

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PLASTİK REKONSTRÜKTİF ve ESTETİK CERRAHİ  
ANABİLİM DALI

**SENTİNEL LENF NODU BİYOPSİSİNDE KULLANILAN METİLEN MAVİSİNİN,  
PATENT MAVİSİNİN VE İNDOSİYANİN YEŞİLİNİN ADVERS ETKİ OLARAK  
CİLT NEKROZUYLA İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Hayri Ahmet Burak Nurşen

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. MEHMET DADACI

KONYA

2024

## TEŞEKKÜR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde geçirmiş olduğum 5 yılın sonunda tamamlamış olduğum bu tez çalışmam süresince bana rehberlik eden, destek olan ve yardımlarını esirgemeyen birçok kişiye teşekkür etmek istiyorum.

Öncelikle, Necmettin Erbakan Üniversitesi'nde bulunduğum bölümün temellerini atan ve bana bu akademik yolculuğu mümkün kılan kıymetli bölüm kurucumuz Sayın Prof. Dr. Nedim Savacı'ya en içten teşekkürlerimi sunarım. Bölümümüze olan vizyoner yaklaşımı ve katkıları, biz asistanlar için her zaman bir rehber ve ilham kaynağı olmuştur.

Tez çalışmam süresince bana büyük destek sağlayan, değerli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Mehmet Dadacı'ya en derin şükranlarımı sunarım. Tez konumu belirlerken ve çalışmamı yönlendirirken sağladığı akademik bilgi, yapıcı eleştirileri ve yol göstericiliği benim için çok değerliydi. Geniş vizyonu ve sabrı sayesinde bu çalışmayı başarılı bir şekilde tamamlayabildim. Kendisine göstermiş olduğu anlayış ve sabır için minnettarım.

Ayrıca, Necmettin Erbakan Üniversitesi'nde bana her zaman destek olan 4 yıl beraber çalışma şerefine nail olduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Zeynep Altuntaş, Prof. Dr. Bilsev İnce'ye ve jüri üyelerime de özel bir teşekkür etmek isterim. Eğitim hayatım boyunca bana kattığınız bilgi birikimi, akademik yolculuğumda bana rehber oldu. Her birinizin katkısı sayesinde bu çalışmayı tamamlayabildim. Sizlerin bilgi ve deneyimlerinden faydalanmak, benim için büyük bir onur oldu.

Ailem, her zaman olduğu gibi bu süreçte de en büyük destekçilerim oldu. Annem Şükriye Nurşen ve babam Mustafa Yıldırım Nurşen hem maddi hem manevi desteğiniz bu süreçte bana verdiğiniz moral ve motivasyon için sizlere teşekkür ederim. Sizlerin desteği olmadan bu noktaya gelmem imkânsız olurdu. Bana olan inancınızı hep hissettirdiniz.

Bu süreçte en büyük desteği bana sevgili eşim Emine Ersöz Nurşen verdi. Göstermiş olduğu sabır, anlayış ve sürekli desteği sayesinde bu tezi tamamlama

gücünü buldum. Zor zamanlarda bana moral vererek her daim yanımda oldu. Ona, her şey için sonsuz teşekkür ediyorum.

Özellikle tezimin histopatolojik incelemelerini yaparak bu tezin şekillenmesinde büyük katkıları bulunan üniversitemiz patoloji anabilim dalı öğretim üyesi Doç.Dr. Sıddıka Fındık hocamıza şükranlarımı sunarım.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum kıdemlilerim Dr. Majid İsmayilzade'ye, Dr. Orkun Uyanık'a, Dr. Selçuk Kendir'e, Dr. Zikrullah Baycar'a, Dr. Muaz Zuhur'a, Dr. Arda Soylu'ya, Dr. Pınar Öztürk'e, Dr. Mahmut Tekecik'e ve çalışma arkadaşlarım Dr. Orhan Gök'e, Dr. Melikhan Tatar'a, Dr. Ahmet Koyuncu'ya, Dr. Yiğitcan Kaya'ya, Dr. Kadir Tezer'e, Dr. Elif Cansu Baş'a, Dr. Zekeriya Aktar'a, Dr. Mutlu Soy'a, Dr. Betül Şahin'e, Dr. Ferhat Açılan'a, Dr. Emre Doğruer'e, Dr. Ramazan Aydın'a, Dr. Emre Yaman'a, Dr. Mustafa Katı'ya, Dr. Ömer Altun'a, paylaştığımız bilgi birikimi ve fikir alışverişleri için teşekkür ederim.

Son olarak, bu çalışmada bana önemli destek sağlayan Timur Ünver Açar'a teşekkür etmek isterim.

Bu çalışma, bana katkı sağlayan herkesin emeğiyle tamamlanmıştır. Hepinize içtenlikle teşekkür ediyorum.

## ÖZET

Meme kanseri, kadınlarda en sık rastlanan kanser türlerinden biridir ve tedavisinde hastaların yaşam kalitesini korumak amacıyla farklı cerrahi ve medikal yaklaşımlar uygulanır. Meme kanseri cerrahisinde, tümörlü doku çıkarılırken sağlıklı dokunun korunmasına yönelik olarak organ koruyucu cerrahi yöntemler tercih edilir. Erken evre meme kanserinde yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biri, tümörün lenfatik sisteme yayılımını değerlendiren sentinel lenf nodu biyopsisidir (SLNB). Bu yöntem, kanserin yayılma durumunu belirleyerek tedavi planlamasında önemli bir role sahiptir.

SLNB sırasında kullanılan boya maddeleri, lenf nodlarının tespiti için kılavuzluk eder. Bu çalışmada, SLNB’de yaygın olarak kullanılan metilen mavisi, patent mavisi ve indosiyenin yeşili (ICG) gibi boyaların etkileri incelenmiştir. Metilen mavisinin, lenf nodlarının tespitini kolaylaştırmasına karşın ciltte toksik etki ve nekroz riski taşıdığı belirlenmiştir. Diğer yandan, patent mavisi toksisite açısından daha düşük riskli olup bazı durumlarda inflamasyon ve apse formasyonuna yol açabilir. ICG ise minimal yan etkilerle öne çıkan güvenli bir alternatif olarak değerlendirilmiştir; floresan özellikleri ile lenf nodlarının daha hassas şekilde belirlenmesine imkân tanır ve toksisite oranı düşüktür.

Meme kanseri tedavisinde kullanılan yöntemlerden biri olan cilt koruyucu mastektomi (CKM), meme dokusunun alınmasını, ancak cilt zarfının korunmasını içerir ve genellikle meme rekonstrüksiyonu için avantaj sağlar. Bu cerrahi prosedürün başarılı olabilmesi için cilt dokusunun sağlıklı kalması kritik önemdedir. Ancak SLNB sırasında kullanılan bazı boyalar, özellikle metilen mavisi, yüksek cilt nekrozu riski taşır. Metilen mavisinin toksik profili cilt dokusunda iritasyon ve nekroza yol açarak iyileşme sürecini olumsuz etkileyebilir ve CKM sonrası rekonstrüksiyonun başarısızlıkla sonuçlanmasına neden olabilir.

Cilt nekrozu, CKM sonrası implantın açığa çıkması gibi komplikasyonlara yol açarak cerrahi sonucunun hem estetik hem de işlevsel kalitesini düşürebilir. Çalışmada değerlendirilen diğer boyalardan patent mavisi ve indosiyenin yeşili (ICG) ise daha düşük toksisite profiline sahiptir. Özellikle ICG, minimal yan etkileri ile CKM’de

güvenli bir seçenek olarak öne çıkar. Bu bağlamda, boya seçimi yapılırken hastanın doku hassasiyeti ve potansiyel yan etkiler göz önünde bulundurulmalı; CKM'nin başarı oranını artırmak için cilt sağlığını koruyacak boyalar tercih edilmelidir.

Bu bulgular ışığında, SLNB sırasında boya seçiminde uygun boyanın tercih edilmesi önemlidir. Özellikle metilen mavisinin cilt üzerindeki yüksek toksisite riski, cerrahi uygulamalarda kullanımında dikkatli olunmasını gerektirir.

## ABSTRACT

Breast cancer is one of the most common types of cancer among women, and its treatment includes various surgical and medical approaches aimed at maintaining patients' quality of life. In breast cancer surgery, organ-preserving surgical methods are preferred to remove tumor tissue while protecting healthy tissue. One widely used method for early-stage breast cancer is sentinel lymph node biopsy (SLNB), which assesses the spread of the tumor into the lymphatic system, playing a key role in treatment planning.

Dyes used during SLNB guide the detection of lymph nodes. In this study, the effects of dyes commonly used in SLNB, such as methylene blue, patent blue, and indocyanine green (ICG), were examined. While methylene blue facilitates lymph node detection, it has been found to carry a toxic effect on the skin and a risk of necrosis. Patent blue, on the other hand, is considered lower-risk in terms of toxicity but may still lead to inflammation and abscess formation in certain cases. ICG is evaluated as a safer alternative with minimal side effects; its fluorescent properties enable more precise lymph node detection with low toxicity.

One of the methods used in breast cancer treatment, skin-sparing mastectomy (SSM), involves the removal of breast tissue while preserving the skin envelope, which is often advantageous for breast reconstruction. The success of this procedure critically depends on maintaining the health of the skin tissue. However, some dyes used during SLNB, particularly methylene blue, carry a high risk of skin necrosis. Methylene blue's toxic profile may cause skin irritation and necrosis, negatively impacting the healing process and potentially resulting in reconstruction failure post-SSM.

Skin necrosis can lead to complications such as implant exposure following SSM, diminishing the aesthetic and functional quality of the surgical outcome. Other dyes reviewed in the study, including patent blue and indocyanine green (ICG), have lower toxicity profiles. Notably, ICG is highlighted as a safe option in SSM due to its minimal side effects. In this context, selecting dyes that consider the patient's tissue sensitivity and potential side effects is essential to preserve skin health and enhance SSM success.

In light of these findings, it is crucial to carefully select the appropriate dye during SLNB. The high skin toxicity risk associated with methylene blue necessitates caution in its use in surgical applications.

## İÇİNDEKİLER

Teşekkür.....	i
Özet.....	iii
Abstract.....	v
İçindekiler.....	vii
Kısaltmalar.....	ix
Resimler.....	x
Tablolar.....	xi
Grafikler.....	xii
1.Giriş.....	1
2.Amaç.....	3
3.Genel bilgiler.....	4
3.1. Meme Kanseri.....	4
3.1.1. Tedavi Yöntemleri.....	4
3.2. Meme Kanseri Cerrahi Tedavileri.....	5
3.2.1.Lumpektomi.....	5
3.2.2.Mastektomi.....	5
3.2.2.1.Mastektomi Çeşitleri.....	6
3.2.3.Onkoplastik Cerrahi.....	7
3.3. Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu.....	7
3.4. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi.....	8
3.4.1.Sentinel Lenf Nodu Biyopsisinde Kullanılan Yöntemler.....	10
3.4.2.Sentinel Lenf Nodu Biyopsisinde Komplikasyonlar.....	11
3.5. Meme Rekonstrüksiyonu.....	12
3.5.1.Meme Rekonstrüksiyonunun Amaçları.....	12
3.5.2.Rekonstrüksiyon Zamanlaması.....	13
3.5.2.1. Eş Zamanlı Rekonstürksiyon.....	13
3.5.2.2.Geç Rekonstrüksiyon.....	13
3.5.3.Rekonstrüksiyon Teknikleri.....	14
3.5.3.1.İmplant.....	14

3.5.3.2.Doku Genişletici ve İmplant.....	14
3.5.3.3.Otolog Rekonstrüksiyon.....	15
3.6. Nekroz.....	15
3.6.1.Flep Nekrozu.....	15
3.6.2.Mastektomi Cilt Zarfı Nekrozu.....	15
3.7. İndosiyanın Yeşili.....	16
3.7.1.Biyokimyasal Profil.....	16
3.7.2.Kullanım Alanları.....	17
3.8 Patent Mavisi.....	18
3.9. Metilen Mavisi.....	18
3.10. McFarlane Flep.....	19
4. Gereç ve Yöntem.....	21
4.1.Deney Hayvanlarının Temini ve Gruplandırılması.....	21
4.2.Anestezi.....	22
4.3.Cerrahi Yöntem.....	22
4.4.Nekroz Alanının Değerlendirilmesi.....	25
4.5.Histopatolojik Değerlendirme.....	25
4.6.İstatiksel Analiz.....	26
5. Bulgular.....	27
6. Tartışma.....	39
7. Sonuç.....	44
8. Kaynaklar.....	45

## KISALTMALAR

**ICG:** İndosiyanin Yeşili

**ALND:** Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu

**SLN:** Sentinel Lenf Nodu

**SLNB:** Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

**SPIO:** Süper Paramanyetik Demir Oksit

**CKM:** Cilt Koruyucu Mastektomi

## RESİMLER

<b>Resim 1:</b> Normal meme yapısı ve periarolar enjeksiyonun şematik gösterimi.....	11
<b>Resim 2:</b> McFarlane flep literatürden örnek.....	20
<b>Resim 3:</b> Dorsal flep elevasyonunun gösterimi.....	23
<b>Resim 4:</b> Dorsal flebin tasarımı ve eleve edildikten sonraki görünümü.....	24
<b>Resim 5:</b> Enjeksiyon sonrası ratların görünümü.....	24
<b>Resim 6:</b> Dorsal flşepteki nekrozların görünümü.....	25

## TABLolar

<b>Tablo 1:</b> Histopatolojik değerlendirme kriterleri.....	26
<b>Tablo 2:</b> Nekroza alanının gruplara göre ortalama değerleri.....	28
<b>Tablo 3:</b> Nekroz yüzdesinin gruplara göre ortalama değerleri.....	29
<b>Tablo 4:</b> Gruplara göre inflamasyon Şiddeti.....	32
<b>Tablo 5:</b> Gruplara göre inflamasyon tipi.....	33
<b>Tablo 6:</b> Gruplara göre mast hücre sayımı ortalaması.....	34
<b>Tablo 7:</b> Gruplara göre vasküler proliferasyon düzeyleri.....	35
<b>Tablo 8:</b> Gruplara göre apse formasyonu sayısı.....	36
<b>Tablo 9:</b> Gruplara göre fibrozis oranları.....	38

## GRAFİKLER

<b>Grafik 1:</b> Nekroz alanı ortalama ve standart sapma.....	29
<b>Grafik 2:</b> Nekroz yüzdesi ortalama ve standart sapma.....	30
<b>Grafik 3:</b> İnflamasyon şiddetinin medyan değerleri.....	32
<b>Grafik 4:</b> İnflamasyon tipinin sayısal dağılımı.....	33
<b>Grafik 5:</b> Mast hücre sayısı ortlaması.....	35
<b>Grafik 6:</b> Vasküleritenin medyan değerlerinin dağılımı.....	36
<b>Grafik 7:</b> Apse formasyonunun sayısal dağılımı.....	37
<b>Grafik 8:</b> Fibrozisin medyan değerlerinin dağılımı.....	38

## 1.GİRİŞ

Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB), kanserin evrelemesi ve tedavi sürecinin yönetiminde kritik bir rol oynayan minimal invaziv bir cerrahi prosedürdür. Bu teknik, özellikle meme kanseri, melanom ve baş-boyun kanserleri gibi belirli kanser türlerinde, tümör metastazlarının yayılımını değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Sentinel lenf nodu, tümörlü dokudan ilk olarak etkilenen lenf nodu olarak tanımlanır ve bu nodun biyopsisi, hastalığın yayılımının belirlenmesinde kritik bir aşamadır.

SLNB prosedürü, genellikle, cerrahın tümörün etrafındaki ilk lenf nodunu bulabilmesi için bir boya maddesi enjekte etmesiyle başlar. Metilen mavisi, patent mavisi ve indosiyenin yeşili, bu amaçla yaygın olarak kullanılan üç temel boya maddesidir. Bu boyalar, sentinel lenf nodunu belirlemeye yardımcı olmanın yanı sıra, cerrahın işlem sırasında lenfatik drenajı daha iyi görselleştirmesine olanak tanır. Ancak, bu boyaların kullanımı, belirli advers etkilerle ilişkilendirilmiştir.

Meme kanserinde SLNB prosedürü günümüzde rutin hale gelmiştir. Meme kanserli hastaların arasından kanserin yayılımına göre uygun olanlar seçilerek cilt koruyucu mastektomi (CKM) yapılır. Bu hastalara genellikle eş zamanlı implant ile meme rekonstrüksiyonu yapılmaktadır. Ancak bazı durumlarda cilt nekrozu ve sonrasında implantın açığa çıkması en sonunda ise implantın çıkarılmasına kadar gidebilen komplikasyonlar görülebilir. Cilt nekrozuna sebep olan durumlar içinde SLNB prosedüründe kullanılan boya maddelerinin toksik etkilerinin olup olmadığı tezimin ana konusunu oluşturmaktadır.

Cilt nekrozu, kullanılan boyaların toksik etkileri, cerrahi teknikler, lenfatik drenaj bozuklukları ve hastanın bireysel özellikleri gibi faktörlerin bir sonucu olarak gelişebilir. Cilt nekrozu, doku ölümüne yol açan bir durum olup, genellikle cerrahi müdahale sonrasında ortaya çıkar ve hem estetik hem de fonksiyonel sorunlara neden olabilir. CKM sonrasında meme rekonstrüksiyonu yapılan hastalarda cilt zarfında nekroz görülmesi önemli bir problemdir ve kullanılan bu boyaların nekroza katkısı olabilir.

Metilen mavisi, patent mavisi ve indosiyenin yeşilinin her birinin, cilt nekrozu üzerindeki etkileri farklılık gösterebilir. Bu açıdan, her üç boyanın cilt nekrozu üzerindeki etkilerinin sistematik bir şekilde incelenmesi, cerrahların bu teknikleri kullanırken daha bilinçli kararlar almalarına yardımcı olabilir.

Sonuç olarak, bu çalışma, sentinel lenf nodu biyopsisinde kullanılan boyaların cilt sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerini ortaya koyarak, cerrahların bu prosedürü gerçekleştirirken daha bilinçli kararlar almalarına yardımcı olmayı hedeflemektedir.

