



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

FARKLI DOKU KOMPONENTLERİ İÇEREN YÜZ NAKİLLERİ SONRASI LENFATİK SİSTEMİN YENİDEN YAPILANMASININ ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Bilgehan SARI

Antalya, 2022



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

FARKLI DOKU KOMPONENTLERİ İÇEREN YÜZ NAKİLLERİ SONRASI LENFATİK SİSTEMİN YENİDEN YAPILANMASININ ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Bilgehan SARI

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ömer ÖZKAN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2022

TEŞEKKÜR

Kazanmayı çok istediğim ve tek tercihim olan Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi bölümünde 5 yılımı tamamlamış bulunmaktayım. Kliniğimizde geçirdiğim yıllar ne kadar doğru bir yerde olduğumun farkındalığıyla geçti. Her anında minnet duyduğum, kendimi çok şanslı gördüğüm eğitim sürecimin sonuna yaklaşmış olmak üzüntü ve heyecanı birlikte yaşamama sebep oluyor.

Uzmanlık eğitimim için kliniğe adım attığım ilk günden beri, akademik ve cerrahi anlamda kendimi geliştirmeme olanak sağlayan, bilgi ve tecrübelerini paylaşarak yanımda olan, sadece cerrahi eğitim olarak değil hayatın her anlamında yol gösteren, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum değerli hocam, anabilim dalı başkanımız ve rektörümüz Sayın Prof. Dr. Özlenen Özkan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tıp literatürüne olan katkılarıyla ülkemizi uluslararası alanda temsil eden, yaptığı çalışmalar ve engin tecrübesi ile branşımıza yön verip, bizlerin de mesleğe bakış açısını değiştiren, sadece tıbbi değil, daha tanışmaya geldiğim ilk günden beri verdiği öğütlerle insan ilişkilerinde de kendisinden çok şey öğrendiğim, ilgisi ve desteğini her an arkamda hissettiğim değerli tez danışmanı hocam Sayın Prof. Dr. Ömer Özkan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarında desteğini ve bilgisini eksik etmeyen, asistanlığım süresince tecrübelerinden faydalandığım Sayın Dr.Öğr.Üyesi Mustafa Gökhan Ertosun'a teşekkürü bir borç bilirim.

Hem cerrahi olarak, hem de akademik anlamda bilgilerini ve tecrübelerini her zaman severek paylaşan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Sayın Dr.Öğr.Üyesi Mehmet Tapan'a içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince çokça zaman geçirdiğimiz, benim için bir aile gibi olan, hem eğitimimde hem günlük hayatımda çok şey öğrendiğim ve paylaştığım, kendileriyle birlikte çalışma şansını elde ettiğim, geçirdiğimiz uzun ve yorucu günler dahil her anından keyif aldığım, desteklerini eksik etmemiş kıdemlilerim ve asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Son olarak hayatım boyunca desteklerini ve sevgilerini eksik etmeyen, her zaman yanımda olduklarını bildiğim, onlara sahip olduğum için kendimi her zaman çok şanslı hissettiğim sevgili aileme teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Lenfatik Sistem.....	2
2.1.1 Lenfatik Sistemi Oluşturan Öğeler	2
2.1.2. Lenfanjiyogenez.....	7
2.1.3. Lenfatik Sistem Anatomisi	14
2.2. Lenfatik Sistem Görüntülenmesi.....	20
2.2.1. İndosiyanin Yeşili ile Lenfografi.....	20
2.3. Lenfatik Sistem Cerrahisi	21
2.3.1. Lenfatiko-venöz Anastomozlar.....	22
2.3.2. Lenf Nodu Transferi	23
2.3.3. İnterpozisyonel Lenf Flebi Transferi	24
2.3.4. Lenfatik Sistem Transferi	25
2.4. Yüz Rekonstrüksiyonu	26
2.4.1. Serbest Flep Seçenekleri.....	27
2.4.2. Yüz Transplantasyonu	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ	66
ÖZET	67
ABSTRACT.....	69
KAYNAKLAR	71

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

LEH: Lenfatik Endotelyal Hücreler

MALT: Mukoza İli İlişkili Lenfoid Doku

VEGFR-3: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü-3

LYVE-1: Lenfatik Vasküler Hyaluronan Reseptörü-1

FGF-2: Fibroblast büyüme faktörü 2

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1

IGF-2: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 2

HGF: hepatosit büyüme faktörü

ET-1: endotelin-1

Ang: Anjiyopoietin

SCM: Sternokleidomastoid

ICG: İndosiyanin Yeşili

LVA: Lenfatiko-Venöz Anastomoz

LIFT: Lenfatik İnterpozisyon Flep Transferi

VLNT: Vaskülerize Lenf Nodu Transferi

LYST: Lenfatik Sistem Transferi

DB: Dermal Backflow

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1	Lenfatik sistemin oluşumu
Şekil 2.2	Lenfatik kapiller yapısı
Şekil 2.3	Lenfangion
Şekil 2.4	Lenfatik damarların şematik yerleşimi
Şekil 2.5	Lenfatik trunkuslar
Şekil 2.6	Lenf nodu
Şekil 2.7	Lenfatik damar gelişimi
Şekil 2.8	Lenfatik sistem
Şekil 2.9	Baş ve boyun lenf drenajı
Şekil 2.10	Boyun lenf nodu seviyeleri
Şekil 2.11	ICG Lenfografi Bulguları
Şekil 2.12	Lenfatik doku transferi
Şekil 2.13	LVA çeşitleri
Şekil 2.14	VLNT transferi
Şekil 2.15	Alıcı bölgesinde lenf damarlarını gösteren ICG lenfografisi
Şekil 2.16	Donör bölgedeki flepin lenf damarlarını gösteren ICG lenfografisi
Şekil 2.17	Flepin lenf akımının devamlılığı sağlayacak şekilde transferi
Şekil 2.18	Supraklaviküler flep tasarımı
Şekil 4.1	Hasta 1, 60. Dakika ICG lenfografi görüntüleri
Şekil 4.2	Hasta 1, 180. Dakika ICG lenfografi görüntüleri
Şekil 4.3	Hasta 1, ICG lenfografi çizimi
Şekil 4.4	Hasta 2, 60. Dakika ICG lenfografi görüntüleri
Şekil 4.5	Hasta 2, 180. Dakika ICG lenfografi görüntüleri
Şekil 4.6	Hasta 2, ICG lenfografi çizimi
Şekil 4.7	Hasta 3, 60. Dakika ICG lenfografi görüntüleri
Şekil 4.8	Hasta 3, 180. Dakika ICG lenfografi görüntüleri
Şekil 4.9	Hasta 3, ICG lenfografi çizimi
Şekil 4.10	Hasta 4, 60. Dakika ICG lenfografi görüntüleri
Şekil 4.11	Hasta 4, 180. Dakika ICG lenfografi görüntüleri
Şekil 4.12	Hasta 4, ICG lenfografi çizimi

- Şekil 4.13** Hasta 5, 60. Dakika ICG lenfografi görüntüleri
- Şekil 4.14** Hasta 5, 180. Dakika ICG lenfografi görüntüleri
- Şekil 4.15** Hasta 5, ICG lenfografi çizimi
- Şekil 4.16** Hasta 6, 60. Dakika ICG lenfografi görüntüleri
- Şekil 4.17** Hasta 6, 180. Dakika ICG lenfografi görüntüleri
- Şekil 4.18** Hasta 6, ICG lenfografi çizimi
- Şekil 4.19** Hasta 7, 60. Dakika ICG lenfografi görüntüleri
- Şekil 4.20** Hasta 7, 180. Dakika ICG lenfografi görüntüleri
- Şekil 4.21** Hasta 7, ICG lenfografi çizimi



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fonksiyonel bir lenfatik sistem vücut sıvısı homeostazını ve bağışıklık hücresi fonksiyonlarını sürdürmek için çok önemlidir (1). Bölgesel lenfatiklerin travmaları, kronik lenfödem, tekrarlayan enfeksiyon, fonksiyon kaybı ve yaşam kalitesinin düşmesine neden olmaktadır. Serbest flep ile yapılan rekonstrüksiyonlarda, ekstremité replantasyonları, ekstremité transplantasyonları veya yüz nakillerinde lenfatik sistemin direkt onarımının yapılmamasına rağmen dokularda abartılı ödem görülmemektedir (2). Bu gözlem lenfatik sistemin yeniden yapılanmasının yara iyileşmesi sırasında oluştuğu yönünde çıkarımlara yönlendirse de mekanizması ve hangi lenfatik yolları kullandığı tam anlaşılamamıştır. Lenfatik yapılarıdaki değişiklikler ve buna bağlı lenfodinamikler, donör ve alıcı doku etkileşiminin lenfatik sistemini anlamak açısından önemlidir.

Lenfatik görüntülemeindeki indosiyanin yeşili (ICG) lenfografi yöntemleri ile ilgili gelişmeler lenfatik taşınmanın daha iyi değerlendirilebilmesine izin verdi (3). Fakat günümüzde alıcı ve donör lenfatiklerin iletişimi ve fonksiyonel ve rejeneratif kapasiteleri hala tam olarak açıklanamamıştır. Bu çalışmanın amacı yüz rekonstrüksiyonunda lenfatik anastomoz yapılmaksızın, yüz nakilleri ve serbest flep ile rekonstrüksiyon sonrası oluşan lenfatik yeniden yapılanma ve rejenerasyonu incelemektir. Böylelikle spesifik bir hasta popülasyonu olup kısıtlı bilgiye sahip olduğumuz farklı doku komponentleri içeren yüz nakillerinde ve yüzün serbest flep ile rekonstrüksiyonlarında lenfatik sistem iyileşmesinin gün yüzüne çıkması amaçlanmıştır. Ayrıca postoperatif immünsüpresif ilaç kullanımına bağlı olarak cilt kanserlerinin de görülme ihtimalinin artmış olduğu bu hasta grubunda lenfatik sistemin yapılanmasının araştırılmasının olası metastazlar hakkında fikir sahibi olmamız açısından önemli bir yeri vardır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Lenfatik Sistem

Lenfatik sistem, sıvı ve bazı proteinleri interstisyel alandan kan dolaşımına taşır. Bu sistemde tek yönlü taşınan ve berrak görünen sıvı, yunanca ‘nymph’ sözcüğünden türetilen ‘lymph’ ile adlandırılmıştır (4). Lenfatik sistem ile ilgili keşifler Hipokrat’a kadar uzanmaktadır (5) ve Peri Adenon adlı kitabında lenf nodlarına dair bilgiler sunan Hipokrat’ı, Aristoteles takip etmektedir. *Historia Animalium* kitabında sinirler ve damarlar arasında bazı özel lifler gözlemlemiş ve sinirlerden damarlara geriye doğru akan renksiz bu sıvıyı sanies adlandırmıştır (6). Galen, Efesli Rufus, Paulus Aegineta ve İbn-i Sina gibi yüzlerce bilim insanı lenfatik sistemin keşfinde ve öneminin anlaşılmasında katkılar sunmuştur. Lenfatik sistemin anlaşılması kan dolaşımına göre daha yavaş ilerlese de günümüzde lenfatik sistemin birçok yönü aydınlatılmıştır (7). Bu kompleks sistem ayrıca A, D, E, K vitaminleri ve lipid absorpsiyonu ile immünitede önemli rol oynamaktadır (8).

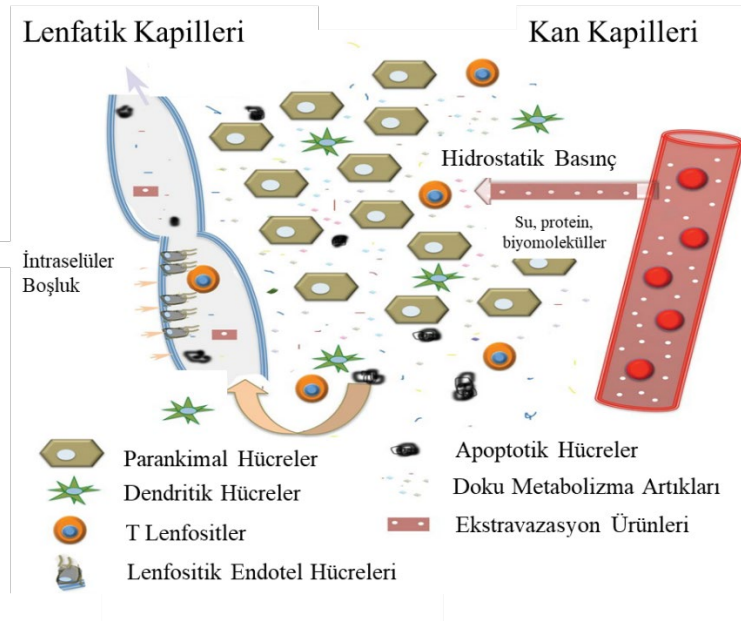
2.1.1 Lenfatik Sistemi Oluşturan Öğeler

Lenfatik sistem; lenf damarları, lenfatik doku ve organlar ile lenfatik sıvıdan oluşur. Bu sistem genel olarak venöz sisteme komşu olup bazı lenfatik doku ve organlar ise immün sistem ile ilişkili bölgelerde konumlanmıştır. Lenfatik organlar immün sistemdeki rollerine göre primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Olgunlaşmamış lenfositlerin üretildiği timüs ve kemik iliği primer lenfatik organ olarak adlandırılırken, dalak ve lenf nodları ise sekonder lenfatik organ olarak adlandırılırlar.

Lenfatik Sıvı

Lenfatik sıvı (lenfa), interstisyel alandaki sıvıdan kaynaklanan biyolojik bir sıvıdır. İçerik olarak; lipid, protein ve hücrelerden oluşur. Mikro-sirkülasyondan interstisyel alana sıvı ve protein ekstrasvazasyonu, starling kuvvetleri nedeniyle olur (9). Sıvılar, proteinler ve küçük moleküller mikro-damarların duvarlarından interstisyuma süzülür (Şekil 2.1). Değişim, hücreler arası yarıklar üzerinde uzanan

endotel hücrelerinin lümen yüzeyinde bulunan 50 ila 500 nm arasında bir kalınlığa sahip ve bir elek görevi gören bir glikoproteinler ve glikozaminoglikan matrisi olan glikokaliks yoluyla gerçekleşir (10). Bu değişim nedeniyle yaklaşık 10 yıl öncesine kadar lenfatik sıvının protein bileşiminin plazmanıninkiyle tamamen örtüşeceği düşünülüyordu (11). Peptidome analizleri ile lenfatik sıvının plazmadan farklı proteinler içerdiği ve bu içeriğin lenfatik sıvının oluşum yerine göre değişim gösterdiği ortaya çıkmıştır (12).



Şekil 2.1 Lenfatik sıvının oluşumu (12)

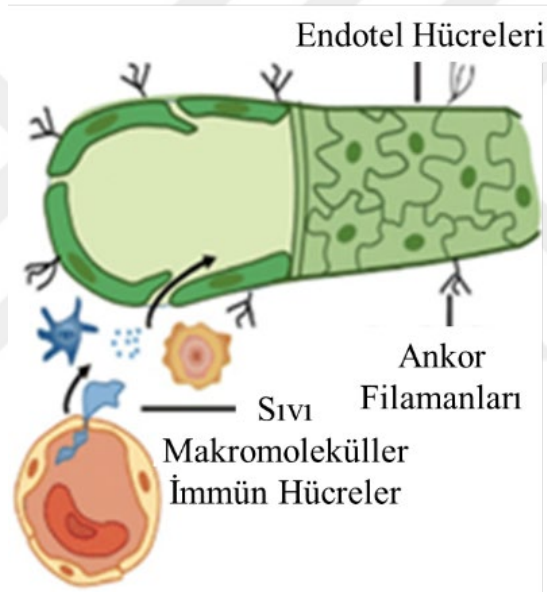
Lenfatik Vasküler Yapılar

Lenfatik vasküler yapılar; lenfatik kapiller, lenfatik toplayıcı damarlar, lenfatik trunkuslar ve lenfatik ductuslardan oluşur.

