

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI

**SENTİNEL LENF NODU KONUMUNU BELİRLEMEK
İÇİN OPTİK PROB SİSTEMİNİN GELİŞTİRİLMESİ VE
DOKU FANTOMLARINDA TEST EDİLMESİ**

Birce GÜMÜŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2018-ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI

SENTİNEL LENF NODU KONUMUNU BELİRLEMEK
İÇİN OPTİK PROB SİSTEMİNİN GELİŞTİRİLMESİ VE
DOKU FANTOMLARINDA TEST EDİLMESİ

Birce GÜMÜŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Murat CANPOLAT

Bu tez Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TYL-2016-1977 proje numarası ile desteklenmiştir.

“Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

2018-ANTALYA

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;

Bu çalışma jürimiz tarafından Biyofizik Anabilim Dalı Biyofizik Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 25/01/2018

İmza

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Murat CANPOLAT
Akdeniz Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Piraye YARGIÇOĞLU AKKİRAZ
Akdeniz Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Murat PEHLİVAN
Ege Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Semir ÖZDEMİR
Akdeniz Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Emel DURMAZ
Akdeniz Üniversitesi

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Narin DERİN

Enstitü Müdürü

ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda 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 beyan ederim.

Birce GÜMÜŞ


Tez Danışmanı
Prof. Dr. Murat CANPOLAT



TEŐEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam boyunca yol gösteren, her zaman yanımda olan danışman hocam Prof. Dr. Murat CANPOLAT' a;

Yüksek Lisans eğitimim için iyi bir olanak sağlayan Akdeniz Üniversitesi Biyofizik Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine;

Yüksek lisans tez çalışmamda hep yanımda olan ve her konuda yardımcı olan arkadaşlarım Arş. Gör. Tanju MERCAN, Arş. Gör. Gençay SEVİM, Öğr. Gör. Yiğit Ali ÜNCÜ'ye ve Biyomedikal Optik Araştırma Ünitesinde ortaklaşa çalıştığım Serkan USLU, Tunca NÜZKET ve Erbay AKIN'a;

Beni her konuda destekleyen, varlıklarını her zaman hissettiren ve bu günlere gelmemi sağlayan annem Mine GÜMÜŞ ve babam Fatih Mehmet GÜMÜŞ'e teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

Amaç: Sentinel lenf nodu (SLN) konumunun bulunması erken evre meme kanserinin cerrahi tedavisine yardımcı en önemli unsurdur. Sentinel lenf nodunun saptanmasında günümüzde bir çok metodla kullanılmaktadır. Bu metotlara ek olarak son yıllarda SLN görüntülenmesi için İndosiyanın yeşili (ICG) kullanılmaya başlanmıştır. Çalışmanın amacı meme tümörü olan v SLN operasyonu ile metastazın belirlenmesi için cerrahi operasyon yapılmasına karar verilen hastalarda SLN'nin konumunu ICG kullanılmak üzere optik bir prob geliştirmek ve in-vitro olarak test etmektir. Çalışmanın özgün değeri görüntüleme için kullanılacak olan bir optik probun tasarımıdır. Optik prob iki boyutlu görüntüleme için tasarlanacaktır. Optik prob ile oluşturulacak görüntüleme ile doğrudan SLN'nin konumu belirlenecektir.

Yöntem: Toplam 8 adet 760 nm dalga boyunda ışık yayan LED ve 8 adet fotodiyot kullanıldı. Literatürden alınan bilgiler dahilinde meme dokusunun optik özelliklerine uygun intralipid ve içerisine ICG&İnalipid karışımından hazırlanan SLN benzeri yapılar kullanıldı. İki boyutlu görüntüler için pertürbasyon verileri elde edildi. Ağırlık matrisini oluşturmak için Monte Carlo simülasyonundan yararlanıldı.

Bulgular: Truncated Conjugate Gradient (TCG) geri çatım algoritması ile 10 mm, 20 mm ve 30 mm konumlarda SLN benzeri yapıların iki boyutlu görüntüleri elde edildi. Geri çatım algoritması ile oluşturulan görüntüler absorpsiyon değerleri göz önüne alınarak karşılaştırıldı.

Sonuç: 20 mm de elde edilen iki boyutlu görüntülerden maksimum absorpsiyon değeri elde edildi. Çeşitli konumlarda tasarlanan optik probun hassasiyeti gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Sentinel lenf nodu, indosiyanın yeşili, iki boyutlu görüntüleme, truncated conjugated gradient, optik prob

ABSTRACT

Objective: Finding the location of the sentinel lymph node is the most important factor in helping the surgical treatment of early stage breast cancer. Today, many methods are used to detect sentinel lymph nodes (SLN). In addition to these methods, in recent years indocyanine green (ICG) has been used to display SLN. The aim of the study is to develop an optical probe for the use of indocyanine green (ICG) in situ and to test in-vitro for the use of SLN in patients with breast tumor who are decided to undergo surgical operation to determine metastasis by operation of the sentinel lymph node (SLN). The design of the work is an optical probe that will be used for unique value imaging. The optical probe will be designed for two-dimensional imaging. Imaging that will be created with the optical probe will directly determine the position of the SLN.

Method: A total of 8 LEDs emitting 760 nm wavelength light and 8 photodiodes were used. Based on the information obtained from the literature, intralipid and SLN-like structures prepared from a mixture of ICG and intralipid were used according to the optical properties of breast tissue. Perturbation data were obtained for two-dimensional images. The Monte Carlo simulation was used to construct the weight matrix.

Results: Two-dimensional images of SLN-like structures were obtained at 10 mm, 20 mm and 30 mm positions using the Truncated Conjugate Gradient (TCG) reconstruction algorithm. The reconstructed images were compared with each other considering absorption values.

Conclusion: The maximum absorption value was obtained from the two-dimensional images obtained at 20 mm. The sensitivity of the optical probe designed in various positions was shown.

Key words: Sentinel lymph node, Indocyanine green, 2D imaging, Truncated conjugated gradient, Optical probe

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Meme Kanseri	3
2.2. Sentinel Lenf Nodu	4
2.2.1. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi	5
2.2.2. Sentinel Lenf Nodu İşaretleme Teknikleri	7
2.3. ICG' nin Genel Özellikleri	10
2.3.1. ICG' nin Optik Özellikleri	11
2.4. Işığın Doku İle Etkileşimi	12
2.4.1. Işığın Absorpsiyonu	13
2.4.2. Işığın Saçılması	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. Optik Probuun Tasarımı	16
3.2. Deney Düzenneği	17
3.3. Optik Probuun Çalışma Sistemi	19
3.4. İki Boyutlu Görüntülerin Elde Edilmesi	21
3.4.1. Ağırlık Matrisinin Oluşturulması	23
3.4.2. Pertürbasyon Verilerinin Oluşturulması	25
3.4.3. Pertürbasyon Verilerinden 2 Boyutlu Görüntülerin Elde Edilmesi	25
4. BULGULAR	27
4.1. Görüntülerin Oluşturulması	30
5. TARTIŞMA	34

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	37
KAYNAKLAR	39
ÖZGEÇMİŞ	45



TABLULAR DİZİNİ

Tablo 6.1.Farklı konumlara koyulan SLN yapılardan oluşturulan iki boyutlu görüntülerdeki absorpsiyon değerleri

37



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Meme Anatomisi	3
Şekil 2.2. İnsan vücudundaki lenf nodlarının dağılımı	5
Şekil 2.3. SLN biyopsisinde radyoaktif madde kullanımı	7
Şekil 2.4. SLN biyopsisinde mavi boya kullanımı	8
Şekil 2.5. SLN biyopsisinde indosiyenin yeşili kullanma	9
Şekil 2.6. ICG'nin kimyasal yapısı	10
Şekil 2.7. ICG'nin absorpsiyon ve floresans sinyallerinin spektrum gösterimi	12
Şekil 2.8. Lambert-Beer Kanunu	13
Şekil 2.9. Işığın saçılması	15
Şekil 2.10. Doku içerisindeki anizotropik saçılma	15
Şekil 3.1. Tasarlanan optik probun arka yüzeyi	17
Şekil 3.2. %1'lik intralipid çözeltisi	18
Şekil 3.3. 100 μ M'lık ICG&İntralipid karışımı	19
Şekil 3.4. Doku içerisinde kaynaktan çıkıp fotodiyota ulaşan fotonların izledikleri ortalama yörüngelerin şematik gösterimi.	20
Şekil 3.5. Tasarlanan optik probun şematik gösterimi	20
Şekil 3.6. Optik prob ile %1'lik intralipid çözeltisi yüzeyinde ölçüm alınması görülmektedir.	21
Şekil 3.7. A) Foton yörüngelerinin x-z düzleminde görünümü , B) Foton yörüngelerinin x-y düzleminde görünümü. Z yönünde bulunan voksel absorpsiyon değerleri toplanarak yüzeye taşındı.	22
Şekil 3.8. MC simülasyonu için tek bir foton örneği	25
Şekil 4.1. Monte Carlo simülasyonu ile oluşturulan kaynak dedektör arasındaki foton yörüngelerinin dağılımı A) Bir kaynak dedektör çiftinin üstten görünümü, B) kaynak dedektörün yandan görünümü	27
Şekil 4.2. 10 mm derinliğe ve ortaya koyulan SLN benzeri yapının $M_{Kalibrasyon}$, $M_{Ölçüm}$ ve Pertürbasyon verilerinin grafikte gösterimi	28
Şekil 4.3. 20 mm derinliğe ve ortaya koyulan SLN benzeri yapının $M_{Kalibrasyon}$, $M_{Ölçüm}$ ve Pertürbasyon verilerinin grafikte gösterimi	28
Şekil 4.4. 20 mm derinliğe ve sol tarafa koyulan SLN benzeri yapının $M_{Kalibrasyon}$, $M_{Ölçüm}$ ve Pertürbasyon verilerinin grafikte gösterimi	29

- Şekil 4.5.** 20 mm derinliğe ve sol tarafa koyulan SLN benzeri yapının $M_{\text{Kalibrasyon}}$, $M_{\text{Ölçüm}}$ ve Pertürbasyon verilerinin grafikte gösterimi 29
- Şekil 4.6.** 30 mm derinliğe ve ortaya koyulan SLN benzeri yapının $M_{\text{Kalibrasyon}}$, $M_{\text{Ölçüm}}$ ve Pertürbasyon verilerinin grafikte gösterimi 30
- Şekil 4.7.** 10 mm derinliğe ve ortaya koyulan SLN benzeri yapının TCG geri çatım algoritması ile oluşturulmuş x-y koordinat sistemine göre görüntüsü 31
- Şekil 4.8.** 20 mm derinliğe ve ortaya koyulan SLN benzeri yapının TCG geri çatım algoritması ile oluşturulmuş x-y koordinat sistemine göre görüntüsü 32
- Şekil 4.9.** 20 mm derinliğe A) sağ tarafa koyulan SLN benzeri yapının TCG geri çatım algoritması ile oluşturulmuş x-y koordinat sistemine göre görüntüsü, B) sol tarafa koyulan SLN benzeri yapının TCG geri çatım algoritması ile oluşturulmuş x-y koordinat sistemine göre görüntüsü 32
- Şekil 4.10.** 30 mm derinliğe ve ortaya koyulan SLN benzeri yapının TCG geri çatım algoritması ile oluşturulmuş x-y koordinat sistemine göre görüntüsü 33

SİMGELER ve KISALTMALAR

ALND	:	Aksiller Lenf Nodu Disseksiyonu
ICG	:	İndosiyanın Yeşili
LED	:	Light Emitting Diode
MC	:	Monte Carlo
ml	:	Mililitre
nm	:	Nanometre
SLN	:	Sentinel Lenf Nodu
SLNB	:	Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi
TCG	:	Truncated Conjugate Gradient
μ_a	:	Absorbsiyon Katsayısı
μ_s	:	Saçılma Katsayısı
μM	:	Mikromolar

1. GİRİŞ

Aksiler lenf nodlarının patolojik olarak incelenmesi meme kanseri tedavisinin bir parçasıdır. Çünkü aksiller metastaz durumunun ortaya çıkarılması ile hastalığın evrenmesi ve uygun adjuvan kemoterapi seçimi ile yapılabilir. Aksiller durum prognostik bir faktör olduğu için eğer varsa aksiler metastazın uzaklaştırılması ile hastalığın ilerlemesinde azalma ve hayatta sağ kalımda artış sağlanacaktır.

Meme kanseri tanısı almış hastalarda aksiller lenf nodu disseksiyonu (ALND) aksiler lenf nodu tutulumunu belirlemede cerrahlar tarafından altın standart yöntem olarak kabul edilmesine rağmen kolda ödem, o taraftaki omuz hareketlerinde kısıtlılık, omuz ağrısı ve şilotoraks gibi komplikasyonlar getirebilmektedir. Daha az invaziv yöntemlerin arayışı içerisinde sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) geliştirilmiştir. SLNB ile ALND arasında yapılan uzun dönem karşılaştırma sonuçları hayatta sağ kalımda farklılık olmadığını göstermiş ve birçok merkezde SLNB tercih edilmeye başlanmıştır (Giuliano, Kirgan, Guenther, & Morton, 1994, Breslin et al., 2000, Guenane, Gorj, Nguyen, Revol, & Mazouz-Dorval, 2016).

Sentinel lenf nodu (SLN) memeyi ilk direne eden lenf nodu veya nodlarıdır. Biyopsi sırasında 1-4 adet (ortalama 2 adet) lenf nodu çıkartılır (Aoyama, Kamio, Ohchi, Nishizawa, & Kameoka, 2011). Bu nodlar patolog tarafından incelenir ve çıkartılan dokunun lenf nodu olup olmadığı, lenf nodu ise metastaz içerip içermediği cerraha bildirilir.

SLN biyopsisi için lenf nodlarının lenfatik sisteme alınan maddeler ile işaretlenmesi gerekmektedir. Bu amaçla klinik uygulamada en çok üç yöntem kullanılmaktadır. Bunlar; ^{99m}Tc radyoaktif madde ile işaretleme, metilen mavisi ile işaretleme ve son yıllarda öne çıkan indosiyanin yeşili ile işaretleme tekniğidir.

SLN biyopsisi için şu ana kadar geliştirilen yöntemler, kombinasyonlar uygulanmasına rağmen eksiklikler taşımaktadır. Metilen mavisi preoperatif bilgi vermemekte, ^{99m}Tc radyoaktif kolloid ise sadece gamma probun verdiği ses sinyalleri ile çalışmaktadır. Ayrıca ^{99m}Tc radyoaktif madde kullanımı için nükleer tıp uzmanı ile ekip halinde çalışmak gerekmektedir. Her merkezde nükleer tıp uzmanına

ulaşmak kolay değildir. Üstelik hasta ve hekim ^{99m}Tc radyoaktif madde kullanımı sonrası radyasyona maruz kalmaktadır. İkili veya üçlü kombinasyonlar maddi zorlukların ötesinde uzun bir hasta hazırlığı gibi uygulamada da güçlükler içermektedir. Tek yöntem için bile standardizasyon mevcut değil iken kombine metotlarda farklı merkezlerde farklı uygulamaların yapılması kaçınılmazdır.

Preoperatif planlama ile hastaların aksillası çok fazla derin kesiler yapılmadan ve insizyon hatlarını genişletmeden opere edilebilir. Böylece meme kanseri hastaları aksillada çok fazla harabiyete gitmeden, kolda ödem ve hareket kısıtlılığı gibi komplikasyonlara daha az maruz kalarak konforlu bir şekilde tedavi edilebilir. Metilen mavisi ancak operasyon ile aksillayı açtıktan sonra fayda sağlamaktadır. Preoperatif planlama ise ^{99m}Tc radyoaktif madde ile yapılmaktadır. Bir çok merkezde bu ikili kombinasyon kullanılmaktadır. Eğer aksiller bölge henüz açılmadan lenf nodları toksik olmayan, hızlı, daha önceki çalışmalarda güvenilirliği kanıtlanmış bir madde ile görüntülenebilirse ^{99m}Tc radyoaktif maddenin ve buna eklenen metilen mavisi uygulamasının yerini alacak bir işaretleme yaklaşımı geliştirilmiş olacaktır.