## 2.AMAÇ

Bu tezin temel amacı, sentinel lenf nodu biyopsisinde (SLNB) kullanılan metilen mavisi, patent mavisi ve indosiyanın yeşili gibi boya maddelerinin cilt nekrozu üzerindeki etkilerini deneysel bir model olarak sıçanlar üzerinde incelemektir. SLNB, kanserin evrelemesi ve tedavi planlamasında önemli bir rol oynayan minimal invaziv bir prosedürdür; bu süreçte kullanılan boyaların, cerrahi sonuçlar üzerinde belirgin etkileri olabileceği düşünülmektedir.

Özellikle cilt nekrozu, genel cerrahların cilt koruyucu mastektomi uygulamaları sonrasında görülebilen ciddi bir komplikasyondur. Bu tür nekroz vakaları hem estetik hem de fonksiyonel kayıplara yol açabilir. Deneysel modelleme ile bu durumu araştırmak, farklı boya maddelerinin toksik etkilerini ve cilt nekrozu gelişim mekanizmalarını anlamada önemli bir adım olacaktır.

Sıçanlar üzerinde sentinel lenf nodu biyopsisi gerçekleştirilerek, metilen mavisi, patent mavisi ve indosiyanın yeşili gibi boyaların cilt nekrozu üzerindeki etkileri deneysel bir şekilde değerlendirilecektir.

### 3.GENEL BİLGİLER

#### 3.1. Meme Kanseri

Meme kanseri, meme dokusunda bulunan hücrelerin kontrolsüz şekilde büyümesi sonucu oluşan bir kanser türüdür. Genellikle süt kanalları veya lobüllerde başlar ve zamanla çevre dokulara ve diğer organlara yayılabilir. Meme kanseri, akciğer kanseri ve kolon kanseri ile dünya çapında en çok görülen üç kanser türünden biridir. Meme kanseri, dünya genelinde kadınlar arasında en yaygın görülen kanser türlerinden biridir ve kansere bağlı ölümlerin başlıca nedenlerinden biridir. Tespit edilebilen uzak metastazı olmayan meme kanseri erken evre kabul edilir ve erken evre meme kanseri kür olma potansiyelindedir ancak ileri evrelerde metastaz yaparak vücudun diğer bölgelerine yayılabilir ve tedavisi zorlaşır. Malignansi tanısı biyopsi ile konulur. Cerrahi tekniklerin ilerlemesi organ koruyucu cerrahi yaklaşımlara ulaşım kolaylaşmıştır. Onkoplastik cerrahinin ve neoadjuvan tümör küçültücü tedavilerin gelişmesiyle memenin korunması günümüzde pek çok klinikte teknik olarak mümkündür. (Sun ve ark., 2017, Harbeck N ve ark., 2017).

##### 3.1.1.Tedavi Yöntemleri

Meme kanseri tedavisi, tümörün tipi, evresi, moleküler özellikleri ve hastanın genel sağlık durumu gibi faktörlere bağlı olarak belirlenir:

**Cerrahi:** Mastektomi (memenin tamamen alınması) veya lumpektomi (tümörün ve çevresindeki dokunun çıkarılması) gibi cerrahi yöntemler, meme kanserinin tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Cerrahi tedavi, özellikle erken evre meme kanserinde etkili bir tedavi seçeneğidir. Bununla birlikte, cerrahi sonrasında radyoterapi, kemoterapi veya hormonal tedavi gibi ek tedaviler uygulanabilir.

**Radyoterapi:** Kanser hücrelerini öldürmek için yüksek enerjili ışınların kullanıldığı bir tedavi yöntemidir. Radyoterapi, genellikle cerrahi tedavi sonrasında uygulanır ve kanserin tekrarlama riskini azaltır. Ayrıca, metastatik meme kanserinde de palyatif tedavi olarak kullanılabilir.

**Kemoterapi:** Kanser hücrelerini yok etmek için kullanılan ilaçlarla yapılan bir tedavi yöntemidir. Kemoterapi, genellikle cerrahi öncesi (neoadjuvan) veya cerrahi

sonrası (adjuvan) olarak uygulanır. Ayrıca, metastatik meme kanserinde de sistemik tedavi olarak kullanılır. Kemoterapi, özellikle triple negatif meme kanseri gibi agresif alt tiplerde etkili olabilir.

**Hedefe Yönelik Tedavi:** HER2 pozitif meme kanseri gibi belirli moleküler özelliklere sahip tümörler için geliştirilmiş tedavi yöntemleridir. Trastuzumab gibi HER2 hedefli tedaviler, bu tür tümörlerin büyümesini durdurabilir ve hastalığın seyrini iyileştirebilir. Hedefe yönelik tedaviler, genellikle kemoterapi ve diğer tedavi yöntemleriyle birlikte uygulanır.

**Hormonal Tedavi:** Hormonal reseptör pozitif tümörlerde östrojen ve progesteron hormonlarını bloke eden tedavi yöntemleridir. Tamoksifen ve aromataz inhibitörleri gibi ilaçlar, hormonal tedavinin yaygın kullanılan ajanlarıdır. Hormonal tedavi, özellikle menopoz sonrası kadınlarda yaygın olarak kullanılır ve kanserin tekrarlama riskini azaltır (Desai ve ark., 2021, Veronesi ve ark., 2005).

### **3.2.Meme Kanseri Cerrahi Tedavileri**

Meme kanseri tedavisinde cerrahi müdahale, tümörün kontrol altına alınması ve hastalığın ilerlemesinin önlenmesi için temel bir yaklaşımdır. Cerrahi tedavi, kanserin evresine, tümörün büyüklüğüne, histopatolojik özelliklere ve hastanın genel sağlık durumuna göre kişiselleştirilir. Cerrahi seçenekler arasında lumpektomi, mastektomi ve onkoplastik cerrahi bulunmaktadır. Bu yöntemlerin her biri, farklı hedeflere ulaşmayı amaçlar ve hastanın tedavi planında önemli bir rol oynar.

#### **3.2.1.Lumpektomi:**

Lumpektomi, meme dokusundan sadece tümörün ve çevresindeki küçük bir sağlıklı dokunun çıkarıldığı bir prosedürdür. Genellikle erken evre meme kanseri hastalarında tercih edilir. Mastektomi ile benzer mortalite oranlarına sahiptir (Desai P ve ark., 2021, Freeman MD ve ark., 2018).

#### **3.2.2.Mastektomi:**

Mastektomi, memenin tamamen çıkarıldığı bir cerrahi prosedürdür. Meme kanserinin standart tedavisi olmuştur. Lumpektominin yapılamayacağı büyük tümörlerde veya birden fazla odak olduğunda uygulanır.

### 3.2.2.1.Mastektomi Çeşitleri:

**Radikal Mastektomi:** Halsted'in geliştirdiği bu teknik, memenin, aksiller lenf düğümlerinin ve göğüs duvarının büyük bir kısmının çıkarılmasını içerir. Günümüzde bu teknik, daha az invaziv olan modifiye radikal mastektomi ile genellikle değiştirilmiştir. Radikal mastektomi, ciddi yan etkiler ve uzun iyileşme süreleri nedeniyle daha az tercih edilmektedir. Bununla birlikte, bazı özel durumlarda hala uygulanabilir.

**Modifiye Radikal Mastektomi:** Memenin tamamının ve aksiller lenf düğümlerinin çıkarılmasını içerir. Bu tür mastektomi, kanserin lenfatik sisteme yayılma riskini değerlendirmek ve tedavi etmek amacıyla yapılır. Modifiye radikal mastektomi, pektoral kasın çıkarılmadığı ve bu nedenle postoperatif morbiditenin azaldığı bir yaklaşımdır. Hem tümörün tamamen çıkarılması hem de aksiller lenf düğümlerinin temizlenmesi bu yöntemin avantajlarından.

**Cilt Koruyucu Mastektomi (CKM):** Memenin sadece iç kısmının çıkarıldığı, ancak cilt ve areolanın korunduğu bir prosedürdür. Bu yöntem, estetik sonuçları iyileştirmek ve daha sonra rekonstrüksiyon için uygun bir ortam sağlamak amacıyla uygulanır. Cilt koruyucu mastektomi, genellikle erken evre meme kanseri hastalarında tercih edilir ve estetik sonuçlar üzerinde olumlu etkiler sağlar (Freeman MD ve ark., 2018).

**CKM Sonuçlar ve Komplikasyonlar:** Cilt koruyucu mastektomi ve eş zamanlı implant ile rekonstrüksiyonda birtakım komplikasyonlar olabilir. Bunlar yara yeri ayrışması, enfeksiyon, implant kaybı, asimetri, kapsül kontraktürü, fleplerde nekroz, meme başı nekrozunu kapsamaktadır. Flep ve meme başı nekrozu özellikle büyük memeli hastalarda, pitotik memelerde, sigara içiminde, geçirilmiş radyoterapiye bağlı, periareoler insizyonda ve flep kalınlıklarına bağlı olarak değişmektedir (Galimberti V ve ark., 2017).

### 3.2.3.Onkoplastik Cerrahi:

Onkoplastik cerrahi, tümör çıkarımı ve estetik sonuçları birleştiren bir yaklaşımdır. Meme dokusunun çıkarılmasını ve aynı zamanda memenin estetik görünümünün korunmasını hedefler (Bertozzi N ve ark., 2017).

### 3.3.Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu

Lenfatik Yayılım: Meme kanseri hücreleri, primer tümörden ayrılarak lenfatik sisteme girer ve lenf düğümlerine taşınır. Lenf düğümlerinde metastaz oluşumu, kanser hücrelerinin invaziv kapasitesinin bir göstergesidir. Lenfatik yayılımın varlığı, hastalığın daha ileri evrelerde olduğunun bir işaretidir ve genellikle daha agresif tedavi gerektirir (Nathanson SD ve ark., 2018).

Aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND), 1894 yılında William Halsted tarafından radikal mastektominin popülerleşmesinden bu yana meme kanserinin cerrahi tedavisinin ayrılmaz bir parçası olmuştur. Meme kanserinin ilk olarak lenfatikler aracılığıyla bölgesel olarak aksiller lenf düğümlerine yayıldığı ve daha sonra daha uzak bölgelere metastaz yaptığı öne sürülmüştür.

Aksiller diseksiyon sırasında çıkarılan lenf düğümleri, mikroskop altında incelenir ve metastatik hücrelerin varlığı araştırılır. Metastatik lenf düğümlerinin sayısı ve boyutu, kanserin evresi ve prognozu üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Özellikle üç veya daha fazla lenf düğümünde metastaz tespit edilmesi, ileri evre meme kanseri ile ilişkilidir ve agresif tedavi gerektirir (Noguchi M ve ark., 2013).

Aksiller lenf nodu diseksiyonu en az 10 lenf nodunun çıkarılması ve histopatolojik incelenmesi ile yapılan cerrahi bir işlemdir. Son on yıl içinde, klinik ve sonografik olarak şüpheli olmayan lenf nodlarına sahip hastalarda ALND, sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) ile değiştirilmiştir (Gerber B ve ark., 2011)

**Lenfödem:** Lenfödem, lenf sıvısının etkili bir şekilde drene edilememesi sonucu meydana gelir. Aksiller diseksiyon sırasında lenf düğümlerinin çıkarılması, lenfatik sistemin normal işleyişini bozar ve lenf sıvısının kol ve el bölgesinde birikmesine yol açar. Bu birikim, zamanla kronik enflamasyona, cilt değişikliklerine ve fibrozise neden olabilir (Brix B ve ark., 2021)

### 3.4.Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

Meme kanseri dünya çapında kadınlarda görülen en sık kanserdir. Meme kanseri olan hastalarda sentinel lenf nodu örnekleme hem prognoz hem tedavi için gereklidir. William Halsted 1882’de tüm meme dokusunun pektoral kasların ve tüm aksiller lenf nodlarının alındığı ilk radikal mastektomiye gerçekleştirdiğinden beri cerrahi tedavi zaman içinde daha az invaziv tarafa doğru kaymaya başlamıştır. Son 40 yılda yapılan çalışmalara bakıldığında lumpektomi ve radyoterapi almış hastalarla mastektomi yapılmış hastalar arasında benzer yaşam beklentisi olduğu görülmüştür. Aksiller lenf nodu diseksiyonunu içeren lenfadenektomi lokorejyonel kontrol için önemli olmaya devam etse de radyoterapiyle de benzer sonuçlara ulaşılabilir. Klinik muayene (palpasyon) aksilla değerlendirilmesi için yetersiz kalmaktadır. Başka bir şekilde gelişmiş preoperatif görüntüleme tekniklerine başvurulduğunda PET/BT gibi ya da ultrason gibi, anormal lenf nodları belirlenebilir ama özellikle mikrometastaz olan olgularda duyarlılığı düşüktür. Ayrıca daha doğru bir evreleme için doku analizi gerekmektedir. Aksiller lenf nodu diseksiyonu yüksek postoperatif komplikasyon oranından dolayı hayat kalitesini düşürmektedir. Ayrıca erken meme kanserinde %80 oranda aksillada metastaz yoktur. Sentinel lenf nodu biyopsisi meme kanseri yönetiminde standart teknik haline gelmiştir ve daha az invazivdir. Randomize kontrollü çalışmalar göstermiştir ki SLNB 2cm’den küçük tümörlerde aksiller tutulum bulgusu olmadığında güvenle yapılabilir ayrıca ALND’de olan postoperatif lenfödem riskini de azaltmaktadır (Harbeck N ve ark., 2017, Giammarile F ve ark., 2022).

**Sentinel Lenf Nodu:** Sentinel lenf nodu, primer tümörden lenf sıvısının ilk ulaştığı lenf düğümüdür. Sentinel lenf nodu biyopsisi, kanserin lenf düğümlerine yayılıp yayılmadığını belirlemek için kullanılan bir yöntemdir. Eğer sentinel lenf nodu biyopsisi pozitif çıkarsa, aksiller diseksiyon genellikle sonraki adım olarak tercih edilir (Giammarile F ve ark., 2022).

Sentinel lenf nodu biyopsisi onkolojik cerrahide yakın zamandaki tartışmasız en önemli gelişmedir. Sentinel lenf nodu biyopsisiyle elde edilen bilgiler sayesinde

lenfatik anatomi ve tümörlerin lenf kanalları ile yayılımı hakkındaki görüşlerimiz ciddi anlamda değişti (Nieweg OE ve ark., 2015).

Genel prensip olarak sentinel lenf nodu biyopsisi izleyici bir madde enjekte edildikten sonra lenf nodlarının tespit edilmesine dayanır. Enjeksiyon tekniği olarak intratumoral enjeksiyon ya da peritumoral enjeksiyon uygulanabilir. Ultrason eşliğinde yapılabilir. Peritumoral enjeksiyon SLNB'nin ilk zamanlarından bu yana kullanılan bir yöntemdir ve pek çok merkezde altın standart olarak kabul edilmektedir. Periareolar enjeksiyon areaolanın etrafında Sappey pleksusunun olduğu seviyeye yapıldığı kabul edilir. Yüzeysel enjeksiyonun enjeksiyon kolaylığı, izleyici maddenin enjeksiyonuyla lenf nodu tutulumu arasındaki sürenin daha kısa olması, artmış lenf nodu tutulumu gibi pek çok avantajı vardır.

Optimal sentinel lenf nodu tespiti için izleyiciler uygulanmaktadır. Mevcut standart izleyicilerin kısıtlamaları vardır. Örneğin, radyoizotop kullanımı ile ilgili lojistik ve yasal sorunlar, radyoaktif izleyici yönteminin birçok ülkede uygulanmasını kısıtlamaktadır. Birçok gelişmekte olan ülkede, örneğin Çin'de sadece mavi boya kullanılabilir. Mavi boya, tüm hasta spektrumunda yaklaşık %1 oranında alerjik reaksiyon riski taşıırken bu oran şiddetli alerjik reaksiyonlar için %0,2'dir. Ayrıca, mavi boya ile yapılan SLNB'nin performansı, bir gamma probu gibi cihazların rehberliği eksik olduğundan ve tamamen görsel tespitle sınırlı olduğundan, cerrahın deneyimine yüksek derecede bağlıdır. Bu nedenle, her iki standart izleyicinin potansiyel sınırlamaları, SLNB için alternatif yöntemlerin geliştirilmesine yol açmıştır. İndosiyanın yeşili (ICG) optik görüntüleme veya süperparamanyetik demir oksit (SPIO) ile rehberlik edilen SLNB'ye ilişkin yöntemler gelişmiştir (Giammarile F ve ark., 2022).

Sentinel lenf nodu biyopsisi mastektomi insizyonu laterale uzatılarak ayrı bir insizyon ile girilmeden gerçekleştirilebilir. İnsizyon uzunluğu arttıkça flep komplikasyon oranlarında artma görülmektedir. İkincil bir insizyon ile girilerek aksiller diseksiyon yapılabilir bunun faydası implantın yerleştirileceği alanın bozulmamasıdır (Hieken TJ ve ark., 2016).

### 3.4.1.Sentinel Lenf Nodu Biyopsisinde Kullanılan Yöntemler

**Isosulfan Mavisi:** Isosulfan Mavisi, meme kanserinde sentinel lenf nodunun (SLN) tanımlanmasında kullanılan ilk boya olmuştur. Enjeksiyondan sonra isosulfan, özellikle albümin olmak üzere yerel proteinlere bağlanır ve lenfatikler tarafından emilerek meme bölgesinin lenfatik drenajının belirlenmesini sağlar.

**Patent Mavisi:** Birleşik Krallık'ta meme kanseri hastalarında sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) için şu anda önerilen boya patent mavisidir. İzomer isosulfan gibi, patent mavisi de proteinlere bağlanır ve lenfatikler tarafından emilerek lenfatik drenajı ve ilk drenaj lenf nodlarını belirginleştirir.