1. Lenfatik Kapiller

En küçük vasküler lenfatik yapı olan lenfatik kapiller, kör uç olarak kan kapillerine komşu doku aralığından başlar. Tek sıra endotelial hücrelerden oluşan bu kapillerlerin duvarları hücre kenarlarının üst üste gelerek bir mini-valve şeklinde düzenlenmesi sayesinde tek yönlü akışa izin vermektedir (13). Bu oluşum gerçek

bir kapak yapısı değildir. Lenfatik kapiller çevre dokuya kollajen ve elastik fiberlerden oluşan ankor filamanları sayesinde tutunur (Şekil 2.2). Lenfatik kılcal damarlar, lenfayı toplayarak prekollektör (toplayıcı öncesi) lenfatik damarlara ulaştırır (Şekil 2.4). Prekollektör lenfatikler, lenfin geri akışını engelleyen intraluminal (sekonder) valvler içermeleri ve LEH'lerin içi şeklinde dizilimi sayesinde (fermuar formasyonu) ile kılcal lenfatiklerden farklıdır. Bu damar yapısı ayrıca intrinsik kontraktileti sağlayan düz kas hücreleri içerir ve sürekli bir bazal membrana sahiptir (14, 15). İnce bağırsak villuslarında lakteal adında özelleşmiş lenfatik kapillerler bulunur. Laktealler lipidden zengin içeriğin taşınmasında rol alır.

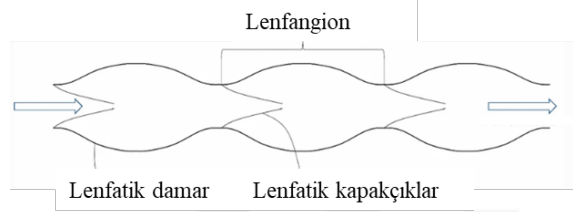


Şekil 2.2 Lenfatik kapiller yapısı (13)

2. Lenfatik Toplayıcı Damarlar

Lenfatik kapillerin birleşmesi ile meydana gelen, vasküler yapılar ile nöronal yapılara eşlik ederek lenfatik sıvının transportunda görev alan yapılardır. Yapısal olarak venlere benzer şekilde tunika intima, media ve eksterna olmak üzere 3 tabakadan oluşur. Tek yönlü akımın olduğu bu sistemde venlere göre daha fazla kapakçık sayesinde geri kaçış engellenir. Bu tek yönlü akımın diğer destekçileri ise iskelet kası kasılması, komşu arter pulsasyonları ve tunika mediadaki kas

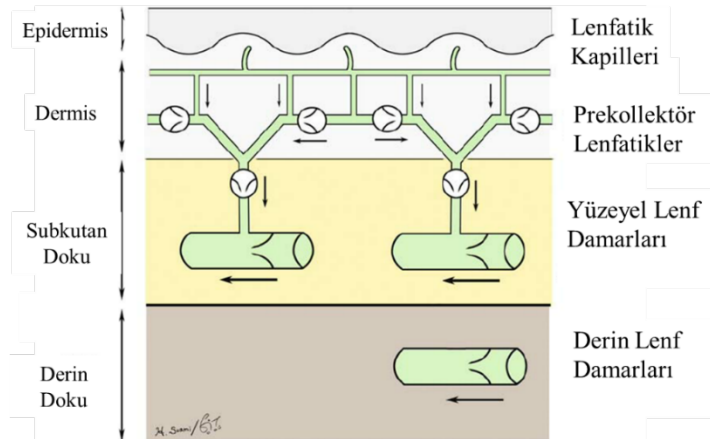
tabakasının kasılmasıdır (16). Lenfanın taşınmasında kabul gören ilk düşünce ekstrinsik faktörler iken zamanla bu düşüncenin yerini intrinsik faktörler almıştır. “Lenfangion” olarak adlandırılan iki ardışık valf arasında kalan alanı tanımlayan lenfatik odaların keşfi ile lenfa transferinde intrinsik faktörlerin önemi anlaşılmıştır (Şekil 2.3) (17). Lenfangionların duvarlarındaki dairesel yerleşimli düz kasların kontraksiyonu sayesinde adeta ilkel bir kalp gibi lenfanın transferi sağlanır (18).



Şekil 2.3 Lenfangion (17)

Toplayıcı bu damalar, yüzeysel ve derin damarlar olmak üzere ikiye ayrılır (7) (Şekil 2.4).

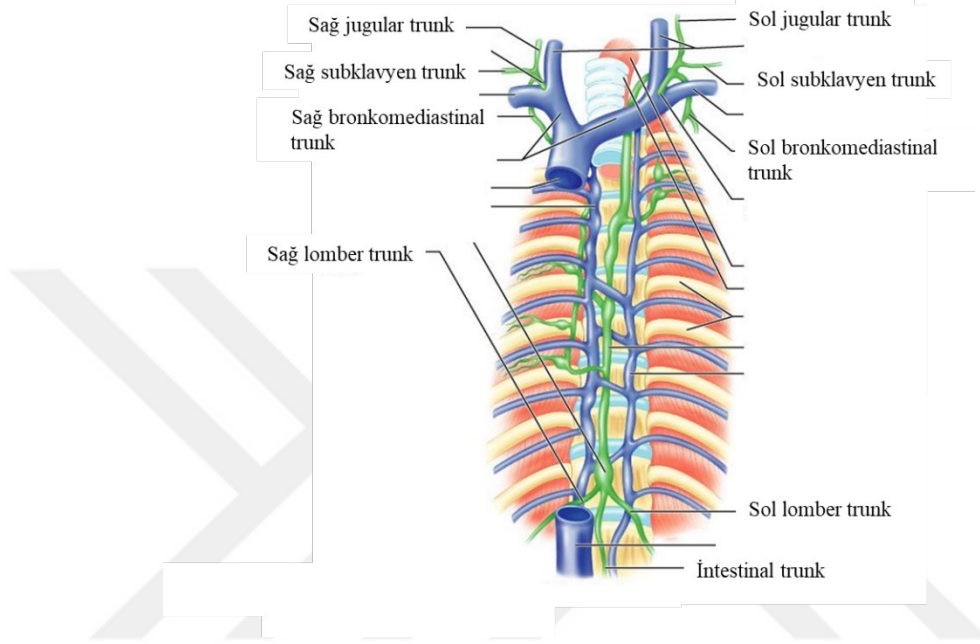
- Yüzeysel lenf damarları, deri ve deri altı doku içerisinde yerleşirler ve birleşerek derin lenf damarlarına dökülürler. Kranial bölgenin yüzeysel lenf damarları ise servikal lenf nodlarına boşalırlar.
- Derin lenf damarları, fasya profunda ile fasya superfisialis arasında seyreder.



Şekil 2.4 Lenfatik damarların şematik yerleşimi (19)

3. Lenfatik Trunkuslar

Lenfatik toplayıcı damarlar birleşerek geniş gövdeli trunkusları oluşturur. İntestinal trunk tek olup, lomber, bronkomediastinal, subklavyen ve jugular trunklar ise çift olmak üzere toplam 9 tane trunkus vardır (Şekil 2.5).



Şekil 2.5 Lenfatik trunkuslar (20)

4. Lenfatik Duktuslar

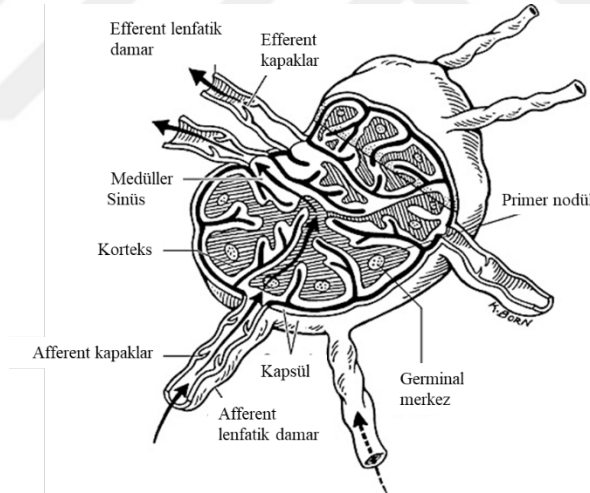
Trunkuslar birleşerek venlere açılan duktusları oluşturur. İnsan vücudunda duktus torasikus ve duktus lenfatikus dekster (duktus torasikus dekster) olmak üzere iki tane duktus vardır. Duktus lenfatikus dekster, baş, boyun ve toraks duvarının sağ tarafı, sağ üst ekstremité, sağ akciğer, kalbin sağ tarafı ve karaciğerin diyafragmatik yüzünün lenfatik drenajını yaparak sağ angulus venosus'a açılmaktadır. Diğer vücut bölgelerinin drenajı ise duktus torasikus tarafından sağlanmaktadır. Duktus torasikus ise angulus venosus sinistra'ya açılır.

Lenfatik Doku ve Organlar

Lenf Nodu

Lenf nodları lenfatik damarların seyri boyunca bulunan fasulye şeklinde, 1-25 mm boyutlarında olabilen, kapsüllü yapılardır. Lenf nodları içerisinde B ve T lenfositler ile beraber diğer immün hücreleri barındırır. Bu hücre kompozisyonu sayesinde lenfatik sıvının filtrasyonu ve vücutta antikor oluşumunda önemli rol oynarlar (1). Servikal, aksiller, inguinal ve mezenter bölgesi gibi konumlarda gruplar halinde bulunun lenf nodlarına, afferent lenf damarları lenfatik taşır. Filtrasyona uğrayan lenfatikleri ise lenf nodunun hilumundan çıkan efferent lenf damarları taşır (Şekil 2.6).

Dalak, kemik iliği, timüs, tonsilla ve mukoza ili ilişkili lenfoid doku (MALT) diğer lenfatik doku ve organlara örnektir.



Şekil 2.6 Lenf nodu (21)

2.1.2. Lenfanjiyogenez

Anjiyogenez, son dönemde ilgi duyulan ve daha çok araştırılan bir konu olmasına rağmen yeni lenfatik damarların oluşumu olan lenfanjiyogenezi düzenleyen moleküler mekanizmalar daha az araştırılmıştır. Günümüzde lenfanjiyogenez ile ilgili ortaya atılan iki teori mevcuttur. Bunlar sentrifugal ve

sentripedal oluşumdur. Sentrifugal teoride lenfatik keseler venöz endotelden bağımsız olarak gelişmiş olup çevre doku ve organların endotel hücrelerine lokal lenfatik kapiller ağlar yardımı ile ilerler. Bir başka deyişle lenfatik endotelin lenfanjiyoblastlardan, kan damarı endotelinin ise anjiyoblastlardan de-novo olarak oluşması söz konusudur (22). Sentripedal teoride ise mevcut venüler ağdan lenfatik damar oluşumu başlar ve primitif lenfatik keseler venlerden gelişir ve kan kapillerleri ise venlerden bağımsız olarak anjiogenez yolu ile meydana gelir. Bu teori Sabin tarafından ortaya atılmıştır ve birçok otorite tarafından daha geçerli olduğu öngörülmektedir (22, 23).

Lenfanjiyogenezi kontrol eden moleküler mekanizmalar hakkındaki bilgimiz, esasen lenfatik endotelyuma özgü düzenleyici moleküllerin ve belirteçlerin tanımlanmasındaki ilerleme sayesinde son birkaç yılda önemli ölçüde artmıştır. Tanımlanan bu faktörler daha çok lenfatik endotelial hücrenin (LEH) farklılaşmasını ve büyümesini belirleyen mekanizmaları içerir (24).

Lenfatik endotelial hücreler, kan vasküler endotelial hücrelerinden orijin alarak diferansiye olurlar (25). Bu süreç sayesinde lenfatik damar indüksiyon veya inhibisyonunda etkili moleküller keşfedilmiştir (25). Bunlardan bazıları, Prox1, podoplanin, vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü-3 (VEGFR-3) ve lenfatik vasküler hyaluronan reseptörü-1 (LYVE-1)'dir.

Lenfatik Damar Oluşumu

Lenfatik Endotelin Embriyonik Dönemde Oluşumu

Lenfatik damarlar, kardiyovasküler sistem işlevsel hale geldikten sonra ortaya çıkar. Lenfatik damar gelişimi, insanlarda yaklaşık 6-7. embriyonik haftalarda başlar.

Memelilerde lenfatik damarların gelişimi (Şekil 2.7):

(A) Anjiyoblastların endotel hücrelerine farklılaşmasından sonra, bu endotel hücreleri arteriyel veya venöz sisteme dönüşür.

(B) Embriyonik damarlar yüksek seviyede VEGFR-3 içerirken, büyük santral damarlardaki endotel hücrelerinde ise LYVE-1 sentezi up-regüle olur.

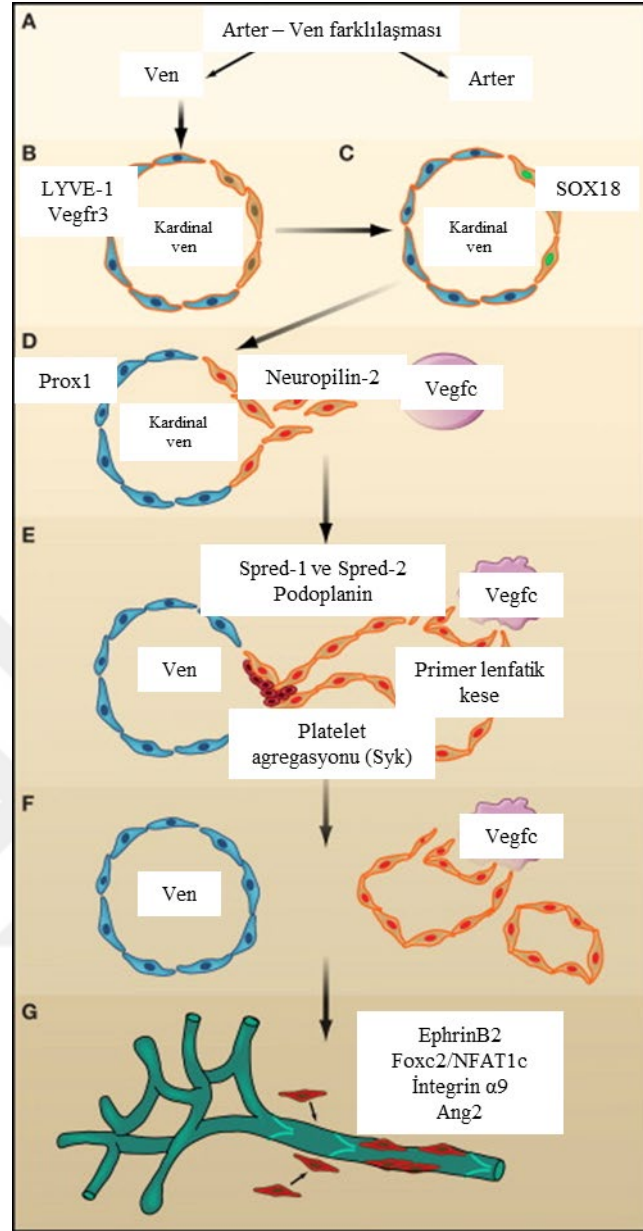
(C) Bir transkripsiyon faktörü olan SOX18 ile LYVE-1 pozitif LEH öncülleri indüklenir.

(D) SOX18, Prox1 sentezini indükler. Dönüşümün bu kısmında VEGFR-3 ekspresyonu vasküler damarlarda down-regüle olur, ancak nöropilin-2 eksprese etmeye başlayan LEH öncüllerinde yüksek kalır ve onları lateral mezenşimden kaynaklanan VEGF-C sinyallerine daha duyarlı hale getirir. Bu sinyaller, santral damarların lateralinde lenf keseleri oluşturan LEH'lerin oluşumu için gereklidir.

(E) LEH'ler CLEC-2 reseptörü ile plateletlerdeki SYK tirozin kinazı aktive eden podoplanini eksprese etmeye başlar. Bu, lenfatik-venöz bağlantıları bloke eden ve kan ile lenfatik vasküler sistemleri ayırmaya yardımcı olan trombosit agregasyonuna yol açar.

(F) VEGF-C/VEGFR-3 ve muhtemelen Ccbe1 sinyalleri tarafından lenfatik damarların sentrifugal büyümesi sağlanır.

(G) Lenfatik vasküler gelişimin son basamakları ise, lenfatik kılcal damarlara farklılaşmayı ve lenfatik damarların oluşumunu içerir. İntralümenal valfler oluşturur, düz kas hücreleri tunikalarda belirir, inter-endotelyal bağlantılar ve bazal membran oluşur.