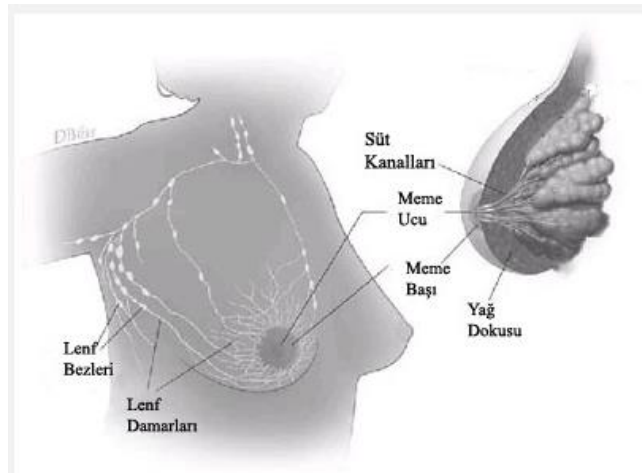
İndosiyanın yeşili (ICG) ile işaretleme yöntemi ise meme kanserinde SLN biyopsisi için yeni geliştirilmiş bir yöntem değildir. Sadece bu yönteminin şu anki teknik donanımı preoperatif bir yaklaşım imkânı sunamamaktadır. Lenf nodları hastanın beden kitle indeksine göre 15-20 mm derinde olabilmektedir. Bundan dolayı lenfatik kanallardan koltuk altındaki lenf nodlarına ulaşan ICG maddesinin lenf nodlarındaki floresans emisyonu kamera ile alınmamaktadır. Cerrah aksillayı açtıktan ve lenf nodlarına ulaştıktan sonra yeniden floresans kamera ile çalışmaya devam edebilmektedir. Genellikle SLN konumu, lenfatik kanallardan gelen ICG emisyonunun kaybolduğu (lenfatik kanallara aktığı) konum olarak düşünülmekte ve SLN biyopsisi bu baz alınarak yapılmaktadır. Kamera ile yapılan floresans görüntüleme SLN konumunu doğrudan belirleyememektedir. Bundan dolayı ^{99m}Tc ile ICG birlikte kullanılmaktadır. Sentinel lenf nodu biyopsisinde başarı oranını arttırmak için ^{99m}Tc radyoaktif kolloid, metilen mavisi ve ICG farklı kombinasyonlarda kullanılmaktadır. Tek başına preoperatif olarak SLN konumunu belirleyen bir yöntem mevcut değildir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri

Meme göğüs duvarında pektoral adalelerine tutunmuş damla şeklinde bir organdır. Meme dokusunun içerisinde büyük bir kısmı oluşturan meme bezleri ile birlikte yağ ve bağ dokusu bulunmaktadır. Her meme lob denilen 15-20 kısımdan oluşur. Loblar küçük lobülleri kapsar ve bu lobüller süt üreten küçük bezleri içerir (Şekil 2.1). Aynı zamanda meme içerisinde lenf kanalları bulunur. Bu lenf kanallarında lenf adı verilen renksiz bir sıvı bulunur. Lenf kanalları lenf bezlerine açılır. Lenf bezleri, meme içerisinde, koltukaltında, köprücük kemiğinin üzerinde, sternumun (göğüs kemiği) arkasında ve vücudun diğer bölümlerinde bulunur (Rahman & Mohammed, 2015). Lenf bezleri lenf sisteminde olabilecek bakteri, kanser hücreleri ve diğer zararlı bileşenleri tutar.

Lenfatik kapillerler, lenfatik kanallara boşalır ve bir lenf nodülüne ulaşır. Lenf nodülüne gelen afferent kanal bir marjinal sinüse ve ardından germinal merkezler arasındaki meduller sinüse ulaşır. Germinal merkezler çok miktarda fagositik hücre içerir. Fagositik hücreler, radyoaktif işaretli maddeler gibi protein kolloidleri tutarak toplarlar.



Şekil 2.1. Meme Anatomisi

(http://www.kanserleyasamak.org/genel_bilgiler.php?content=1#content Erişim Tarihi: 10 Mayıs 2017)

Hücrelerin normal akışı ile sağlıklı bir biçimde büyümesini sağlayan genlerin mutasyonu sonucu kanser ortaya çıkar. Meme kanseri meme dokusundaki

hücrelerden kaynaklanır ve memenin herhangi bir bölümünde başlayabilir. Kontrolsüzce meme hücrelerinin büyümesi meme kanserine yol açar. Genellikle meme kanseri, memenin lobüllerindeki epitel dokudan ya da meme kanallarındaki epitel dokudan kaynaklanmaktadır. Daha az sıklıkla meme kanseri, göğsün yağlı ve lifli bağ dokularını içeren stromal dokulardan başlayabilir (Love & Barsky, 2004). Kanserın yayılmasına metastaz denir. Meme kanseri hücreleri, lenf sistemine girdiğinde memenin yanındaki lenf bezlerine yayılabilir. Bu yayılım kan yoluyla diğer organlara da olabilir. Kanser yayıldığında (metastaz) yeni tümör, ilk tümör gibi aynı anormal hücrelere ve aynı ada sahip olur. Dokuda yer alan hücreler yayılma ve başka yerlere gitme eğilimi gösterirlerse habis yani halk adıyla kötü huylu tümör (kanser), oldukları yerde kalmaya devam ederler ise, halk adıyla iyi huylu yani, selim tümör ismini alırlar (MacMahon, Cole, & Brown, 1973).

2.2 Sentinel Lenf Nodu

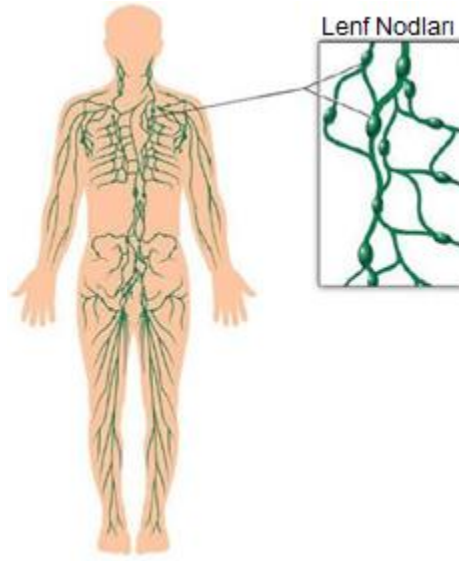
Meme kanseri evrelemesinde en önemli nokta kanserin başka noktalara yayılıp yayılmadığını tespit etmektir. Meme kanserinde hastalığın ilk ve en önemli yayılma yeri koltuk altı lenf bezleridir. Meme kanseri evrelemesinde lenf nodu tutulumu önemli bir parametredir.

Lenf damarları dolaşım sisteminin önemli bir parçasıdır. Lenf nodları küçük, yumuşak, yuvarlak veya oval şekilde olup, vücudun her yerinde olan ve birbirlerine zincir şeklinde bağlı yapılardır. Lenf nodlarının kapsülleri vardır. Kapsülün içindeki lenf nodlarında bağışıklık (immün) hücreleri bulunur (Şekil 2.2). Bir hastalık durumunda hastalığın çeşidine göre bu nodlar iltihaplanarak şişerler ve hastalığı ele verirler.

Lenf, interstisyel boşluktan lenfatik kılcal damarlara doğru absorbe edilir. Lenfatik kılcal damarların çapı 30 ila 70 µm arasında olup, tek bir endotel hücresi tabakasından oluşur. Lenfatik kılcal damarlar, lenf damarlarına toplanırken bir lenf noduna drene olur.

Lenf damarları ile lenf nodları arasında iki ana tip ilişki gösterilir. Birinci tipte, lenf nodları efferent kanaldan lenfi alır, filtre eder, efferent kanala boşaltır. Diğer tipte lenfatik kanal lenf nodlarının dışından boydan boya geçer. Bu demektir ki: afferent kanalın ulaştığı ilk lenf nodulu her zaman tümör hücrelerine yataklık yapmaz. Bu

yanlış negatif sentinel lenf nodulu durumunu açıklayan nedenlerden biri olabilir (Tanis, Nieweg, Olmos, & Kroon, 2001).



Şekil 2.2. İnsan vücudundaki lenf nodlarının dağılımı
(<http://ftrcigdem.blogspot.com.tr/2012/01/lenfodem-fizyoterapisi.html> Erişim Tarihi: 8 Haziran 2017)

Kanser hücrelerinin lenf kanalları üzerinden yayılırken belli bir sıra takip ettiği kabul edilmektedir. Kanser hücreleri tarafından ilk sırada istila edilmiş olabileceği düşünülen lenf bezine nöbetçi (sentinel) lenf nodu denir. Sentinel lenf nodu (SLN) koltuk altındaki tüm lenf nodlarının ilk durağı olarak tanımlanır. Ayrıca SLN tümörün drene olduğu lenfatik havzadaki ilk düğüm olarak tanımlanır. Primer afferent lenfatik ilk önce ilgili havzanın SLN' na akar. Bu nedenle, sentinel lenf nodlarının durumu tüm havzayı doğru şekilde yansıtmaktadır. SLN metastatik hastalığa karışmazsa, lenf nodlarının geri kalan kısmı da negatif olmalıdır. Aynı şekilde, SLN pozitifse, diğer lenf düğümlerinin de metastatik hastalığa dâhil olma riski taşır (Jakub, Pendas, & Reintgen, 2003).

2.2.1. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

Aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) geleneksel olarak meme kanseri cerrahisinde önemli yer bulmuştur. ALND ilk olarak Halsted tarafından 1889 yılında uygulanmıştır. Sonraki çalışmalarda erken meme kanseri evrelemesinde kanserin bölgesel lenf düğümlerine metastazını belirlemek için kullanılmaya başlanmış ve rutine geçilmiştir (Vijayakumar, Boerner, Jani, & Vijayakumar, 2005) . ALND'nin toplamda 3 amacı vardır. Bunlardan ilki, lokal olarak kontrolü sağlamak ki bu sayede

genel sağ kalıma katkıda bulunulur. İkinci olarak, hastalığı doğru anlamda evrelemeye yardımcı olur. Son olarak ise tümörün boyutu, özellikleri ve yayılımına bakılarak tedavi sürecini geliştirmektir (Henderson, 1988). Fakat ALND sonrası birçok komplikasyonlar ortaya çıkmıştır. Koltuk altının tamamının alınması durumunda oluşan hasarlar; lenfödem, seroma oluşumu, sinir hasarı ve omuz hareketlerinde kısıtlamalardır (Engel, Lebeau, Sauer, & Holzel, 2006). Oluşan hasarlar kişinin hayat kalitesini düşürmektedir. Kadınların %60 ı ALND sonucu ortaya çıkan şikâyetleri yaşamaktadır. Ek olarak, ALND uygulaması için genel anestezi tekniği kullanılır bu durumda hastanın hastane içerisinde yatış süresini arttırabilir. Bu nedenlerden dolayı ALND günümüzde cerrahlar tarafından çok fazla arzu edilmeyen bir teknik olarak karşımıza çıkar (Vijayakumar et al., 2005).

ALND' nin yarattığı negatif koşullardan dolayı "Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB) " geliştirilmiştir. Sentinel lenf nodu biyopsisi, nodal evreleme için minimal invaziv, daha az morbid bir tekniktir ve 1990 yıllarının ilk yarısında tanıtılmasından bu yana melanom hastalarının tedavisinde hızlı bir kabul görmüştür (Valsecchi, Silbermins, de Rosa, Wong, & Lyman, 2011) . SLNB, organdaki tümörün lenf akımının ulaştığı ilk lenf nodun çıkarılmasıdır. Ayrıca SLN birincil tümör alanında doğrudan lenfatik drenaj alan ilk lenf noduna denir (Mansel et al., 2006) . Biyopsi sırasında 1-4 adet (ortalama 2 adet) lenf nodu çıkartılır. Bu nodlar patolog tarafından incelenir ve çıkartılan dokunun lenf nodu olup olmadığı, lenf nodu ise metastaz içerip içermediği cerraha bildirilir. Böylelikle bölgesel lenf nodlarının tümörle tutulumu hakkında bilgi vermektedir (L. Zhang, Liu, Wang, Xu, & Chen, 2012) . Gereksiz yere lenf bölgesindeki bütün lenf bezlerinin çıkarılmasını (lenf bezi disseksiyonu) engeller (Veronesi et al., 2003) . SLNB lenf nodu metastazının düşük olduğu durumlarda aksiller nodal durumun doğru haritalanmasına yardımcı olur (Breslin et al., 2000). 1990 yılı sonrası SLNB' nin ALND ye güçlü bir alternatif olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar yapılmıştır. SLNB, ALND'ye kıyasla daha az oranda omuz ve kol ağrılarına neden olur. Pek çok çalışma, SLNB' nin rutin olarak gerçekleştirilecek gelişmiş patolojik analizlere izin vererek evrelemenin doğruluğunu arttırdığını ve yanlış negatif sonuçların oranını azalttığını göstermiştir (Moghimi, Ghoddosi, Rahimabadi, & Sheikhvatan, 2009) .

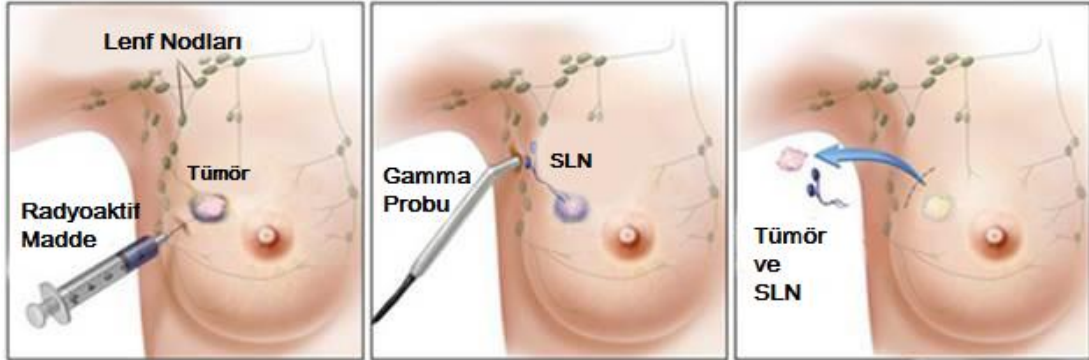
Çalışma prensibi olarak kanserin, diğer aksiller lenf nodlarına yayılmadan önce sentinel lenf nodu/nodları denen bir ya da birkaç lenf noduna yayılır. Metastazları içeren lenf drenajı işte bu sentinel lenf nod/nodlarına olur. SLN işaretleme teknikleri ile bu nodlar işaretlenir ve biyopsi sonucu çıkarılan nodlar patolojiye gönderilir.

2.2.2. Sentinel Lenf Nodu İşaretleme Teknikleri

SLN biyopsisi için lenf nodlarının lenfatik sisteme alınan maddeler ile işaretlenmesi gerekmektedir. Bu amaçla klinik uygulamada en çok üç yöntem kullanılmaktadır:

^{99m}Tc radyoaktif kolloid ile işaretleme

İlk olarak radyoaktif madde tümörün olduğu meme başı çevresinden deri altına nükleer tıp bölümü tarafından enjekte edilir. Enjeksiyondan yaklaşık 3-4 saat sonra verilen radyoaktif madde lenf kanallarında ilerler ve koltuk altındaki bir lenf noduna gider (Şekil 2.3). Tümör hücrelerinin de aynı lenf kanallarını izleyerek aynı lenf noduna gideceği bilindiğinden bu lenf nodu SLN olarak kabul edilir. Gama ışınlarını sayabilen cerrahi gama prob ile aksilla taranarak en yüksek sayım veren alan saptanır. Saptanmış olan SLN' nin izdüşümü üzerinde mürekkeple işaretleme yapılır. Son olarak alınan dinamik görüntülere anatomiyi açıklayacak topografik işaretler konur ve filme basılarak hasta ile birlikte ameliyathaneye yollanır.