**Metilen Mavisi:** 2001 yılında, meme kanserinde sentinel lenf nodu biyopsisi için metilen mavisi enjeksiyonunun ilk yayımlanan çalışması, %90 oranında lenf nodu lokalizasyonu sağlandığını göstermiş, bu oranın patent mavisi ve isosulfan mavisi ile benzer olduğunu belirtmiştir. Birçok merkez, metilen mavisinin daha kolay bulunabilir olması, daha ucuz olması ve daha az yan etkiye sahip olması nedeniyle isosulfan mavisi ve patent mavisinin yerine tercih etmektedir (Masannat Y ve ark., 2006).

**İndosiyenin Yeşili (ICG):** Son yıllarda, floresan optik intraoperatif görüntü rehberliğinde yapılan SLNB daha yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu teknikte, sentinel lenf nodlarında biriken boyanın yaydığı floresan sayesinde tanımlanır.

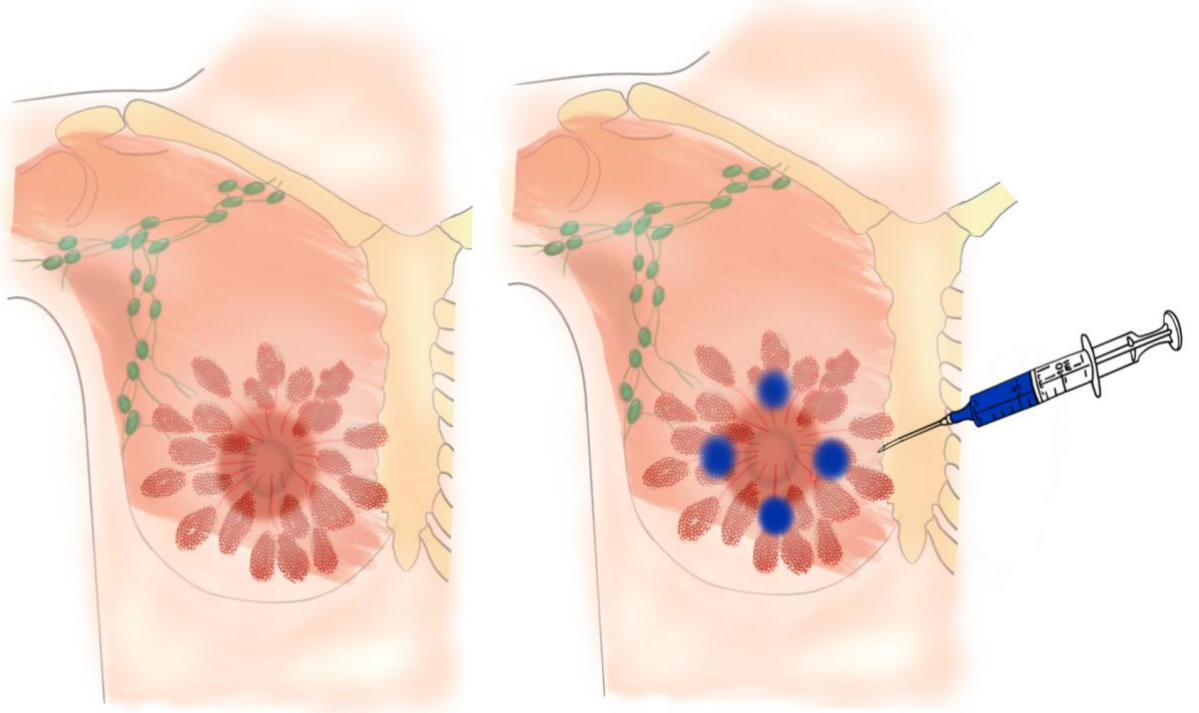
**Süper Paramanyetik Demir Oksit Rehberli SLNB:** Süper paramanyetik demir oksit (SPIO), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) için kontrast ajanı olarak 20 yılı aşkın süredir kullanılmaktadır ve external bir manyetik alana yanıt verebilir, ancak manyetik alanlar yokken manyetik özellik göstermez. Deri altına enjeksiyon yapıldıktan sonra, SPIO lenf nodlarında birikebilir, bu da onu SLNB'yi görüntülemek için uygun hale getirir (Qiu SQ ve ark., 2018).

**Radyofarmasötikler:** Bu izleyiciler, sentinel lenf nodunu tespit etmek için kullanılan radyoaktif izotoplara bağlı bir yöntemdir. SLNB uygulamalarında en yaygın kullanılan radyofarmasötikler:  $^{99m}\text{Tc}$ -sülfür kolloid,  $^{99m}\text{Tc}$ -albümin nanokolloid ve  $^{99m}\text{Tc}$ -antimon trisülfürdür (Giammarile F ve ark., 2022).

**Kombinasyon Yöntemleri:** Radyoaktif izleyiciler ve mavi boyaların kombinasyonu, sentinel lenf nodunun tespitinde en yüksek doğruluğu sağlar. Bu yöntem hem radyoaktif hem de renkli işaretleme ile lenf nodunun daha net bir şekilde belirlenmesine yardımcı olur. (Cserni G ve ark., 2002)

### 3.4.2.Sentinel Lenf Nodu Biyopsisinde Komplikasyonlar

Genel komplikasyon oranı %11,3 olarak belirlenmiştir. Enfeksiyon insidansı %2,9, seroma %5,1, hematoma %0,5, lenfödem %1,3 ve sinir yaralanması %0,3 olarak rapor edilmiştir. En sık bildirilen erken post-operatif komplikasyonların seroma ve enfeksiyondur. Pek çok çalışmanın takip süresi içinde çok az sayıda kalıcı komplikasyon görülmüştür. Radyokoloid veya mavi boya ile alerji vakaları bildirilmiştir. (Moody JA ve ark., 2017)



**Resim 1:** Normal meme yapısı, aksiller lenf nodları ve SLNB için periareolar enjeksiyonun şematik gösterimi

### **3.5.Meme Rekonstrüksiyonu**

Geçen yüzyıl boyunca mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonu, meme kanseri olan hastalar için kapsamlı tedavinin önemli bir parçası haline gelmiştir. Meme rekonstrüksiyonu başlangıçta mastektomi komplikasyonlarını azaltmak ve göğüs duvarı deformitelerini hafifletmek amacıyla oluşturulmuştu. Ancak artık rekonstrüksiyonun, meme kanseri olan hastaların psikososyal iyilik halini ve yaşam kalitesini de artırabileceği bilinmektedir. Meme rekonstrüksiyonunun birincil amacı, hastanın güvenliği ve sağlığını koruyarak anatomik kusuru düzeltmek suretiyle formu ve simetriyi yeniden yaratmaktır. Birincil rekonstrüksiyon seçenekleri, bir implantı (genellikle önce bir genişletici ile), hastanın kendi dokusunu (otolog doku rekonstrüksiyonu) veya her ikisini kullanmayı içerir. Rekonstrüktif süreç mastektomi sırasında (anında rekonstrüksiyon) veya herhangi bir zamanda (gecikmiş rekonstrüksiyon) başlayabilir.

#### **3.5.1.Meme Rekonstrüksiyonunun Amaçları:**

Hipokrat yemini doğrultusunda, meme rekonstrüksiyonunun amaçlarından biri de "önce zarar vermemektir." Mastektomi sonrası rekonstrüksiyon, hastanın onkolojik tedavisini (örneğin, kemoterapi veya radyoterapi uygulanmasının gecikmesi) engellememeli, nüksün teşhisini geciktirmemeli ve ameliyatla ilişkili morbidite veya mortalitede kabul edilemez bir artışa neden olmamalıdır.

Plastik cerrahın özel cerrahi hedefleri, hastanın tercihleri ve cerrahi sınırları göz önünde bulundurarak estetik sonucu optimize etmektir. Örneğin, bazı kadınlar sadece bir meme tümseğinin yeniden oluşturulmasıyla memnun olabilirken, diğer kadınlar daha yumuşak doku ve tam bir meme ucu rekonstrüksiyonu isteyebilir. Plastik cerrahın özel cerrahi hedefleri, hastanın tercihleri ve cerrahi sınırlamaları göz önünde bulundurarak estetik sonucu optimize etmektir. Örneğin, bazı kadınlar sadece bir meme tümseğinin yeniden oluşturulmasıyla memnun olabilirken, diğer kadınlar daha yumuşak doku ve tam bir meme ucu rekonstrüksiyonu isteyebilir.

### **3.5.2.Rekonstrüksiyon Zamanlaması**

#### **3.5.2.1.Eş Zamanlı Rekonstrüksiyon**

"Eş zamanlı" rekonstrüksiyon, mastektomi ile aynı anda başlayan rekonstrüksiyon olarak tanımlanır. Bu seçenek, duktal karsinoma in situ ve evre 1 veya evre 2 hastalığı olan kadınlar için mükemmel bir seçenek olabilir. Anında meme rekonstrüksiyonunun birçok avantajı vardır. Anında rekonstrüksiyon geçiren kadınlar, gecikmiş rekonstrüksiyon geçiren kadınlara göre genel olarak daha az stres yaşar ve daha iyi bir beden imajına, özgüvene ve memnuniyete sahiptir. Estetik açıdan bakıldığında, mastektomi sırasında gerçekleştirilen otolog doku rekonstrüksiyonları, gecikmiş prosedürlere göre genellikle daha iyi bir estetik sonuç vermiştir, çünkü cilt zarfı korunur. Genel maliyet de daha düşüktür, çünkü daha az büyük operasyon gereklidir, hasta zaten anestezi altındadır, defektin yeniden oluşturulması gerekmez ve hasta mastektomi ve rekonstrüksiyondan aynı anda iyileşebilir.

Anında rekonstrüksiyonun dezavantajları arasında, postoperatif bir komplikasyon, örneğin gecikmiş yara iyileşmesi gibi durumların ortaya çıkması halinde adjuvan tedavinin ertelenme olasılığı yer alır. Ancak, çoğu çalışma rekonstrüksiyonun tedaviyi geciktirmediğini göstermiştir. Anında rekonstrüksiyonun bir diğer olası dezavantajı ise, özellikle onkolojik cerrah ince cilt flepleri oluşturmak zorunda kalırsa, mastektomi cilt fleplerinin kısmen kaybedilmesi riskidir. Ayrıca, rezidüel hastalık veya cerrahi sınırların yakın olması, rekonstrüksiyonu olumsuz etkileyebilecek postoperatif radyasyon tedavisinin kullanılmasını gerektirebilir.

#### **3.5.2.2.Geç Rekonstrüksiyon**

Geç rekonstrüksiyon, mastektomi yarası iyileştikten ve adjuvan tedavi uygulandıktan sonra herhangi bir zamanda başlatılabilir. Radyasyon sonrası cilt değişikliklerinin stabil hale gelmiş olması ve kemoterapinin hematolojik etkilerinin normale dönmüş olması gereklidir. Geç rekonstrüksiyonun kendi avantajları vardır. İlk olarak, radyasyon tedavisine ihtiyaç olup olmadığına dair tüm belirsizlik ortadan kalkar, böylece cerrahlar ve hastalar rekonstrüksiyon seçeneklerini daha doğru bir şekilde değerlendirebilirler. İkinci olarak, çalışmalar gecikmiş rekonstrüksiyonların, anında rekonstrüksiyona göre genel olarak daha az komplikasyonla sonuçlandığını

göstermiştir. Geç rekonstrüksiyonun dezavantajları arasında, hastanın genel tedavi süresinin uzaması, otolog doku rekonstrüksiyonu ile daha kötü bir kozmetik sonuç alınması (çünkü cilt zarfı korunmaz) ve potansiyel olarak sağlık sistemi için daha yüksek maliyetler yer alır.

### **3.5.3.Rekonstrüksiyon Teknikleri**

#### **3.5.3.1.İmplant**

Mastektomi sonrası oluşan defekt için en basit rekonstrüksiyon, kalan doku zarfının önceden genişletilmesi olmaksızın bir implant yerleştirilmesini içerir. Bu basit teknik, mastektomi sonrası kalan cilt fleplerinin implantı kaplayacak kadar yeterli olmasını gerektirir. Önceden genişletme yapılmaksızın implant yerleştirilirse, gerginliğe bağlı olarak cilt nekrozu riski büyük ölçüde artar.

#### **3.5.3.2.Doku Genişletici ve İmplant**

Doku genişletme ve ardından kalıcı implant yerleştirme, meme rekonstrüksiyonunda sıklıkla kullanılan bir tekniktir. Bu tür rekonstrüksiyon için en uygun hastalar, otolog rekonstrüksiyon için uygun olmayan, diğer donör bölgelerden ek yara izleri istemeyen, genellikle daha hızlı bir postoperatif iyileşme süresi tercih eden ve nispeten küçük memelere sahip hastalardır.

Doku genişletici/implant rekonstrüksiyonlarıyla ilişkili komplikasyonlar hem akut hem de uzun vadede ortaya çıkabilir. Doku genişletici veya implantın çıkarılmasını gerektirebilecek akut komplikasyonlar arasında implantın açığa çıkması görülebilir (Hu E ve ark., 2007, Ter Louw RP ve ark., 2017).

Mastektomi fleplerinin kalınlığı arttıkça fleplerin dolaşımı daha iyi olacaktır. İki aşamalı rekonstrüksiyonun (doku genişletici kullanılan) komplikasyon oranının tek aşamalı rekonstrüksiyona göre (direk implant ile rekonstrüksiyon) daha düşük olduğu flep ve meme başı nekrozunun iki aşamalı rekonstrüksiyonda daha düşük olarak görülmüştür. Nitrogliserinli bantlar fleplerdeki ve meme başındaki kan akımını artırmak için kullanılmıştır (Colwell AS ve ark., 2020).

### **3.5.3.3.Otolog Rekonstrüksiyon**

Otolog doku transferi, meme rekonstrüksiyonunun birincil hedeflerini gerçekleştirmeye olanak tanır. Bu hedefler, preoperatif boyutlara, pozisyona ve kontura uygun, doğal bir doku kıvamına sahip ve uzun ömürlü bir meme yaratmayı içerir. Otolog tekniklerdeki gelişmeler, rekonstrüksiyonu ameliyat öncesi forma yakın sonuçlar elde edilecek aşamaya kadar getirmiştir ve bunun sonucunda meme rekonstrüksiyonu için altın standart olarak kabul görmüştür. (Macadam SA ve ark., 2017).

### **3.6.Nekroz**

Nekroz dışsal yaralanmalar (örneğin hipoksi veya inflamasyon) tarafından tetiklenen kontrolsüz bir hücre ölüm şeklidir. Bu süreç genellikle çeşitli proinflamatuvar proteinler ve bileşiklerin artışı ile ilişkilidir. Bu hücre zarının yırtılmasına yol açar, hücre içeriğinin çevreye sızması sonucu inflamasyon ve doku hasarıyla beraber zincirleme reaksiyonunu başlatır. Apoptozun aksine, nekroz enerji bağımsız bir hücre ölüm şeklidir; burada hücre, ani bir şok (radyasyon, ısı, kimyasallar, hipoksi vb.) nedeniyle o kadar şiddetli bir şekilde zarar görür ki, işlevini sürdürmez (D'Arcy MS., 2019).

#### **3.6.1.Flep Nekrozu**

Bir flep oluşturulan deri, ilk kesi yapılmadan önce tamamen normaldir; bu nedenle, tam kapasiteli olarak damarlarla beslenmekte ve canlıdır. Flep kaldırılırken, normalde bu deriyi besleyen kan damarları zorunlu olarak kesilir ve flep, pediküldeki damarlara bağımlı hale gelir. Bu işlemin tamamlanması sırasında flep kaçınılmaz olarak iskemik hale getirir. Yeni oluşturulmuş flepler bu nedenle kaçınılmaz olarak iskemiktir, ancak her zaman canlıdır, çünkü deri hücreleri operasyonun başında tam vaskülariteye sahiptir ve vücut sıcaklığında birçok saat boyunca iskemiye hatta tam avaskülariteye dayanabilirler (Myers B., 1986).

#### **3.6.2.Mastektomi Cilt Zarfı Nekrozu**

Mastektomi sonrası cilt nekrozu, rekonstrüktif cerrahlar için önemli bir zorluk teşkil eder çünkü bu durum kötü yara iyileşmesine, çirkin skar oluşumuna ve hatta

implantın çıkarılmasına neden olabilir. Bu, morbiditeyi artırabilir, estetik sonucu tehlikeye atabilir, ek operasyonları gerekli kılabilir, rekonstrüksiyon süresini uzatabilir, maliyetleri artırabilir ve kanser hastalarında, adjuvan onkolojik tedavinin gecikmesine yol açabilir. Ayrıca, hasta memnuniyeti açısından, açık yaralarla ilgilenmek zorunda kalan hastaların yaşam kalitesinin azaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır ve bu durum kısmen sosyal izolasyonun artışına neden olabilir (Sue GR ve ark., 2017).

### **3.7.Indosiyanın Yeşili**

Indosiyanın Yeşili (ICG), 1950'lerin ortalarından beri tıbbi uygulamalarda kullanılmaktadır ve nispeten toksik olmayan, hızlı hepatik atılımı olan floresan bir iyot boyasıdır. ICG, başlangıçta karaciğer ve kardiyak fonksiyonun kantitatif ölçümü için kullanılmıştır. Bu çalışmalar kan dolaşımındaki ICG seviyelerini ölçmeye odaklanmış olsa da 1970'lerde ICG'nin floresan özelliklerinin incelenmesi bileşiğin kullanımını oftalmoloji alanına genişletmiştir. Ancak o dönemdeki teknolojik sınırlamalar, ICG floresan anjiyografisinin kapsamlı gelişimini engellemiş ve bu tekniğin yaygın kabulü 1990'ların ortasına kadar gecikmiştir. Tekniğin daha geniş kabul görmesi ise dijital görüntü çözünürlüğündeki iyileştirmeler sayesinde 2000'lerin başlarına kadar mümkün olamamıştır. O zamandan beri, ICG anjiyografisi doku perfüzyonunu analiz etmek ve belirli kanser türlerini tedavi etmek için kullanılmıştır ve bileşiğin diğer kullanım alanlarını keşfetmek amacıyla daha fazla araştırma yapılmaktadır.