Şekil 2.7 Lenfatik damar gelişimi (24)

En spesifik ve yaygın olarak kullanılan lenfatik endotel belirteçlerinden biri olan LYVE-1, büyük merkezi damarlardaki endotel hücrelerinin bir kısmında eksprese edilir (26). Yetişkin bireylerde lenfatik damarlardaki ekspresyonu azalırken lenfatik kılcallarda ise yüksek oranda pozitif kalır (27).

PROX1, vasküler sistemdeki lenfatik damarlar için spesifiktir (28). Prox1 olmayan embriyolarda lenf keseleri ve lenf damarları oluşmaz. Prox1 eksikliğinde ise endotel hücrelerinin göçü kısa sürede durdurur. Bu hücreler lenfatik endotelial

belirteçleri eksprese etmede başarısız olurken kan vasküler endotelial fenotiplerini korurlar (28). Prox1'in LEH'e özgü gen ekspresyonunu up-regüle eder ve LEH'in oluşumunda anahtar rol alır (26, 29).

PROX1'in ifadesinden önce eksprese olduğu gösterilen SOX18'in süreçteki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır (30).

Lenfatik Damarların Göç ve Proliferasyon ile Genişlemesi

Keşfedilen ilk lenfatik endotelial belirteçlerden biri olan reseptör tirozin kinaz VEGFR-3, VEGF büyüme faktörleri ailesinin üyesi olan VEGF-C ve VEGF-D tarafından aktive edilir (31). VEGFR-3, VEGF-C ve VEGF-D'nin bağlanması üzerine VEGFR-2 ile heterodimer oluşturarak hücre içi sinyal kaskadlarının aktivasyonuna yol açar (32). VEGFR-3, gelişimin erken evrelerinde tüm endotelilerde bulunur ancak gelişimle beraber yalnızca LEH ve gözenekli vasküler damarlarla içeren endokrin organlarda eksprese olur (33).

VEGF-C ve VEGF-D'nin her ikisi de endotelial hücrelerin proliferasyonunu, göçünü ve hayatta kalmasını indükler (33).

Aksonal kılavuz reseptörü olan nöropilin-2 (NP-2), vasküler ve lenfatik damarlarda eksprese edilir ve NP-2 mutant farelerde lenfatik kılcal damarlarda hipoplazi olur (34). Hem VEGF-C hem de VEGF-D, NP-2'ye bağlanır ve VEGFR-3 afinitesini artırır (35). NP-2 bloklanması ilk lenfatik kılcal filizin uzamasını durdurur ancak lenfatik damarların daha fazla büyümesini etkilemez (36).

Fibroblast büyüme faktörü 2 (FGF-2), insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), IGF-2, hepatosit büyüme faktörü (HGF) ve endotelin-1 (ET-1)'in lenfanjiyogenezi indüklediği bildirilmiştir ancak bu faktörlerin lenfatik vasküler sistemin gelişimine doğrudan katkıda bulunup bulunmadıkları bilinmemektedir (31).

Lenfatik Damarlar ile Ekstraselüler Matriks İlişkisi

Lenfatik endotelial hücrenin ekstraselüler matrikse tutunması vasküler endotelial hücrelerden önemli ölçüde farklıdır ve henüz aydınlatılamamıştır. Elastik mikrofibriller ile ilişkili protein olan Emilin1, lenfatik damarların tutunumunu sağlayan yapıların bir bileşenidir. Emilin1 eksikliği olan farelerde, işlevsiz bağlantılara sahip hiperplastik ve düzensiz lenf damarları vardır ile bozulmuş lenfatik drenaj gösterilmiştir (37).

İntegrin $\alpha 9$ 'un deneysel olarak farelerde hedeflenmesi ile şilotoraks, düzensiz fibronektin oluşumu, retrograd lenfatik akış ile karakterize displastik lenfatik kapakçıkları oluşmuştur. Benzer morfolojik ve fonksiyonel sonuçlar, fibronektinden yoksun farelerde de gözlenmiştir (38).

Lenfatik Damarların Kan Damarlarından Ayrılması

Gelişim sırasında, lenfatiklerin subklavyen damarlara açıldığı yerler dışında lenfatikler ve damarlar arasındaki bağlantılar kaybolur. SYK ve adaptör proteini olan SLP-76'nın homozigot mutasyona olduğu farelerde arteriyo-venöz şantlar ve anormal lenfatik-venöz bağlantılar gelişir (39).

Bir transmembran proteini olan podoplaninin oluşumunun engellendiği farelerde genişlemiş ve işlevsiz lenf damarları oluşmaktadır. Bu protein lenfatiklerde platelet agregasyonunu aktive ederek kan damarlarından ayrılma rolü olduğu yönünde bilimsel veriler mevcuttur (40, 41).

Lenfatik ve kan damarlarının ayrılmasında Fiaf ve Angptl14 etkisini araştıran çalışmalarda anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Bu faktörlerin bloklandığı farelerde doğum sonrası kan ile lenfatik sıvının karıştığı gösterilmiştir ve yine lenfanjiyogenezde önemli bir faktör olan Prox1 ekspresyonunda azalma gösterilmiştir (42).

Pirimitiv Lenfatik Damarların Matürasyonu ve Remodelingi

Lenfatik sistemin oluşabilmesi için vasküler ağa benzer şekilde matürasyonu ve remodelingin gerçekleşmesi gerekmektedir. Bu durum primer lenfatik pleksustan lenfatik kılcal damarların filizlenmesini, derin ve yüzeysel lenfatik damarların oluşumunu ile düz kas hücre oluşumunu içerir (31, 43).

Efrinler ile reseptörü olan Eph ve bir Forkhead transkripsiyon faktörü FoxC2'nin lenfatik sistem matürasyonunda etkili olduğu gösterilmiştir (44, 45). Anjiyopoyetin (Ang) büyüme faktörleri olan Ang1, Ang2 ve Ang3/Ang4'ün yetişkin dokularında ekspresyonu lenfanjiyogenik filizlenmeye neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Ang1'in en güçlü lenfanjiyogenik faktör olduğuna dair yayınlar mevcuttur (46, 47).

Lenfatik Endotelin Embriyonik Dönem Dışı Oluşumu

Lenfanjiyogenez sadece embriyonik dönemde olmamaktadır. Yaşam boyu insanda inflamasyon dahil olmak üzere birçok patolojik veya fizyolojik durumda lenfanjiyogenez devam etmektedir. Yetişkinlerde lenfanjiyogenez, korpus luteumun gelişimi ve yara iyileşmesi sırasında fizyolojik olarak meydana gelir (29). Lenfanjiyogenez, ayrıca tümör metastazı, inflamasyon ve transplant reddi dahil olmak üzere bir dizi patolojik durumla ilişkilidir (48). Yetişkin lenfanjiyogenez, esas olarak var olan damarlardan filizlenerek meydana gelir (49).

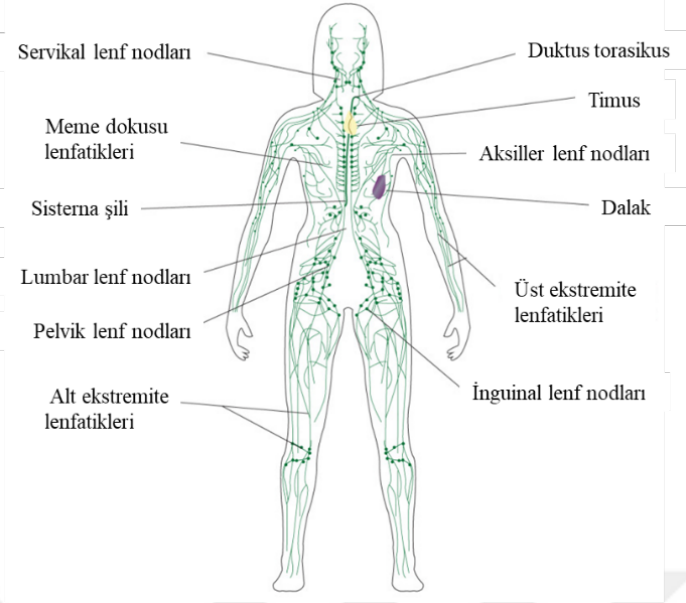
Yukarıda bahsedildiği gibi birçok büyüme faktörü lenfanjiyogenezde etkilidir. Bu moleküllerden bazılarının sadece embriyonik dönemde değil erişkin çağda da yeni lenf damarlarının, yeni drenaj yollarının oluşmasında etkili olduğu bulunmuştur. Bu moleküllerin başında VEGF'ler gelmektedir. Reseptörleri ile sadece lenfanjiyogenezde değil aynı zamanda anjiyogenezde de etkilidir (28, 50). VEGF-C ve VEGF-D, VEGFR-3'ü bağlanır ve lenfanjiyogenezi indükler (50). Ek olarak fibroblast büyüme faktörü-2, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), IGF-2, hepatosit büyüme faktörü ve endotelin-1 gibi bazı büyüme faktörleri çeşitli durumlarda lenfanjiyogenezi indüklediklerine dair veriler mevcuttur. Bu etkilerin temelinde ise, inflamatuvar hücreler ve fibroblastlar dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinde VEGF-C ve VEGF-D sentezinin indüksiyonu ile ilişkilidir (29, 51). Bu

moleküllerin lenfanjiyogenezdeki etkisini en iyi gösterildiği yerlerden biri de tümör ile ilişkili lenfanjiyogenezin yüksek olduğu tümör türlerinde artmış VEGF-C ve VEGF-D'nin olmasıdır. İnflamasyon durumları da lenfanjiyogenez anlamamıza yardımcı olmaktadır. İnflame bölgedeki makrofajların VEGF-C ürettiği ve doku nakli sonrasında lenfatik rejenerasyona katkıda bulunduğu gösterilmiştir (52). Ayrıca, yeni oluşan lenfatik damarların biyobelirteçleri incelendiğinde hem makrofaj belirteci F4/80 hem de lenfatik belirteç olan LYVE-1'i eksprese ettiği gösterilmiştir. Bu durum makrofajlardan kaynanlanan lenf damarlarının olduğuna dair şüphe uyandırmıştır (53). İnflamasyon sitokinlerinden olan IL-1 α , IL-1 β ve TNF- α 'nın akciğerdeki fibroblastlarda VEGF sentezini ve VEGF-C mRNA'larını indüklediği gösterilmiştir (54). Kısacası inflame dokudaki makrofajlarda yüksek düzeyde lenfanjiyogenik faktörler üretilir ve bu faktörlerin bloke edilmesi lenfanjiyogenezisi ve lenf nodlarındaki reaktif inflamasyonunu baskılar (55). Lenfödem tedavisinde lenf nodu transferi sonrası lenfanjiyogenezde artış görülmüş olup mevcut büyüme faktörlerinin özellikle VEGF-C'nin lenf nodu kaynaklı olduğu gösterilmiştir (56).

Forkhead transkripsiyon faktörü Foxc2, lenfatik damarlardaki kapakçık oluşumunu düzenleyen faktörlerdendir. Bu transkripsiyon faktörü embriyogenik dönemde etkili olmasının yanı sıra erişkin dönem lenfanjiyogenezinde de etkilidir. Foxc2 dışında Prox1 connexin37 ve kalsinörinin erişkin dönem kapakçık oluşumunda etkili olduğu gösterilmiştir (57).

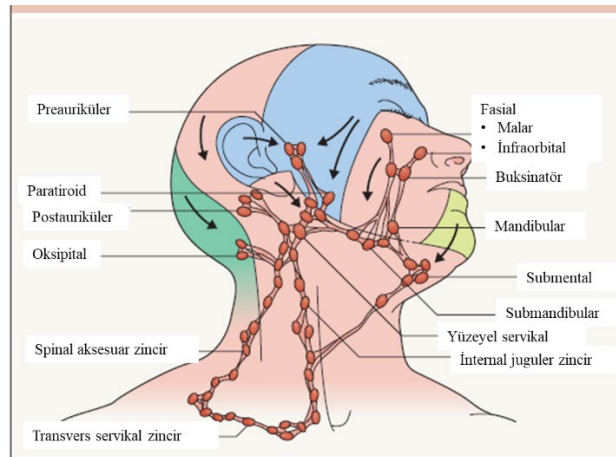
2.1.3. Lenfatik Sistem Anatomisi

Lenfatik sistem santral sinir sistemi, meninksler, orbita, kornea, iç kulak, epidermis, kıl folikülleri, tırnak, kıkırdak, kemik iliği ve kemik dışındaki tüm organlarda bulunur ve anatomik dağılımı genel olarak büyük venlere komşu olacak şekildedir (Şekil 2.8).



Şekil 2.8 Lenfatik sistem (58)

Baş ve boyun bölgesinin lenf nodları şekil 2.9’da gösterilmiştir. Parotis lenf nodları, alın ve göz kapaklarından (yüzün üst laterali) lenf drene eder. Submandibular lenf nodları ise yüzün alt mediali ile submental lenf nodlarını drene ederken, submental lenf nodları ise alt dudak ve çenenin drenajında görev alır. Lateral servikal nodları ise bu nodların genel drenaj bölgesidir. Pre ve infra-auriküler nodları ise kulağı, yanağın infero-lateral kısmını, fronto-lateral skalp, alın ve burnun bazisinin drenajını gerçekleştirir.



Şekil 2.9 Baş ve boyun lenf drenajı (59)

Boyun bölgesi lenf nodları seviyelerine göre sınıflandırılır. Bu seviyeler Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X'tir (60) (Şekil 2.10).

- Seviye Ia: Submental Grup

Anatomi

Seviye I lenf nodları, üstte ve lateralde mandibula ile altta hyoid kemik tarafından sınırlanır. Seviye Ia, üstte simfizis menti ve altta hyoid kemik ile sınırlanan submental lenf nodu grubunu içerir. Önde platisma kası, arkada mylohyoid kası, lateralde digastrik kasın ön karnı ve medialde anatomik orta hat ile sınırları oluşturulmuştur. Bu sınırlar, submental üçgen olarak da adlandırılan üçgen bir bölge oluşturur.

Drenaj

Mental bölgenin, orta-alt dudağın, dilin ön kısmının ve ağız tabanı derisinin drenajını seviye Ia ile sağlar.

- Seviye Ib: Submandibular Grup

Anatomi

Seviye Ib, üstte mylohyoid kas ve altta hyoid kemik ile sınırlanan submandibular lenf nodlarını içerir. Önde simfizis menti, arkada submandibular bezin arka kenarı, lateralde mandibula iç yüzeyi ve medialde digastrik kas ile sınırları oluşturulmuştur. Bu sınırlar, submandibular üçgen olarak da adlandırılan üçgen bir bölge oluşturur.

Drenaj

Seviye Ia'dan, alt nazal kaviteden, hem sert hem de yumuşak damaktan ve hem maksiller hem de mandibular alveolar çıkıntılardan efferent lenfatikleri drene ederler. Ayrıca yanağın derisi ve mukozasından, hem üst hem de alt dudaktan, ağız tabanı ve dilin ön kısmını drene eder.

- Seviye II: Üst Jugular Grup

Anatomi

Seviye II jugular zincirinin başlangıcını temsil eder. Üstte diğastrik kasın arka karnının mastoid çıkıntıya bağlandığı nokta ve altta hyoid kemiğin kaudal sınırıyla sınırlanır. Önde submandibular bezin arka kenarı, arkada sternokleidomastoid kasın (SCM) arka kenarı, lateralde SCM'nin medial yüzeyi ve medialde internal karotid arter ve skalenus kası ile sınırlıdır.

Drenaj

Bu grup yüzün efferent lenfatiklerini, parotis bezini, seviye Ia'yı, seviye Ib'yi ve retrofaringeal lenf nodlarını drene eder. Nazal kavite, tüm faringeal aks, larinks, dış kulak yolu, orta kulak, sublingual ve submandibular bezlerin drenajını gerçekleştirir.

- Seviye III: Orta Juguler Grup

Anatomi

Seviye III, üstte hyoid kemiğin kaudal sınırıyla ve altta krikoid kıkırdağın kaudal kenarıyla sınırlandırılır. Ayrıca anteriordan SCM'nin ön kenarı veya tirohyoid kasın arka üçte biri ile ve arkada SCM'nin arka sınırı ile sınırlanır. Son olarak, lateralde SCM'nin medial yüzeyi ve medialde ise skalenus kası ile sınırlanmıştır.