Şekil 2.3. SLN biyopsisinde radyoaktif madde kullanımı
(<http://www.surgery.usc.edu/sentinellymphnodebiopsy.html> Erişim Tarihi: 18 Şubat 2017)

Literatürde ilk olarak Krag ve arkadaşları, 1993'de meme kanserinde tümör çevresine ve meme parankimine ^{99m}Tc sülfür kolloidi vererek lenfosintigrafi denilen görüntüleme aracıyla SLNB yapmıştır (Krag, Weaver, Alex, & Fairbank, 1993). Son yıllarda radyoaktif madde işaretlemesi ile yapılan SLN biyopsisi çalışmalarında, 50

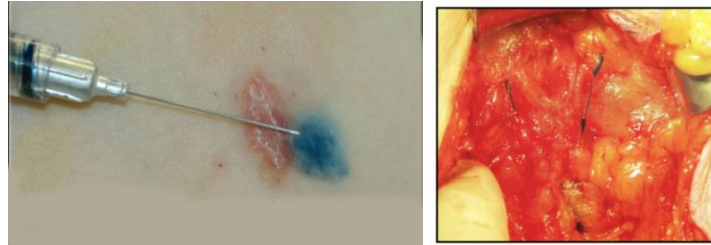
hasta üzerinde duyarlılığı %85.7 üzerinde ve yanlış negatifliği ise %5.6 olduğu görülmektedir (Namikawa & Yamazaki, 2011).

Maliyet, radyoaktif madde kullanımı ve bu ajana ulaşmaktaki zorluklar nedeniyle ^{99m}Tc radyoaktif kolloid ile işaretleme her merkezde yapılamamaktadır. Bu işlemin yapılabilmesi için hastanelerde nükleer tıp biriminin olması zorunludur. Gamma probu preoperatif olarak lenf nodlarını belirleyebilir. Ancak operasyon sırasında cerrahın SLN'nu gözle görmesi mümkün değildir. Bu yüzden mavi boya ile işaretleme geliştirilmiştir.

Metilen mavisi ile işaretleme

Literatürde 1994'de Giuliano ve arkadaşları, meme kanserinde mavi boya (isosülfan blue) ile lenfatik haritalama ve sentinel lenfadenektominin teknik detaylarını açıkladılar. 174 hastada SLNB yöntemini uyguladılar ve hastaların %65.5'inde maviye boyanan sentinel lenf nodunu buldular ve bunların %95.6'sında boyanan lenf nodunun histolojisi aksillanın patolojik durumu hakkında kesin bilgi vermiştir (Giuliano, Kirgan, Guenther, & Morton, 1994).

Steril olarak enjekte edildiğinde dokuları mavi renge boyayabilen metilen mavisi denilen mavi boyalar kullanılır. Meme başının altına veya tümör çevresine çok düşük miktarda metilen mavisi denilen boya enjekte edilir. Boya, tümör hücreleri veya radyoaktif madde gibi lenf kanallarını izleyerek SLN'ye ulaşır. Enjeksiyondan ortalama 45 dakika sonra aksiller bölge diseksiyon edilerek maviye boyanan SLN görülüp çıkarılır (Şekil 2.4). Çıkarılan nodlar ameliyat sırasında patolojiye gönderilir. Bu metod geniş kullanım alanı bulmuştur. Ucuz ve pratik bir yöntemdir.



Şekil 2.4. SLN biyopsisinde mavi boya kullanımı

(<http://www.melanomahopenetwork.org/Sentinel-Lymph-Node-Biopsy/> Erişim Tarihi: 16 Şubat 2017)

Ancak cerrahın boyanan lenf nodlarını görmesi için önce kesi yapması ve ardından boyanan lenf nodlarını araması gerekmektedir. Preoperative planlama şansı yoktur ve daha geniş eksizyon gerektirebilir. Mavi boyalı lenf bezi insizyondan önce

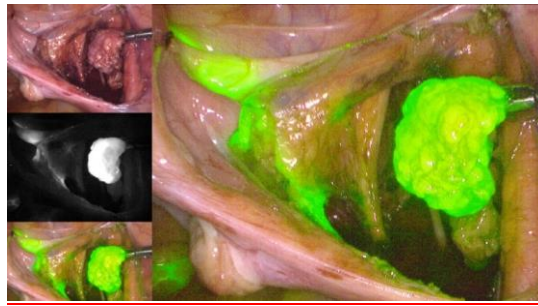
görülemediği için insizyon gereksiz yere uzun olabilir ve ortamın hemorajisinden dolayı boyalı lenf bezlerinin görülmesinde zorluk yaratabilir. Cerrahlar metilen mavisi yardımıyla SLN biyopsisi yapıyorlarsa SLN'nu toplama şansını arttırmak için birkaç adet daha lenf nodunu eksize etmeye eğilimlidirler. Mavi boya lenfatik sistemde oldukça hızlı ilerler ve sentinel bezden daha sonraki lenf bezlerine geçebilir Aksiller insizyon gecikirse gerçek sentinel lenf bezi yerine non-sentinel lenf bezleri çıkartılabilir. Nadir de olsa boyaya karşı alerjik reaksiyon bildirilmiştir. Ayrıca idrar boyaması ve ciltte iz oluşturması gibi yan etkileri mevcuttur.

Moroga ve ark. sadece metilen mavisi ile boyanan lenfatik yolları takip ettiklerinde gerçek sentinel lenf nodunu bulmada %9,7 oranında başarısızlık bildirmişlerdir (Moroga et al., 2012) .

Wishart ve ark. ise metilen mavisinin SLN'nu saptama başarısını %95 olarak vermişlerdir. Bir meta analiz çalışmasında intraoperatif olarak verilen metilen mavisinin SLN saptama oranı %83, ^{99m}Tc radyoaktif kolloid başarısı %89, her ikisinin kombinasyonunda bile saptama oranı %91 olarak bildirilmektedir (Wishart, Loh, Jones, & Benson, 2012).

İndosiyenin Yeşili (ICG) ile işaretleme

İlk olarak ICG floresans etkisinin yardımıyla koltuk altındaki lenf nodların bulunması 2005 yılında Kitai ve arkadaşları yardımıyla olmuştur (Kitai, Inomoto, Miwa, & Shikayama, 2005) .



Şekil 2.5. SLN biyopsisinde indosiyenin yeşili kullanma
(<http://www.melanomahopenetwork.org/Sentinel-Lymph-Node-Biopsy/> Erişim Tarihi: 16 Şubat 2017)

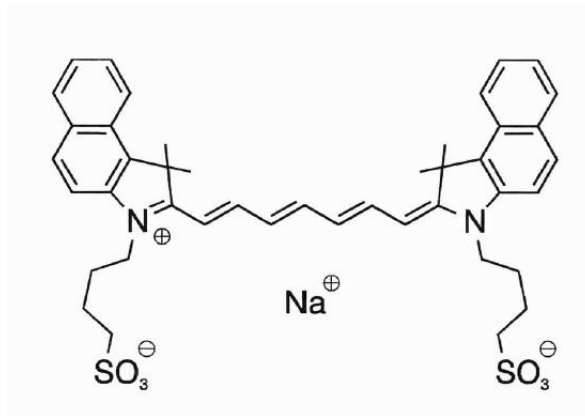
Meme başından indosiyenin yeşili (ICG) enjekte edilir. ICG enjeksiyondan 10 dakika sonra yeterli görüntü elde edilebilmektedir. Meme derisi üzerinde maddenin lenfatik yolda aksillaya kadar uzanımı kamera ile izlenebilir. Aksillaya girdiği noktadan ise cerrahi başlar. Cerrahi sırasında yeşile boyanan veya kamera ile floresans sinyal

veren SLN'ları çıkartılır (Şekil 2.5). Çıkarılan nodlar patolojiye gönderilir. ICG kullanımı hem ameliyat öncesi aksillaya dökülen yeri tespit etmede hem de ameliyat sırasında görüntü alabilmek için uygun bir metottur. Şu anki ICG floresans tekniklerde transkutanöz olarak aksiller lenf nodlarını görüntüleme şansı düşüktür. Bu nedenle aksilla açıldıktan sonra floresans emisyonunun saptanabileceği derinlik yaratılarak lenf nodlarının görüntüsü elde edilmeye çalışılır. Bu ise cerrahi planlamayı ve lenf nodlarını önceden saptama şansını yok etmektedir. Buradaki tek dezavantaj aksillaya dökülen yer derinde olduğu için SLN' larının yeri kamera ile belirlenemez.

ICG ile yapılan çalışmalar içerisinde, Tanaka (Tanaka, Nakashima, & Fujimoto, 2009) 2009 yılında yapılan çalışmada toplam 4 hasta üzerinden %100 lük saptama belirtmiştir. 2011 yılında Abe (Abe et al., 2011) tarafından 128 hasta üzerinde yapılan çalışmada %100 lük SLN bulma başarısı elde edilmiştir. Uhara (Uhara et al., 2012) ise 2012 yılında toplamda 562 hasta üzerinde yaptığı çalışmada %97.9' luk bir konum bulmayı başarmıştır.

2.3. ICG' nin Genel Özellikleri

ICG suda çözünebilir trikarbosiyanin bir boyadır. $C_{43}H_{47}N_2O_6S_2Na$ formülü ile gösterilir. 751.4 Da molekül ağırlığına ve 1.2 nm hidrodinamik çapa sahip olan toksik olmayan ve iyonize edilmemiş bir bileşiktir. Trikarbosiyanin boyası bir karbon zincirine bağlı iki hidrofobik polisiklik kısımdan oluşur (Şekil 2.6). Her bir polisiklik kısım hidrofilik özelliklere yol açan bir sülfat grubuna bağlıdır. ICG sulandırıldığında yaklaşık 6.5 pH' a sahiptir (Porcu et al., 2016).



Şekil 2.6. ICG'nin kimyasal yapısı

Kodak, yakın kızılötesi teknolojisi kullanarak 1955'te ICG'yi geliştirdi ve 1956 da Gıda ve İlaç İdaresi hemen bu floresans ajanını klinik kullanım için onay verdi (Porcu et al., 2016). Değişik konsantrasyonlarda oldukça farklı absorpsiyon spektrumu veren ICG' nin 600 nm altında hemen hemen hiç absorpsiyonu yoktur. Yaklaşık 760 nm' de tepe spektrum emilimine sahiptir.

İndosiyanin yeşili intravenöz olarak uygulanır. Bunun anlamı sıvı madde doğrudan damar yoluyla verilir. İntravasküler yolla verilerek safra içine boşaltılıncaya kadar plazma proteine bağlanır (Veronesi et al., 2003). Plazma proteinleri, özellikle serum albümin, α - ve β -lipoproteinler ICG'nin lipofilik bileşenine bağlanır. Bu etkileşim protein yapısını değiştirmez, ancak toksik olmayan bir ara yüzey oluşturur ve boyanın ekstrasvazasyonunu azaltır (Krag et al., 2007). Enjekte edilen ICG'nin %98' i plazma proteinlerine bağlanırken geri kalan %2 serumda serbesttir (Kim, Giuliano, & Lyman, 2006). ICG'nin vücuttaki iyi etkileşimleri ve tepkimeleri tıbbi uygulamalarda faydalıdır, çünkü hasta için düşük risk taşırlar. Standart dozu 2 mg / kg'dan az ise, hasta iyodür alerjisine sahip olmadığı sürece ICG neredeyse zehirsizdir (Veronesi et al., 2003). Krag ve arkadaşlarının kapsamlı araştırması, bileşiğin fizyolojik etkilerini tam olarak anlamış ve çeşitli uygulamalarda güvenli bir şekilde kullanılmasını sağlamıştır (Krag et al., 2007).

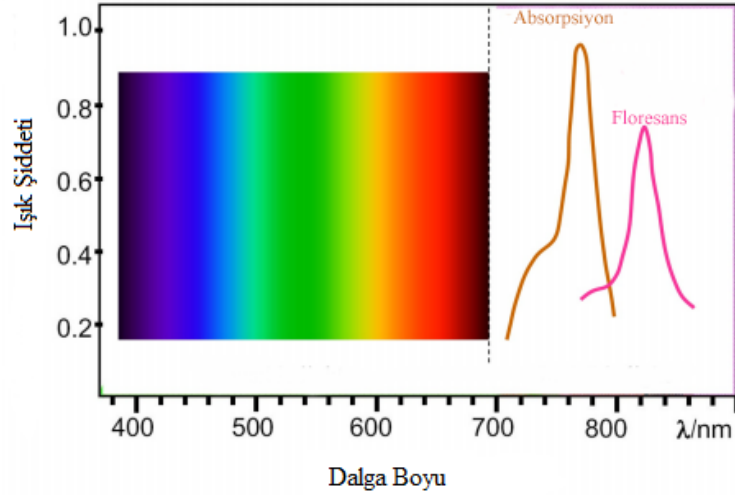
2.3.1. ICG' nin Optik Özellikleri

Floresans madde olarak indosiyanin yeşili, biyomedikal alanlarda tanıtılmasından bu yana geniş çapta kullanılmaktadır (Zhou, Chin, & Schafer, 1994). ICG, biyolojik dokular için 600 ila 900 nm arasında bir dalga boyu aralığında yüksek absorpsiyon özelliğine sahiptir.

ICG'nin absorpsiyon ve emisyon özelliklerinin ICG'nin ve ICG' nin çözünmüş olduğu çözücünün konsantrasyonundan etkilendiği iyi bilinmektedir (Gathje, Steuer, & Nicholes, 1970).

Yapılan in-vitro çalışmalarda, sulu bir çözelti hazırlandığında, 760 nm'lik dalga boyundaki bir absorpsiyon piki ve 830 nm'lik dalga boyundaki bir floresans pik gözlemlenir (Şekil 2.7). Artan ICG konsantrasyonu ile absorpsiyon pik dalga boyu 695 nm' ye kadar kaymaktadır (Mordon, Devoisselle, Soulie-Begu, & Desmettre,

1998). Abugo ve arkadaşları ICG konsantrasyonu % 1 Intralipid solüsyonunda 100 μM olduğunda, ışığın absorpsiyon değerinin maksimuma ulaştığını göstermiştir (Abugo, Gryczynski, & Lakowicz, 1999).



Şekil 2.7. ICG'nin absorpsiyon ve floresans sinyallerinin spektrum gösterimi
(<https://www.intechopen.com/books/artery-bypass/intraoperative-indocyanine-green-imaging-technique-in-cardiovascular-surgery> Erişim Tarihi: 15 Haziran 2017)

2.4. Işığın Doku İle Etkileşimi

İnsan dokusunun özelliği “Türbid” olarak adlandırılır. Türbid bulanık veya opak anlamına gelmektedir. Bulanık dokular heterojen yapıdadır ve karşılık gelen optik özelliklerinde farklılıklar gösterir. Işığın yayılımı için bulanık ortama ihtiyaç duyulur. Doku içerisindeki heterojen yapıların değişimi ve yoğunluğu, ışığın doku içerisindeki absorpsiyonuna ve saçılmasına etki eder.

$$\Delta I \text{ (watt/cm}^2\text{)} = I_{\text{absorbed}} \text{ (watt/cm}^2\text{)} + I_{\text{scattering}} \text{ (watt/cm}^2\text{)}$$

$$\Delta I \text{ (watt/cm}^2\text{)} = I_0 \text{ (watt/cm}^2\text{)} - I_T \text{ (watt/cm}^2\text{)}$$

$$I_0 \text{ (watt/cm}^2\text{)} = \text{Gelen ışık yoğunluğu,}$$

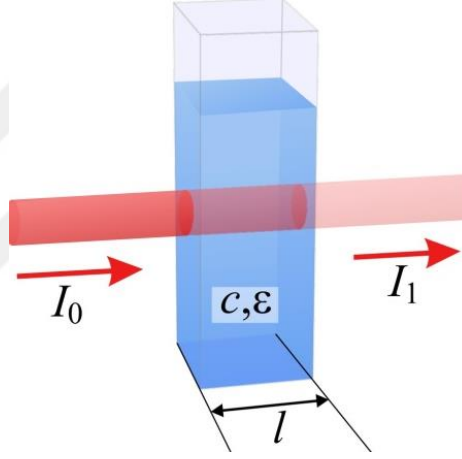
$$I_T \text{ (watt/cm}^2\text{)} = \text{Çıkan ışık yoğunluğu,}$$

ΔI = Işığın absorplanmasından ve saçılmadan dolayı birim yüzey alanında birim zamanda geçen ışık miktarındaki değişimi olarak da yazılabilir.