#### **3.7.1.Biyokimyasal Profil**

Indosiyanın yeşili (ICG), amfililik, trikarbosiyanın iyot boyasıdır (kütlesi = 751.4 da) ve pH 6.5 olan sulu çözeltide yeniden yapılandırılarak hastalara intravenöz enjeksiyon için hazırlanır. İntravasküler olarak, bileşik plazma proteinlerine bağlanır ve büyük bir kısmı hepatik yolla atılana kadar intravasküler alanda sınırlıdır. Plazma proteinleri, özellikle serum albümini ve  $\alpha$ - ve  $\beta$ -lipoproteinler, ICG'nin lipofilik bileşenine proteinlerin hidrofobik bölgeleri aracılığıyla bağlanır. Enjekte edilen ICG'nin %98'i plazma proteinlerine bağlıdır, geri kalan %2'si ise serumda serbesttir. Serbest ICG, glutatyon S-transferaz tarafından safra içine taşınırken, bağlı ICG daha uzun süre intravasküler alanda kalır. ICG'nin LD50'si (öldürücü doz) 50 ila 80

mg/kg'dır. Standart doz 2 mg/kg'ın altında olduğundan, hastada iyot alerjisi olmadığı sürece ICG neredeyse toksik değildir. ICG'nin vücutta iyi tolere edilen etkileşimleri ve reaksiyonları, tıbbi uygulamalarda düşük risk taşıdığı için kullanışlıdır.

İndosiyanin yeşili, karaciğer tarafından dakikada %18 ila %24'lük hızlı bir atılım oranına sahiptir; bu durum, bileşiğin intravasküler alanda sınırlı kalmasının ve ICG'nin yıkım ürünlerinin metabolit olmamasının bir sonucudur. Boya, uygulamadan sonraki ilk 10 ila 20 dakika içinde sistemden temizlenir; yarı ömrü, ilgili organın vaskülarizasyonuna bağlı olarak genellikle 3 ila 4 dakikadır. Hızlı atılım hızı, boyanın bir prosedür sırasında çoklu enjeksiyonlar için kullanılmasına olanak tanır.

### **3.7.2.Kullanım Alanları**

**Karaciğer Fonksiyonu:** ICG'nin intravasküler alana olan afinitesi ve karaciğer metabolizmasına kadar burada kalması nedeniyle, kandaki ICG seviyelerinin nicel ölçümleri karaciğer fonksiyonuyla doğrudan ilişkilidir.

**Nöroşirürjikal Uygulamalar:** Nöroşirürjide, İndosiyanin Yeşili Anjiyografisi (ICGA), anevrizma ve arteriovenöz fistül prosedürleri için kullanılmaktadır.

**Doku Perfüzyonu:** ICG'nin cerrahideki kullanımı, 2000'lerin başından itibaren plastik cerrahi ve rekonstrüktif cerrahide flep yaşamsallığını değerlendirmeye yönelik olarak genişletilmiştir.

**Lenfatik Kaçağının Tespiti:** İndosiyanin yeşili (ICG) lenfografi, lenf akışının gerçek zamanlı floresan görüntülerini elde etmek için kullanılabilir ve bu, cerrahların lenfatik kaçağı tespit etmesine yardımcı olabilir.

**Safra Yolu Anatomisi:** Hepatobilier cerrahi yapan cerrahlar, genellikle patoloji ile daha da karmaşık hale gelen zor ve anormal anatomilerle karşılaşır. ICG'nin hepatik temizlenme özelliği sayesinde, safra sistemi floresans ile yakın kızılötesi kamera kullanılarak etkili bir şekilde görselleştirilebilir. ICG operasyonlarda safra sistemini görüntülemek ve hepatektomiden sonra safra kaçaıklarını önlemek için kullanılabilir.

**Onkolojik Uygulamalar:** İndosiyanin yeşili anjiyografisi (ICGA), özellikle meme kanseri olmak üzere kanserin tedavi ve tespitinde uygulanmıştır. Sentinel lenf

nodlarını başarılı bir şekilde tespit etmede %94'lük bir oran bildirilmiştir. ICG tekniği, enjeksiyondan sonra sadece 1-2 dakika içinde lenfatik damarları takip eder ve yüksek floresan alanı ilgi odağındaki lenf nodunu gösterir. ICGA, sentinel lenf nodlarını doğru bir şekilde tanımlarken görsel geri bildirim sağlar, oysa radyoizotop tekniği, biyopsi bölgesindeki gama parçacıklarının Geiger ölçümleriyle karşılaştırmalı olarak sentinel lenf nodunun çıkarıldığını belirler. ICGA'nın sadeliği ve hassasiyeti, onu radyoizotopa çekici bir alternatif haline getirir. Bu prosedürün ana sınırlamaları, düşük ışık penetrasyonu nedeniyle sadece yüzeysel lenf nodlarının tespit edilebilmesi ve diseksiyonun, ICG'nin hızlı hepatik temizlenmesi nedeniyle 30 dakika içinde tamamlanması gerekliliğidir. (Reinhart MB ve ark., 2016)

### **3.8.Patent Mavisi:**

Birleşik Krallık'ta meme kanseri hastalarında sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) için önerilen boya şu anda Patent mavisidir. İzomer isosulfan gibi, Patent mavisi de proteinlere bağlanır ve lenfatikler tarafından emilir, bu sayede lenfatik drenajı ve ilk drenaj lenf nodlarını belirginleştirir. Patent mavisi kullanımıyla alerjik reaksiyonlar, cilt pigmentasyonu, anafilaksi ve yanlış oksimetre okumaları rapor edilmiştir. Alerjik reaksiyonlar, IgE aracılıdır. Patent Blue V, gıda boyaları, kozmetik, tekstil ve kâğıt sanayisinde kullanıldığı için, önceden duyarlılık gelişebilir.

### **3.9.Metilen Mavisi:**

Metilen mavisi, metiltiyonin hidrokloriddir ve koyu mavi bir çözeltiliye dönüşen koyu yeşil kristal bir bileşiktir. Düşük konsantrasyonlarda NADPH bağımlı methemoglobin redüktazdan elektron alarak methemoglobini hemoglobine indirger. Bu boya, tıpta yaygın olarak teşhis amaçlı prosedürlerde kullanılır; örneğin Barrett özofagusunu tanımlamada kromoendoskopi ve fistüllerin görülmesinde, özellikle kadın genital-üriner sistemde yardımcı olur. Ayrıca bazı durumların tedavisinde, özellikle methemoglobinemide kullanılır; ancak yüksek dozlarda bu sağlanabilir.

2001 yılında, meme kanseri için SLNB'de metilen mavisi enjeksiyonunun ilk yayımlanan çalışması, %90 lokalizasyon oranları bildirmiş ve bu oranlar patent mavisi ve isosulfan mavisi yerine de kullanılabilceği bulunmuştur. Birçok merkez, metilen

mavisini daha kolay bulunabilir, daha ucuz ve daha az yan etkiye sahip olduğu için kullanılmaktadır. Ancak metilen mavisi enjeksiyonu da yan etkilere sahiptir.

Metilen mavisi, oksimetre okumalarını etkiler ancak etkisi isosulfan blue'ya göre daha hafiftir. Cilt reaksiyonları daha yaygındır; Stradling ve meslektaşları 24 hastadan 5'inde (%21) cilt reaksiyonu bildirmiş, bunlardan biri nekrotik lezyon olmuştur. Bu çalışmada incelenen toplam vaka sayısı sadece 25 olup enjeksiyon intradermal yapılmıştır. Meme parankimasına daha derin enjeksiyonlar yapıldığında daha az cilt sorunu rapor edilmiştir. Tıpta yaygın olarak kullanılmasına rağmen, metilen mavisi ile yapılan anafilaksi vakaları literatürde nadirdir ve meme cerrahisinde SLNB için kullanıldığında hiç bildirilmemiştir (Masannat Y ve ark., 2006).

### **3.10.McFarlane Flep**

Random paternli fleplerde parsiyel nekroz görülebilmektedir. 1965 yılında flep nekrozu üzerine çalışma yapmak için McFarlane tarafından ratlarda bir flep modelini tanımlamıştır. 1965 yılındaki orijinal flebin tasarlanması için önce rat prone pozisyonuna yatırılıp her iki skapula ve kalça eklemi palpe edilerek işaretlenir. Daha sonra ratın orta hattı çizilip her iki tarafta 2'şer cm (total flep genişliği 4cm) olacak şekilde flep tasarlanır. Böylece flebin bilateral aynı damarlar tarafından beslenmesi sağlanmış olur. Flep uzunluğu 10 cm, uzunluk genişlik oranı 2,5 olarak tanımlanmıştır (McFarlane ve ark., 1965). Literatüre bakıldığında ise flep boyutlarında pek çok varyasyon görülmektedir. Nekroz üzerine çalışmalar için daha dar flep tasarımları (3 cm) önerilmektedir. Literatüre bakıldığında en sık 9\*3 cm ve 10\*3 cm olacak şekilde flepler kullanılmakta olduğu görüldü. McFarlane tarafından 1965'te tasarlanan flep kranial orijinli olmasına rağmen literatürde pek çok kaudal orijinli flep ile yapılmış çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar karşılaştırıldığında nekroz oranları ile ilgili anlamlı fark görülmemiş (Üstün GG ve ark., 2021)



**Resim 2:** McFarlane flep tasarımı literatürden örnek (Benavente VY ve ark., 2024)

## 4.GEREÇ VE YÖNTEM

### 4.1.Deney Hayvanlarının Temini ve Gruplandırılması

Çalışmaya başlamadan önce Necmettin Erbakan Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı 2024-08 sayılı karar ile alınmış ve çalışma boyunca hayvan deneyleri araştırma protokollerine uyuldu. Çalışma ve deney hayvanlarının bakımı Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yapıldı. Deneyde ağırlıkları 250-300g arasında değişkenlik gösteren 32 adet 2-5 aylık Wistar Albino cinsi ratlar kullanıldı. Ratlar deney başlamadan önce ve başladıktan sonrasında standart yaşama koşulları altında bakıldı. Ratlar her kafeste dörderli olacak şekilde bölünmüş ve oda sıcaklığında 12 saat gündüz / 12 saat gece olacak şekilde standart beslenme ve bakım koşullarında bakılmıştır. Deney 14.günün bitiminde sonlandırılmıştır. Deney Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarı'nda uygulandı.

Her grupta 8'er adet rat olacak şekilde toplam 4 grup oluşturularak işlemler gerçekleştirildi. Tüm gruplarda genel anestezi altında dorsal yerleşiml kranial bazlı 3\*9 cm boyutunda her iki skapuladan pelvise doğru uzanan McFarlane tarafından 1965 yılında tarif edilen random patern flepler eleve edildi. Sadece Grup 1 hariç tüm gruplarda fleplere enjeksiyon yapıldı. Tüm gruplarda flepler yerlerine iade edildi.

**Grup 1:** Sham grubu. Dorsal flep kaldırıldıktan sonra herhangi bir flep içine enjeksiyon yapılmayan grup. Cilt 2/0 propylene (Doğsan®, Polipropilen sentetik, emilmeyen, monofilaman suture, Türkiye) ile suture edilerek flep yerine iade edildi.

**Grup 2:** ICG grubu. Dorsal flep kaldırıldıktan sonra 5mg/ml konsantrasyonda 2cc indosiyenin yeşilinin (DID Indocyanine Green Inj, Dongindang Pharmaceutical Ltd., Güney Kore) flep distal ucundan flep içine enjekte edilen grup. Enjeksiyon sonrasında cilt 2/0 propylene (Doğsan®, Polipropilen sentetik, emilmeyen, monofilaman suture, Türkiye) ile suture edilerek flep yerine iade edildi.

**Grup 3:** Patent mavisi grubu. Dorsal flep kaldırıldıktan sonra %1'lik konsantrasyonda 2cc patent mavisi (ISOLAB Patent Blue V, Türkiye) distal ucundan

flep içine enjekte edilen grup. Enjeksiyon sonrasında cilt 2/0 propylene (Doğsan®, Polipropilen sentetik, emilmeyen, monofilaman sûtür, Türkiye) ile sûtüre edilerek flep yerine iade edildi.

**Grup 4:** Metilen mavisi grubu. Dorsal flep kaldırıldıktan sonra %1'lik konsantrasyonda 2cc metilen mavisi (Metilen blue indikatörü, %1 sıvı çözeltili, İzmir Teknik Kimya Ltd., Türkiye) distal ucundan flep içine enjekte edilen grup. Enjeksiyon sonrasında cilt 2/0 propylene (Doğsan®, Polipropilen sentetik, emilmeyen, monofilaman sûtür, Türkiye) ile sûtüre edilerek flep yerine iade edildi.

#### **4.2. Anestezi**

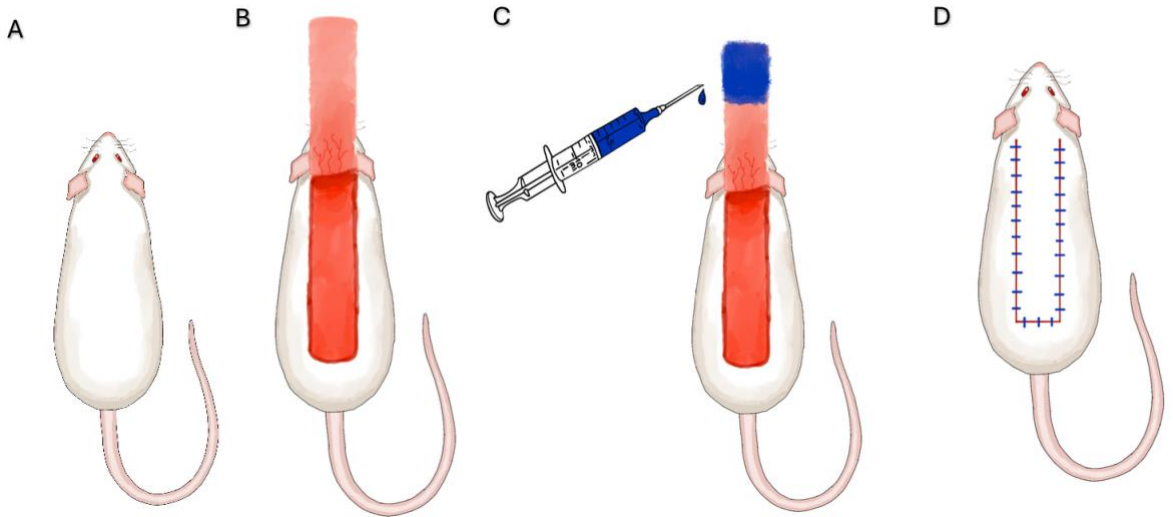
Tüm cerrahi prosedürler ve deney sonundaki sakrifikasyon işlemi genel anestezi altında gerçekleştirilmiştir. Ketamin (20mg/kg – Keta-Control, Doğa İlaç, Veteriner Anestezik, Türkiye) ve Ksilazin HCL (2mg/kg – Tekilaz®%2, TeknoVet®, Türkiye) karışımı bilateral quadriceps kas içi enjeksiyonu yapıldıktan sonra genel anestezi etkisi oluşana kadar beklenmiştir. Cerrahi prosedürlerin uygulanmasının ardından analjezik amaçlı 100mg/kg Parasetamol içme sularına karıştırılmıştır.

#### **4.3. Cerrahi Yöntem**

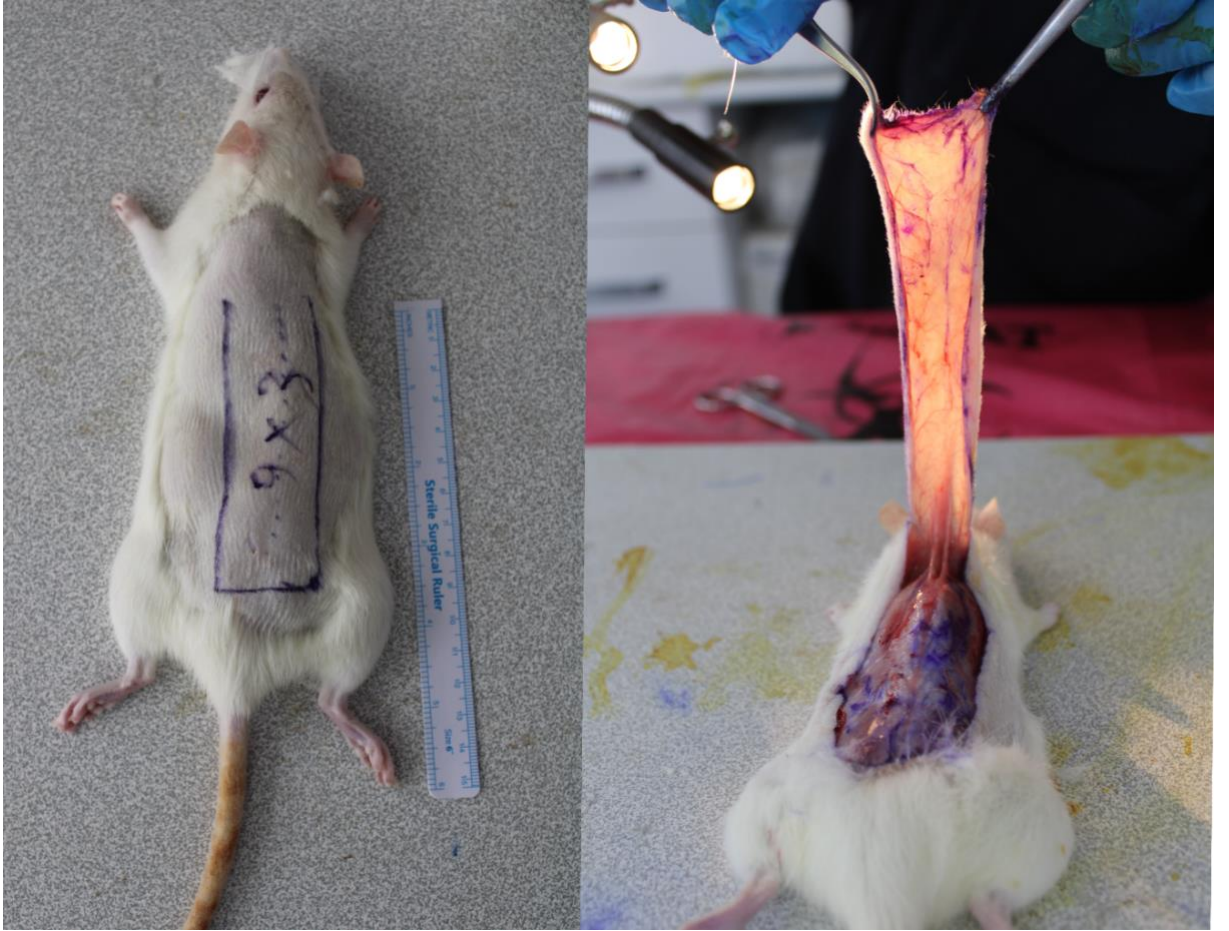
Tüm ratlar uygun anestezi koşullar sağlandıktan sonra dorsal cilt tıraşlanarak prone pozisyonda cerrahi masaya yatırıldı. McFarlane'nin 1965 yılında tanımladığı olduğu dorsal yerleşimli random flep kraniyel bazlı olacak şekilde, literatürdeki en sık kullanım boyutu olan 9\*3 cm olarak planlandı. Tüm ratlarda her iki skapula, iliak kemik ve sagittal düzlemdeki orta hat belirlendi. Flep her iki skapula arasından iliak kemiğe doğru uzanacak şekilde ve sagittal düzlemdeki orta hat da aynı zamanda flebin de orta hattına dek gelecek şekilde rektangüler bir flep tasarımı yapıldı. Cilt 15 numara bistüri yardımı ile flebin üç kenarından düşüldü. Flep distal kısım olan kaudal kısımdan 15 numara bistüri yardımı ile kas fasyası üzerinden eleve edildi. Bu işlemler tüm ratlara aynı şekilde uygulandı.

