atlas of sentinel node mapping. *Radiographics*. 2009;29(4):1125-35.
47. Thomas KS, Williams J. Lymphoscintigraphy: breast and melanoma. *Journal of Nuclear Medicine Technology*. 2020;48(4):315-6.

48. Tardelli E, Mazzarri S, Rubello D, ve ark. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: standard and new technical procedures and clinical advances. A systematic review of the literature. *Clinical nuclear medicine*. 2016;41(12):e498-e507.
49. Luo S, Lobo AZ, Tanabe KK, ve ark. Clinical significance of microscopic melanoma metastases in the nonhottest sentinel lymph nodes. *JAMA surgery*. 2015;150(5):465-72.
50. Balch CM, Morton DL, Gershenwald JE, ve ark. Sentinel node biopsy and standard of care for melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;60(5):872-5.
51. Kimura F, Yoshimura M, Koizumi K, ve ark. Radiation exposure during sentinel lymph node biopsy for breast cancer: effect on pregnant female physicians. *Breast cancer*. 2015;22:469-74.
52. Lese I, Constantinescu MA, Leckenby JI, ve ark. Transcutaneous sentinel lymph node detection in cutaneous melanoma with indocyanine green and near-infrared fluorescence: A diagnostic sensitivity study. *Medicine*. 2022;101(36):e30424.
53. Alander JT, Kaartinen I, Laakso A, ve ark. A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. *International journal of biomedical imaging*. 2012;2012(1):940585.
54. Gilmore DM, Khullar OV, Gioux S, ve ark. Effective low-dose escalation of indocyanine green for near-infrared fluorescent sentinel lymph node mapping in melanoma. *Annals of surgical oncology*. 2013;20:2357-63.
55. Korn JM, Tellez-Diaz A, Bartz-Kurycki M, ve ark. Indocyanine green SPY elite–assisted sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2014;133(4):914-22.
56. Bluemel C, Herrmann K, Giammarile F, ve ark. EANM practice guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in melanoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2015;42:1750-66.
57. Allard-Coutu A, Heller B, Francescutti V. Surgical management of lymph nodes in melanoma. *Surgical Clinics*. 2020;100(1):71-90.
58. Swetter SM, Thompson JA, Albertini MR, ve ark. NCCN Guidelines® insights: melanoma: cutaneous, version 2.2021: featured updates to the NCCN guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2021;19(4):364-76.
59. Bamboat ZM, Konstantinidis IT, Kuk D, ve ark. Observation after a positive sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma. *Annals of surgical oncology*. 2014;21:3117-23.
60. Morton D, Thompson J, Cochran A, ve ark. Journal Club: Practice Changing Articles for Dermatology PAs: Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *Journal of Dermatology for Physician Assistants*. 2014;8(3):39.
61. Bello DM, Faries MB. The landmark series: MSLT-1, MSLT-2 and DeCOG (management of lymph nodes). *Annals of Surgical Oncology*. 2020;27(1):15-21.
62. Chung A, Giuliano AE. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *The Breast: Elsevier*; 2018. p. 604-30. e6.
63. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, ve ark. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surgical oncology*. 1993;2(6):335-40.
64. Kargozaran H, Shah M, Li Y, Beckett L, ve ark. Concordance of peritumoral technetium 99m colloid and subareolar blue dye injection in breast cancer sentinel lymph node biopsy. *Journal of Surgical Research*. 2007;143(1):126-9.
65. Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE. Clinical relevance of multiple sentinel nodes in patients with breast cancer. *Journal of British Surgery*. 2005;92(4):438-42.
66. Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, ve ark. Group AT. Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer—results of the ALMANAC validation phase. *Breast cancer research and treatment*. 2006;99:203-8.
67. Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, ve ark. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(5):561-4.
68. Suami H, Yamashita S, Soto-Miranda MA, ve ark. Lymphatic territories (lymphosomes) in a canine: an animal model for investigation of postoperative lymphatic alterations. *PloS one*. 2013;8(7):e69222.