Drenaj

Bu grup seviye II ve seviye V ile kısmen retrofaringeal, pretrakeal ve rekürren laringeal nodlarını drene eder. Dil kökü, tonsiller, larinks, hipofarinks ve tiroid bezinin drenajını direkt yapar.

- Seviye IVa: Alt Juguler Grup

Anatomi

Üstte krikoid kıkırdağın kaudal sınırı, altta sternoklaviküler eklemden iki santimetre daha yukarısındaki sanal bir seviye ile sınırlandırılır.

Drenaj

Bu grup, seviye III ve V'den ve kısmen retrofaringeal, pretrakeal ve recurrent laringeal lenf nodlarının drenajını sağlar. Larinks, hipofarinks ve tiroid bezinden direkt drenaj sağlar.

- Seviye IVb: Medial Supraklaviküler Grup

Anatomi

Bu lenf nodu grubu, manibrium sterninin üst kenarına kadar seviye IVa'nın bir devamıdır. Önden SCM'nin derin yüzeyi ile sınırlıdır. Arkada, skalen kasın ön kenarı (daha üstte) ve sağda akciğer apeksi, brakiyo-sefalik ven ve arter, ayrıca solda common karotid ve subklavyen arterler (daha altta) ile sınırlıdır.

Drenaj

Bu grup efferent lenfatikleri IVa ve Vc düzeylerinden ve kısmen pretrakeal ve recurrent laringeal lenf nodlarının drenajını sağlar. Larinks, trakea, hipofarinks, özefagus ve tiroid bezinden de direkt drenaj sağlar.

- Seviye Va ve Vb: Posterior Üçgen Grubu

Anatomi

Bu lenf nodu grupları posterior üçgende bulunur. SCM'nin posteriorunda ve spinal aksesuar sinirin alt kısmına ve transvers servikal damarlara bitişiktirler. Üstte hyoid kemiğin üst kenarıyla ve altta transvers damarları geçen sanal bir düzlemlle sınırlanır.

Drenaj

Bu lenf nodu grupları, oksipital, retro-auriküler ve paryetal skalpın lenf nodlarının efferent lenfatikleri boşaltır. Lateral ve posterior boyun ve omuz derisinden, nazofarenks, orofarenks ve tiroid bezinden direkt drenaj sağlar.

- Seviye Vc: Lateral Supraklaviküler Grup

Anatomi

Bu lenf nodu grubu, Va ve Vb seviyelerinin bir devamıdır; lateral supraklaviküler lenf nodu grubunu içerir.

Drenaj

Bu grup, efferent lenfatikleri seviye Va ve Vb'den alır.

- Seviye VI: Anterior Kompartman Grubu

Anatomi

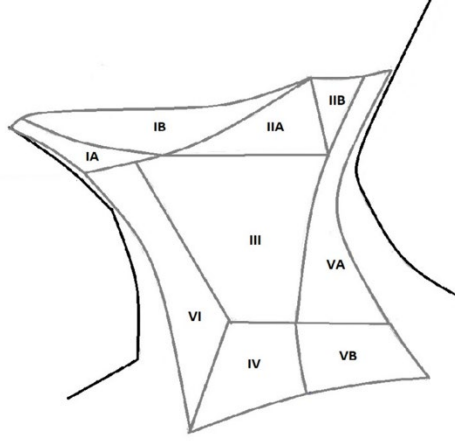
Anterior kompartman, anatomik olarak orta hat etrafında simetrik olan lenf nodu grubunu içerir. Kendi içinde seviye VIa ve VIb'ye ayrılır. VIa, önde cilt ve platizma, arkada infrahyoid kasların ön yüzeyi ve bilateral olarak SCM'lerin ön kenarları ile sınırlıdır. VIb, üstte tiroid kıkırdağının üst kenarı ve altta sternal manubriumun üst kenarı ile sınırlıdır.

Drenaj

Seviye VIa, alt yüzün ve ön boyunun birleşimini drene ederken seviye VIb ise ağzın ön tabanından, dilin ucundan, alt dudaktan, tiroid bezinden, glottik ve supraglottik larinks, hipofarenks ve servikal özofagustan efferent lenfatik drenajı sağlar.

Diğer seviyeler ise şöyledir:

- Seviye VII: Prevertebral Kompartman Grubu
- Seviye VIII: Parotis Grubu
- Seviye IX: Bukkofasiyal Grup
- Seviye X: Posterior Kafatası Grubu



Şekil 2.10 Boyun lenf nodu seviyeleri (60)

2.2. Lenfatik Sistem Görüntülenmesi

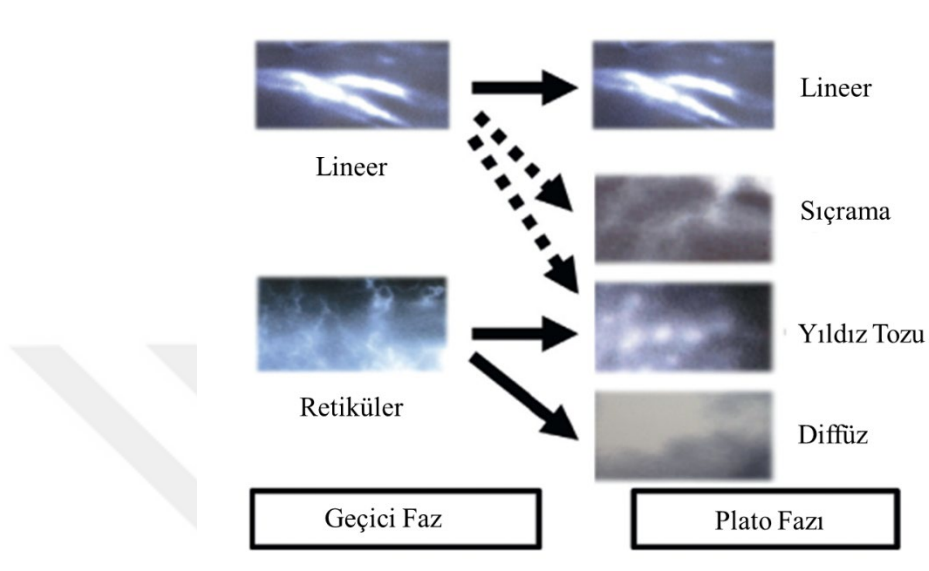
2.2.1. İndosiyanin Yeşili ile Lenfografi

İndosiyanin yeşili (ICG) veya ICG lenfografi görüntülemesinde yakın kızılötesi floresan kullanılarak yüzeysel lenf akışı net bir şekilde gözlemlenmektedir (3, 61). Eş zamanlı görüntülemenin sağlandığı bu yöntem ile lenfatik cerrahilerde ameliyat öncesi/intraoperatif kılavuzluk sağlanır (62).

Karakteristik ICG Lenfografi Bulguları

İndosiyanin yeşili lenfografi bulguları iki patern olarak sınıflandırılır, normal "lineer" patern ve anormal "dermal backflow (DB)" patern (63). DB patern ise retiküler, sıçrama, yıldız tozu ve diffüz olmak üzere 4'e ayrılır. Retiküler patern, erken geçici fazda görülen atipik DB paternidir. Sıçrama, yıldız tozu ve diffüz paternler ise geç plato fazında görülen DB paternleridir. Erken geçici fazda görülen retiküler patern, plato fazında yıldız tozu veya diffüz patern olarak değişebilir (Şekil 2.11)(64). Bu iki fazlı görüntülemeye dinamik ICG lenfografisi denir. Enjeksiyon için 0,05 – 0,2 ml miktarda, % 0,025 – 0,25 konsantrasyonda ICG kullanılır. Geç plato fazı, ICG enjeksiyonundan 2-72 saat sonra değerlendirilir. Her bir DB paterninin farklılaşması ve uzaması bu aşamada değerlendirilir (Şekil 2.11). Lineer

paternde, ekstremit eksen i boyunca uzunlamasına çizgiler, lenfatikleri temsil eder ve akış normograddır.



Şekil 2.11 ICG Lenfografi Bulguları (65)

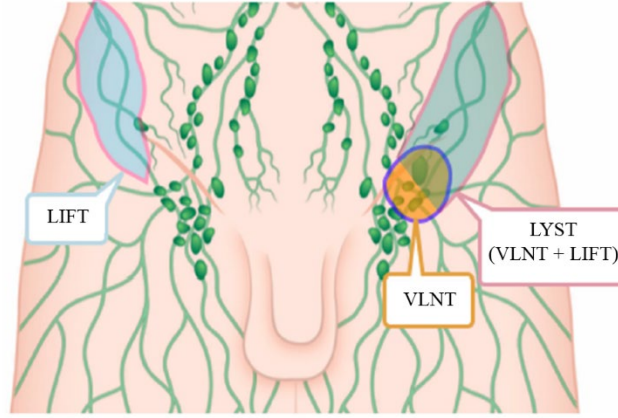
Lenf nodu diseksiyonu, radyasyon, travma veya malformasyon gibi lenf nodlarının veya damarlarının hasar görmesi ile lenfatik basıncında artma, lenfatik dilatasyon, kapak yetmezliği ve retrograd lenf akışı oluşabilir (66).

Yüzeysel toplayıcı lenfatiklerdeki retrograd lenf akışları, ICG lenfografisinde sıçrama paternine neden olur. Yıldıztozu paternde ise daha fazla retrograd akım olduğunda dermise doğru vertikal retrograd akıma sebep olur ve ICG’de noktalar şeklinde gözükür. Son olarak, toplayıcı ve pretoplayıcı lenfatik kanalların lenfoskleroz nedeniyle tıkanması sonucu dilate lenfatik kapillerlerde horizontal lenfatik akım lenf sirkülasyonunda major rol oynamaya başlar. Bu ICG’de da diffüz patern olarak görülür (67).

2.3. Lenfatik Sistem Cerrahisi

Bazı fizyolojik yöntemler taklit edilerek hedef dokuda lenf akımı sağlanabilir. Bunun için kullanılabilen iki mekanizma vardır. (1) Lenfatik vasküler

yapılar ile venöz sistem arasında şantların oluşturulması (lenfatiko-venöz anastomoz, LVA), (2) lenfatik doku transferi (Şekil 2.12) (68).

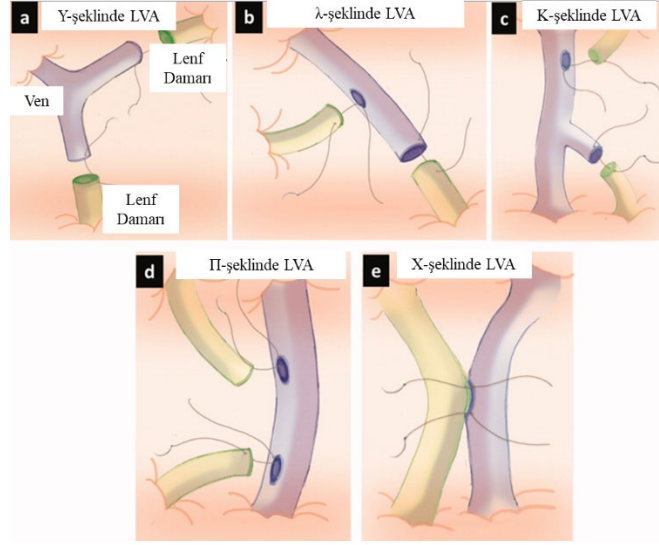


Şekil 2.12 Lenfatik doku transferi (68)

Lenfatik doku transferinin üç alt tipi şekil 2.12’de gösterilmiştir. LIFT, lenfatik interpozisyon flep transferi; VLNT, vaskülarize lenf nodu transferi; LYST, lenfatik sistem transferi.

2.3.1. Lenfatiko-venöz Anastomozlar

Lenfatiko-venöz anastomoz veya bypass, lenfatik drenajın sağlanması için komşu venüller ile lenfatik sistem arasında bir anastomozun oluşturulduğu cerrahi prosedürdür (Şekli 2.13). O'Brien, ilk defa 1977 yılında üst ekstremitede LVA yapmıştır (69). Gelişen görüntüleme yöntemleri, mikroskoplar ve cerrahi teknikler sayesinde LVA’ya olan ilgi artmaktadır. LVA 0,2 mm çapındaki küçük damarlara uygulanabilirken, lenfödem tedavisinde kullanılan cerrahi bir seçenektir. İleri evre lenfödem tedavisinde önerilen bu yöntem yeni görüş ile erken evre de önerilmektedir. Erken dönemde lenf damarlarının daha kolay vizüalize edilebilmesi nedeniyle LVA uygulaması daha başarılı olmaktadır (70, 71).



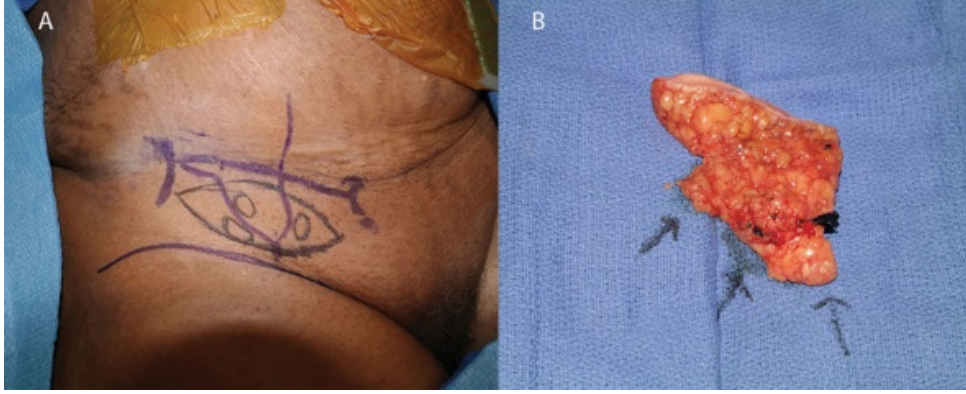
Şekil 2.13 LVA çeşitleri (72)

2.3.2. Lenf Nodu Transferi

Vaskülarize lenf nodu transferi (VLNT), birkaç lenf nodunun vasküler yapıları ile birlikte bir donör bölgeden alınarak başka bir alana serbest doku transferi olarak transfer edilmesidir (Şekil 2.14). Üst ekstremité VLNT'si için aksilla, dirsek ve el bileği gibi bölgeler alıcı alan olarak tanımlanmıştır. Alt ekstremité için inguinal, popliteal fossa ve ayak bileği alıcı bölgeler olarak tanımlanmıştır. Donör bölge kararı vaskülarizasyona ve cerrahın tercihinine göre değişmektedir (73). Lenf nodu transferi için tipik olarak kullanılan donör bölgeler ise lateral torasik, inguinal, submental, supraklaviküler ve gastroepiploik lenf nodlarıdır (74).

Lenf nodu transferi lenfödem tedavisinde etkinliği gösterilmiş bir yöntemdir (75). VLNT uygulaması alıcı alanda immün sistemi de desteklemektedir. Yapılan bir çalışmada selülit oluşumunun engellendiği gösterilmiştir (74).

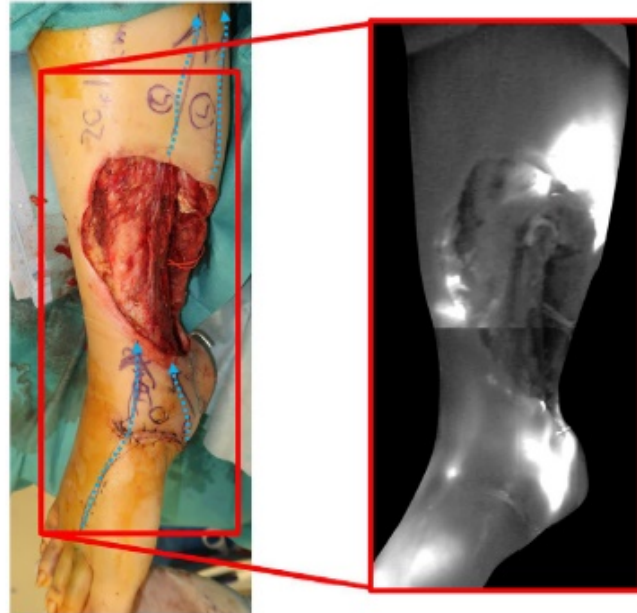
Lenf nodu transferleri sonrası donör bölgelerinde iyatrojenik sekonder lenfödem gelişebilmektedir. Bu komplikasyonu önlemeye yardımcı olmak için tercihen ekstremitéyi drene eden lenf nodları belirlenir ve korunur (76).