Grup 1'de (sham grubu) dorsal flebe herhangi bir enjeksiyon yapılmadan flep eski yerine iade edildi. Grup 2'de (ICG grubu) dorsal flep kaldırıldıktan sonra 5mg/ml konsantrasyonunda 2cc indosiyenin yeşili (DID Indocyanine Green Inj, Dongindang

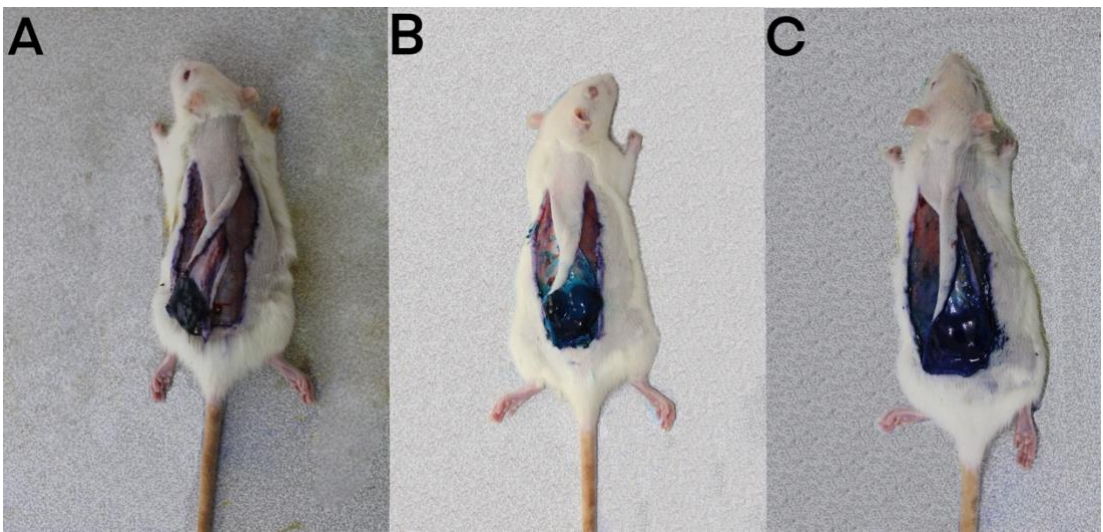
Pharmaceutical Ltd., Güney Kore) distal flep ucuna enjekte edildi. Grup 3'te (Patent mavisi grubu) dorsal flep kaldırıldıktan sonra %1'lik konsantrasyonda 2cc patent mavisi (ISOLAB Patent Blue V, Türkiye) distal ucundan flep içine enjekte edildi. Grup 4'te (Metilen mavisi grubu) Dorsal flep kaldırıldıktan sonra %1'lik konsantrasyonda 2cc metilen mavisi (Metilen blue indikatörü, %1 sıvı çözelti, İzmir Teknik Kimya Ltd., Türkiye) distal ucundan flep içine enjekte edildi. Sonrasında flep yerine iade edilerek cilt 2/0 propylene (Doğsan®, Polipropilen sentetik, emilmeyen, monofilaman suture, Türkiye) suture ile onarıldı. Batikonol® (ALG, İstanbul) ile pansuman yapıldı. Pansumanlar 7 gün boyunca her gün günlük tekrarlandı.



**Resim 3:** Dorsal flep elevasyonunun şematik gösterimi **A:** Rata prone pozisyon verilir, **B:** Dorsal flebin eleve edilmiş şekli, **C:** Flep içi enjeksiyon, **D:** Flep yerine iade edilir.



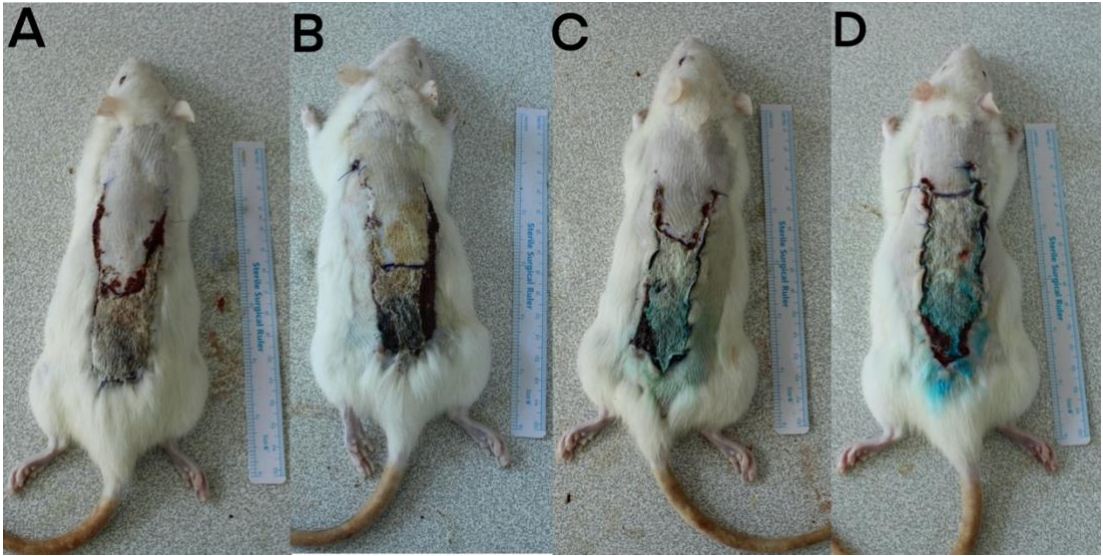
**Resim 4:** Dorsal flebin tasarımı ve eleve edildikten sonraki görünümü.



**Resim 5:** Enjeksiyon sonrası ratların görünümü **A:** ICG enjeksiyonu, **B:** Patent mavisi enjeksiyonu, **C:** Metilen mavisi enjeksiyonu

#### 4.4.Nekroz Alanın Değerlendirilmesi

Ratlar cerrahi işlem sonrasında 14 gün izlendi. 14 günün bitiminde genel anestezi altında servikal dislokasyonla sakrifiye edildi. Dorsal flebin son durumu tüm ratlarda fotoğraflandı. Flebin tamamı histopatolojik değerlendirme için örneklendi. Fotoğraflar bilgisayara yüklenerek bilgisayar programı yardımıyla (Acrobat Pro DC, Adobe, San Jose, Kaliforniya) nekroz alanları mm<sup>2</sup> cinsinden hesaplandı.



**Resim 6:** Dorsal flepteki nekrozların görünümü **A:** Grup 1 (Kontrol grubu), **B:** Grup 2 (ICG grubu), **C:** Grup 3 (Patent mavisi grubu), **D:** Grup 4 (Metilen mavisi grubu)

#### 4.5.Histopatolojik Değerlendirme

Deneyin sonlandırıldığı 14. günün sonunda tüm ratlar genel anestezi altında sakrifiye edilerek dorsal fleplerin tamamı örneklendi. Örnekler %10'luk nötral formalin solüsyonunda 48 saat tespit edildikten sonra makroskopik olarak örnekleme yapıldı. Nekroz sınırı olan demarkasyon hattını içine alacak şekilde nekroz dokusu ve sağlam doku kompozit olarak örneklendi. Dokular doku gömme cihazında hazırlanan parafin bloklardan Hemotoksilen&Eozin (H&E) ile histokimyasal boyama için mikrotom ile 4-5 mikron ( $\mu\text{m}$ ) kesitler alındı. H&E ve histokimyasal boyalı lamalar ışık mikroskopunda Olympus BX 46 ile uzman patolog tarafından değerlendirildi.

**Tablo 1:** Histopatolojik değerlendirme kriterleri

<b>Ödem</b>	Var	Yok		
<b>Granülasyon Dokusu</b>	Var	Yok		
<b>Apse</b>	Var	Yok		
<b>İnflamasyon Tipi</b>	Nötrofilik	Lenfositik		
<b>Mast Hücresi Sayımı</b>				
<b>İnflamasyon Yoğunluğu</b>	0= Yok	1= Hafif	2= Orta	3= Yoğun
<b>Fibrozis</b>	0= Yok	1= Hafif	2= Orta	3= Belirgin
<b>Vaskülarite</b>	1= Hafif	2= Orta	3= Yoğun	

#### 4.6. İstatiksel Analiz

Deney sonunda elde edilen verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics v25 (IBM Corp, New York, USA) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistik (ortalama, ortanca, standart sapma vb.) değerleri hesaplandı. Normal dağılıma sahip olmayan bağımsız değişkenlerin değerlendirilmesi için Kruskal-Wallis varyans analizi yapılarak gruplar karşılaştırıldı. Grupların kendi arasında karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi olarak  $p < 0.05$  değeri kabul edildi.

## 5.BULGULAR

Tüm gruplardaki ratların hepsinde dorsal flepte nekroz olduğu görüldü. Nekroz görülmeyen grup olmadı. Bazı ratlarda cilt insizyonlarında açılma olduğu görüldü. Tüm gruplardaki nekrotik flep dokusunun alanı bilgisayar ortamında mm<sup>2</sup> cinsinden hesaplandı ve sonrasında ayrıyeten yüzdesi alındı. Her grup için tanımlayıcı istatistik olarak ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerlerine bakıldı. Değerler Tablo 1, Grafik 1 ve 2’de belirtilmiştir. Gruplar karşılaştırıldığında ortalama nekroz alanı ve nekroz yüzdesi Grup 4 (Metilen mavisi grubu) hariç birbirine yakın değerlerde olduğu görüldü. Standart sapmaların her grup için değişken olduğu görüldü. Ortanca değerlerine bakıldığında ortlamalardakine benzer bir durum olarak Grup 4 (Metilen mavisi grubu) hariç birbirine yakın değerlerde olduğu görüldü. Tüm gruplara bakıldığında minimum nekroz alanının 514 mm<sup>2</sup> ve %19 ile Grup 3’te (Patent mavisi grubu) olduğu, maksimum nekroz alanının 1955 mm<sup>2</sup> ve %72,4 ile Grup 4’te (Metilen mavisi grubu) olduğu görüldü. Grup 1’in (Kontrol grubu) ortalama nekroz alanı 1152,5 ve ortalama nekroz yüzdesi 42,65 olarak ölçülmüştür. Gözlemlenen standart sapma ise nekroz alanı için 146,054 nekroz yüzdesi için 5,4087 olup, bu grubun nispeten homojen bir dağılım sergilediğini işaret etmektedir. Diğer bir deyişle, kontrol grubundaki bireyler arasında nekroz alanı açısından büyük farklar gözlemlenmemiştir. Bu durum, dokularda meydana gelen nekrozun büyük ölçüde benzer seviyelerde gerçekleştiğini ve doğal süreçler çerçevesinde önemli bir farklılık göstermediğini ortaya koymaktadır.

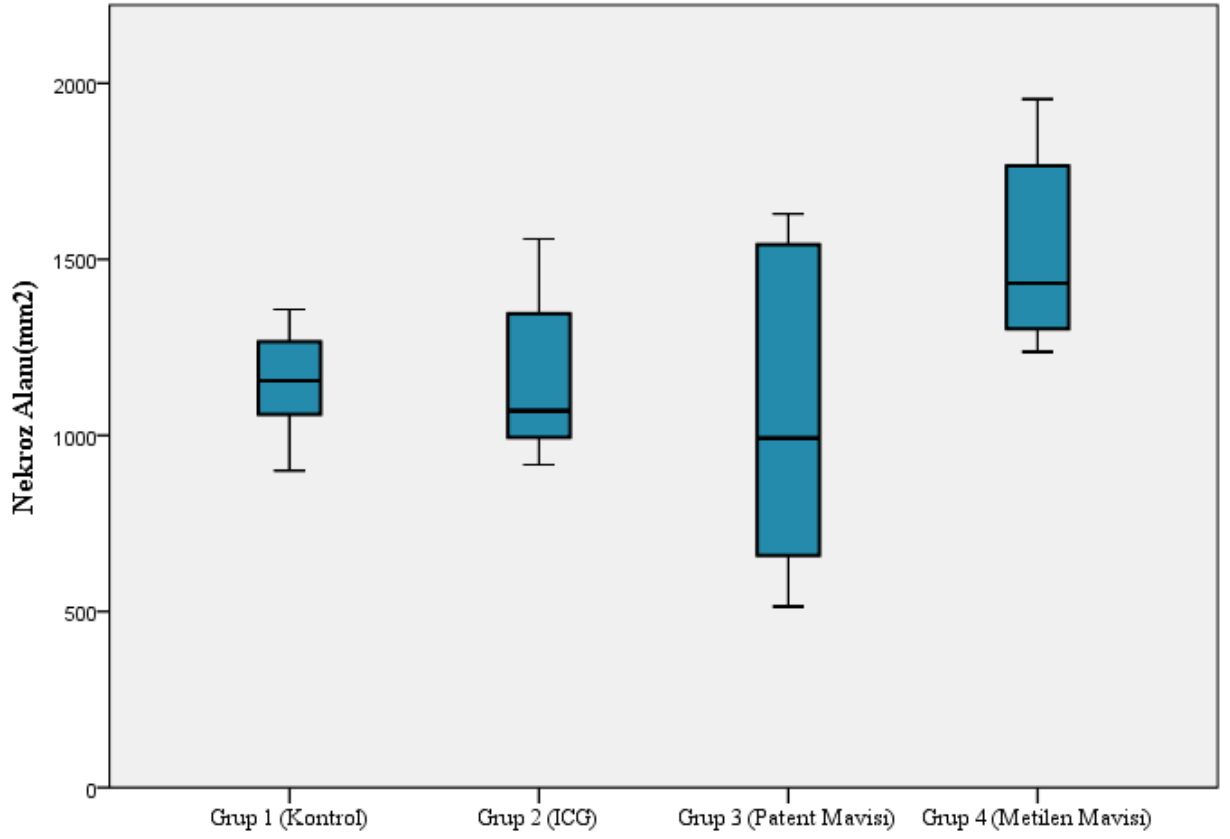
Grup 2’ye (ICG grubu) baktığımızda, bu grup nekroz alanı ve yüzdesi açısından kontrol grubuna yakın sonuçlar vermiştir. Çalışma sonuçlarına göre, Grup 2’de (ICG grubu) nekroz alanı ortalaması 1161,75 mm<sup>2</sup> ve nekroz yüzdesi ortalaması 42,975 olarak tespit edilmiştir. Bu değer, Grup 1’e (kontrol grubu) oldukça yakın bir sonuç sunmaktadır. Bu benzerlik, ICG'nin nekroz oluşumu üzerindeki etkisinin sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, ICG grubunda gözlemlenen standart sapma nekroz alanında 241,120 mm<sup>2</sup> ve nekroz yüzdesinde 8,9326 ile kontrol grubuna kıyasla daha yüksektir. Bu durum, ICG grubundaki bireyler arasında nekroz alanı açısından daha geniş bir varyasyon olduğunu ortaya koymaktadır.

Grup 3'te (Patent Mavisi grubu) nekroz alanı ortalaması 1066,25 mm<sup>2</sup> nekroz yüzdesi ortalaması 39,325 olarak bulunmuştur. Bu değer, kontrol ve ICG gruplarına kıyasla daha düşük bir ortalamaya işaret etmektedir. Ancak, bu grupta gözlemlenen standart sapma nekroz alanında 460,042 mm<sup>2</sup> ve nekroz yüzdesinde 16,8949 ile oldukça yüksektir. Bu durum, Patent Mavisi grubundaki ratlar arasında nekroz alanı açısından büyük farklar olduğunu göstermektedir. Bazı ratlarda nekroz alanı oldukça düşükken, bazı ratlarda ise nekroz alanının genişlediği gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, Patent Mavisi'nin nekroz üzerindeki etkisinin öngörülemez bir değişiklik gösterebileceğini işaret etmektedir.