69. Ito R, Suami H. Lymphatic territories (lymphosomes) in swine: an animal model for future lymphatic research. *Plastic and reconstructive surgery*. 2015;136(2):297-304.
70. Suami H. Lymphosome concept: Anatomical study of the lymphatic system. *Journal of Surgical Oncology*. 2017;115(1):13-7.
71. Soto-Miranda MA, Suami H, Chang DW. Mapping superficial lymphatic territories in the rabbit. *The Anatomical Record*. 2013;296(6):965-70.
72. Suami H, Chang DW, Matsumoto K, ve ark. Demonstrating the lymphatic system in rats with microinjection. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*. 2011;294(9):1566-73.
73. Festing MF, Altman DG. Guidelines for the design and statistical analysis of experiments using laboratory animals. *ILAR journal*. 2002;43(4):244-58.
74. Charan J, Kantharia N. How to calculate sample size in animal studies? *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*. 2013;4(4):303-6.
75. Güler SA, Kırmaz S, Şimşek T, ve ark. Cutaneous adverse effects of methylene blue in an animal skin-flap model. *Acta Chirurgica Belgica*. 2020;120:167 - 72.
76. Sirvan SS, Demir IA, Irmak F, ve ark. Does Wide Excisional Biopsy in Skin Cancer Prevent Finding The Real Sentinel Lymph Node? *Journal of Investigative Surgery*. 2020.
77. Kim S, Kim J, Jung Y, ve ark. Characterization of TNNC1 as a novel tumor suppressor of lung adenocarcinoma. *Molecules and cells*. 2020;43(7):619-31.
78. Tsopelas C. Lymphoscintigraphy is more effective using higher specific activity (99m) Tc-antimony trisulfide colloid in the rat. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*. 2014;17(1):19-26.
79. Santos PCFd, Santos IDdAO, Nahas FX, ve ark. National equipment of intraoperative gamma detection in the identification of sentinel lymph node in animal model. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 2009;24:195-9.
80. Giudice GL, Robusto F, Vestita M, ve ark. Single-stage excision and sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma in selected patients: a retrospective case-control study. *Melanoma Research*. 2017;27:573-9.
81. Temple-Oberle C, Nicholas C, Rojas-García P. Current Controversies in Melanoma Treatment. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2023;151:495e - 505e.
82. Brys AK, Schneider M, Selim MA, Mosca PJ. Sentinel lymph node biopsy following a rotational flap. *BMJ Case Reports*. 2015;2015.
83. Kronowitz SJ, Kuerer HM, Hunt KK, ve ark. Impact of Sentinel Lymph Node Biopsy on the Evolution of Breast Reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2006;118:1089-99.
84. Giudice G, Robusto F, Vestita M, ve ark. Single-stage excision and sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma in selected patients: A retrospective case-control study. *Melanoma Research*. 2017;27(6):573-9.
85. Visconti G, Brunelli C, Mulè A, ve ark. Septum-based cervical lymph-node free flap in rat: a new model. *The Journal of surgical research*. 2016;201 1:1-12.
86. Purandare NC, Pramesh CS, Karimundackal G, ve ark. Incremental value of 18F-FDG PET/CT in therapeutic decision-making of potentially curable esophageal adenocarcinoma. *Nuclear Medicine Communications*. 2014;35(8):864-9.
87. Suami H, Scaglioni MF. Lymphatic Territories (Lymphosomes) in the Rat: An Anatomical Study for Future Lymphatic Research. *Plast Reconstr Surg*. 2017;140(5):945-51.
88. Buda A, Di Martino G, Vecchione F, ve ark. Optimizing Strategies for Sentinel Lymph Node Mapping in Early-Stage Cervical and Endometrial Cancer: Comparison of Real-Time Fluorescence With Indocyanine Green and Methylene Blue. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2015;25:1513 - 8.
89. Wang Y, Peng Q, Sun P, ve ark. Comparison of Sentinel Lymph Node Biopsy by Blue Dye Conjunction With Indocyanine Green or Radioisotope in Early-Stage Breast Cancer: A Prospective Single-Center Observational Study. *Clinical Medicine Insights Oncology*. 2023;17.
90. Siegenthaler F, Imboden S, Papadia A, Mueller MD. P188 Sentinel lymph node mapping in vulvar cancer – a new approach with indocyanine green and near infrared fluorescence imaging. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2019;29:A169 - A.