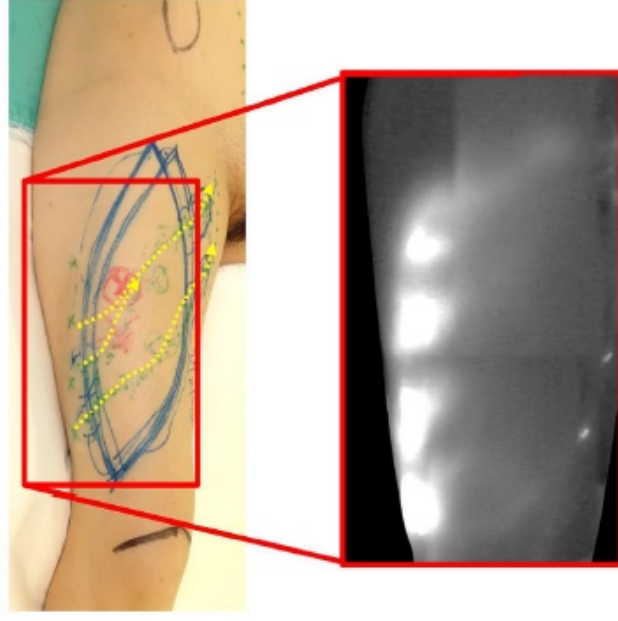
Şekil 2.14. VLNT transferi (77)

2.3.3. İnterpozisyonel Lenf Flebi Transferi

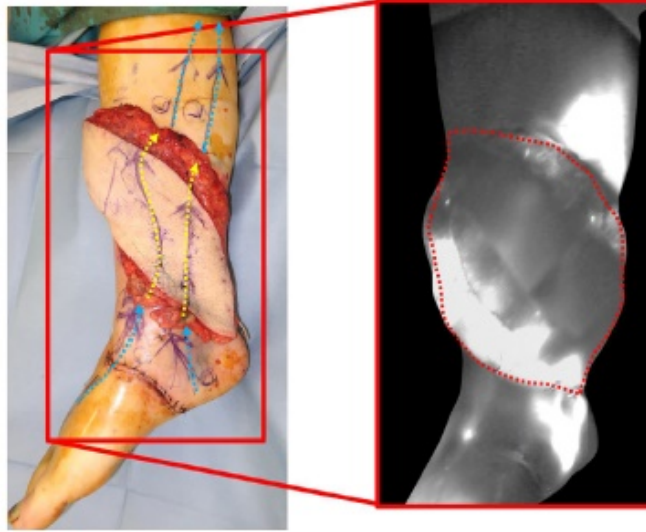
İnterpozisyonel lenf flep transferi (Lymph-interpositional-flap transfer, LIFT), lenf nodu transferi veya süper-mikrocerrahi ile lenfatik anastomoz olmadan flep transferi ile lenfatik devamlılığının ve lenf akışı restorasyonun sağlandığı metottur. Lenfatik devamlılığın esas olduğu bu metotta toplayıcı lenfatik damarları içeren bir flep kullanılır ve lenf akımının olmadığı/kesintiye uğradığı alana bu flep yerleştirilir. Alıcı ve donör bölgenin ICG enjeksiyonu ile lenfatik akım yönü ve damarları tespit edilerek gerekli flep alıcı alana nakledilir (Şekil 2.15-2.17) (78).



Şekil 2.15 Alıcı bölgesinde lenf damarlarını gösteren ICG lenfografisi (78)



Şekil 2.16 Donör bölgedeki flepin lenf damarlarını gösteren ICG lenfografisi (78)



Şekil 2.17 Flepin lenf akımının devamlılığı sağlayacak şekilde transferi (78)

2.3.4. Lenfatik Sistem Transferi

Lenfatik sistem transferi (lymphatic system transfer, LYST), vaskülarize lenf nodu ve afferent lenfatiklerin transferinin birlikte yapıldığı yöntemdir.

2.4. Yüz Rekonstrüksiyonu

Travma, tümör gibi nedenler ile yüz bölgesinde oluşan defektlerin rekonstrüksiyonu plastik cerrahinin en geniş konularından biridir. Yüz rekonstrüksiyonu kulak, burun, dudak ve yanak gibi alt bölgelere ayrılarak sınıflandırılır ve bu bölgelerin rekonstrüksiyonunda merdiven basamak prensibi kullanılır. Plastik cerrahideki bu yaklaşım rekonstrüksiyon merdivendeki basamakların en basitten en komplekse doğru uygulanmasıdır ancak bazı durumlarda teknik olarak en zor görünen prosedürün en önce uygulanması hastanın yararına olabilir. Bu yarar başarılı sonuçlara en az cerrahi işlemle en uygun şekilde ulaşmak olabilir.

Rekonstrüksiyon merdivenin ilk basamağı yaranın sekonder iyileşmesi iken bir üst basamağı ise primer kapamadır. Defektin boyutuna göre primer kapamanın yapılamadığı durumlarda ise doku grefti veya flepler kullanılabilir.

Yüz bölgesinin rekonstrüksiyonunda kullanılabilecek lokal flepler tanımlanmıştır. Geniş defektlerde kullanımı sınırlı olan bu fleplerden bazıları şunlardır. Platisma miyokutanöz flebi, trapez kas-deri flebi, retroauriküler temporal flep, submental flep servikofasyal flep ve supratrokleer arter pediküllü alın flebi yüz rekonstrüksiyonunda kullanılabilen lokal fleplerdendir (79).

Yüz bölgesi rekonstrüksiyonunda kullanılabilen serbest flepler ise radyal önkol fasyakutan flebi, lateral kol serbest flebi, skapular ve paraskapular flepler, anteriomedial ve anterolateral uyluk flebi, latissimus dorsi kas deri flebi, serratus anterior kas deri flebi, rektus abdominis flebi ve dorsalis pedis flebidir (79).

Fleplerin defekti kapatmada yetersiz olduğu durumlarda doku genişleticiler (expander) kullanılabilir. Yumuşak doku genişletme fikri ilk olarak 1957 yılında balon tekniği yöntemi ile gündeme getirilen bir yöntem iken zamanla bu teknik yaygınlaşmış ve gelişmiştir (80). Bu uygulama ile lokal flebin viabilitesi ve vaskülaritesi artırılırken doku genişlemesi sonrası defekt onarımı başarılı şekilde yapılabilir (81).

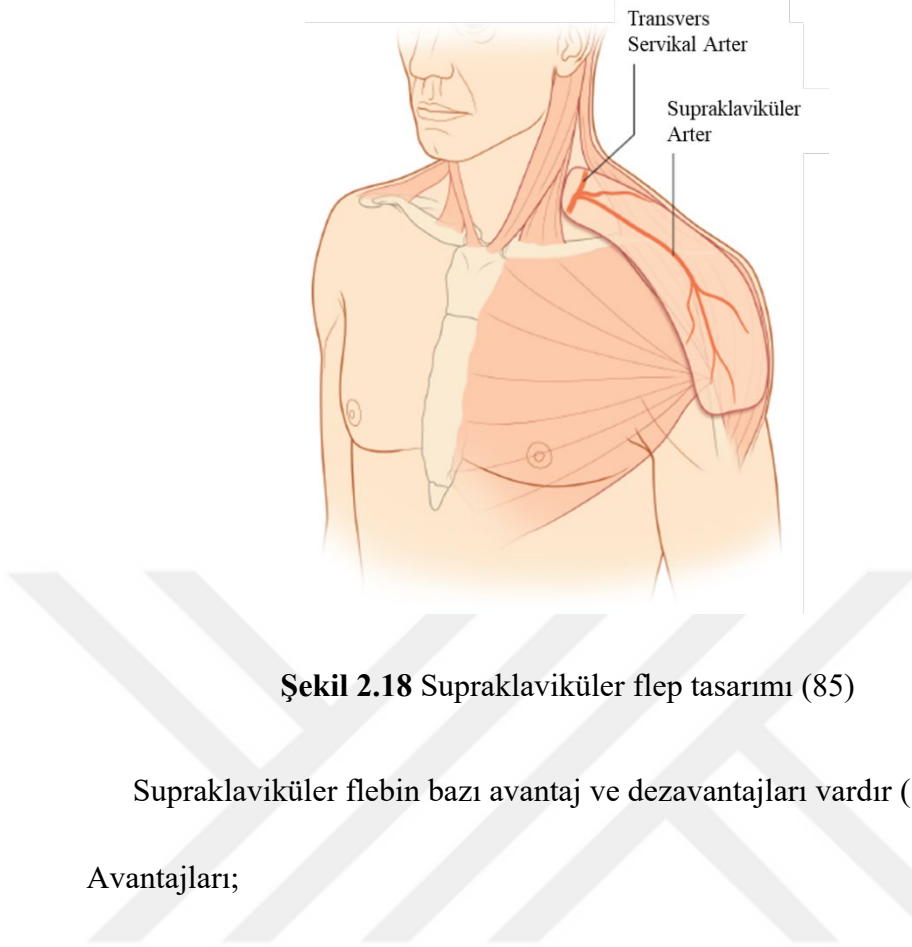
Hastanın mevcut durumu yapılacak tedavilerin başarısı göz önüne alındığında, rekonstrüksiyon merdiveninde basitten başlamak yerine, merdivenin en üst basamağı olan yüz nakli ilk seçenek olarak değerlendirilebilmektedir.

2.4.1. Serbest Flep Seçenekleri

Supraklaviküler Flep

İlk olarak 1979 yılında Lamberty tarafından bildirilen supraklaviküler flep, alıcının baş ve boyun derisinin rengi ve dokusu ile uyumu nedeniyle baş ve boyun rekonstrüksiyonu için tercih edilmektedir. Yanık kontraktürleri, sternal rekonstrüksiyon, trakeal-stoma rekonstrüksiyonu ve özofagus rekonstrüksiyonu gibi birçok durumda kullanılmaktadır. Deltoid kasın üzerinde uzanan klavikula etrafındaki alanı kaplayan fasyokutanöz yapıda olan bu flebin vasküler pedikülü klavikulanın üzerinde yer aldığından baş ve boyun bölgesine deltopektoral flepten daha iyi bir rotasyon arkına sahiptir ve sıklıkla primer olarak kapatılabilir. Klavikula ve göğüs üzerindeki konumu nedeniyle, cildin stabil bir şekilde genişlemesine ve donör sahanın kolay kapanmasına izin veren expander ile yaygın olarak kullanılmaktadır. Supraklaviküler flep, pediküllü veya serbest flep olarak alınabilir (82, 83).

Majör arteri supraklaviküler arter olup yaklaşık 7 cm uzunluğunda ve 1-1,5 mm çapındadır. Venöz drenajı ise arterlere eşlik eden venler ile sağlanır. Venler hem eksternal juguler vene hem de internal jugular vene dökülür. Flep kaldırıldığında ise drenaj internal juguler ven baskın olarak sağlanır. Flebin innervasyonu C3 ve C4'ten köken alan supraklaviküler sinirler ile sağlanır (84) (Şekil 2.18).



Şekil 2.18 Supraklaviküler flep tasarımı (85)

Supraklaviküler flebin bazı avantaj ve dezavantajları vardır (85).

Avantajları;

- Vasküler yapısı güvenilirdir. Bu vasküler yapı kanser cerrahisinde sıklıkla yapılan modifiye radikal boyun diseksiyonundan sonra bozulmaz.
- Supraklaviküler bölgenin rengi ve dokusu, kıl içermeyen yüz derisinin rengi ve dokusuyla uyumludur.
- Pedikül flebi olarak kullanımı mikrocerrahide uzmanlık gerektirmez.
- Flep kas içermediği ve bölgenin majör sinirlerini içermediği için morbidite sınırlıdır.
- Donör sahanın primer kapatılması ≤ 7 cm flep genişlikleri ile sağlanabilir.
- Expander ile büyük miktarlarda doku oluşturulabilir.
- Supraklaviküler sinirlerin korunması ile flebin duyusal komponenti devam ettirilebilir.

Dezavantajları;

- Ameliyat veya radyoterapi öyküsü olan hastalarda flep beslenmesini doğrulamak için ameliyat öncesi BT anjiyografi yapılabilir.

- Flep genişliği >7 cm olduğu durumlarda deri grefti gerekebilir.
- Erkeklerde alt yüz ve boyun rekonstrüksiyonu için kullanılması durumda tüylü deri bütünlüğü sağlanamaz.

Radial Önkol Flebi

Sıklıkla “Çin flebi” olarak da adlandırılan radial önkol flebinin kanlanması radial arter ve vena komitanları ile sağlanmaktadır. Pedikül uzunluğu yaklaşık 18 cm kadar olabilirken damar çapları yaklaşık 3 mm kadardır. Cilt adası 12x5 cm boyutlarında planlanabilmektedir. Vasküler anatomisi genellikle sabit olan bu flep ince ve şekil verilebilir cilt adası, uzun pediküle sahip olması nedeniyle yüz rekonstrüksiyonunda sıklıkla kullanılmaktadır. Alıcı damar seçiminde kolaylık sağladığı için damak, kafa tabanı, farinks gibi alanlara rahatlıkla kullanılabilir. Cilt, yağ, fasya, sinir, tendon ve kemik dokuları içerebilmekte olması yüz rekonstrüksiyonunda çok çeşitli defektlerin rekonstrüksiyonunda kullanılmasına olanak sağlamaktadır. Ayrıca önkol flep transferi öncesi prelaminasyon için de ideal bir alandır. Bütün bu versatil özellikler radial önkol flebinin serbest flep seçenekleri arasında en sık kullanılan fleplerden biri olmasını sağlamıştır (86, 87).

Ulnar Önkol Flebi

Ulnar önkol flebi genel olarak radial önkol flebi ile benzer özelliklere sahiptir. Ulnar arter ve vena komitanlar ile flep kanlanması sağlanır. Arteriyal ve venöz damarlar yaklaşık 2.5 mm çapındadır. Arteriyal pedikül uzunluğu radyal önkol flebinden kısa olup, yaklaşık 15 cm olabilmektedir. Cilt adası 15x10 cm boyutlarında planlanabilir. Medial antebrakial kutanöz sinir korunarak duyulu bir flep yapılabilir. Ulnar kemiği de dahil ederek osteokutanöz bir flep planlamak mümkündür (88).

Radial önkol flebinde olduğu gibi ulnar flep de ince bir cilt adası sağlar. Bununla beraber görece geniş çaplı uzun bir pedikülü vardır. Radial önkola göre daha az kıllı bir alan olduğu için yüz rekonstrüksiyonunda kıl içermeyen alanlarda iyi kozmetik sonuç elde edilmesinde faydalı olabilir. Orta yüzde küçük, yumuşak

doku defektlerinde, alın defektlerinde, periorbital alan rekonstrüksiyonunda kullanılabilir. Donör saha kolun ulnar alanında daha iyi gizlenir (88).

Lateral Kol Flebi

Lateral kol flebi güvenilir rekonstrüksiyon seçeneklerinden biridir. Flep deltoid kasın insersiyonundan lateral epikondile uzanmaktadır. Arteriyal olarak profunda brachii'nin radial kollateral arteri ile kanlanması sağlanmaktadır. Radial kollateral arterin ve posterior dalının vena komitanları venöz drenajdan sorumludur. Pedikül uzunluğu ortalama 6 cm olup, damar çapı 1.5 mm dir. Cilt adası 12x6 cm boyutlarında planlanabilmektedir. Minimal donör saha morbiditesi, tutarlı vasküler anatomisi ve flep tasarımındaki çeşitliliği önemli avantajları arasındadır. Profunda brachii'nin terminal dalının kullanılması nedeniyle elin vasküleritesi açısından risk oluşturmamaktadır. Bu sebepler nedeniyle radial önkol flebine en iyi alternatiflerden birisidir (89).