2.4.1. Işığın Absorpsiyonu

Absorpsiyonun temel anlamı emilim demektir. Işığın absorpsiyonunda ise bir ortamdan farklı bir ortama geçerken ortamdaki moleküller tarafından ışığın soğurulması demektir. Biyolojik dokular içerisinde ışığı absorblayan su, hemoglobin veya melanin gibi moleküllere kromofor adı verilir. Işığın absorpsiyon sürecinde kromoforlarla etkileşime girerek ışık enerjisinin ısı, ses, floresans gibi diğer enerji türlerine dönüşümü olarak da açıklanabilir (Franceschini, 1999).

Işığın absorpsiyonu Beer-Lambert kanunu ile açıklanır. Çalışma ilk olarak 1729 yılında Bouguer tarafından yapılmıştır. Daha sonra 1760 yılında Lambert tarafından matematiksel işleme çevrilmiştir. Bu kanunda ışığın absorplanmasına bağlı yoğunluk değişimini absorplayıcı maddenin optik yolu ile değiştğini açıklar (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Lambert-Beer Kanunu

(http://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop412A/20110073_biokemia_molekularis_biologia_alapjai/ch06.html Erişim Tarihi: 17 Haziran 2017)

I_0 absorplayıcı madde üzerine gönderilen ışık şiddeti, I ise absorplayıcı madde üzerinden geri çıkan ışık şiddetidir. Örnek içerisinde olan çok sayıdaki molekül gönderilen ışıktaki fotonları absorbe eder.

Absorpsiyon kavramı Bouguer-Lambert yasası ile açıklanır. Şu şekilde formüle edilmiştir;

$$\frac{dI}{I} = -\mu_a dl \quad (1)$$

Burada $\frac{dI}{I}$ şiddet değişimini, μ_a absorplayıcı molekülün absorpsiyon katsayısı (mm^{-1}) (molcm^{-3}) ve l ise absorplayıcı ortamın kalınlığına eşittir. Burada ışık saçılması olmamaktadır.

Eşitlik 1 için her iki tarafı da l değişkeni için integrali alındığında;

$$I = I_0 e^{-\mu_a l} \quad (2)$$

ifadesi elde edilir. 1852 yılında Beer, absorpsiyon katsayısını aşağıdaki şekilde ifade etmiştir.

$$\mu_a = c\epsilon \quad (3)$$

Burada c = Absorplayıcı maddenin molar konsantrasyonu (mol cm^{-3})
 ϵ = Molar absorpsiyon katsayısı ($\text{mol}^2\text{cm}^{-1}$) olarak ifade edilir.

Eşitliği eşitlik 2 de yerine yazarsak Lambert-Beer kanunu elde edilir;

$$I = I_0 e^{-c\epsilon l} \quad (4)$$

Her iki tarafı \log_{10} tabanında alırsak;

$$\log_{10} \left(\frac{I_0}{I} \right) = c\epsilon l \quad (5)$$

Bu formülden yola çıkarak absorbans değeri bulunur. Absorbans değeri bir ışığın bir ortamdan geçmeden önceki şiddetinin geçtikten sonraki şiddetine oranın logaritmasıdır.

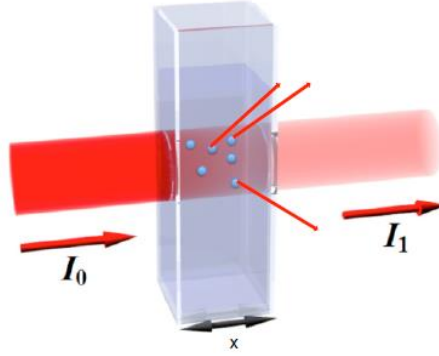
$$A = \mu_a l \quad , \quad A = c\epsilon l \quad \text{veya} \quad A = \log_{10} \left(\frac{I_0}{I} \right) \quad (6)$$

Bu sonuç Beer-Lambert yasası olarak bilinir ve moleküler spektroskopinin temel prensiplerinden biridir. ϵ molar uyarılma katsayısını, absorplayıcı maddenin belirli bir frekansta (ν) veya dalga boyunda (λ) ışığı absorbe etmesine bağlıdır.

2.4.2. Işığın Saçılması

Saçılma, biyomedikal uygulamalar söz konusu olduğunda daima mevcut olan temel konulardan biridir. Işığın dokudaki saçılması, hücre membranları veya hücre içi yapılar gibi homojen olmayan oluşumlardan kaynaklanır. Saçılma olayı, ışığın

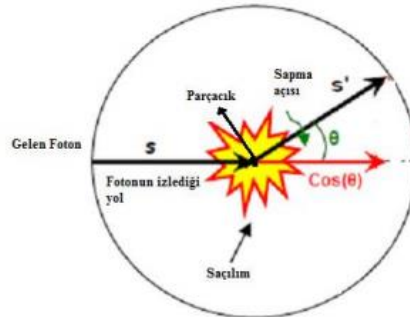
madde içerisinde yön değiştirmesidir. Işığın saçılmasının nedeni ise dokuda ışığın kırılma indisinin heterojen olmasıdır. Işığın hücreler arasındaki sıvıda kırılma indisi 1.32, hücre zarını oluşturan lipidlerde ise 1.43'dir. Bu nedenle hücre zarında ışık saçılır, benzer şekilde saçılma hücre içinde organellerin yüzeyinde de olur. Bundan dolayı ışığın dokuda yön değiştirmesi Şekil 2.9'da şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 2.9. Işığın saçılması

(http://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop412A/20110073_biokemia_molekularis_biologia_alapjai/ch06.html Erişim Tarihi: 17 Haziran 2017)

Doku içerisinde ışığın saçılması, saçıcı parçacıkların boyutuna, ışığın dalga boyuna ve hücre zarı veya organellerin kırılma indekslerinin değişimine bağlı olarak değişir (Gupta, 1999). İki farklı saçılma türü vardır. Bunlardan ilki elastik saçılmadır. Gelen ışığın frekansı ile saçılan ışığın frekansı birbirine eşittir bundan dolayı elastik saçılmada enerji kaybı yoktur. İkincisi ise elastik olmayan saçılmadır. Burada ise gelen ışığın frekansı ile saçılan ışığın frekansı birbirine eşit değildir bundan dolayı enerji kaybına sebep olur.



Şekil 2.10. Doku içerisindeki anizotropik saçılma

Homojen ortam içinde yol alan bir foton s yönünde ilerlerken saçılmaya uğrayarak s' yönüne doğru ilerler (Şekil 2.10). Yeni doğrultu differansiyel saçılma katsayısı ($d\mu_s(s,s')$) ile tanımlanır. Tüm açılar için bakıldığında ise saçılma katsayısını verir.

$$\mu_s = \int_{4\pi} d\mu_s(s,s') ds$$

Saçılma katsayısı gelen ve saçılan fotonların arasındaki açıya bağlı olarak değişir. s ve saçılmış s' yönleri arasındaki açının (θ) kosinüs bileşenine anizotropi faktörü (g) denir.

$g = \langle \cos(\theta) \rangle$ burada “<>” işareti ortalamayı göstermektedir.

g değeri ne kadar yüksek olursa dağılım da o kadar ileri doğrultudadır. g = 0 olan durumlar, izotropik saçılmaya karşılık gelir. Bu da foton saçılımının tüm yönleri için eşit olasılıkta olduğunu gösterir. Saçılmaya neden olan parçacık boyutu arttıkça ışığın yoğunluk dağılımı ileri yönde artar.

Doku için tipik ortalama kırılma indeksi (n) 1.39-1.41 aralığındadır. Bu nedenle çoğu doku, 0.7-0.97 aralığında yüksek bir g değerine sahiptir; bu ışığın dağılımının ileriye dönüktür olması demektir.

I_0 absorplayıcı madde üzerine gönderilen ışık şiddeti, I ise saçıcı madde üzerinden geri çıkan ışık şiddeti ise;

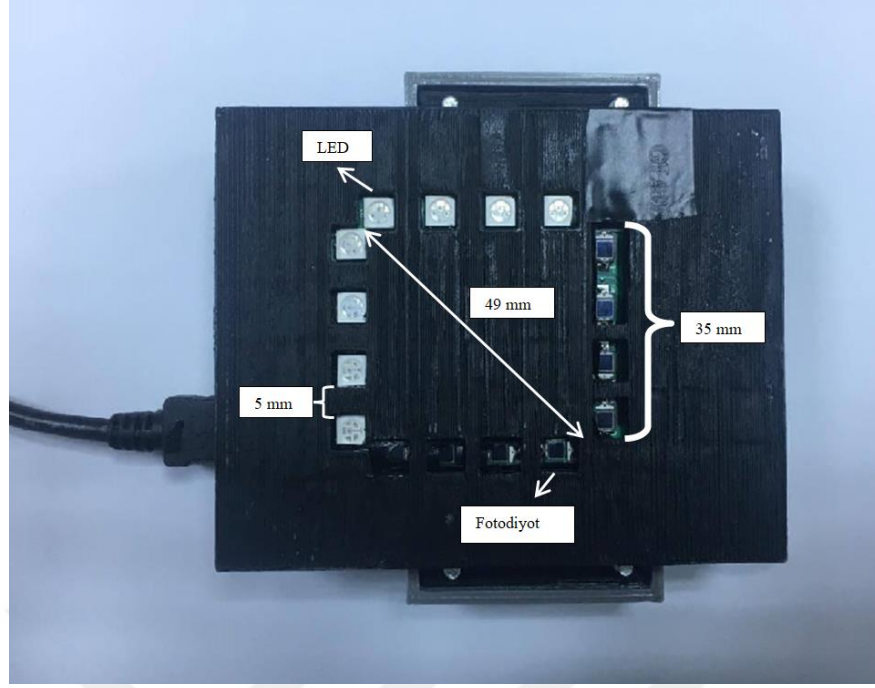
$$I = I_0 e^{(-\mu_s \cdot l)}$$

Burada μ_s belirli bir dalga boyu için ortamın (mm^{-1}) saçılma katsayısıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Optik Probu Tasarımı

Sentinel lenf nodu konumunu bulmak için tasarlanan optik prob toplamda 8 adet ICG moleküllerinin uyarılmasını sağlayan 760 nm dalga boyuna sahip LED, 8 adet fotodiyot ve devre elemanlarının entegre edildiği bir ana karttan oluşmaktadır. Ölçüm sonuçları kartın içine yerleştirilmiş yazılım ile bilgisayara aktarılmaktadır.



Şekil 3.1. Tasarlanan optik probun arka yüzeyi

Her bir LED'den sırası ile ışık gönderilirken bütün fotodiyotlar ile ölçümü yapılmıştır. Optik prob toplamda 35 mm x 35 mm'lik yüzey alanına sahiptir. Bütün ardışık LED ve ardışık fotodiyotlar arasında 5 mm'lik boşluk bulunmaktadır. Kaynak dedektör mesafesi 35 mm'dir (Şekil 3.1).

3.2. Deney Düzenegi

Optik özellikleri meme dokusuna benzeyen intralipid çözeltisi kullanılarak doku fantomları hazırlandı. In-vitro deneyler için optik özelliklere benzer olan ortam (doku fantomları) kullanıldı. Meme ve koltuk altı dokusunun optik özellikleri birbirine yakın olup absorpsiyon katsayısı $\mu_a=0.04 \text{ cm}^{-1}$ ve saçılma katsayısı $\mu_s=10 \text{ cm}^{-1}$ 'dir (Flock, Jacques, Wilson, Star, & Vangemert, 1992). Literatürde ışığı saçma katsayısı memeye uygun olan doku fantomu yapmak için %1 intralipid kullanılmaktadır. Intralipid kabı içerisine 5000 ml hacimde %1 lik su- intralipid ($\mu_s=10 \text{ cm}^{-1}$) karışımı hazırlandı. Doku fantomunun absorpsiyon katsayısını $\mu_a=0.04 \text{ cm}^{-1}$ yapmak için hazırlanan intralipid çözeltisine ICG eklendi (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. %1'lik intralipid çözeltisi

Intralipid karışımı hazırlandıktan sonra SLN benzeri yapılar oluşturuldu. SLN benzeri yapılara enjekte edilmesi gereken ICG konsantrasyonları için literatür araştırması yapıldı. Yapılan literatür araştırmasında çeşitli ICG konsantrasyonlarının kullanıldığı belirlendi. Literatür araştırmasında enjekte edilen ICG çözeltisinin konsantrasyon değerinin 20 µM ile 140 µM arasında değiştiği görüldü (B. H. Yuan, Chen, & Zhu, 2004, Pleijhuis et al., 2014).

100 µM ICG çözeltisinin 760 nm dalga boyu altında maksimum absorpsiyon değeri verildiği literatür araştırmasında tespit edildi (Abugo et al., 1999). Klinikte yapılan çalışmalarındaki konsantrasyon değerleri ile uyumlu olduğu görüldü (X. H. Zhang et al., 2016). Böylece 100 µM'lık ICG karışımının oluşturulmasına karar verildi. ICG karışımını elde etmek için molarite formülünden ICG kütlesi aşağıdaki gibi hesaplandı.

$$M(\text{molarite}) = \frac{n(\text{mol})}{V(\text{hacim})}$$
$$n(\text{mol}) = \frac{m(\text{kütle})}{M_a(\text{moleküler ağırlık})}$$
$$m = MVM_a$$

Çözeltiyi oluşturmada 10 mg ICG için molarite eşitliği kullanılarak karışıma eklenmesi gereken distile su miktarı tespit edildi.

$$0.01g = 100 \times 10^{-6} M \times V \times 775g$$

$$V = 129ml$$

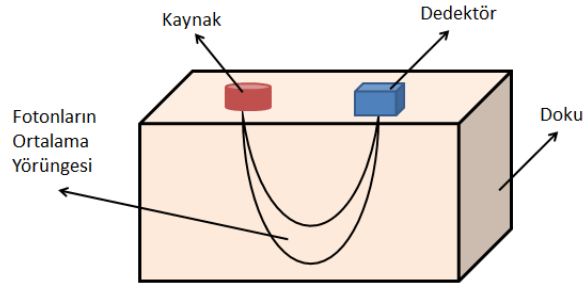
Bu şekilde 10 mg ICG ve 129 ml distile su ile 100 μM 'lık çözelti hazırlandı. Çözelti hazırlandıktan sonra saydam kondom içerisinde intralipid ile karıştırılarak çapı 2 mm olacak şekilde SLN benzeri yapılar oluşturuldu ($\mu_s=10 \text{ cm}^{-1}$, $\mu_a=0.16 \text{ cm}^{-1}$) (Şekil 3.3). Hazırlanan SLN benzeri yapılar intralipid kabı içerisinde farklı konumlara konularak ölçüm verileri alındı.



Şekil 3.3. 100 μM 'lık ICG&İntralipid karışımı

3.3. Optik Proben Çalışma Sistemi

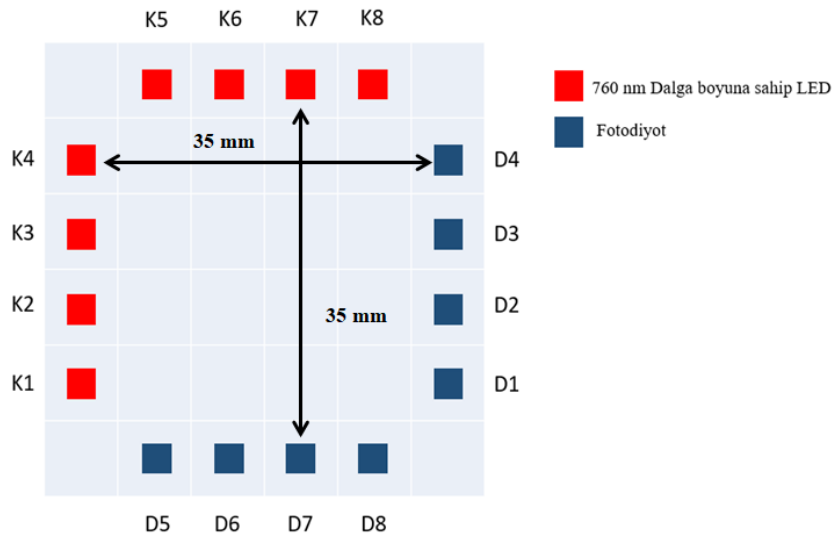
Işığın doku içerisindeki yayılımı ortamın saçıcılığına ve absorpsiyon özelliğine bağlı olarak değişir. Kaynaktan çıkan ışığın dedektöre giderken izlediği yol bilgisayar simülasyonları ve doku benzeri ortamlarda yapılan deneyler ile gösterilmiştir. Bu çalışmalarda kaynaktan çıkıp dedektöre ulaşan fotonların izlediği yörüngenin “muza” benzediği görülmüştür bu nedenle yörüngeler “banana function” olarak ifade edilmektedirler (Canpolat, 2011).