Grup 4 (Metilen mavisi grubu) hem nekroz alanı hem de nekroz yüzdesi açısından diğer tüm gruplardan anlamlı derecede yüksek değerler sunmuştur. Elde edilen verilere göre, Grup 4'te nekroz alanı ortalaması 1524,25 mm<sup>2</sup> ve nekroz yüzdesi ortalaması 56,413 ile en yüksek değere ulaşmıştır. Bu grup, çalışmadaki diğer gruplara kıyasla en geniş nekroz alanına sahip ratları içermektedir. Standart sapma nekroz alanında 276,356 mm<sup>2</sup> ve nekroz yüzdesinde 10,2378 olup, gruptaki ratlar arasında belirgin farklar olduğunu göstermektedir.

**Tablo 2:** Nekroz alanının(mm<sup>2</sup>) gruplara göre ortalama değerleri

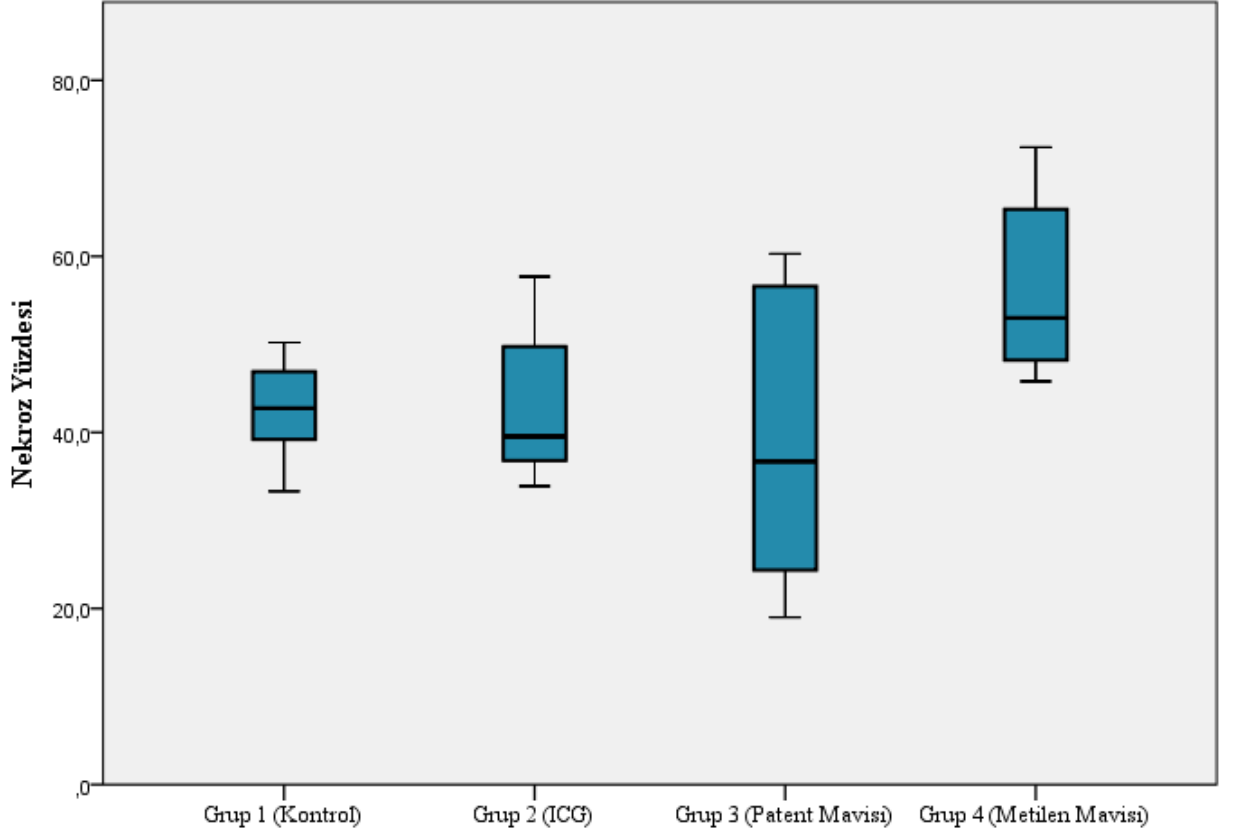
	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>	<b>Ortalama</b>
<b>Grup 1 (Kontrol)</b>	900	1358	1152,5 ± 146,0
<b>Grup 2 (ICG)</b>	917	1558	1161,7 ± 241,1
<b>Grup 3 (Patent Mavisi)</b>	514	1629	1066,2 ± 460,0
<b>Grup 4 (Metilen Mavisi)</b>	1237	1955	1524,2 ± 276,3



**Grafik 1:** Gruplara göre nekroz alanının (mm<sup>2</sup>) ortalama ve standart sapma değerlerine göre dağılımı

**Tablo 3:** Nekroz yüzdesinin gruplara göre ortalama değerleri

	Minimum	Maksimum	Ortalama
<b>Grup 1 (Kontrol)</b>	33,3	50,2	42,6 ± 5,4
<b>Grup 2 (ICG)</b>	33,9	57,7	42,9 ± 8,9
<b>Grup 3 (Patent Mavisi)</b>	19,0	60,3	39,3 ± 16,8
<b>Grup 4 (Metilen Mavisi)</b>	45,8	72,4	56,4 ± 10,2



**Grafik 2:** Gruplara göre nekroz yüzdesinin ortalama ve standart sapma değerlerine göre dağılımı

Grup 1 (kontrol grubu), Grup 2 (ICG grubu), Grup 3 (Patent Mavisi grubu) ve Grup 4 (Metilen Mavisi grubu arasında) nekroz alanı ve nekroz yüzdesi açısından anlamlı bir fark olup olmadığını değerlendirmek amacıyla Kruskal-Wallis testi gerçekleştirildi. Kruskal-Wallis varyans analizi sonucunda nekroz alanları için p değeri 0,036 nekroz yüzdesi için p değeri 0,038 olarak bulundu.

Kruskal-Wallis testi bulguları, enjekte edilen maddeler arasında hem nekroz alanı hem de nekroz yüzdesi açısından anlamlı farklılıklar olduğunu göstermektedir. Özellikle Grup 4'ün (Metilen Mavisi grubunun), diğer gruplara kıyasla daha yüksek nekroz değerlerine sahip olması istatistiksel olarak anlamlı olup, metilen mavisinin nekroz oluşumunu artırıcı bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Grupların kendi arasında yapılan karşılaştırmada Grup 1 (kontrol grubu) ile Grup 2 (ICG grubu) arasında nekroz alanında ( $p=0,753$ ) ve nekroz yüzdesinde ( $p=0,713$ ) anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Her iki grup da benzer nekroz alanlarına sahip olup, İCG'nin dokularda nekroz oluşumu üzerinde kontrol grubuna kıyasla belirgin bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmaktadır. Grup 1 (kontrol grubu) ile Grup 3 (Patent mavisi grubu) arasında nekroz alanında ( $p=0,753$ ) ve nekroz yüzdesinde ( $p=0,713$ ) anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Her iki grup da benzer nekroz alanlarına sahip olup, patent mavisinin dokularda nekroz oluşumu üzerinde kontrol grubuna kıyasla belirgin bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmaktadır.

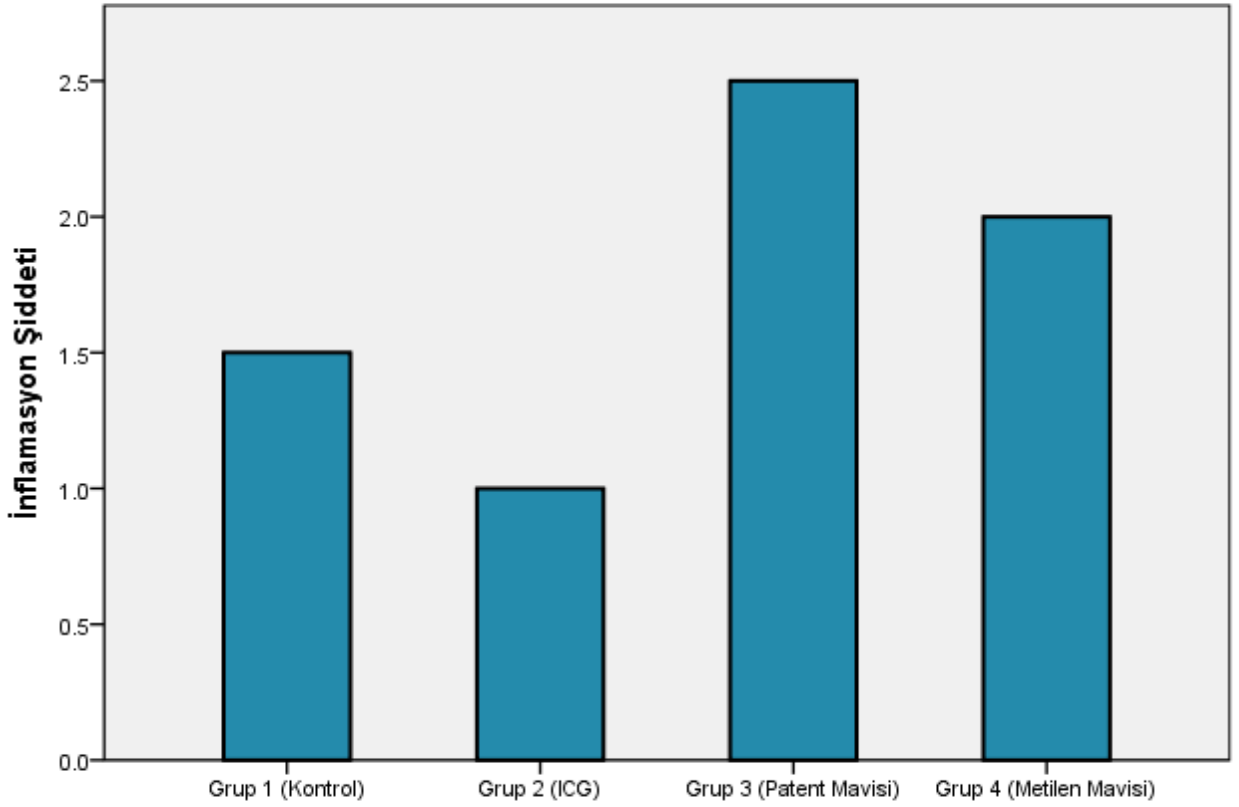
Grup 1 (kontrol grubu) ve Grup 4 (metilen mavisi grubu) karşılaştırıldığında nekroz alanları için  $p=0,005$  nekroz yüzdesi için  $p= 0,005$  olup aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir. Grup 4'ün (Metilen mavisi grubu) nekroz alanı ve yüzdesinde Grup 1'e (kontrol grubu) kıyasla belirgin derecede yüksek değerler göstermesi, bu maddenin dokularda nekroz oluşumunu artırıcı bir etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir.

Grup 2 (ICG grubu) ve Grup 3 (Patent mavisi grubu) karşılaştırıldığında nekroz alanı ve nekroz yüzdesi açısından  $p=0,6$  olup anlamlı fark görülmemektedir her iki grupta da nekroz oranlarının benzer olduğu görülmektedir. Grup 2 (ICG grubu) ve Grup 4 (metilen mavisi grubu) karşılaştırıldığında nekroz alanı ve nekroz yüzdesi açısından  $p=0,021$  olup her iki grup arasında nekroz açısından anlamlı fark olduğunu göstermektedir. Yani metilen mavisi, indosiyenin yeşiliyle kıyaslandığından nekroz oranını belirgin arttırmaktadır. Grup 3 (patent mavisi grubu) ile Grup 4 (metilen mavisi grubu) karşılaştırıldığında ise nekroz alanı için  $p=0,059$  ve nekroz yüzdesi için  $p=0,06$  olarak bulunmuştur. Bu değerler her iki grup arasında nekroz alanları açısından anlamlı bir fark olmadığını söylese de bu durum kullanılan rat sayısından kaynaklı olabilir. Örneklem genişletildiğinde daha sağlıklı sonuçlar elde edilebilir.

Histopatolojik değerlendirmede tüm ratlarda ödem ve granülasyon dokusunun olduğu görüldü. Bu yüzden istatistiksel olarak analiz yapılmadı. İnflamasyon şiddeti, vasküler proliferasyon ve apse formasyonu açısından gruplar kendi aralarında karşılaştırıldı. İnflamasyon şiddeti için  $p$  değeri 0.388, apse formasyonu için  $p$  değeri 0.102 olarak bulundu dolayısıyla bu parametreler açısından gruplar karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı.

**Tablo 4:** Gruplara göre inflamasyon şiddeti

	<b>Yok</b>	<b>Hafif</b>	<b>Orta</b>	<b>Yoğun</b>
<b>Grup 1 (Kontrol)</b>	0	4	3	1
<b>Grup 2 (ICG)</b>	0	5	1	2
<b>Grup 3 (Patent Mavisi)</b>	0	2	2	4
<b>Grup 4 (Metilen Mavisi)</b>	0	3	4	1

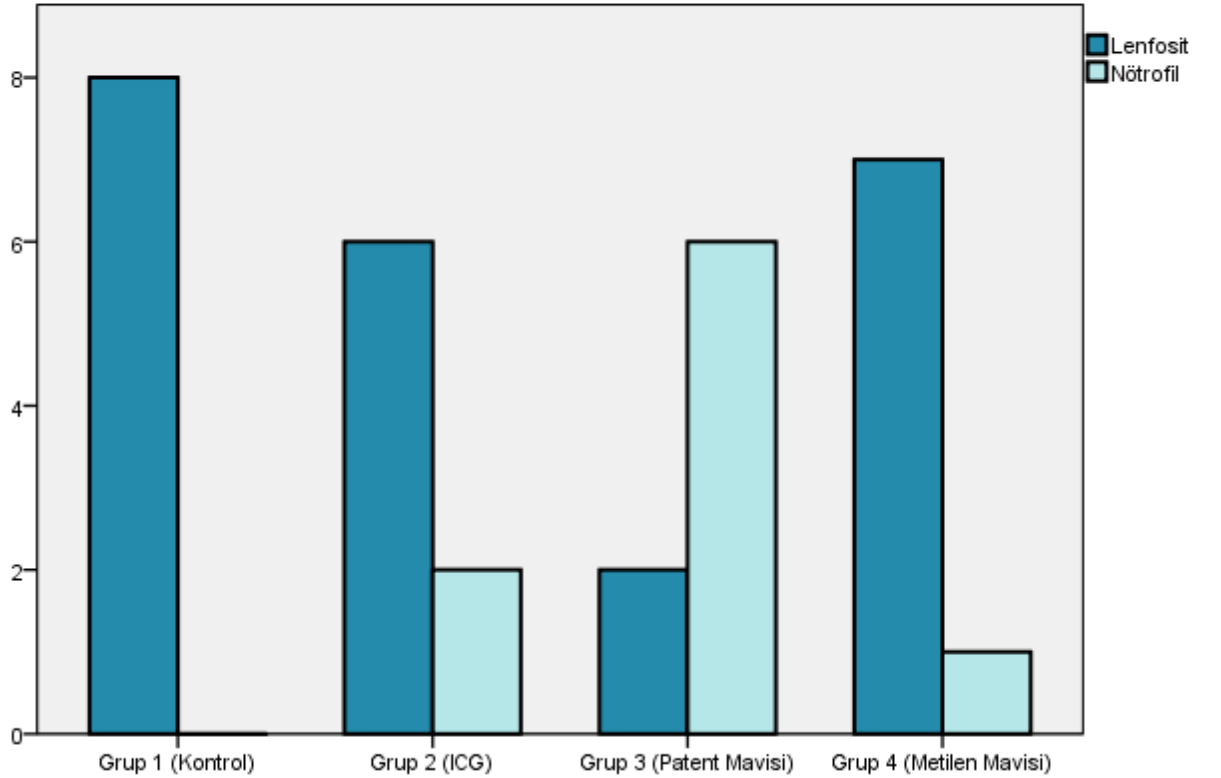


**Grafik 3:** İnflamasyon şiddetinin her gruptaki medyan değerlerinin dağılımı

İnflamasyon şiddetlerine bakıldığında gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.388$ ). Gruplar ikili olarak karşılaştırıldığında da herhangi bir istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

**Tablo 5:** Gruplara göre inflamasyonun tipi

	Lenfosit	Nötrofil
<b>Grup 1 (Kontrol)</b>	8	0
<b>Grup 2 (ICG)</b>	6	2
<b>Grup 3 (Patent Mavisi)</b>	2	6
<b>Grup 4 (Metilen Mavisi)</b>	7	1

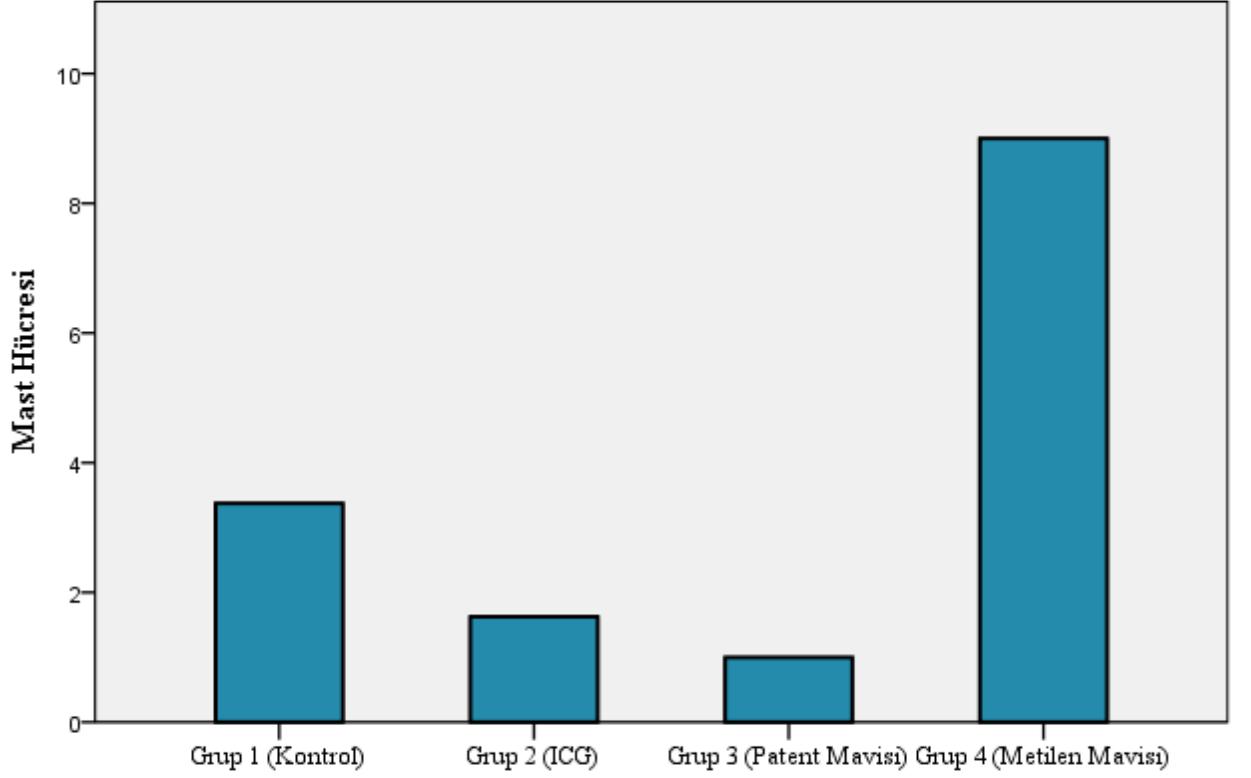


**Grafik 4:** İnflamasyon tipinin gruplara göre sayısal dağılımı

İnflamasyon tiplerine bakıldığında özellikle Grup 1 (kontrol grubu) ve Grup 3 (patent mavisi grubu) dikkat çekmektedir. Grup 1’de hiç nötrofilik inflamasyon görülmezken Grup 3 ise nötrofilik inflamasyonun en yüksek görüldüğü gruptur. İnflamasyon tipine göre tüm gruplar arasındaki farkların olabileceği Kruskal Wallis testi ile belirlendi ( $p=0,006$ ). Farkın hangi gruplardan kaynaklandığını bulmak için Mann-Whitney U testi Grup 1 ile diğer gruplar arasında uygulandı. Grup 2 (ICG grubu) ile Grup 1 arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,143$ ). Grup 4 (metilen mavisi grubu) ile Grup 1 kendi arasında karşılaştırıldığında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ( $p= 0,317$ ). Grup 3 (patent mavisi grubu) ile Grup 1 karşılaştırıldığında farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p= 0,003$ ). Grup 3’te anlamlı bir şekilde nötrofilik inflamasyon olduğu söylenebilir.