Skapular ve Paraskapular Flep

Sırtta cilt ve subkutan doku, sirkümfleks scapular arterin kutanöz veya superfisyal dalı üzerinden flep olarak kullanılabilir. Bu horizontal olarak transverse, ve vertikal olarak inen dallara ayrılmaktadır, ayrıca çıkan ve lateral dalları da mevcuttur. Horizontal ve vertikal dalları skapular ve paraskapular kutanöz fleplerin kanlanmasını sağlamaktadır. Bütün sistemin birlikte kullanılması daha geniş cilt adası alınabilmesine izin vermektedir. Skapular kemiği flep tasarımına dahil etmek de mümkündür. Torakodorsal arterin angular dalı da skapulanın ucunu beslemektedir. Tüm bunlar düşünüldüğünde çok çeşitli kimerik fleplerin planlanması mümkün olmaktadır (90). Böyle subskapular sistem baş boyun bölgesi rekonstrüksiyonlarında çeşitli defektlerin rekonstrüksiyonunda kullanılabilmektedir (91, 92).

Latissimus Dorsi Flebi

İlk olarak mastektomi defektlerinin rekonstrüksiyonu için tanımlanan latissimus dorsi flebi mikrocerrahi tekniklerin gelişmesi ile birlikte serbest muskulokutan flep olarak kullanılmaya başlanmıştır. Subskapular arterin

torakodorsal dalı ile beslenen latissimus dorsi flebinin venöz drenajı da torakodorsal ven ile sağlanmaktadır. Pedikül boyu ortalama 8,5 cm olup, damar çapı ortalama 3 mm dir ve flep 20x35 cm boyutlarında kullanılabilir (93). Latissimus dorsi flebi büyük damar çapı, uzun güvenilir pedikülü, flebin büyüklüğü ve versatilitesi ile rekonstrüktif cerrahide sık kullanılan fleplerden birisi olmuştur. Latissimus dorsi, sadece kas olarak, muskulokutan olarak, osteomyokutan flep olarak planlanabilir. Cilt, subkutan doku, kas içermesi nedeniyle çeşitli defektlerin onarımında kullanılmaktadır. Ayrıca subscapular sistem ile beslenen diğer fleplerle kombinasyon halinde kullanılarak komplike defektlerin tek pedikül ile rekonstrüksiyonuna olanak sağlamaktadır. Özellikle temporal bölgenin geniş defektlerinde, ayrıca fonksiyonel kas flebi olarak fasyal paralizi ve alt dudak rekonstrüksiyonunda önemli yeri vardır (94, 95).

Anterolateral Uyluk Flebi (ALT)

ALT flebinin pedikülü lateral femoral sirkümfleks arterin inen dalı ve eşlik eden venler olup, ortalama 12 cm uzunluğunda, 2.1 mm çapındadır. Cilt adası 8x25 cm boyutlarında planlanabilmektedir. ALT flep tanımlanması ile birlikte görece geniş cilt adası olması ve fasya, kas, adipoz doku veya cildin selektif seçilip kullanılabilmesi nedeniyle çok yaygın kullanılmaya başlanmıştır (96). Günümüzde ALT flebi baş ve boyun bölgesi rekonstrüksiyonunda en sık kullanılan fleplerin başında gelmektedir. ALT flebinin bu versatilitesi ve potansiyel boyutu çok geniş defektlerin kapatılmasına uygun hale getirmektedir. Ayrıca pedikül uzunluğu baş boyun bölgesinde alıcı damar seçiminde birçok seçeneğin değerlendirilmesine imkân sağlamaktadır. Lateral femoral kutanöz sinir korunarak duyulu bir flep rekonstrüksiyonu yapılabilmektedir. ALT flebinin genellikle kalın olması çoğunlukla geniş defektlerin doldurulabilmesi ve kapatılabilmesinde faydalı olsa da bazen flep inceltilmesi gibi sekonder operasyonlara gerek olabilmektedir. Bununla beraber bu alanın genellikle kıllı olması yüz rekonstrüksiyonunda istenmeyen kıl büyümesine neden olabilir. Tüm bunlara rağmen skalp, alın, orta yüz, periorbital alan, kranial kafa tabanı ve intraoral kavite gibi birçok alanın rekonstrüksiyonu ALT flep ile yapılabilmektedir. Kemik ve protezlerin üzerinin kapanmasında, dural koruma gerektiğinde, mukozal hattın belirlenmesinde ve cerrahi sonrası radyoterapi

alacak hastalarda ALT flebinin kolaylıkla kullanılabilir olması yüz rekonstrüksiyonunda baskın yer edinmesini sağlamıştır (97, 98).

2.4.2. Yüz Transplantasyonu

Nedeni ne olursa olsun, ciddi yüz yaralanmalarının tedavisinde son dekatlarda yüz transplantasyonu cerrahlar tarafından bir seçenek olarak kullanılmaktadır. Yüz rekonstrüksiyonunda, ciddi yüz defektlerinin düzeltilmesi için çok sayıda prosedür gerekebilmektedir ve çoğu zaman ideal sonuçlardan uzak prosedürler olabilmektedir. Burun, dudaklar ve göz kapakları gibi anatomik ve işlevsel olarak karmaşık yüz yapılarının rekonstrüksiyonu özellikle hayal kırıklığı yaratırken, geleneksel teknikler bu ciddi yaralanmalarda yüz estetiğini ve işlevini geri kazandırmak için yetersiz kalabilmektedir. Bütün bu uğraşlara rağmen bu hastalar genellikle yaşam boyu fonksiyonel ve estetik handikaplarla karşı karşıya kalmaktadırlar (99).

Dünyada ilk yüz nakli 2005 yılında Fransa'nın Amiens kentinde gerçekleşti (100). Günümüze kadar geçen bu sürede 10'dan fazla ülkede 30'dan fazla tam veya kısmi yüz nakli gerçekleştirildi (101). İlk nakil 38 yaşında bir kadın hastaydı ve erken dönem sonuçları ile yeniden düzeltilemez kabul edilen yüz defektlerinde çığır açarak hastalar umut oldu. Ülkemizde ise vaskülerize kompozit doku nakilleri Özkan ve ark. tarafınca bilateral kol nakli ile 2010 yılında başlamış olup, Türkiye'de ilk yüz nakli yine Özkan ve ark. tarafınca 2012 yılında gerçekleştirilmiştir. Devam eden süreçte 5 adet yüz nakli gerçekleştirilmiştir (102, 103). Bu gelişmeler ile geleneksel rekonstrüktif tekniklerin etkisiz kalacağı vakalarda yüz naklinin potansiyeli gösterilmiş oldu.

Bu etkin tedavi maalesef beraberinde bazı olumsuzluk da getirmektedir. Yüz nakli operasyonu öncelikle hayat kurtarıcı değil, hayat kalitesini artırıcı bir işlemdir. Operasyon solid organ naklinden farklı olarak normal yaşam beklentisi olan hastalarda yapılır (104). Büyük bir operasyon olması ve postop dönemde kullanılan ilaçların yan etkileri ve olası rejeksiyona bağlı olarak hem intraoperatif hem de postoperatif dönemde hasta kaybına sebep olabilmektedir. Bununla beraber

kronik immünsüpresif tedavi kullanımı sonrası fırsatçı enfeksiyonlar ve kronik steroide bağlı diabetes mellitus olmak üzere bazı komplikasyon gelişebilmektedir (99). Olası yan etkiler nedeniyle yaşam beklentisinin kısılmasına neden olabilir. Bu nedenlerden ötürü nakil uygulanacak hastalarda endikasyonun ortaya konması ve kar/zarar oranının doğru hesaplanması gerekmektedir. Sonuç olarak nakledilen yüzün alınması gerekebilir, bu gibi durumlar için yeni bir rekonstrüksiyona da hazırlıklı olunmalıdır (105). Yüz nakli, ameliyatının zorluğunun yanında preoperatif olarak ciddi bir hazırlık gerektiren multidisipliner ekip çalışmasının çok önemli olduğu bir cerrahi prosedürdür. Nakil adayları ayrıntılı fiziksel ve psikolojik testler ile değerlendirilmeli ve nakil ekibinin baş ve boyun rekonstrüksiyonu, mikrocerrahi, kraniyofasiyal cerrahi ve transplant cerrahisinde uzmanlığa sahip olması gerekmektedir (99).

Yüz transplantasyonu adaylarını belirlemek için Cleveland Clinic FACES skoru kullanılabilir (106). Bu skorlamada fonksiyonel durum, estetik eksiklik, komorbid durumlar, dışarıya açılmış olan doku varlığı ve cerrahi öykü değerlendirilir. Yüz transplantasyonu kronik immünsüpresyona uygun olmayan, psikososyal destek alamayan, tıbbi tedaviye uyumsuzluk öyküsü olan ve yüz transplantasyonu işlemini tamamiyle anlayamayan hastalarda kontraendikedir (107).

Yüz naklinde bir takım etik sorunlar mevcuttur. Bu sorunların başında kişinin yüz değişimiyle beraber farklı bir kimliğe bürünmesi gelmektedir (108). Bununla beraber yüz nakli hastalarında yüzleri ayırt etmede ve yüz tanıma hafızasında farklılıklar olduğu gösterilmiştir (109). Yüz nakli yapılan hastalar yüz ifadelerinin hepsini tam olarak gösterememelerine rağmen, fonksiyonel elektriksel stimülasyon sonrası yüz ifadelerinde gelişme olduğu da gözlenmiştir (110-112). Yüz nakli sonrası kişilerde pişmanlık ve depresyon olabilmesi endişeleri artırmaktadır. Ancak yapılan ilk birkaç yüz nakli vakasının erken sonuçları, nakil hastaların sosyal kapasitelerinin çoğunu yeniden kazandıklarını ve hatta allogrefti kendi vücutlarının bir parçası olarak kabul ettiklerini göstermektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi kliniğinde 01.01.2012 ve 01.01.2022 tarihleri arası operasyonu gerçekleştirilmiş yüz nakli hastaları çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalarda lenfatik sistemin incelenmesi amacıyla yapılan ICG lenfografi görüntüleri değerlendirilmiştir. Kontrol grubu olarak supraklavikuler serbest flep ile yüz rekonstrüksiyonu yapılan hastalarda ve flep ile rekonstrüksiyon yapılmamış maksillofasiyal fraktürü olan hastalarda yapılmış olan ICG lenfografi görüntüleri kullanılmıştır. Yüz bölgesinde yapılan ICG lenfografi, üretici önerileri uyarınca ve güncel literatüre uygun olarak 0,2 mL ICG solüsyonu (0,5 mg ICG) subkutan olarak midpupiller hatta bilateral supraorbital alan, infraorbital alan, oral komissur ve mental alan olmak üzere yüzün 8 belirleyici lokasyonuna enjekte edilerek gerçekleştirilmiştir (2). Enjeksiyon alanları enjeksiyon sonrasında manipüle edilmemiş ve bu alanlara masaj yapılmamıştır. Bilateral yüz ve boyun bölgesi enjeksiyon sonrasında ve ilk 1 saat 10 dakika ara ile, sonrasında 15 dakika ara ile 3 saat görüntülenmiştir (2). Elde edilen görüntüler bu çalışma kapsamında değerlendirilmiştir. ICG lenfografi görüntüleri transient fazda lineer ve retiküler olarak değerlendirilmiş, plato fazında ise lineer, splash, stardust ve diffüz patern olarak değerlendirilmiştir. 3 saatlik ICG lenfografinin tamamlanması sonrası, izlenen paternlerin hasta cildi üzerinde çizimi yapılarak incelenmiştir.

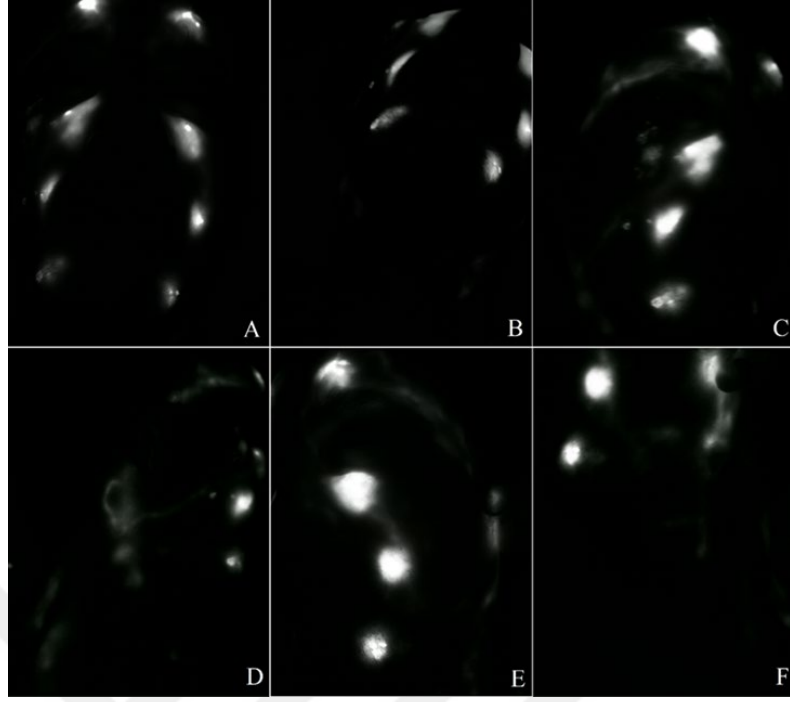
4. BULGULAR

Çalışmaya belirtilen tarihler arasında operasyonu gerçekleştirilen 3 yüz nakli hastasının ICG lenfografi görüntüleri dahil edildi. Bu dönemde supraklavikuler serbest flep ile yüz rekonstrüksiyonu yapılan 2 hastanın ve flep ile rekonstrüksiyon yapılmamış maksillofasiyal fraktörü olan 2 hastanın ICG lenfografi görüntüleri ise kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Hasta 1 yüz nakli operasyonunu 21.02.2012 tarihinde olmuştur. Hastaya tüm yüz nakli gerçekleştirilmiş olup, göz kapakları hariç, nazal kemik dahil tüm cilt ve cilt altı kas yapıları dahil edilmiştir. Hastanın ICG lenfografisi operasyondan 9 sene sonra yapılmıştır. Hastada fasyal lenfödem gözlenmedi.

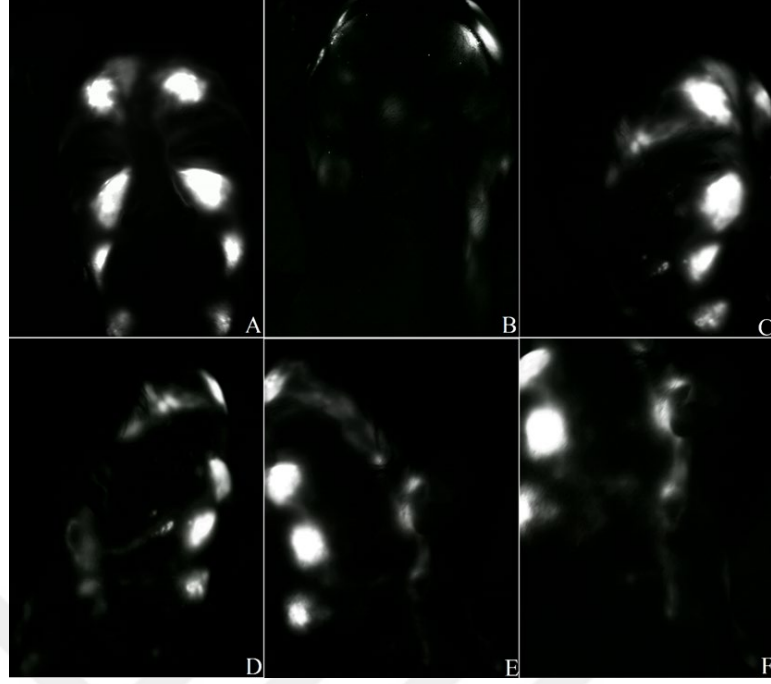
Hastaya yapılan enjeksiyondan yaklaşık 10 dakika kadar sonra hastada her iki supraorbital enjeksiyon alanından preaurikuler alana devam eden multiple lineer lenfatik yollar izlendi. Sol infraorbital alan ve sol oral komissür enjeksiyon alanı ile birleşerek mandibular alana devam eden lenfatik yol izlendi. Sağ infraorbital alandan sağ kulak inferioruna buradan da kulak posterioruna ilerleyen lineer lenfatik yollar izlendi. Sağ boyun seviye 2 de kontrast enhansmanı gözlemlendi ve sağ oral komissür enjeksiyon alanından sağ submandibular alana uzanan lineer lenfatik yollar izlendi. Takip eden görüntülemelerde ilk 1 saat içerisinde, sol supraorbital alandan ilerleyen lenfatik yolların sol servikal zincir ile birleştiği gözlemlendi. Sol servikal alanda multiple vertikal lineer lenfatik yollar izlendi ve sol supraklavikular alanda lenf nodu ile uyumlu kontrast enhansmanı gözlemlendi. Aynı şekilde sağ supraklavikular alanda da lineer lenfatik yollar ve lenf nodu ile uyumlu kontrast enhansmanı gözlemlendi. Ayrıca supraorbital enjeksiyon alanlarından glabellar alana doğru uzanan lineer lenfatik yollar izlendi. Submental alanda multiple lenf nodu ile uyumlu görüntü izlendi. Sol mental enjeksiyon alanından mandibular alana doğru ilerleyen ve oral komissür enjeksiyon noktasından gelen yollar ile dallanma gösteren lineer lenfatik yol izlendi (Şekil 4.1).