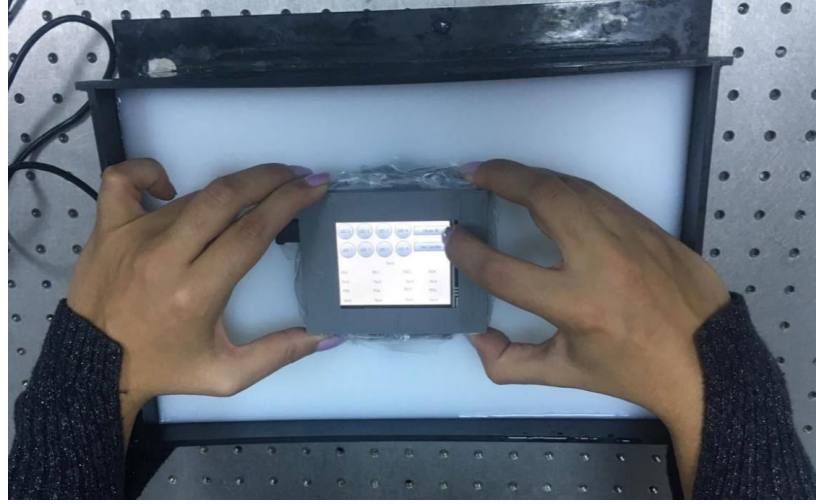
Şekil 3.4. Doku içerisinde kaynaktan çıkıp fotodiyota ulaşan fotonların izledikleri ortalama yörüngelerin şematik gösterimi.

Şekil 3.4'de görüldüğü gibi kaynaktan çıkıp dedektöre giden fotonların izledikleri yörüngeler kaynak-dedektör orta mesafesinde maksimum derinliğe ulaşmaktadırlar. Kaynaktan çıkan foton doku içerisinde difüzyon ile penetre ederken bir kromofor ile karşılaştığında foton absorblanır veya saçılmaya uğrar. Işığın bu yayılımı ortamın absorpsiyon katsayısına ve saçılma katsayısına bağlı olarak değişir.

Tasarladığımız sistem içerisinde her bir ölçüm için 8 (8 tane kaynak- dedektör komşuluk çifti) adet veri elde edilir. Bir ölçüm için toplam geçen süre 10 saniyeden azdır. Ölçüm alınmak istenen konum üzerine optik prob yerleştirilerek ölçüm verileri alınır (Şekil 3.5).



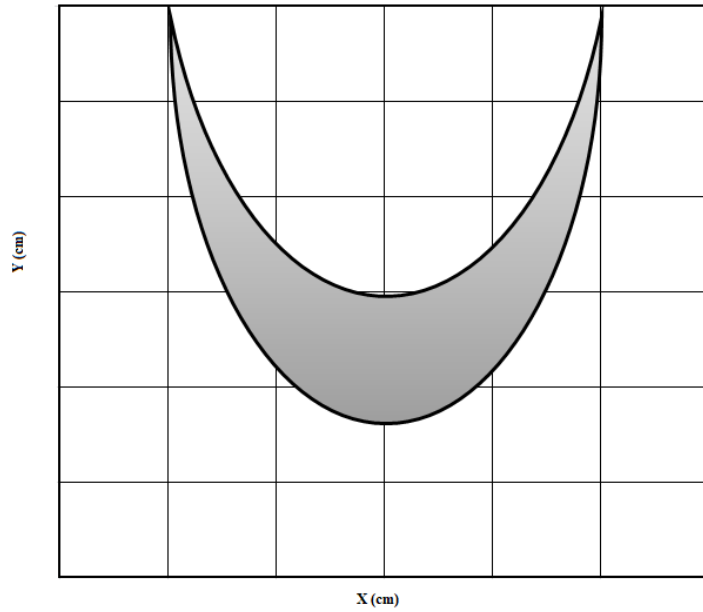
Şekil 3.5. Tasarlanan optik probun şematik gösterimi



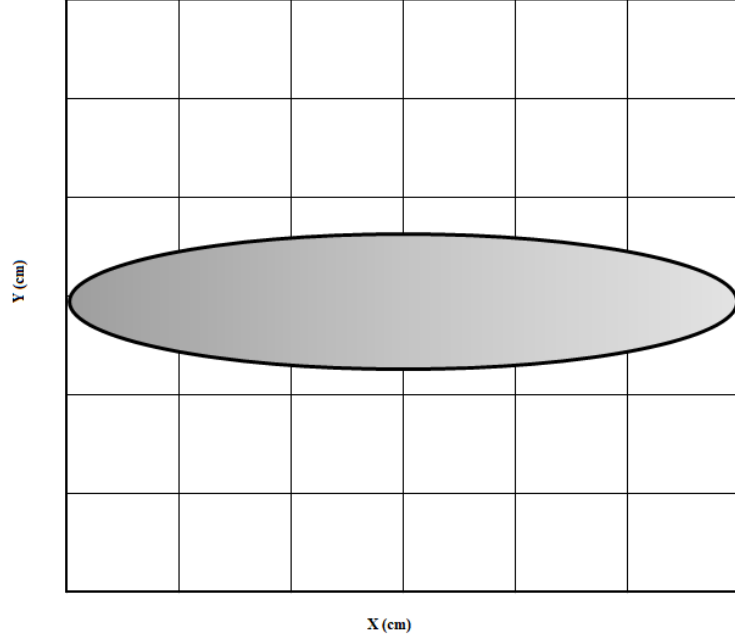
Şekil 3.6. Optik prob ile %1'lik intralipid çözeltisi yüzeyinde ölçüm alınması görülmektedir.

3.4. İki Boyutlu Görüntülerin Elde Edilmesi

Doku içerisindeki yapının üç boyutlu görüntüsünün elde edilmesi için çalışılan hacim voksellere bölünür ve geri çatum algoritmaları kullanılarak her bir vokselle için bir molekül konsantrasyonu hesaplanır. Bu çalışmada, SLN benzeri yapıların iki boyutlu görüntüleri elde edilecektir. Bunun için vokselle ölçümü yerine pikselle ölçümü ele alındı. Her bir pikselle temsil ettiği absorpsiyon değeri o pikselle altındaki sütunda bulunan değerler toplamı olarak alınmaktadır.



A



B

Şekil 3.7. A) Foton yörüngelerinin x-z düzleminde görünümü , B) Foton yörüngelerinin x-y düzleminde görünümü. Z yönünde bulunan voksel absorpsiyon değerleri toplanarak yüzeye taşındı.

Şeki 3.5. üzerinde örneğin K3 kaynak ve D3 dedektörü arasında ışığın difüzyonunu düşünecek olursak; Kaynaktan çıkan ışığın şiddeti I_0 ve fotodiyot tarafından ölçülen şiddet ise I_1 olsun, aradaki fark her kaynaktan dedektöre giden ışığın her bir voksel tarafından zayıflatılmasından (attenuation) kaynaklanmaktadır. Biz burada 2 boyutlu görüntü oluşturacağımız için şekil 3.7 (a) da görülen z yönündeki voksellerin attenuation (zayıflatma) katsayılarını toplayıp şekil 3.7 (b) de görüldüğü gibi yüzeydeki voksele atadık, iki boyuta indirgediğimiz için bu vokselleri piksel olarak alabiliriz. Yüzeyi x ve y yönlerinde altı eşit parçaya böldük ve ışık şiddeti üzerindeki azalmayı bunlar üzerinde aşağıdaki şekilde sekiz kaynak ve sekiz dedektör üzerinde hesapladık. Her bir kaynaktan çıkan ışığın sadece karşısında bulunan fotodiyot değerlerini dikkate aldık. Bu durumda bir deneyde toplam ölçüm sayımız altı olmaktadır. Belirli bir kaynak dedektör çifti için her bir pikseldeki atenüasyon o pikselde geçen foton yörüngelerinin yoğunluğuna ve absorplayıcı konsantrasyonuna bağlıdır. Foton yörüngelerinin dağılımı Monte Carlo simulasyonu ile elde edilecektir. Işık şiddetindeki zayıflama pertürbasyon olarak adlandırılmaktadır ve aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır.

$$I_{1,0} - I_1 = y_1 = \mu_{a1}W_{1,1} + \mu_{a2}W_{1,2} + \mu_{a3}W_{1,3} + \dots + \mu_{a36}W_{1,36}$$

$$I_{2,0} - I_2 = y_2 = \mu_{a1}W_{2,1} + \mu_{a2}W_{2,2} + \mu_{a3}W_{2,3} + \dots + \mu_{a36}W_{2,36}$$

.....

$$I_{8,0} - I_8 = y_8 = \mu_{a1}W_{8,1} + \mu_{a2}W_{8,2} + \mu_{a3}W_{8,3} + \dots + \mu_{a36}W_{8,36}$$

Denklem sistemini elde ettik. Burada μ_a , n ninci pikseldeki absorpsiyon katsayısı, $w_{m,n}$ ise m ninci kaynak dedektör çifti üzerinde alınan ölçünde n ninci vokseldeki foton ağırlık fonksiyonudur. Yukarıdaki denklem sistemini matris formunda ifade edecek olursak;

$$\begin{bmatrix} y_1 \\ y_2 \\ y_3 \\ y_4 \\ y_5 \\ y_6 \\ y_7 \\ y_8 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} W_{1,1} & W_{1,2} & W_{1,3} & \dots & W_{1,36} \\ W_{2,1} & W_{2,2} & W_{2,3} & \dots & W_{2,36} \\ W_{3,1} & W_{3,2} & W_{3,3} & \dots & W_{3,36} \\ W_{4,1} & W_{4,2} & W_{4,3} & \dots & W_{4,36} \\ W_{5,1} & W_{5,2} & W_{5,3} & \dots & W_{5,36} \\ W_{6,1} & W_{6,2} & W_{6,3} & \dots & W_{6,36} \\ W_{7,1} & W_{7,2} & W_{7,3} & \dots & W_{7,36} \\ W_{8,1} & W_{8,2} & W_{8,3} & \dots & W_{8,36} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mu_{a1} \\ \mu_{a2} \\ \mu_{a3} \\ \mu_{a4} \\ \mu_{a5} \\ \mu_{a6} \\ \mu_{a7} \\ \mu_{a8} \end{bmatrix}$$

Lineer denklem sistemini elde ederiz. Burada ölçüm sayısı sekiz olup bilinmeyen sayısı 36 dır. Bu denklem sistemi bir underdetermined denklem sistemidir. Bunun çözümünde her bir piksel için tanımlanan absorpsiyon katsayısı elde edilecektir.

Kaynak dedektör mesafelerinin konumlarından dolayı toplamda 6 x 6' lık piksel düzeneği geliştirildi. Bu şekilde bilinmeyen piksel sayısı 36 (6 x 6) ya eşit oldu. Oluşturulan piksellerin her birinin alanı 34 mm² olarak ayarlandı.

Topografik görüntü oluşturulabilmesi için $y=A.x$ olan lineer difüzyon denkleminin çözülmesi gerekmektedir. Burada y vektörü pertürbasyon verilerini, A ağırlık matrisini ve x vektörü ise piksellerin içerisindeki iki boyutlu görüntü oluşturmamızı sağlayan absorpsiyon değerleridir. Bundan dolayı lineer eşitlik için sistemin ağırlık matrisi, pertürbasyon verileri gerekmektedir. Son olarak da eşitliğin çözülebilmesi için geri çatım algoritmaları kullanmak gerekmektedir.

3.4.1. Ağırlık Matrisinin Oluşturulması

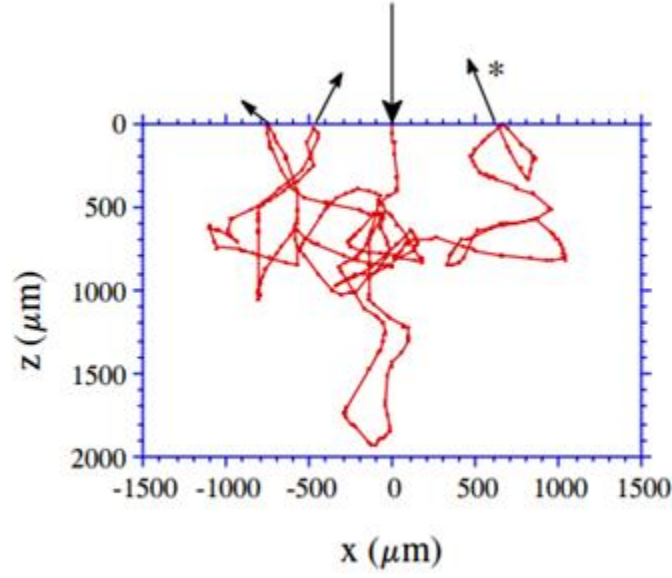
Görüntü oluşturmak için önce sistemin ağırlık matrisinin yani katsayılar matrisinin oluşturulması gerekir. SLN sisteminin çalışma mekanizmasında ışık doku içerisinde düzgün bir yol izlemediğinden ağırlık matrisi oluşturmak için MATLAB kullanılarak

bir simülasyonunu oluşturmak gerekmektedir. Oluşturulan Monte Carlo simülasyonu kullanılarak fotonların izleyeceği yol, derinlik gibi belli parametreler hesaplanır. Bu parametreler yardımı ile ağırlık matrisi oluşturulur.

Monte Carlo simülasyonu, çeşitli fiziksel problemleri çözmek için birçok alanda kullanılmıştır. Türbid doku içerisinde foton yayılımı hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlar. Yöntem, en basit haliyle, foton-doku etkileşimi arasındaki foton hareketini ve bir saçılma olayı oluştuğunda fotonun yörüngesindeki sapma açısını tanımlayan olası dağılımları hakkında foton yayılımını tarif eder. Simülasyon, birden fazla fiziksel miktarı aynı anda tahmin edebilir. Bununla birlikte, yöntem istatistiksel niteliktedir ve bilgisayar tarafından çok sayıda fotonun yayılımının hesaplanmasına dayanmaktadır. Yöntemin çalışması için gerekli fotonların sayısı, sistemin çalışma ve arzulanan mekânsal çözünürlüğe bağlıdır.

Şekil 3.8’de ki gibi tek bir foton paketinin tipik bir yörüngesini inceleyecek olur isek, foton pozisyonları (noktalar) arasındaki her basamak değişkendir ve $-\ln(x) / (\mu_a + \mu_s)$ 'ye eşittir. Burada x rastgele atanmış bir sayı, μ_a ve μ_s sırasıyla emilim ve saçılma katsayılarıdır. Fotonun ağırlığı, dokudan geçerken başlangıç değeri olan 1'den düşer ve n kadar adımdan sonra a^n 'e eşit olur. ($a = \mu_s / (\mu_a + \mu_s)$). Foton yüzeye ulaştığında, foton ağırlığının bir kısmı yansıma olarak dışarı çıkar ve kalan ağırlık dâhili olarak yansıtılır ve yayılmaya devam eder. Sonunda, foton ağırlığı eşik seviyesinin altına düşer ve bu foton için simülasyon sonlandırılır. Bu örnekte, yıldız (*) ile belirtilen konumda foton yüzeyden kaçtığına sonlanma meydana gelir. Birçok foton yörüngesi genellikle ortamdaki foton dağılımının istatistiksel bir tanımını vermek için hesaplanır (Boas, Culver, Stott, & Dunn, 2002). Bu yüzden deneyimizde Monte Carlo simülasyonundan yararlandık.

Bu çalışmada ağırlık matrisini oluşturulması aşamasında, MATLAB’ ta Monte Carlo simülasyonu kullanılarak absorpsiyon ve saçılma katsayıları belli olan bir ortam modellendi. Monte Carlo simülasyonunda, ortama gönderilen fotonların yörüngeleri, belirlenen parametreler etkisiyle tamamen rastgele olacak şekilde elde edilmiştir. Bu yörüngelerden sadece dedektörlerin bulunduğu konumlardan dışarı çıkanlar toplanıp ağırlık verileri olarak kullanılırken diğerleri yani sönmüş ya da farklı konumlardan dışarı çıkan fotonlar ihmal edilmiştir.