**Tablo 6:** Gruplara göre mast hücre sayımı ortalaması

	<b>Ortalama</b>
<b>Grup 1 (Kontrol)</b>	$3 \pm 3$
<b>Grup 2 (ICG)</b>	$2 \pm 3$
<b>Grup 3 (Patent Mavisi)</b>	$1 \pm 2$
<b>Grup 4 (Metilen Mavisi)</b>	$9 \pm 4$

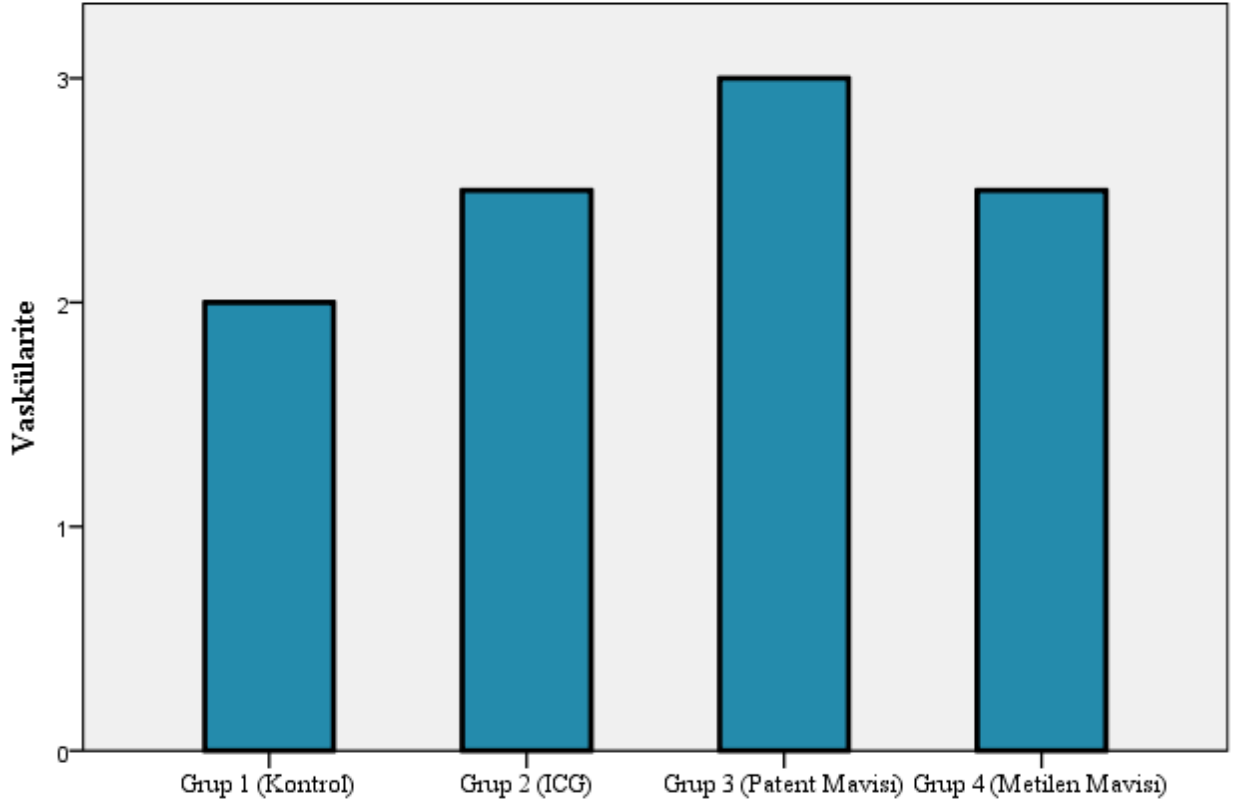


**Grafik 5:** Mast hücre sayımı ortalamasının gruplara göre dağılımı

Mast hücre sayımı ortalama değerlerine baktığımızda özellikle Grup 4'te (metilen mavisı grubu) belirgin yükseklik dikkat çekmektedir. Yapılan istatistiksel analiz Grup 4'teki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir ( $p=0.001$ ). Diğer gruplar arasındaki farklar ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

**Tablo 7:** Gruplara göre vasküler proliferasyon düzeyleri

	Hafif	Orta	Yoğun
<b>Grup 1 (Kontrol)</b>	0	5	3
<b>Grup 2 (ICG)</b>	0	4	4
<b>Grup 3 (Patent Mavisı)</b>	0	1	7
<b>Grup 4 (Metilen Mavisı)</b>	0	4	4

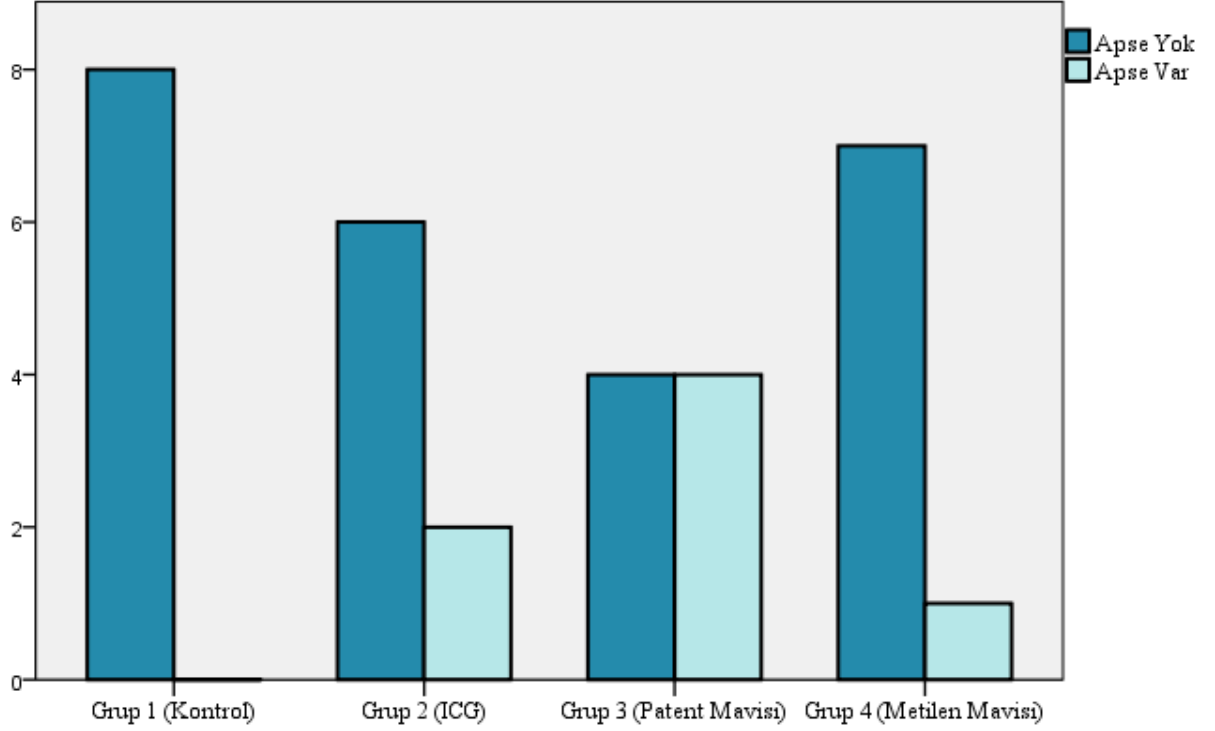


**Grafik 6:** Vasküleritenin her gruptaki medyan değerlerinin dağılımı

Gruplar vaskülarite açısından değerlendirildiğinde tüm gruplarda benzer oranda vaskülarizasyon olduğu görülmüştür. Yapılan istatistiksel değerlendirmeyle aradaki farkların anlamlı olmadığı sonucuna varılmıştır ( $p=0,219$ ).

**Tablo 8:** Gruplara göre apse formasyonu sayısı

	Yok	Var
<b>Grup 1 (Kontrol)</b>	8	0
<b>Grup 2 (ICG)</b>	6	2
<b>Grup 3 (Patent Mavisi)</b>	4	4
<b>Grup 4 (Metilen Mavisi)</b>	7	1

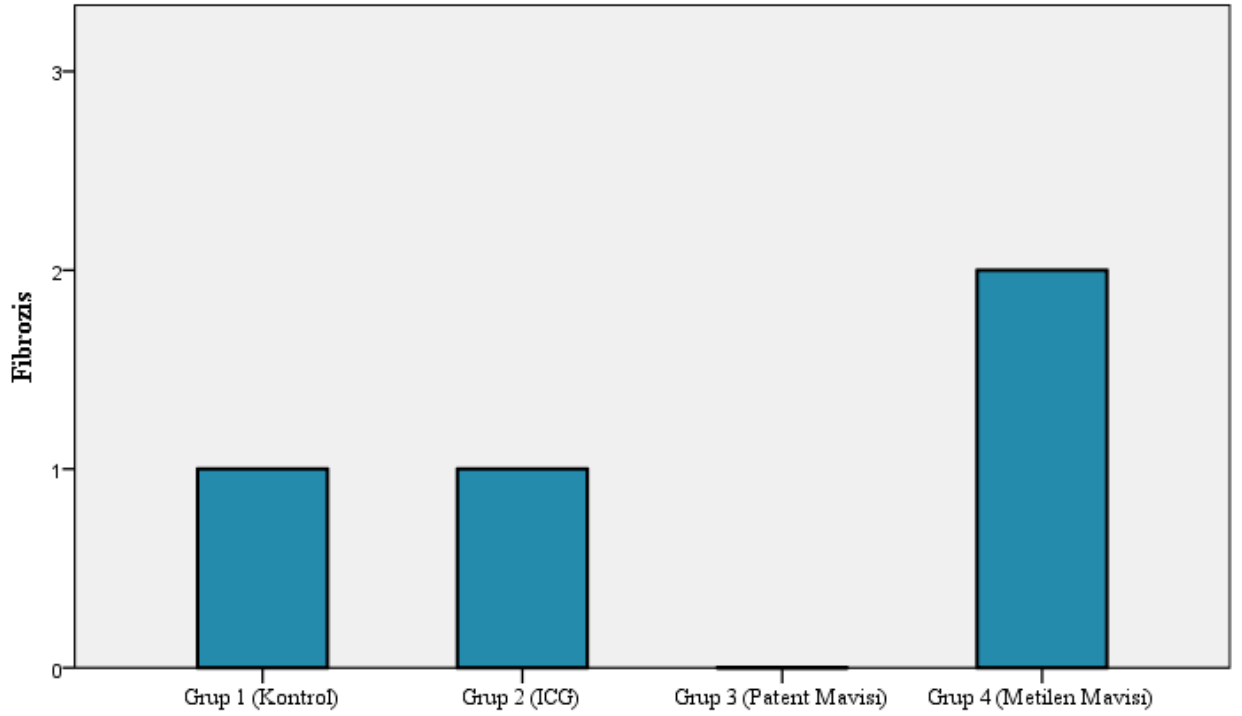


**Grafik 7:** Apse formasyonunun görülme durumunun gruplara göre sayısal dağılımı

Gruplar apse oluşumu açısından değerlendirilmiştir. Grup 1’de (kontrol grubu) apse oluşumuna hiç rastlanmazken Grup 3 apse oluşumunun en çok gözlemlendiği grup olmuştur. Yapılan istatistiksel analiz gruplar arasındaki bu farkların anlamlı olmadığını göstermektedir ( $p=0,102$ ). Ancak nötrofilik inflamasyon ile apse oluşumu açısından istatistiksel analiz yapıldığında apse görülen ratlarda, anlamlı olarak nötrofilik inflamasyon görüldüğü saptanmıştır. Bu iki parametrenin birbiriyle ilişkili olduğu görülmüştür.

**Tablo 9:** Gruplara göre fibrozis oranları

	Yok	Hafif	Orta	Belirgin
<b>Grup 1 (Kontrol)</b>	2	3	2	1
<b>Grup 2 (ICG)</b>	3	3	2	0
<b>Grup 3 (Patent Mavisi)</b>	6	2	0	0
<b>Grup 4 (Metilen Mavisi)</b>	1	2	2	3



**Grafik 8:** Fibrozisin medyan değerlerinin gruplara göre dağılımı

Gruplardaki fibrozis oranları karşılaştırıldığında Grup 3 (patent mavisi grubu) hariç diğer gruplarda belirgin fibrozis görülmüştür. Grup 3'teki fibrozis oranlarının düşüklüğü diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,03$ ). Diğer gruplardaki fibrozis oranları ile ilgili ise anlamlı bir fark görülememiştir.

## 6.TARTIŞMA

Meme kanseri, tüm dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanser türlerinden biri olup, tedavi sürecinde hastaların yaşam kalitesini korumak ve kanserin kontrol altına alınmasını sağlamak amacıyla pek çok cerrahi ve medikal müdahale uygulanmaktadır (Harbeck N ve ark., 2017). Meme kanseri cerrahisinde, özellikle erken evre meme kanseri hastalarında kullanılan organ koruyucu cerrahi yöntemler, memenin tamamının alınması yerine tümörlü dokunun etrafındaki sağlıklı dokunun da korunmasını amaçlamaktadır. Bu bağlamda, meme kanseri tedavisinde en sık uygulanan prosedürlerden biri olan sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB), tümörün lenfatik sistem yoluyla yayılımını değerlendirerek hastalığın evrelemesi ve tedavi planlaması için önemlidir (Freeman MD ve ark., 2018).

SLNB, özellikle lenfatik yayılımın kontrol edilmesi ve kanserli hücrelerin diğer organlara metastaz yapma riskinin azaltılması amacıyla tercih edilen bir yöntemdir. Sentinel lenf nodu, tümörün lenfatik sistemle ilk olarak ulaştığı lenf düğümü olarak tanımlanır ve bu nodun biyopsisi ile kanserin lenf sistemine yayılımı tespit edilir. Meme kanseri tedavisinde SLNB, tümörün yayılma durumunu değerlendirmek ve buna göre tedavi planı belirlemek için kritik bir işlemdir. Cerrahlar SLNB esnasında areola çevresine boya maddeleri enjekte ederek lenf nodlarını görselleştirir, bu sayede tümörün yayılım durumunu daha hassas bir şekilde analiz edebilir.

Bu çalışmada SLNB uygulamalarında yaygın olarak kullanılan üç temel boya maddesi olan metilen mavisi, patent mavisi ve indosiyanın yeşili (ICG) üzerinde durulmuştur. Bu boyalar, kanserli dokunun çevresindeki lenf nodlarının belirlenmesinde bir kılavuz teşkil etmektedir.

Meme kanseri tedavisinde sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB), tümör yayılımını ve kanserin evrenmesini değerlendirmek için kritik bir yöntemdir. Meme kanserinin tedavi sürecinde kullanılan çeşitli cerrahi teknikler, hastalığın yayılımını kontrol altına almak için önem taşır. SLNB, tümör metastazının belirlenmesi ve aksiller lenf nodlarının durumunun analiz edilmesi açısından tercih edilir. Ancak bu

işlem sırasında kullanılan boyalar, bazı komplikasyon riskleri de taşır. Çalışmada karşılaştırma yapılan metilen mavisi, patent mavisi ve indosiyanın yeşili (ICG), SLNB'de kullanılan maddeler olup bu çalışmada bu boyaların doku üzerindeki potansiyel toksik etkileri incelenmiştir (Giammarile F ve ark., 2022).