3 saatlik çalışma tamamlandığında bilateral servikal lenf nodları ve yollar, supraklavikuler lenf nodları gözlemlendi. Alıcı ve donör arasında belirgin yollar gözlemlendi (Şekil 4.2).



Şekil 4.1 60. Dakika ICG lenfografi görüntüleri. A) Önden görünüş, B) Submental alan, C) Sağ yüz, D) Sağ yüz ve boyun, E) Sol yüz, F) Sol yüz ve boyun

Donör ve alıcı doku arasında multiple lenfatik bağlantıların kurulduğu gözlemlendi. Hastada her iki temporal alandan başlayarak preauriküler alan ve boyunda ICG'nin skar hattını takip ettiği gözlemlendi (Şekil 4.3).



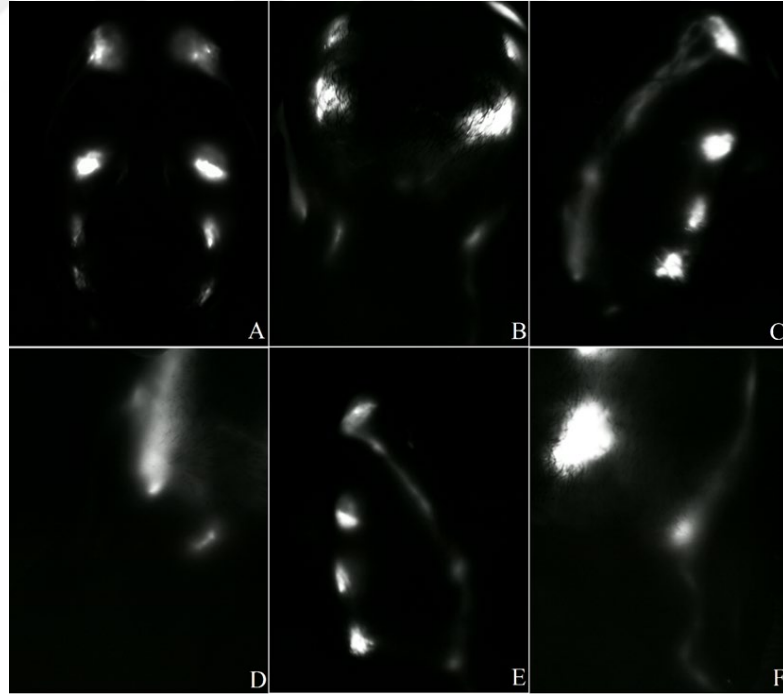
Şekil 4.2 180. Dakika ICG lenfografi görüntüleri. A) Önden görünüş, B) Submental alan, C) Sağ yüz, D) Sağ yüz ve boyun, E) Sol yüz, F) Sol yüz ve boyun



Şekil 4.3 ICG lenfografi ile uyumlu hasta çizimi

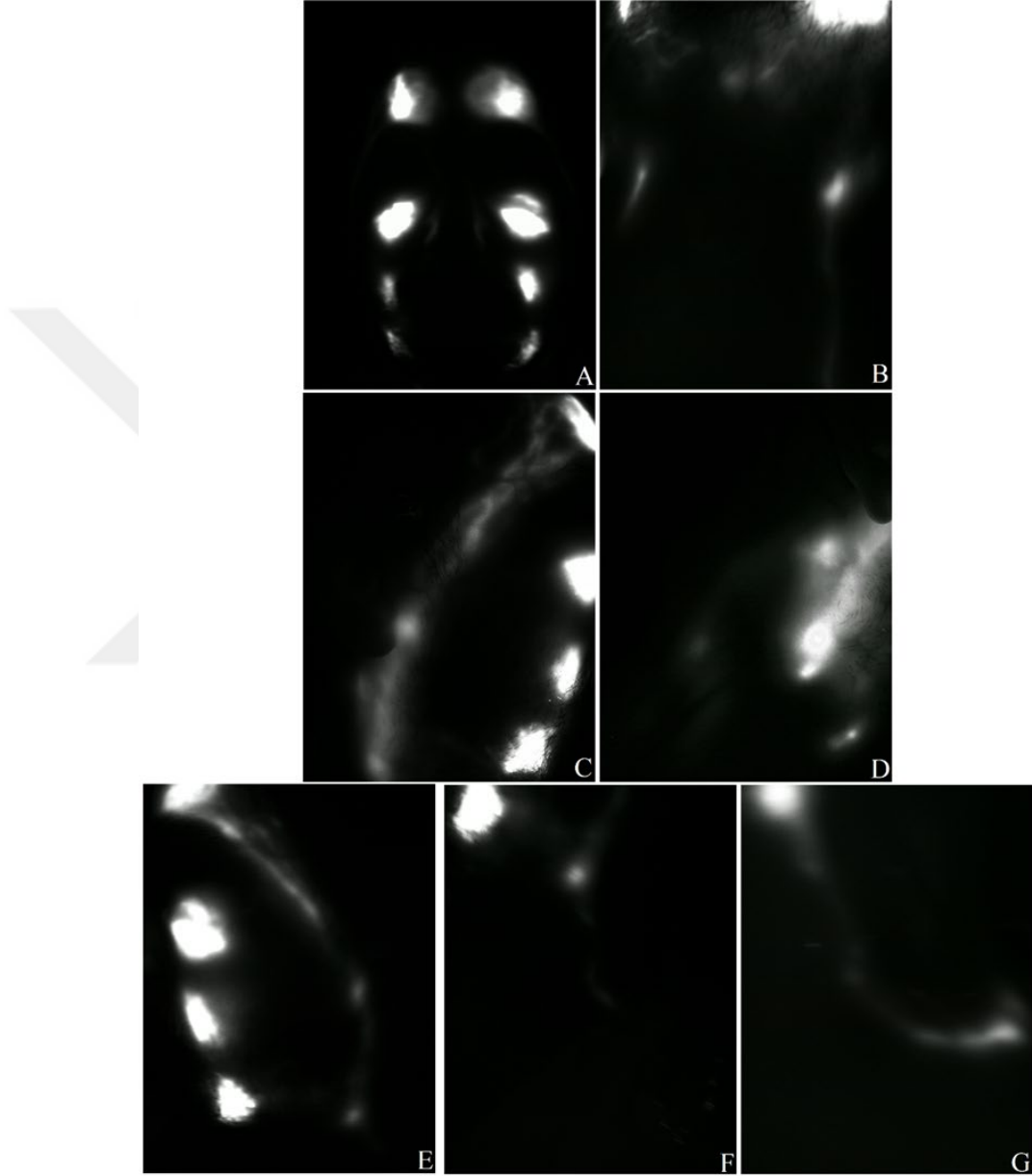
Hasta 2 yüz nakli operasyonunu 15.05.2012 tarihinde olmuştur. Hastaya göz kapakları ve nazal kemik de dahil olacak şekilde tüm yüz cildi ve kas yapıları, ayrıca saçlı deri anterioru ve sağ kulak nakli yapılmıştır. Hastanın ICG lenfografisi operasyondan 9 sene sonra yapılmıştır. Hastada fasyal ödem az olarak değerlendirildi.

Enjeksiyondan hemen sonra yapılan görüntülemeye her iki supraorbital alandan preaurikuler alana ve submandibular alana devam eden multiple lineer lenfatik yollar gözlendi. Sol submandibular lenf nodu ile uyumlu görünüm izlendi. Sağ infraorbital ve sağ oral komissur enjeksiyon noktaları arası lenfatik bağlantılar gözlendi. 1 saatlik görüntüleme tamamlandığında sol submandibular alandan sol servikal zincire uzanan lineer lenfatik yol gözlendi. Submental alanda multiple lenf nodu gözlendi. Buradan boyun anterioruna devam eden vertikal lineer kontrast artışı izlendi. Boyun her iki tarafında vertikal kontrast madde artışı gözlendi ve sol daha belirgin olmak üzere supraklavikular alana ulaştığı gözlendi. Sağ kulak posterioruna devam eden lineer lenfatik yol izlendi (Şekil 4.4).



Şekil 4.4 60. Dakika ICG lenfografi görüntüleri. A) Önden görünüş, B) Submental alan, C) Sağ yüz, D) Sağ submandibular alan, E) Sol yüz, F) Sol servikal alan

Enjeksiyon sonrası 3. saat tamamlandığında sağ supraorbital ve infraorbital alan arasında sağ orbita medialinden geçen lineer lenfatik yol gözlendi. Her iki mental enjeksiyon alanından submental alana doğru splash patern olduğu gözlendi. Sol supraklavikular lenf nodları belirginleştiği gözlendi (Şekil 4.5).



Şekil 4.5 180. Dakika ICG lenfografi görüntüleri. A) Önden görünüş, B) Submental alan, C) Sağ yüz, D) Sağ submandibular ve servikal alan, E) Sol yüz, F) Sol submandibular alan, G) Sol servikal ve supraklavikular alan

Donör ve alıcı dokular arasında lineer lenfatik yollar izlendi. Özellikle sol mental alanda belirgin lenfostaz gözlendi. Transplante dokudan gelen lineer lenfatik ICG görüntüsünün sağ boyun posteriorunda mevcut skar hattı üzerinde ilerlediği gözlendi. Aynı şekilde sol kulak inferiorundan boyuna doğru da ICG nin skar hattını takip ettiği gözlendi (Şekil 4.6).



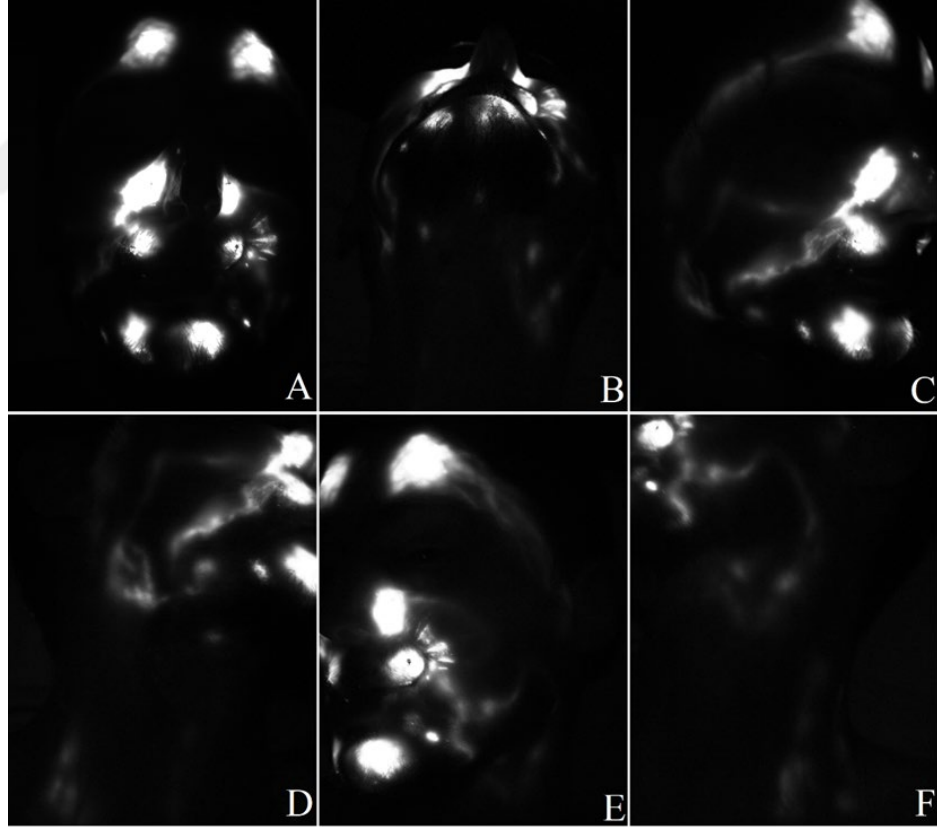
Şekil 4.6 ICG lenfografi ile uyumlu hasta çizimi

Hasta 3 yüz nakli operasyonunu 28.12.2013 tarihinde olmuştur. Hastaya total burun ve üst dudak nakli yapılmıştır. Hastanın ICG lenfografisi operasyondan 8 sene sonra yapılmıştır. Hastada fasyal lenfödem gözlenmedi.

Enjeksiyondan 10 dakika sonra, sağ supraorbital alandan sağ preaurikuler alana devam eden multiple lineer lenfatik yollar görüldü. Sağ infraorbital ve sağ oral komissürde enjeksiyon yapılan alanlar birbirleri ile birkaç lineer lenfatik yol ile birleşerek sağ angular alana doğru devam ettiği gözlendi. Bu görüntünün preaurikuler alandan gelen yol ile submandibular alanda birleştiği gözlendi. Aynı şekilde sol supraorbital alandan sol preaurikuler alana devam eden multiple lineer

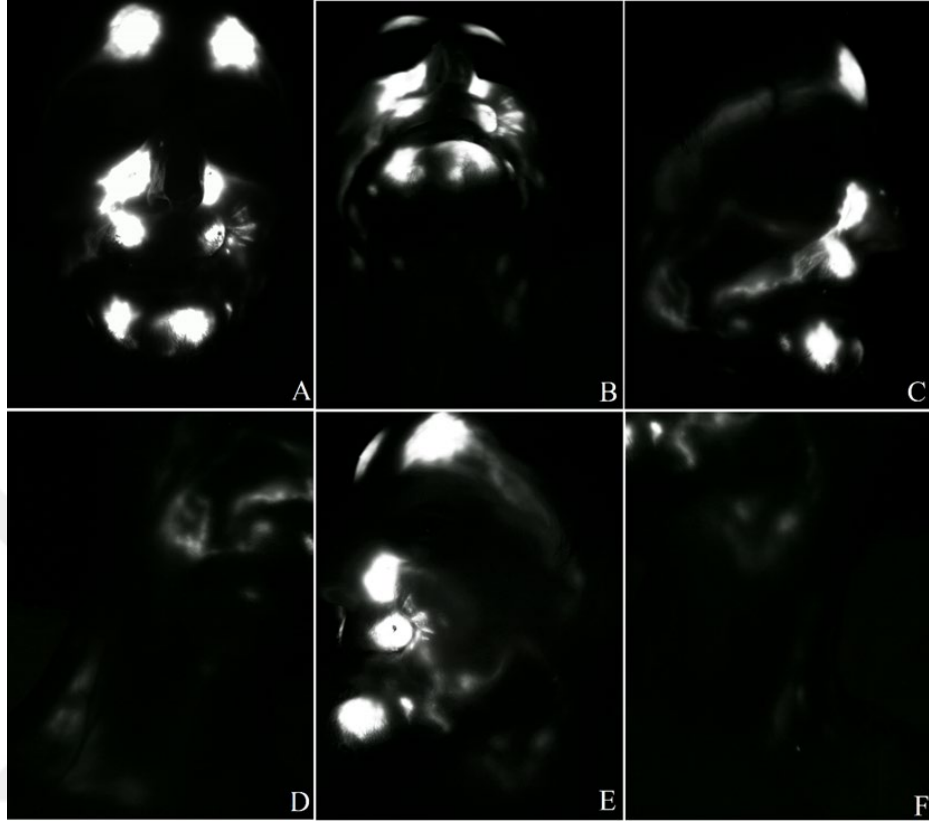
lenfatik yollar gözlendi. Sol infraorbital alandan sol preaurikuler alana devam eden bir lineer lenfatik yolak izlendi. Sol oral komissurde enjeksiyon yapılan alandan sol submandibular alana giden bir lineer lenfatik yolak iki dala ayrılarak devam ettiği gözlendi. Sol submandibular alanda lenf bezi ile uyumlu kontrast enhansmanı gözlendi. Bilateral servikal alanda vertikal multiple lineer kontrast artışı gözlendi.