91. Chu T-S, Tzeng Y-s, Wang C-Y, ve ark. The Utility of Indocyanine Green Dye Fluorescence Lymphography and Angiography During Wide Excision of Cutaneous Melanoma. *Surgical Innovation*. 2021;29:566 - 72.
92. Manca G, Rubello D, Romanini A, ve ark. Sentinel Lymph Node Mapping in Melanoma: The Issue of False-Negative Findings. *Clinical Nuclear Medicine*. 2014;39:e346–e54.
93. Caracò C, Marone U, Celentano E, ve ark. Impact of False-Negative Sentinel Lymph Node Biopsy on Survival in Patients with Cutaneous Melanoma. *Annals of Surgical Oncology*. 2007;14:2662-7.
94. Nieweg OE, Veenstra HJ. False-negative sentinel node biopsy in melanoma. *Journal of Surgical Oncology*. 2011;104.
95. Andersson Y, Frisell J, Sylván M, ve ark. Causes of false-negative sentinel node biopsy in patients with breast cancer. *British Journal of Surgery*. 2013;100.
96. Panasiti V, Devirgiliis V, Curzio M, ve ark. Predictive Factors for False Negative Sentinel Lymph Node in Melanoma Patients. *Dermatologic Surgery*. 2010;36:1521–8.
97. Tanaka S, Nohara T, Iwamoto M, ve ark. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients undergoing skin/nipple-sparing mastectomy and immediate autologous reconstruction. *Oncology letters*. 2010;11:99-101.
98. McCready D, Ghazarian DM, Hershkop M, ve ark. Sentinel lymph-node biopsy after previous wide local excision for melanoma. *Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie*. 2001;44 6:432-4.
99. Isei T, editor *Indocyanine Green Fluorescence-Navigated Sentinel Node Navigation Surgery (SNNS) for Cutaneous Malignant Melanoma and Extramammary Paget's Disease*2016.
100. Segreto F, Tosi D, Marangi GF, ve ark. Hidden Sentinel Node in Cutaneous Melanoma. *Archives of Plastic Surgery*. 2013;40:642 - 4.
101. Ansari SM, Heiba S, Mills C, ve ark. Localization of the breast sentinel node after axillary node dissection with diversion of lymphatic drainage to internal mammary lymph nodes and the importance of delayed imaging. *Clinical nuclear medicine*. 2001;26 7:647-8.

EKLER

Ek.1-Etik Kurul Onay Kararı



İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU (İMÜ-HADYEK)
KARAR FORMU

PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI	Ragıp Ruhat BALIK
---------------------------------------	-------------------

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Eksizyon ve Flep ile Rekonstrüksiyonun Sentinel Lenf Nodu Üzerindeki Etkileri: Sıçan Modelinde Deneysel Çalışma
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL NO	62

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2025/2-3	Karar Tarihi: 27.02.2025
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde bir sakınca bulunmadığı için kurulumuzca onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin etik kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.	

İMÜ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU								
Unvanı/Adı/Soyadı	Görevi	Bölümü	Kurumu	Araştırma ile ilişki		Katılım *	İmza	
Prof. Dr. Elif ÖĞÜZ	HADYEK Başkanı	Tıbbi Farmakoloji	İMÜ Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Elif GELENLİ DOLANBAY	HADYEK Başkan Yardımcısı	Histoloji ve Embriyoloji	İMÜ Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Öğr. Gör. Oğuzhan BAYGÜL	DEHAL Sorumlu Yönetici	Veteriner Hekim	İMÜ-BİLTAM DEHAL	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Kurtuluş AÇIKSARI	Üye	Acil Tıp	İMÜ Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Burcu YÜCEL	Üye	Tıbbi Biyoloji	İMÜ Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mustafa Çağlar BEKER	Üye	Tıbbi Fizyoloji	İMÜ Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Handan ANKARALI	Üye	Biyoistatistik	İMÜ Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ümmühan DEMİR	Üye	Moleküler Biyoloji ve Genetik	İMÜ Müh. ve Doğa Bilimleri Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Öğr. Gör. Dr. Zeynep ARDIÇ	Üye	Hukuk	İMÜ Hukuk Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ali Cihan TAŞKIN	Üye (STK)	Laboratuvar Hayvanları Bilimi	İÜ Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Refik KOÇ	Sivil Üye			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Ek-2. İntihal Tespit Raporu

EKSİZYON VE FLEP İLE REKONSTRÜKSİYONUN SENTİNEL LENF NODU ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ: SIÇAN MODELİNDE DENEYSEL ÇALIŞMA Dr. Ragıp Ruhat BALIK

ORJİNALLİK RAPORU

% 4	% 3	% 2	% 2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	% 1
2	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
3	acikerisim.nku.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
4	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
5	www.tmhdf.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
6	www.selcukmedj.org İnternet Kaynağı	<% 1