Şekil 3.8. MC simülasyonu için tek bir foton örneği

3.4.2. Pertürbasyon verilerinin oluşturulması

Pertürbasyon verileri için, deney düzeneği kurulduktan sonra ilk olarak kalibrasyon verileri hesaplandı. Kalibrasyon verileri intralipid kabı içerisinde homojen ortam sağlanarak alınan verilerdir. Kalibrasyon verileri alındıktan sonra sistem içerisine konumu bilinen SLN benzeri yapı yerleştirilerek tekrardan veri alındı. Optik probu kalibre etmemizdeki amaç kaynak-dedektör mesafelerinin eşit olmamasından kaynaklanır. Mesafeler eşit olmadığı için kaynaktan çıkan ışık bütün dedektörlere eşit olarak dağılmaz. Bu yüzden SLN benzeri yapılar üzerinden alınan verilerin kalibre edilmesi gerekmektedir. Daha sonra iki veri arasındaki foton yoğunluğunun değişimi bulunarak pertürbasyon verileri elde edildi.

3.4.3. Pertürbasyon verilerinden 2 boyutlu görüntülerin elde edilmesi

Sistemimizde iki boyutlu görüntü oluşturulması için gereken en uygun geri çätım algoritmasının Truncated Conjugate Gradient olduğuna karar verildi. Truncated Conjugate Gradient geri çätım tekniği "Alt uzay" geri çätım tekniğidir. Literatürde birçok alt uzay geri çätım tekniği kullanılmaktadır. Fakat bizim sistemimiz 6 x 6'lık matris sistemine sahip olduğundan ve reel-time bir görüntü elde etmeyi amaçladığımız için matris sistemini daha hızlı çözüme kavuşturabilecek bir geri çätım tekniğine ihtiyaç duyuldu. Alt-uzay geri çätım tekniklerinden TCG diğer

tekniklere nazaran daha hızlı ve düzgün sonuçlar verdiği için bu çalışmada kullanılması uygun görülmüştür.

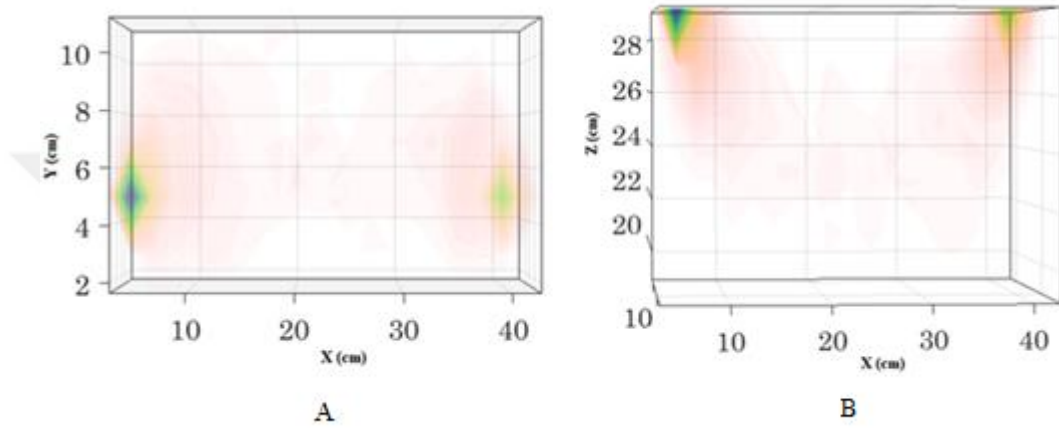
TCG matematikte simetrik ve pozitif lineer denklem sistemlerini sayısal çözümler getiren bir algoritmadır. TCG, sistemi çözerken arama vektörlerini (p) ve residuallerini (r) kullanır. Her bir residual bir önceki residualin ve $Ap_{(i-1)}$ 'in lineer kombinasyonu olarak gösterilir. Her bir arama vektörü, $p_{(i-1)} \in P_i$ (i. uzay) olmak üzere;

$$\begin{aligned} P_i &= \text{span}(p_0, Ap_0, A^2p_0, \dots, A^{i-1}p_0) \\ &= \text{span}(r_0, Ar_0, A^2r_0, \dots, A^{i-1}r_0) \end{aligned}$$

Bu alt uzaylara Krylov alt uzayları denir. TCG algoritması bu alt uzay vektörlerini kullanarak çözüme ulaşır (Yuan, 2000, Dai, Liao, & Li, 2004).

4. BULGULAR

Meme fantomunun ortalama saçılma ve absorpsiyon katsayıları kullanılarak ($\mu_a=0.04 \text{ cm}^{-1}$, $\mu_s=10 \text{ cm}^{-1}$) MC simülasyonu oluşturuldu. Simülasyon için kullanılan toplam foton sayısı $10 \cdot 10^8$ ' dir. Her bir kaynaktan fotonun çıkıp dedektörlere ulaştığı yörünge ve her bir vokseldeki foton yoğunluğu hesaplandı. Mesafe ve yoğunluk değerlerinden ağırlık matrisi hesaplandı.



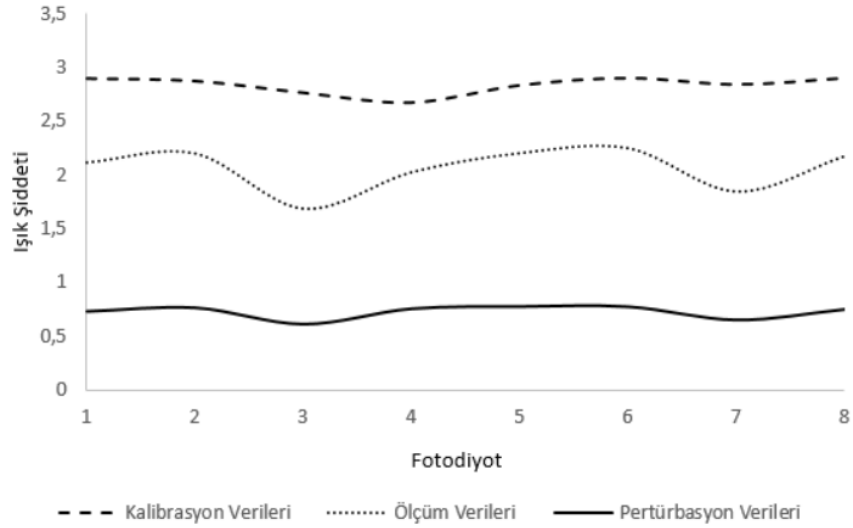
Şekil 4.1. Monte Carlo simülasyonu ile oluşturulan kaynak dedektör arasındaki foton yörüngelerinin dağılımı A) Bir kaynak dedektör çiftinin üstten görünümü, B) kaynak dedektörün yandan görünümü

Ağırlık matrisi oluşturulduktan sonra in-vitro deneylere geçildi. Memenin optik özellikleri için absorpsiyon katsayısı (μ_a) 0.04 cm^{-1} ve saçılma katsayısı (μ_s) 10 cm^{-1} olan doku fantomları hazırlandı. Homojen intralipid karışımı üzerinden veriler alındı. Alınan veriler kalibrasyon verilerini oluşturdu. Kalibrasyon verileri alındıktan sonra, farklı konumlara SLN benzeri yapılar koyularak ölçüm yapıldı. Optik özelliklere uygun olarak hazırlanan SLN benzeri yapılar ($\mu_a=0.16 \text{ cm}^{-1}$, $\mu_s=10 \text{ cm}^{-1}$) üzerinden deney verileri elde edildi.

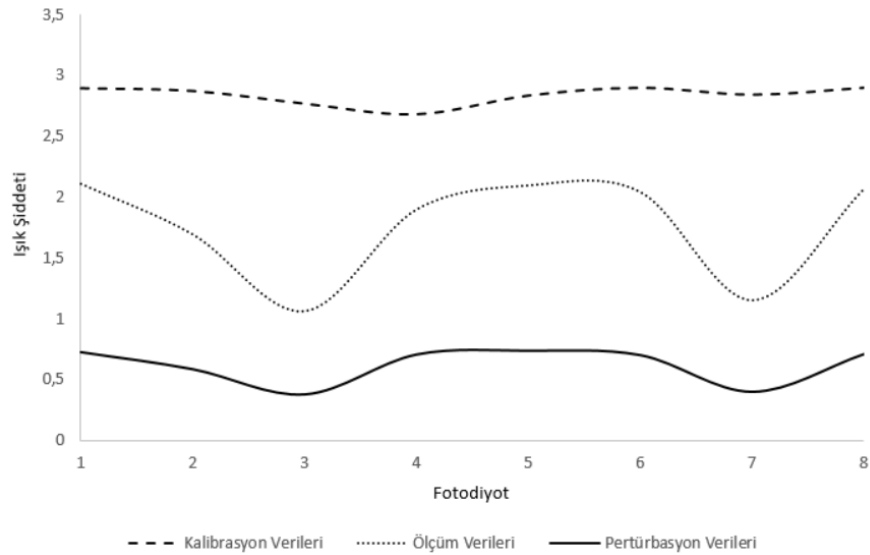
İki ölçümde yapıldıktan sonra pertürbasyon verilerinin oluşturulma işlemine geçildi. SLN benzeri yapı üzerinden aldığımız ölçümler herhangi bir işleme sokulmadan önce kalibrasyon verisine bölündü.

$$R = M_{ölçüm} / M_{kalibrasyon}$$

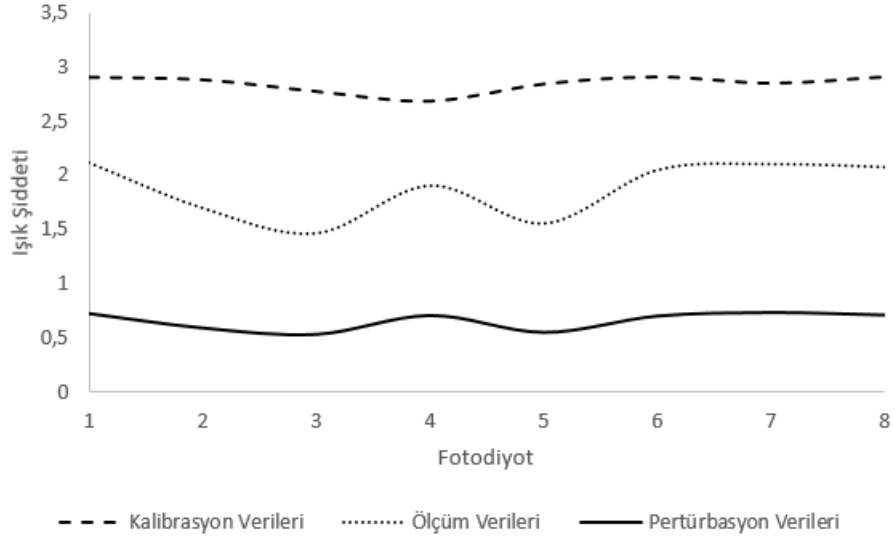
$M_{ölçüm}$ SLN benzeri yapılar intralipid kabı içerisinde iken alınan ölçümken, $M_{kalibrasyon}$ içerisinde SLN benzeri yapılar olmadan sadece homojen intralipid karışımı varken alınan ölçümdür. Kalibrasyon, ölçüm ve pertürbasyon verileri aşağıdaki şekillerde gösterilmiştir.



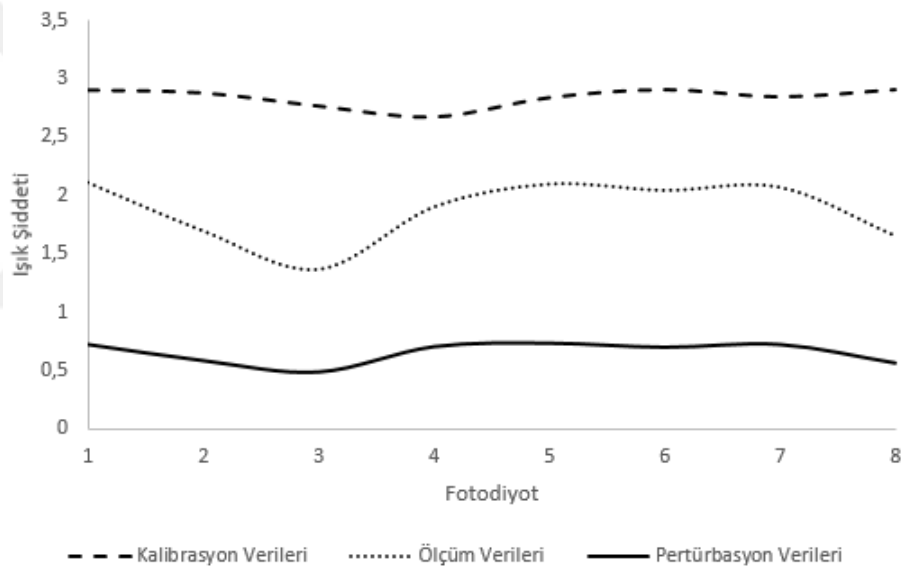
Şekil 4.2. 10 mm derinliğe ve ortaya koyulan SLN benzeri yapının $M_{Kalibrasyon}$, $M_{Ölçüm}$ ve pertürbasyon verilerinin grafikte gösterimi



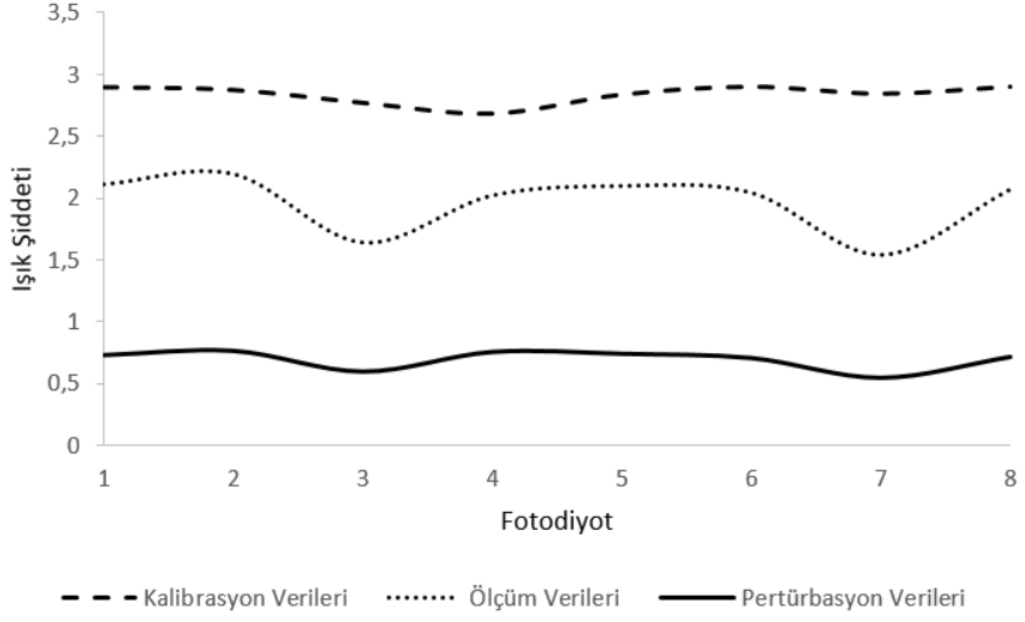
Şekil 4.3. 20 mm derinliğe ve ortaya koyulan SLN benzeri yapının $M_{Kalibrasyon}$, $M_{Ölçüm}$ ve pertürbasyon verilerinin grafikte gösterimi



Şekil 4.4. 20 mm derinliğe ve sol tarafa koyulan SLN benzeri yapının $M_{Kalibrasyon}$, $M_{Ölçüm}$ ve pertürbasyon verilerinin grafikte gösterimi



Şekil 4.5. 20 mm derinliğe ve sol tarafa koyulan SLN benzeri yapının $M_{Kalibrasyon}$, $M_{Ölçüm}$ ve pertürbasyon verilerinin grafikte gösterimi

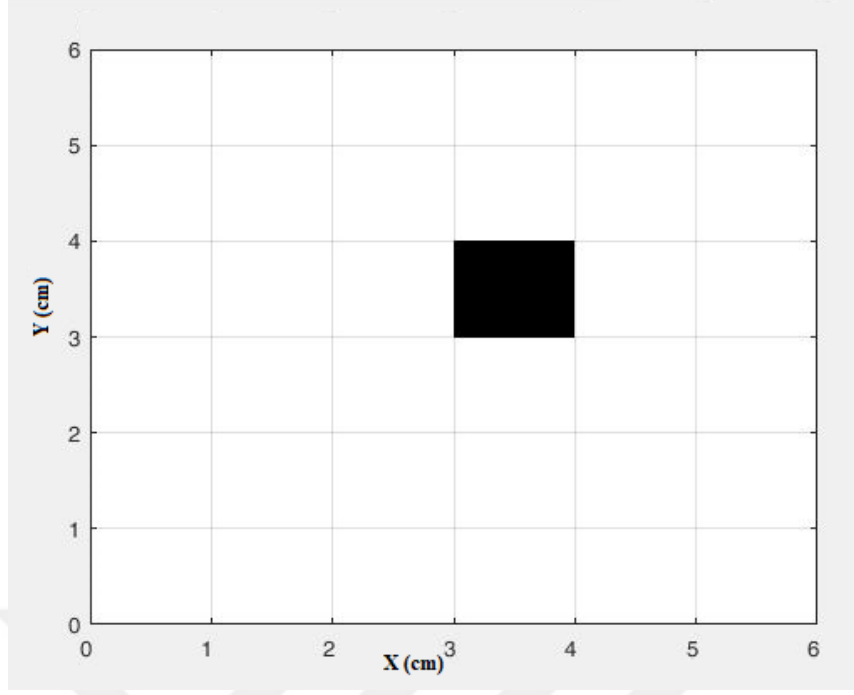


Şekil 4.6. 30 mm derinliğe ve ortaya koyulan SLN benzeri yapının $M_{\text{Kalibrasyon}}$, $M_{\text{Ölçüm}}$ ve pertürbasyon verilerinin grafikte gösterimi

Pertürbasyon verileri elde edildikten sonra bütün kaynaklardan gönderilen ışık ile dedektörden toplanan ışığımız mesafeden bağımsız hale gelmiştir.