SLNB, cilt koruyucu mastektomi (CKM) uygulamalarında sıkça tercih edilmektedir. CKM, meme dokusunun tamamının alınmasını içermeyen bir prosedürdür ve çoğunlukla erken evre meme kanserlerinde uygulanır. Bu işlemde, meme dokusunun alınması sırasında cilt zarfı korunur, bu da meme rekonstrüksiyonu için avantaj sağlar. Ancak CKM, özellikle cilt nekrozu gibi komplikasyon risklerini artırabilmektedir. Cilt nekrozu, kullanılan cerrahi tekniklerin yanı sıra boyaların da etkisiyle ortaya çıkabilir (Galimberti V ve ark., 2017).

Çalışmada değerlendirilen boyaların her birinin SLNB'de kullanımı yaygın olsa da bu boyaların etkileri ve yan etkileri önemli derecede değişiklik göstermektedir. Ratlar nekroz alanı ve nekroz yüzdesine göre karşılaştırıldığında metilen mavisinin çalışmanın sonuçlarına göre cilt nekrozu riskini artırdığı anlaşılmaktadır. Bu boya, mavi pigmentasyonu ile lenf nodlarının görsel olarak daha kolay tespit edilmesine yardımcı olur; ancak dokularda toksik bir etkiye yol açmaktadır. Metilen mavisinin toksik profili, cilt üzerinde irritasyon ve nekroz gelişimini tetikleyerek komplikasyonlara yol açabilir. Cilt nekrozu sonucunda implant açığa çıkması ve rekonstrüksiyon başarısızlık ile sonuçlanabilir. Bu nedenle, metilen mavisinin SLNB sırasında kullanımında dikkatli olunması önerilmektedir. Bu bulgular literatürdeki bilgilerle de uyumludur; metilen mavisinin cilt üzerinde daha yüksek bir toksisite gösterdiği ve inflamatuvar reaksiyonu artırdığı bilinmektedir (Güler SA ve ark., 2020).

Patent mavisi, çalışmada incelenen bir diğer boyadır ve SLNB uygulamalarında yaygın olarak kullanılan boyalardan biridir. Patent mavisi, lenfatik sistemi etkili bir şekilde boyayarak kanserli dokunun çevresindeki lenf nodlarının tespit edilmesini kolaylaştırır. Ancak çalışmada, ratlarda patent mavisinin artmış cilt nekrozuyla anlamlı bir ilişkisinin olmadığı görülmüştür. Patent mavisi, metilen mavisi kadar toksik etkiler göstermemektedir. Çalışma, bu boyanın özellikle histopatolojik

olarak nötrofilik inflamasyon ve apse oluşumuna neden olabileceğini göstermiştir (Masannat Y ve ark., 2006).

Indosiyanın yeşili (ICG), son yıllarda SLNB’de kullanılan daha yeni bir alternatif olarak dikkat çekmektedir. ICG, floresan özellikleri ile lenf nodlarını tespit etmeyi kolaylaştırırken, minimal yan etkileri ve düşük toksisite profili ile öne çıkar. Çalışmada da ICG’nin cilt nekrozu riski açısından metilen mavisine göre daha güvenli olduğu bulunmuştur. ICG’nin SLNB’de yaygın olarak tercih edilmesinin temel nedeni, özellikle yüksek hassasiyete sahip floresan özellikleri sayesinde lenf nodlarını daha etkili bir şekilde tespit etmesi ve böylece cerrahi sürecin başarısını artırmasıdır. ICG’nin toksik etkilerinin düşük olması ve ciltte minimal reaksiyona yol açması, meme kanseri cerrahisinde bu boyanın kullanımının güvenli olduğunu göstermektedir (Reinhart MB ve ark., 2016).

Bu çalışmada değerlendirilen histopatolojik parametreler arasında ödem, granülasyon dokusu, inflamasyon tipi ve yoğunluğu, mast hücresi sayısı, fibrozis ve vaskülarite gibi faktörler yer almaktadır. Ödem, her grupta gözlenmiş olup tüm boya türleri ciltte bir miktar inflamatuvar yanıt tetiklemiştir. Bu durum, doku iyileşme sürecinin bir parçası olarak kabul edilebilir. Ödemin her grupta bulunması, tüm boyaların belirli bir inflamatuvar yanıtı tetiklediğini ancak toksik bir farklılık yaratmadığını gösterir. Granülasyon dokusunun tüm gruplarda bulunmuş olup bu durum ise iyileşme sürecinin başlamış olduğunu ve vücutta doku onarımının aktif olarak gerçekleştiğini gösterir. Granülasyon dokusunun yaygın oluşu, kullanılan boyaların herhangi birinin iyileşmeyi engelleyici bir etkisi olmadığını, ancak bu dokunun varlığının nekroz oluşumuyla da ilişkili olabileceğini işaret eder. Vaskülarite, dokuya kan akışının bir göstergesidir ve genellikle iyileşme süreciyle ilişkilidir. Dokunun iskemiye karşı verdiği bir yanıttır. Çalışmada vaskülarite oranlarında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Chodorowska G ve ark. 2004).

İnflamasyon tipi açısından nötrofilik inflamasyon özellikle patent mavisini grubunda yoğun gözlemlenmiştir. Bu durum, patent mavisine karşı immünolojik yanıtın diğer boyalardan farklı olarak geliştiğini göstermektedir. Nötrofiller akut inflamasyonda görülen hücrelerdir. Patent mavisini grubunda nötrofilik inflamasyon

görülmesi akut inflamasyonun uzamış olabileceğini düşündürmüştür. Patent mavisi grubunda mikroskopik apse oluşumu da benzer şekilde diğer gruplardan fazla görülmüştür ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İnflamasyon yoğunluğu açısından değerlendirme yapıldığında metilen mavisi grubunda da inflamasyon yoğunluğu yüksek görülse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak genel olarak inflamasyon şiddeti gruplar arasında anlamlı bir fark göstermemiştir (Liew PX ve ark., 2019).

Mast hücreleri, doku hasarına yanıt olarak artış gösterir ve toksik reaksiyonlara karşı doku koruyucu bir yanıt verir. Çalışmada mast hücre sayısının metilen mavisi grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıkması, bu boyanın dokuda daha fazla toksik etki yarattığını göstermektedir. Mast hücreleri toksik durumlarla mücadele eden bağışıklık sisteminin bir elemanıdır. Mast hücrelerinin sayısındaki artış, dokunun boya maddesine karşı güçlü bir bağışıklık tepkisi verdiğini işaret eder. Metilen mavisinin mast hücre sayısını artırması, bu boyanın bağışıklık sistemi üzerinde güçlü bir etkisi olduğunu ve bu etkinin cilt nekrozu riskini artırabileceğini düşündürmektedir (DeBruin EJ ve ark., 2015).

Fibrozis, doku iyileşme sürecinde artan bağ dokusu üretimini ifade eder. Fibrozis, dokularda iyileşme sürecinde ortaya çıkan bir yanıt olup, aşırı düzeyde olduğunda dokunun elastikiyetini ve fonksiyonelliğini kaybetmesine yol açabilir. Metilen mavisi grubunda belirgin fibrozis gözlenirken, bu durum toksik etkinin bir sonucu olarak değerlendirilmiştir. Metilen mavisi grubunda fibrozis oranının yüksek olması, bu boyanın cilt üzerinde uzun vadeli olumsuz etkiler bırakabileceğini göstermektedir. Aşırı fibrozis, dokunun iyileşme sürecini olumsuz etkileyerek estetik ve işlevsel sorunlara yol açabilir. Bu nedenle, metilen mavisinin SLNB’de kullanımı sırasında dokuda potansiyel fibrozis gelişimi göz önünde bulundurulmalıdır (Darby IA ve ark., 2007).

Genel olarak çalışmanın sonuçları, SLNB’de kullanılan boya maddelerinin doku sağlığı üzerindeki etkilerini değerlendirerek, cerrahi uygulamalarda boya seçiminde dikkatli olunması gerektiğini ortaya koymaktadır. Metilen mavisi, yüksek nekroz oranları ve inflamatuvar yanıtları tetiklemesi nedeniyle diğer boyalara göre daha

yüksek bir risk profiline sahiptir. Buna karşın, ICG ve patent mavisi, özellikle ICG, daha düşük toksik etkiye sahip olması nedeniyle güvenli alternatifler olarak düşünülebilir. SLNB sırasında kullanılan boyaların seçiminde hastanın genel sağlık durumu, doku hassasiyeti ve boyaların toksik profili gibi faktörlerin dikkate alınması, komplikasyon risklerini azaltmada kritik bir rol oynar.

## 7.SONUÇ

Meme kanseri cerrahisinde SLNB, tedavi sürecinin önemli bir parçasıdır ve boyaların seçiminde hastanın doku hassasiyeti dikkate alınmalıdır. Bu çalışma, kullanılan boyaların doku üzerindeki etkilerini analiz ederek, cerrahi uygulamalarda boya seçiminin cilt sağlığını koruma açısından kritik bir faktör olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmanın bulgularına göre, metilen mavisi, SLNB sırasında kullanıldığında cilt nekrozu riskini artıran toksik bir boya olarak dikkat çekmektedir. Bu boya, doku üzerinde güçlü inflamatuvar yanıtı tetikleyerek cilt nekrozuna neden olma eğilimindedir. Patent mavisi, metilen mavisine göre daha düşük toksik profile sahip olup bazı vakalarda inflamasyon ve apse gelişimine yol açabilmektedir. ICG ise minimal toksik etkiye sahip olup, cilt dokusunu olumsuz etkilemeden lenf nodlarının belirlenmesini sağladığı için SLNB uygulamalarında güvenilir bir alternatif olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak, bu çalışma meme kanseri cerrahisinde kullanılan boya maddelerinin cilt sağlığı üzerindeki potansiyel etkilerini detaylandırarak, cerrahlara boya seçiminde yol gösterici bilgiler sunmaktadır. Metilen mavisinin toksik etkisinin daha fazla olduğunu ve doku hasarını artırarak inflamatuvar yanıtları tetiklediği görülmektedir. Bu sonuç ışığında, klinik uygulamalarda boya seçiminin nekroz riskini azaltmak amacıyla dikkatle yapılması gerektiği ortaya çıkmaktadır. ICG ve patent mavisi ise daha sınırlı bir etki göstererek klinikte güvenli alternatifler olarak düşünülebilir. Gelecek çalışmalarda, farklı boya dozlarının ve uygulama tekniklerinin nekroz gelişimi üzerindeki etkilerinin incelenmesi, bu konuda daha kapsamlı bilgiler sunabilir.

## 8.KAYNAKLAR

1. Benavente VY, Cebrian MAT, Pastor CG ve ark. *The effect of pitavastatin in an ischemic skin flap model in rats*. Eur J Plast Surg. 2024 Jan; 47-10.
2. Bertozzi N, Pesce M, Santi PL, Raposio E. *Oncoplastic breast surgery: comprehensive review*. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2017 Jun;21(11):2572-2585.
3. Brix B, Sery O, Onorato A, Ure C, Roessler A, Goswami N. *Biology of Lymphedema*. Biology (Basel). 2021 Mar 25;10(4):261.
4. Chodorowska G, Roguś-Skorupska D. *Cutaneous wound healing*. Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med. 2004;59(2):403-7.
5. Colwell AS, Taylor EM. *Recent Advances in Implant-Based Breast Reconstruction*. Plast Reconstr Surg. 2020 Feb;145(2):421e-432e.
6. Cserni G, Rajtár M, Boross G, Sinkó M, Svébis M, Baltás B. *Comparison of vital dye-guided lymphatic mapping and dye plus gamma probe-guided sentinel node biopsy in breast cancer*. World J Surg. 2002 May;26(5):592-7.
7. D'Arcy MS. *Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy*. Cell Biol Int. 2019 Jun;43(6):582-592.
8. Darby IA, Hewitson TD. *Fibroblast differentiation in wound healing and fibrosis*. Int Rev Cytol. 2007; 257:143-79.
9. DeBruin EJ, Gold M, Lo BC, Snyder K, Cait A, Lasic N, Lopez M, McNagny KM, Hughes MR. *Mast cells in human health and disease*. Methods Mol Biol. 2015; 1220:93-119.
10. Desai P, Aggarwal A. *Breast Cancer in Women Over 65 years- a Review of Screening and Treatment Options*. Clin Geriatr Med. 2021 Nov;37(4):611-623.
11. Desai P, Aggarwal A. *Breast Cancer in Women Over 65 years- a Review of Screening and Treatment Options*. Clin Geriatr Med. 2021 Nov;37(4):611-623.
12. Freeman MD, Gopman JM, Salzberg CA. *The evolution of mastectomy surgical technique: from mutilation to medicine*. Gland Surg. 2018 Jun;7(3):308-315.
13. Galimberti V, Vicini E, Corso G, Morigi C, Fontana S, Sacchini V, Veronesi P. *Nipple-sparing and skin-sparing mastectomy: Review of aims, oncological safety and contraindications*. Breast. 2017 Aug;34 Suppl 1(Suppl 1): S82-S84.
14. Gerber B, Heintze K, Stubert J, Dieterich M, Hartmann S, Stachs A, Reimer T. *Axillary lymph node dissection in early-stage invasive breast cancer: is it still standard today?* Breast Cancer Res Treat. 2011 Aug;128(3):613-24.
15. Giammarile F, Vidal-Sicart S, Paez D, Pellet O, Enrique EL, Mikhail-Lette M, Morozova O, Maria Camila NM, Diana Ivonne RS, Delgado Bolton RC, Valdés Olmos RA, Mariani G. *Sentinel Lymph Node Methods in Breast Cancer*. Semin Nucl Med. 2022 Sep;52(5):551-560.

16. Güler SA, Kırnaz S, Şimşek T, Demir Cİ, Güneş A, İşken T, Cantürk NZ, Utkan NZ. *Cutaneous adverse effects of methylene blue in an animal skin-flap model*. Acta Chir Belg. 2020 Jun;120(3):167-172.
17. Harbeck N, Gnant M. *Breast cancer*. Lancet. 2017 Mar 18;389(10074):1134-1150.
18. Hieken TJ, Boolbol SK, Dietz JR. *Nipple-Sparing Mastectomy: Indications, Contraindications, Risks, Benefits, and Techniques*. Ann Surg Oncol. 2016 Oct;23(10):3138-44.
19. Hu E, Alderman AK. *Breast reconstruction*. Surg Clin North Am. 2007 Apr;87(2):453-67, x.
20. Liew PX, Kubes P. *The Neutrophil's Role During Health and Disease*. Physiol Rev. 2019 Apr 1;99(2):1223-1248.
21. Macadam SA, Bovill ES, Buchel EW, Lennox PA. *Evidence-Based Medicine: Autologous Breast Reconstruction*. Plast Reconstr Surg. 2017 Jan;139(1):204e-229e.
22. Masannat Y, Shenoy H, Speirs V, Hanby A, Horgan K. *Properties and characteristics of the dyes injected to assist axillary sentinel node localization in breast surgery*. Eur J Surg Oncol. 2006 May;32(4):381-4.
23. Masannat Y, Shenoy H, Speirs V, Hanby A, Horgan K. *Properties and characteristics of the dyes injected to assist axillary sentinel node localization in breast surgery*. Eur J Surg Oncol. 2006 May;32(4):381-4.
24. MCFARLANE RM, DEYOUNG G, HENRY RA. *THE DESIGN OF A PEDICLE FLAP IN THE RAT TO STUDY NECROSIS AND ITS PREVENTION*. Plast Reconstr Surg. 1965 Feb; 35:177-82.
25. Moody JA, Ali RF, Carbone AC, Singh S, Hardwicke JT. *Complications of sentinel lymph node biopsy for melanoma- A systematic review of the literature*. Eur J Surg Oncol. 2017 Feb;43(2):270-277.
26. Myers B. *Understanding flap necrosis*. Plast Reconstr Surg. 1986 Dec;78(6):813-4.
27. N, Gnant M. *Breast cancer*. Lancet. 2017 Mar 18;389(10074):1134-1150.
28. Nathanson SD, Krag D, Kuerer HM, Newman LA, Brown M, Kerjaschki D, Pereira ER, Padera TP. *Breast cancer metastasis through the lympho-vascular system*. Clin Exp Metastasis. 2018 Aug;35(5-6):443-454.
29. Nieweg OE, Uren RF, Thompson JF. *The history of sentinel lymph node biopsy*. Cancer J. 2015 Jan-Feb;21(1):3-6.
30. Noguchi M, Morioka E, Ohno Y, Noguchi M, Nakano Y, Kosaka T. *The changing role of axillary lymph node dissection for breast cancer*. Breast Cancer. 2013 Jan;20(1):41-6.
31. Qiu SQ, Zhang GJ, Jansen L, de Vries J, Schröder CP, de Vries EGE, van Dam GM. *Evolution in sentinel lymph node biopsy in breast cancer*. Crit Rev Oncol Hematol. 2018 Mar; 123:83-94.
32. Reinhart MB, Huntington CR, Blair LJ, Heniford BT, Augenstein VA. *Indocyanine Green: Historical Context, Current Applications, and Future Considerations*. Surg Innov. 2016 Apr;23(2):166-75.
33. Sue GR, Long C, Lee GK. *Management of Mastectomy Skin Necrosis in Implant Based Breast Reconstruction*. Ann Plast Surg. 2017 May;78(5 Suppl 4): S208-S211.

34. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, Shi W, Jiang J, Yao PP, Zhu HP. *Risk Factors and Preventions of Breast Cancer*. *Int J Biol Sci*. 2017 Nov 1;13(11):1387-1397.
35. Ter Louw RP, Nahabedian MY. *Prepectoral Breast Reconstruction*. *Plast Reconstr Surg*. 2017 Nov;140(5S Advances in Breast Reconstruction):51S-59S.
36. Üstün GG, Öztürk S, Koçer U. *Standardization of the Rat Dorsal Random Pattern (McFarlane) Flap Model and Evaluation of the Pharmacological Agents Aiming to Salvage Partial Flap Necrosis: A Systematic Review and a Meta-analysis*. *Ann Plast Surg*. 2021 Dec 1;87(6): e145-e152.
37. Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, Orecchia R, Viale G. *Breast cancer*. *Lancet*. 2005 May 14-20;365(9472):1727-41.