4.1. Görüntülerin Oluşturulması

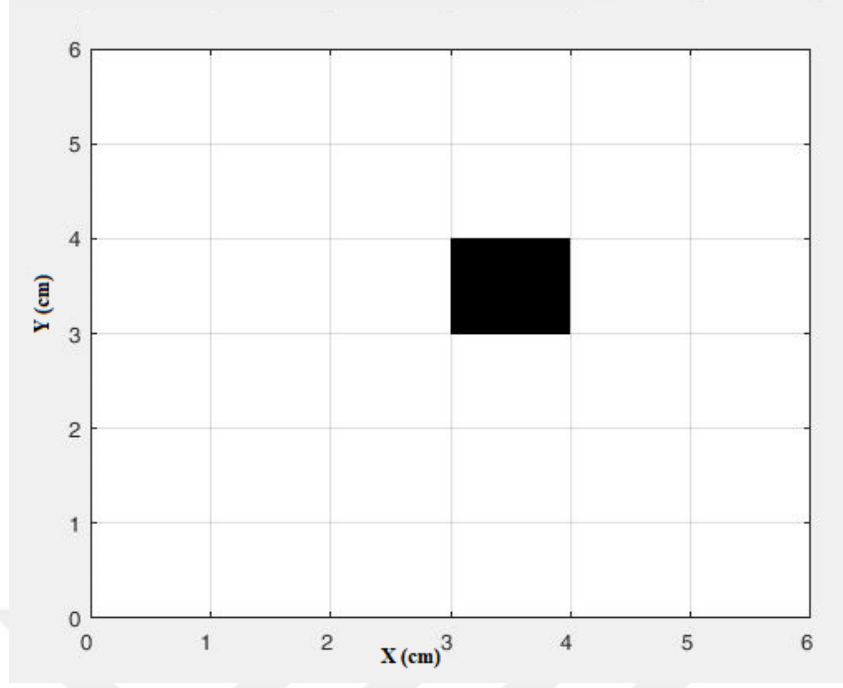
Meme dokusunun optik özelliklerini taşıyan (Absorpsiyon katsayısı 0.04 cm^{-1} ve Saçılma katsayısı 10 cm^{-1}) doku fantomları hazırlandı. Hazırlanan doku fantomları içerisine derinlikleri 10 mm, 20 mm ve 30 mm olacak şekilde hazırlanan SLN benzeri yapılar yerleştirildi.



Şekil 4.7. 10 mm derinliğe ve ortaya koyulan SLN benzeri yapının TCG geri çatım algoritması ile oluşturulmuş x-y koordinat sistemine göre görüntüsü

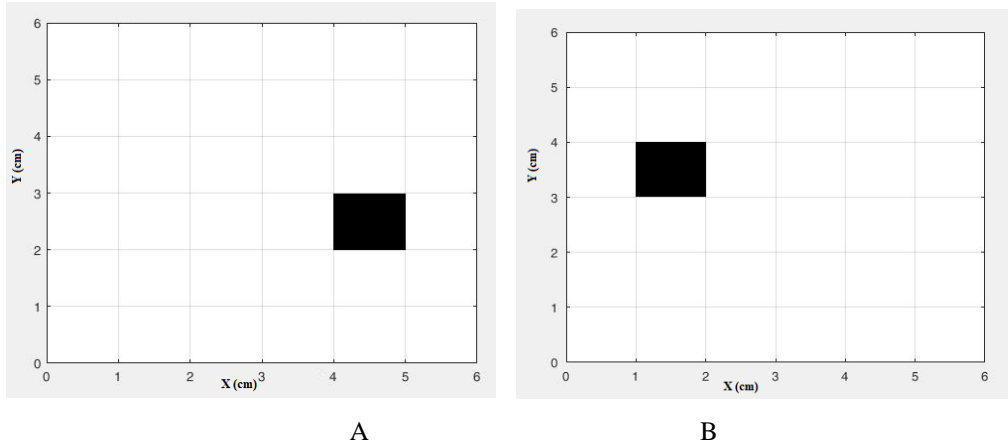
Şekil 4.7, 10 mm derinliğe konulan SLN benzeri yapının TCG algoritması ile oluşturulmuş görüntüsüdür. Oluşturulan iki boyutlu görüntülerin deney görüntüleri ile uyduğu gözlemlendi. Görüntünün oluştuğu pikseldeki absorpsiyon değeri **0.0126** olarak hesaplandı.

20 mm derinliğe konulan SLN benzeri yapının TCG algoritması ile oluşturulmuş görüntü Şekil 4.8’de gösterildi. Oluşturulan iki boyutlu görüntülerin deney ile uyduğu gözlemlendi. Görüntünün oluştuğu pikseldeki absorpsiyon değeri **4.1281** olarak hesaplandı.

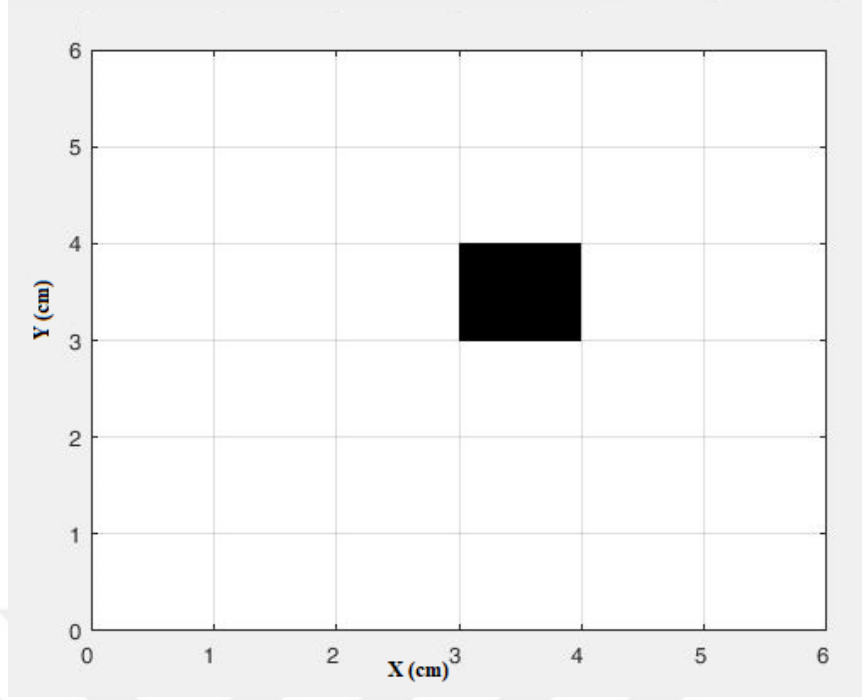


Şekil 4.8. 20 mm derinliğe ve ortaya koyulan SLN benzeri yapının TCG geri çatım algoritması ile oluşturulmuş x-y koordinat sistemine göre görüntüsü

20 mm derinliğe ve sağ tarafa konulan SLN benzeri yapının TCG algoritması ile oluşturulmuş görüntü Şekil 4.9 (a) de gösterildi. Görüntünün oluştuğu pikseldeki absorpsiyon değeri **0.9084** olarak hesaplandı. Derinlik değiştirilmeden SLN benzeri yapı sol tarafa kaydırıldı (Şekil 4.9 (b)). Görüntünün oluştuğu pikseldeki absorpsiyon değeri **1.2306** olarak hesaplandı.



Şekil 4.9. 20 mm derinliğe A) sağ tarafa koyulan SLN benzeri yapının TCG geri çatım algoritması ile oluşturulmuş x-y koordinat sistemine göre görüntüsü, B) sol tarafa koyulan SLN benzeri yapının TCG geri çatım algoritması ile oluşturulmuş x-y koordinat sistemine göre görüntüsü



Şekil 4.10. 30 mm derinliğe ve ortaya koyulan SLN benzeri yapının TCG geri çatım algoritması ile oluşturulmuş x-y koordinat sistemine göre görüntüsü

30 mm derinliğe konulan SLN benzeri yapının TCG algoritması ile oluşturulmuş görüntü Şekil 4.10 da gösterildi. Oluşturulan iki boyutlu görüntülerin deney görüntüleri ile uyduğu gözlemlendi. Görüntünün oluştuğu pikseldeki absorpsiyon değeri **1.1281** olarak hesaplandı.

5. TARTIŞMA

Meme kanseri, dünya çapında en sık teşhis edilen bir kanser türü olup, 2012'de yaklaşık 1.7 milyon vakası teşhis edilmiştir (Torre et al., 2015). Yalnızca 2014'te Türkiye için oranı ~ 232.340 vaka, kadınlardaki yeni kanser vakalarının %29'unu oluşturur (Siegel, Naishadham, & Jemal, 2013). Mamografik tarama yoluyla erken teşhis ve post-cerrahi sistemik adjuvan tedavisinin uygulanması, gelişmiş ülkelerde meme kanseri ölümlerinde belirgin bir düşüşe neden olmuştur. Bununla birlikte, meme kanseri, bu gelişmelere rağmen kanser ölümünün başlıca nedenidir ve bu ölümlerin yaklaşık %90'ı tümör hücrelerinin diğer organlara metastatik hale gelmesinden kaynaklanmaktadır. Metastatik hastalığı olan kadınların ortalama sağ kalım süresi sadece 2 yıldır (Liotta & Kohn, 2001). Metastaz tespitinde ve meme kanseri tanısı konmuş yeni bir hastanın evrelendirilmesinde en kritik adımlardan birisi, kanserin bölgesel lenf nodlarına yayılıp yayılmadığının belirlenmesidir. Bölgesel lenf düğümleri memenin tüm bölgelerindeki lenf drenajının birincil bölgeleridir ve meme kanserine karışıkları ölçüde nüks ve hayatta kalmanın güçlü bir belirteci olarak görülür. Bu nedenle lenfatik sistem önemlidir.

Giuliano ve arkadaşları (Giuliano et al., 1994) meme kanserinde SLNB'yi ilk kez tanımlamışlardır. Sentinel lenf nodu biyopsisi erken evre meme kanserinde aksiller lenf nodu evrelemesinde bağımsız bir prognostik faktör olup, standart hale gelmiştir (Zavagno et al., 2008, R. L. Rahman et al., 2009). Şu anda, SLNB için mavi boya ve radyokolloid teknikleri kullanılmaktadır. SLN'nun konumunu belirlemek için radyokolloid madde preoperatif olarak kullanılır, bunun için Gigger sayacı kullanılır. Mavi boya ise operasyon sırasında SLN'nın çıplak göz ile görülmesini sağlamak için kullanılır. Bu iki yöntem birbirini tamamlamakta olup SLN'nun konumunu belirlemede beraber kullanıldığında başarı oranı artmaktadır. Radyokolloid düşük bir miktarda kullanılmasına rağmen, hastaları ve sağlık çalışanlarını radyasyona maruz bıraktığı ve nükleer tıp birimi ile işbirliği gerektirmesi görünmemektedir (Upponi, McIntosh, Wishart, Balan, & Purushotham, 2002, Dauphine et al., 2006). Kullanımı çoğunlukla hastanedeki nükleer tıp biriminin bulunması ile sınırlıdır. Mavi boyama yönteminde, radyokolloid ile ilgili bu dezavantajlara rastlanmaz, çıplak gözle görülebilir ancak yüksek yoğunluklu mavi boya gerektiren bir yöntemdir. Sadece operasyon sırasında SLN'nun bulunmasına yardımcı olur. Enjeksiyon yerinde ciltte

renk değişikliği, alerjik reaksiyonlar, yağlı nekroz ve nodül oluşumu gibi istenmeyen olaylar görülebilir (Aydogan, Celik, Uras, Salihoglu, & Topuz, 2008, Parvaiz & Isgar, 2012). SLNB'deki lenf nodlarını bulmak için daha hassas yöntemler gereklidir. Bu amaçla, son zamanlarda, eşzamanlı olarak görüntülenebilen ve iyi bir lenf drenajına sahip ICG, meme kanserinde SLNB için kullanılmıştır. İyi bir lenf drenajına sahip olan indosiyenin yeşili, hâlihazırda rutin kullanılan radyokolloid ve mavi boya kombinasyonunda benzer veya daha iyi sonuç verdiği tespit edilmiştir (Kitai et al., 2005, Sugie et al., 2013).

Indosiyenin yeşili ile işaretleme sistemlerine yardımcı olarak optik prob tasarlandı. Tasarlanan prob içerisinde kullanılan LED'lerin dalga boyu 760 nm olduğu için insan vücuduna hiç bir zararı bulunmamaktadır. Tasarladığımız optik prob sisteminde geri yansıma geometrisinden yararlanılmaktadır. Kaynaktan çıkan fotonlar SLN benzeri yapılarla etkileşime girdikten sonra elastik saçılmaya uğrar ve geri yansıyan fotonlar dedektörler tarafından toplanır. Foto diyotlar sayesinde aldığımız veriler TCG algoritmasında kullanılacak SLN benzeri yapıların konumları belirlendi.

İki boyutlu oluşturulan SLN benzeri yapıların görüntüleri sonuç kısmında verilmiştir. SLN benzeri yapıların iki boyutlu görüntüsünün pikseller arasında yumuşak bir geçişi olmamasının nedeni iki durumla açıklanır. İlki, pertürbasyon verilerinin koşul değerleri hesaplanmalıdır. İki tür koşul değeri vardır. "İyi Koşullu (well-condition)" durumunda matris değerlerinin değişimi çok büyük değişiklik yaratmamaktadır. "Kötü Koşullu (ill-condition)" durumun da ise matris değerlerinin değişiminin çok büyük değişiklik yaratmaktadır. Koşul değeri 1'den uzaklaştığında matris kötü koşullu matrise dönüşür. Sistemimizin iyi ya da kötü koşullu olup olmadığına karar vermek için pertürbasyon verilerinin koşul değerleri (Condition Number) hesaplandı. Koşul değeri 1 bulundu buda bize matrisin iyi koşullu matris olduğunu gösterdi. İyi koşullu matris değerlerinin çözümleri yani iki boyutlu görüntülerinin oluşması sonucunda tek bir değer verildiği bilinmektedir (Lord, Sen, & Venkaiah, 1990). İkinci durum ise, sadece 8 adet verimiz olmasından kaynaklanır. Toplamda 8 adet kaynak-dedektör eşlememiz olması sistemimizin piksel sayısını sınırlandırmıştır. Toplam 36 piksel üzerinden hazırlanan iki boyutlu görüntülerde 8 adet verimizin olması sadece tek bir piksel üzerinde görüntülerin oluşturulmasına yetmektedir.

Piksel sayısının arttırılması ile 8 adet veri görüntü oluşturmaya yetmemekte ve iki boyutlu görüntülerin kötüleşmesine neden olmaktadır.

Oluşturulan iki boyutlu görüntülerdeki absorpsiyon değerlerine bakılacak olursa, gittikçe derine koyulan SLN benzeri yapıların absorpsiyon değeri 20 mm derinlikte maksimum değeri vermektedir. 20 mm derinliğin üstüne ya da altına konulan SLN benzeri yapıların absorpsiyon değerleri düşmektedir. Işığın doku içerisindeki yörüngesi göz önüne alındığında SLN benzeri yapılar ışığın yörüngesi içerisinde ne kadar çok yer alırsa absorpsiyon değerimiz o kadar çok artmaktadır.

Bununla birlikte, ICG floresans sistemi şu an klinik olarak mevcuttur ve intraoperatif görüntüleme sistemleri kullanılarak birçok SLN çalışması yapılmıştır (Kim et al., 2006, X. H. Zhang et al., 2016, Porcu et al., 2016, Guenane, Gorj, Nguyen, Revol, & Mazouz-Dorval, 2016).

Literatürde lenf nodu konumunu bulmaya sağlayan topografik görüntüleme sistemi bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda ICG molekülünün floresans özelliğinden yararlanılmaktadır. Böyle bir sistemde toplamda 20 adet veya daha fazla 760 nm dalga boyu ışık yayan LED ve CCD kamera kullanmışlardır. Kameranın önüne 820 nm üstü dalga boyu geçiren filtre bulunmaktadır. Böylece CCD kamera sadece floresans sinyali ulaşır ve meme lenf kanalları görüntülenmektedir. Hastalar üzerinde yapılan çalışmaların çoğunda %80-%90'lık bir başarı oranıyla SLN konumları bulunmuştur. Tasarladığımız optik prob sistemi diğer cihazlarla kıyaslandığında farklı olarak SLN' nın doğrudan konumunu belirlemek için kullanma potansiyeli bulunmaktadır. Hekim tarafından kullanımı pratik, her yere kolaylıkla taşınan ve maliyeti düşük bir cihaz olma özelliği bulunmaktadır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Tasarlanan optik prob toplamda 8 adet LED ve fotodiyottan oluşmaktadır. Meme dokusunun optik özelliklerine uygun olarak %1'lik intralipid çözeltisi hazırlandı. Literatüre uygun olarak hazırlanan ICG çözeltisi SLN benzeri yapılara dönüştürülerek toplamda 5 konumdan ölçümler alındı. Ardışık sırayla her bir LED'den gönderilen ışık karşısında olan fotodiyottan toplanarak sayısal veriye dönüştürüldü. TCG algoritması kullanılarak iki boyutlu görüntüler elde edildi. Farklı konumlarda elde edilen görüntülerdeki piksel içerisindeki absorpsiyon değerleri tabloda gösterilmiştir. Bu değerler mutlak değer değillerdir. Görelî olarak hesaplanan piksel değerleridir.

Tablo 6.1. Farklı konumlara koyulan SLN yapılardan oluşturulan iki boyutlu görüntülerdeki absorpsiyon değerleri

Konum	Absorpsiyon Değerleri
10 mm-ortada	0.0126
20 mm-ortada	4.1281
20 mm-sağ tarafta	0.9084
20 mm-sol tarafta	1.2306
30 mm	1.1281

Bu sonuçlar 30 mm derinliğe kadar olan SLN'nin konumunun bu sistem ile belirlenebileceğini göstermektedir.

Erken evre meme kanserin tanısını hızlı koymak klinik açıdan en önemli unsurdur. SLNB'de kullanılan işaretleme tekniklerinde radyokolloid madde kullanımı veya mavi boya kullanımı lenf nodlarının konumunu bulmakta sınırlı ve hastanın sağlığı üzerinde dezavantajları mevcuttur. Ancak şimdiye kadar yapılan çalışmalarda ICG sadece meme lenf kanallarını görüntülemeye kullanılmış olup, SLN'nin konumu tahmini olarak belirlenmekte idi. Bu tez projesinde daha derinde olan SLN'nin konumunu belirlemek için bir optik sistem geliştirildi ve in-vitro çalışma ile SLN benzeri yapıların konumlarının topografik olarak belirlenebileceği gösterildi. Bundan dolayı geliştirilen bu sistemin preoperatif olarak SLN konumlarını belirleme

potansiyeli bulunmaktadır. Bu durumda radyokolloid maddenin ve metilen mavisinin kullanılmasına gerek kalmadan sadece ICG ile hem preoperatif hem de operasyon sırasında SLN'ları görüntülemek mümkün olabilir. Ayrıca ICG'nin hasta üzerinde hiçbir yan etkisi bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, meme kanserinin metastazında SLN konumunu preoperatif ve operasyon sırasında belirlemek için optik prob tasarımı yapıldı. SLN'larının doğru konumda bulunması ameliyat sırasında cerrahların çalışması açısından yardımcı olacaktır. Bu tez çalışmasında SLN'nun konumunu belirlemek için gerçek zamanda çalışma potansiyeli olan ve hastaya hiçbir yan etkisi olmayan, kullanımı kolay pratik bir optik sistem geliştirildi ve in-vitro koşullarda çalıştığı gösterildi.



KAYNAKLAR

Abe H, Mori T, Umeda T, Tanaka M, Kawai Y, Shimizu T, Tani T. Indocyanine green fluorescence imaging system for sentinel lymph node biopsies in early breast cancer patients. *Surgery Today*. 2011; 41(2): 197-202.

Abugo OO, Gryczynski Z, Lakowicz JR. Modulation sensing of fluorophores in tissue: A new approach to drug compliance monitoring. *Journal of Biomedical Optics*. 1999; 4(4): 429-442.

Aoyama K, Kamio T, Ohchi T, Nishizawa M, Kameoka S. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer patients using fluorescence navigation with indocyanine green. *World Journal of Surgical Oncology*. 2011; 9.

Aydogan F, Celik V, Uras C, Salihoglu Z, Topuz U. A comparison of the adverse reactions associated with isosulfan blue versus methylene blue dye in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *American Journal of Surgery*. 2008; 195(2): 277-278.

Boas DA, Culver JP, Stott JJ, Dunn AK. Three dimensional Monte Carlo code for photon migration through complex heterogeneous media including the adult human head. *Optics Express*. 2002; 10(3): 159-170.

Breslin TM, Cohen L, Sahin A, Fleming JB, Kuerer HM, Newman LA, Hunt KK. Sentinel lymph node biopsy is accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2000; 18(20): 3480-3486.

Canpolat M. Variation of photon density distribution with system component within Intralipid emulsion. *Optik*. 2011; 122(10): 887-890.

Dai YH, Liao LZ, Li D. On restart procedures for the conjugate gradient method. *Numerical Algorithms*. 2004; 35(2-4): 249-260.

Dauphine CE, Khalkhali I, Vargas MP, Isaac NM, Haukoos J, Vargas HI. Intraoperative injection of technetium-99m sulfur colloid is effective in the detection of sentinel lymph nodes in breast cancer. *American Journal of Surgery*. 2006; 192(4): 423-426.

Engel J, Lebeau A, Sauer H, Holzel D. Are we wasting our time with the sentinel technique? Fifteen reasons to stop axilla dissection. *Breast*. 2006; 15(3): 452-455.

Flock ST, Jacques SL, Wilson BC, Star WM, Vangemert MJC. Optical-Properties of Intralipid - a Phantom Medium for Light-Propagation Studies. *Lasers in Surgery and Medicine*. 1992; 12(5): 510-519.

Franceschini MA. Tissue optics and medicine: Light as a non-invasive sensor of breast tumors. *Photochemistry and Photobiology*. 1999; 69: 69.

Gathje J, Steuer RR, Nicholes KR. Stability Studies on Indocyanine Green Dye. *Journal of Applied Physiology*. 1970; 29(2): 181.

Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy for Breast-Cancer. *Annals of Surgery*. 1994; 220(3): 391-401.

Guenane Y, Gorj M, Nguyen V, Revol M, Mazouz-Dorval S. Evaluation of green indocyanine interest compared to Technetium in sentinel lymph node detection in breast cancer. *Annales De Chirurgie Plastique Esthetique*. 2016; 61(6): 806-810.

Gupta PK. Tissue optics. *Current Science*. 1999; 76(10): 1341-1347.

Henderson IC. Adjuvant Therapy for Breast-Cancer. *New England Journal of Medicine*. 1988; 318(7): 443-444.

Jakub JW, Pendas S, Reintgen DS. Current status of sentinel lymph node mapping and biopsy: Facts and controversies. *Oncologist*. 2003; 8(1): 59-68.

Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma - A metaanalysis. *Cancer*. 2006; 106(1): 4-16.

Kitai T, Inomoto T, Miwa M, Shikayama T. Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer. *Breast Cancer*. 2005; 12(3): 211-215.

Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T, Bowel P. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results

from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol.* 2007; 8(10): 881-888.

Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol.* 1993; 2(6): 335-339.

Liotta LA, Kohn EC. The microenvironment of the tumour-host interface. *Nature.* 2001; 411(6835): 375-379.

Lord EA, Sen SK, Venkaiah VC. A Concise Algorithm to Solve over-Determined under-Determined Linear-Systems. *Simulation.* 1990; 54(5): 239-240.

Love SM, Barsky SH. Anatomy of the nipple and breast ducts revisited. *Cancer.* 2004; 101(9): 1947-1957.

MacMahon B, Cole P, Brown J. Etiology of human breast cancer: a review. *J Natl Cancer Inst.* 1973; 50(1): 21-42.

Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, Ell PJ. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98(9): 599-609.

Moghimi M, Ghoddosi I, Rahimabadi AE, Sheikhvatan M. Accuracy of sentinel node biopsy in breast cancer patients with a high prevalence of axillary metastases. *Scand J Surg.* 2009; 98(1): 30-33.

Mordon S, Devoisselle JM, Soulie-Begu S, Desmettre T. Indocyanine green: physicochemical factors affecting its fluorescence in vivo. *Microvasc Res.* 1998; 55(2): 146-152.

Moroga T, Yamashita S, Tokuishi K, Miyawaki M, Anami K, Yamamoto S, Kawahara K. Thoracoscopic segmentectomy with intraoperative evaluation of sentinel nodes for stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 18(2): 89-94.

Namikawa K, Yamazaki N. Sentinel lymph node biopsy guided by indocyanine green fluorescence for cutaneous melanoma. *Eur J Dermatol.* 2011; 21(2): 184-190.

Parvaiz MA, Isgar B. Anaphylaxis and blue urticaria associated with Patent Blue V injection. *Anaesthesia.* 2012; 67(11): 1275-1276.

Pleijhuis R, Timmermans A, De Jong J, De Boer E, Ntziachristos V, Van Dam G. Tissue-simulating Phantoms for Assessing Potential Near-infrared Fluorescence Imaging Applications in Breast Cancer Surgery. *Jove-Journal of Visualized Experiments.* 2014; 91, 68-90.

Porcu EP, Salis A, Gavini E, Rassu G, Maestri M, Giunchedi P. Indocyanine green delivery systems for tumour detection and treatments. *Biotechnol Adv.* 2016; 34(5): 768-789.

Rahman M, Mohammed S. Breast cancer metastasis and the lymphatic system. *Oncol Lett.* 2015; 10(3): 1233-1239.

Rahman RL, Siege E, Boneti C, Ingram M, Kepple J, Henry-Tillman RS, Klimberg VS. Stage migration with sentinel node biopsy in breast cancer. *American Journal of Surgery.* 2009; 197(4): 491-496.

Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *Ca-a Cancer Journal for Clinicians.* 2013; 63(1): 11-30.

Sugie T, Sawada T, Tagaya N, Kinoshita T, Yamagami K, Suwa H, Toi M. Comparison of the Indocyanine Green Fluorescence and Blue Dye Methods in Detection of Sentinel Lymph Nodes in Early-stage Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology.* 2013; 20(7): 2213-2218.

Tanaka R, Nakashima K, Fujimoto W. Sentinel lymph node detection in skin cancer using fluorescence navigation with indocyanine green. *Journal of Dermatology.* 2009; 36(8): 468-470.

Tanis PJ, Nieweg OE, Olmos RAV, Kroon BBR. 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.

Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *Ca-a Cancer Journal for Clinicians*. 2015; 65(2): 87-108.

Uhara H, Yamazaki N, Takata M, Inoue Y, Sakakibara A, Nakamura Y, Saida T. Applicability of radiocolloids, blue dyes and fluorescent indocyanine green to sentinel node biopsy in melanoma. *Journal of Dermatology*. 2012; 39(4): 336-338.

Upponi SS, McIntosh SA, Wishart GC, Balan KK, Purushotham AD. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer - is lymphoscintigraphy really necessary?. *European Journal of Surgical Oncology*. 2002; 28(5): 479-480.

Valsecchi ME, Silbermins D, De Rosa N, Wong SL, Lyman GH. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients With Melanoma: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29(11): 1479-1487.

Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, Gennari R. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2003; 349(6): 546-553.

Vijayakumar V, Boerner PS, Jani AB, Vijayakumar S. A critical review of variables affecting the accuracy and false-negative rate of sentinel node biopsy procedures in early breast cancer. *Nuclear Medicine Communications*. 2005; 26(5): 395-405.

Wishart GC, Loh SW, Jones L, Benson JR. A feasibility study (ICG-10) of indocyanine green (ICG) fluorescence mapping for sentinel lymph node detection in early breast cancer. *Ejso*. 2012; 38(8): 651-656.

Yuan BH, Chen NG, Zhu Q. Emission and absorption properties of indocyanine green in Intralipid solution. *Journal of Biomedical Optics*. 2004; 9(3): 497-503.

Yuan Y. On the truncated conjugate gradient method. *Mathematical Programming*. 2000; 87(3): 561-573.

Zavagno G, De Salvo GL, Scalco G, Bozza F, Barutta L, Del Bianco P, Trialists G. A randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer - Results of the sentinella/GIVOM trial. *Annals of Surgery*. 2008; 247(2): 207-213.

Zhang L, Liu CG, Wang WQ, Xu XY, Chen B. Is optimal timing of sentinel lymph node biopsy before neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer? A literature review. *Surgical Oncology-Oxford*. 2012; 21(4): 252-256.

Zhang XH, Li Y, Zhou YD, Mao F, Lin Y, Guan JH, Sun Q. Diagnostic Performance of Indocyanine Green-Guided Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Plos One*. 2016; 11(6): 7-13.

Zhou JF, Chin MP, Schafer SA. Aggregation and Degradation of Indocyanine Green. *Laser Surgery: Advanced Characterization. Therapeutics and Systems Iv*. 1994; 2128: 495-505.



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Birce	Uyruğu	TC
Soyadı	GÜMÜŞ	Tel no	05342162616
Doğum tarihi	05.09.1991	e-posta	gumusbirce@gmail.com

Eğitim Bilgileri

Mezun olduğu kurum		Mezuniyet yılı
Lise	Antalya Lisesi	2009
Lisans	Orta Doğu Teknik Üniversitesi – Fizik	2014
Yüksek Lisans	Akdeniz Üniversitesi - Biyofizik	2018

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)
Stajer	ASELSAN	6 Ay

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı
İngilizce	Yabancı Diller Sınavı (YDS)	70

Proje Deneyimi

Proje Adı	Destekleyen kurum	Süre (Yıl-Yıl)
Geri Yansıma Spektroskopisi Kullanılarak Kıkırdak Kalınlığının Belirlenmesi	TUBİTAK 1001	21 Ay