1 saatin sonunda mental enjeksiyon alanlarından submental alana lineer lenfatik yollar izlendi ve submental alanda multiple lenf nodu ile uyumlu görünüm izlendi. Submental alandan boyuna vertikal olarak uzanan multiple lineer kontrast artışı gözlendi. Sağ boyun bölgesinde kontrast enhansmanı izlendi. Sağ mental alandan sağ submandibular alana lenfatik yollar izlendi ve sağ servikal zincirdeki lenf nodları daha net görülmeye başlandı. Sağ supraklavikular alanda 3 adet lenf nodu ile uyumlu görünüm izlendi. Sol supraklavikular alanda da multiple lenf nodu ile uyumlu kontrast artışı izlendi (Şekil 4.7).



Şekil 4.7 60. Dakika ICG lenfografi görüntüleri. A) Önden görünüş, B) Submental alan, C) Sağ yüz, D) Sağ yüz ve servikal alan, E) Sol yüz, F) Sol servikal alan

3 saat tamamlandığında izlenen görüntüler netleşti ve servikal alanda daha çok lenf nodu görüldü (Şekil 4.8).



Şekil 4.8 180. Dakika ICG lenfografi görüntüleri. A) Önden görünüş, B) Submental alan, C) Sağ yüz, D) Sağ yüz ve servikal alan, E) Sol yüz, F) Sol servikal alan

Orta yüz nakli yapılan hastada ICG'nin her iki nazolabial alandan submandibular alana ilerleyen skar hatlarını takip ettiği gözlemlendi. Donörden gelen lenfatik yolların alıcı lenfatikleri ile bağlantılı olduğu görüldü (Şekil 4.9).



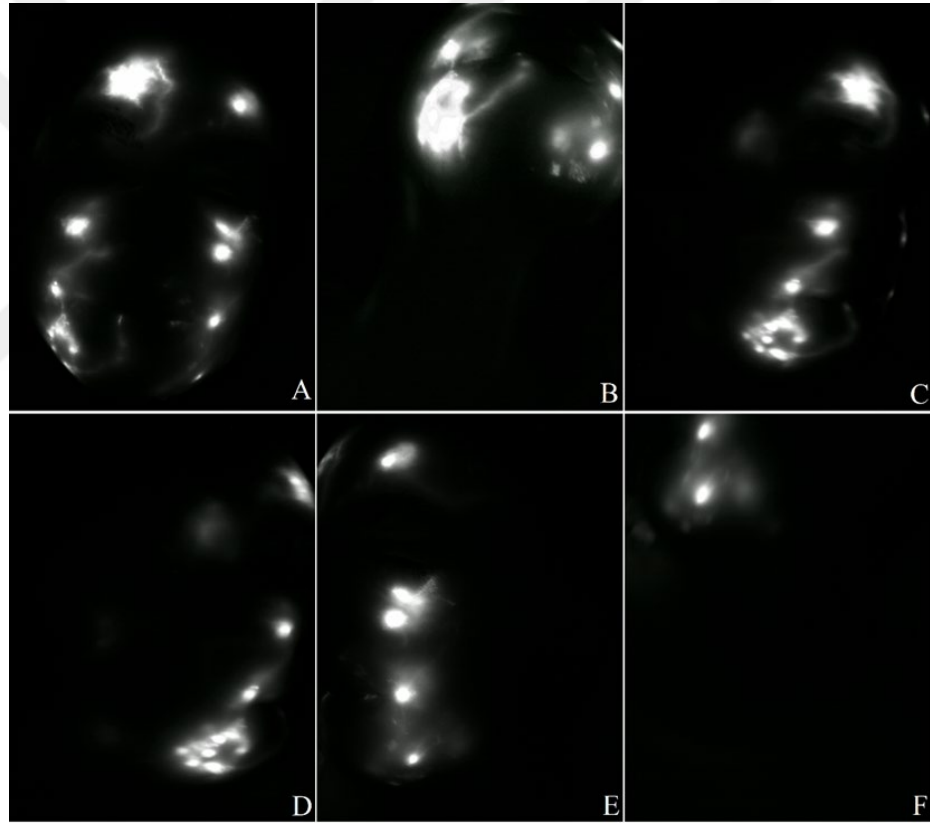
Şekil 4.9 ICG lenfografi ile uyumlu hasta çizimi

Hasta 4'e supraklavikular serbest flep ile göz kapakları ve dudaklar hariç yüz rekonstrüksiyonu yapılmıştır. Hastanın ICG lenfografisi operasyondan 3 sene sonra yapılmıştır. Hastada fasyal lenfödem orta olarak değerlendirildi.

Enjeksiyondan hemen sonra yapılan görüntülemelerde sağ infraorbital enjeksiyon noktası medialinden, sağ oral komissür enjeksiyon noktasına ve buradan sağ mental enjeksiyon noktasına devam eden lenfatik yol görüldü. Sağ supraorbital alanda mediale uzanan lenfatik yol izlendi. Yine burada sağ temporal alana uzanan retiküler patern izlendi. Sol oral komissür enjeksiyon alanından superolaterale doğru uzanan lineer lenfatik yol izlendi.

Enjeksiyondan sonraki 1 saat içerisinde yapılan görüntülemelerde, sağ supraorbital alandan mediale uzanan yolun inferiora devam ettiği izlendi. Sol oral komissür enjeksiyon noktasından üst dudağa doğru retiküler patern olduğu görüldü. Sol mental enjeksiyon noktasından sol submental alana doğru retiküler patern gözlenirken, aynı zamanda enjeksiyon noktası superolateraline lineer patern lenfatik yol ilerlediği gözlemlendi. Sağ infraorbital enjeksiyon alanından laterale doğru

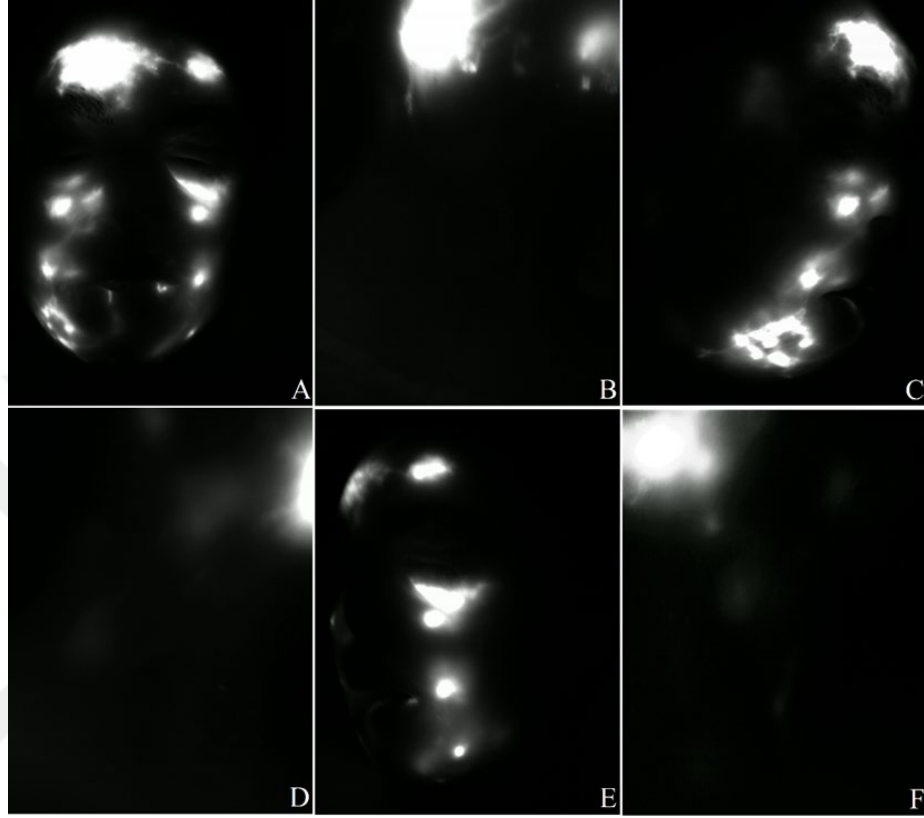
lineer patern lenfatik yol oluşmaya başladığı gözlemlendi. Sağ mental enjeksiyon alanında retiküler patern oluşmaya başladığı gözlemlendi. Bununla beraber yine aynı alanda laterale doğru retiküler patern izlendi. Sağ mental alandan superomediale alt dudağa doğru lineer patern lenfatik yol gözlemlendi. Sol supraorbital enjeksiyon noktasından inferomediale doğru glabellar alana ve buradan sağ infraorbital alana doğru lineer lenfatik yol gözlemlendi. Sağ supraorbital alandan temporal alana ve preaurikuler alana ilerleyen retiküler patern gözlemlendi. Sağ submandibular alanda kontrast madde gözlemlendi. Her iki servikal alanda vertikal lineer kontrast artışı gözlemlendi. Sol oral komissur enjeksiyon alanından sol alt dudağa uzanan lineer lenfatik yol izlendi (Şekil 4.10).



Şekil 4.10 60. Dakika ICG lenfografi görüntüleri. A) Önden görünüş, B) Submental alan, C) Sağ yüz, D) Sağ yüz ve submandibular alan, E) Sol yüz, F) Sol servikal alan

3 saatin sonundaki görüntülemelerde servikal alanda gözlenen lenfatik yollar belirginleşti. Sağ mental alandan sağ submandibular alana uzanan lineer lenfatik

yol izlendi. Sol preaurikuler lenf nodu izlendi. Sağ ve sol supraorbital enjeksiyon alanlarını birbirine bağlayan stardust patern izlendi. Enjeksiyon noktaları çevresinde stardust patern oluştuğu gözlemlendi (Şekil 4.11).



Şekil 4.11 180. Dakika ICG lenfografi görüntüleri. A) Önden görünüş, B) Submental alan, C) Sağ yüz, D) Sağ servikal alan, E) Sol yüz, F) Sol servikal alan

Hastada yüzün alt 2/3 ünde stardust paterni görülmekle birlikte flep ile alıcı doku arasında alt dudakta ve mandibular alanlarda lenfatik bağlantılar olduğu gözlemlendi. Sağ tarafta daha belirgin olmak üzere ICG'nin skar hattını takip ettiği görüldü. Flepte ICG'nin dolayısıyla lenfatik eksenin sol superolateralden sağ inferolaterale doğru bir yönü olduğu gözlemlendi (Şekil 4.12).



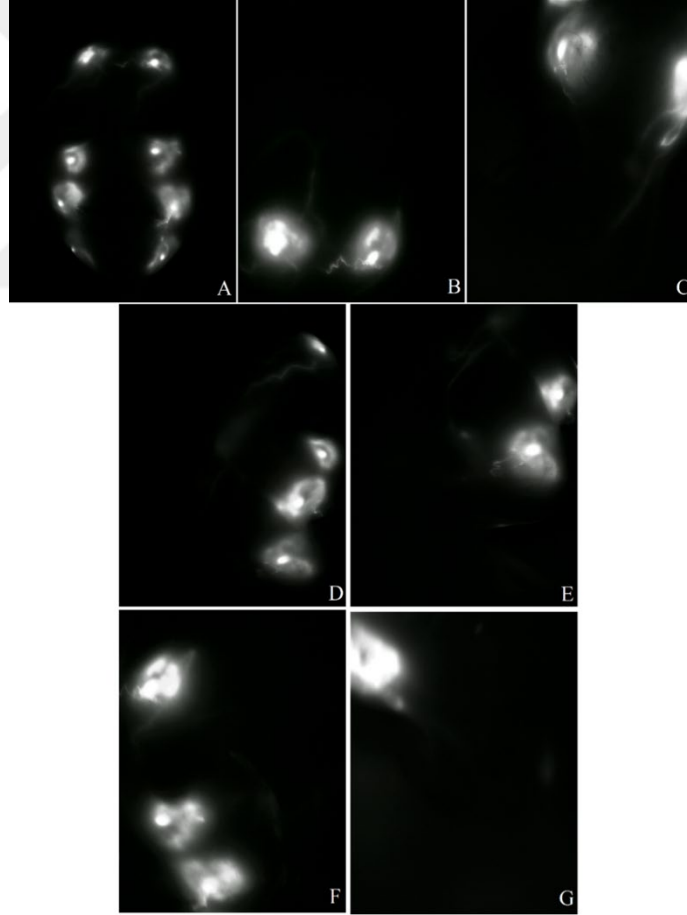
Şekil 4.12 ICG lenfografi ile uyumlu hasta çizimi

Hasta 5'te supraklavikular flep frontal alan, bilateral orbita sol infraorbital bölge, burun dorsumu ve sağ yüz üst 2/3 üne inset edilmiştir. Üst dudak ve sol malar bölgenin rekonstrüksiyonu FTSG ile yapılmıştır. Hastanın ICG lenfografisi operasyondan 3 sene sonra yapılmıştır. Hastada fasyal ödem az olarak değerlendirildi.

Enjeksiyondan hemen sonra yapılan görüntülemelerde, sağ supraorbital enjeksiyon noktasından sağ temporal ve sağ preaurikuler alana, buradan da sağ submandibular alan ve sağ boyuna devam eden multiple lineer lenfatik yol gözlendi. Sol mental enjeksiyon noktasından sol boyuna devam eden lineer lenfatik yol izlendi. Sağ oral komissür enjeksiyon noktasından sağ mandibular alana uzanan ve sağ supraorbital alandan gelen yol ile birleşen lineer lenfatik yol izlendi. Sağ mandibular alandan sağ posterior aurikuler alana uzanan lineer lenfatik yol izlendi. Sağ aurikula superiorunda 4x3 cm boyutlarında retikuler patern olduğu görüldü.

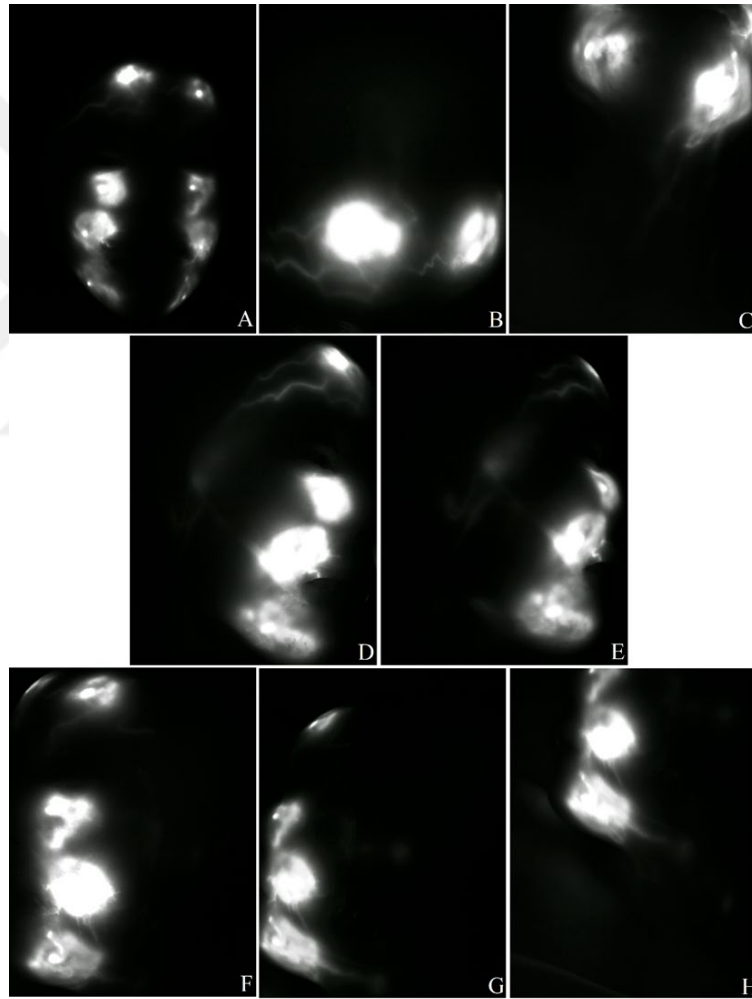
1 saat içerisinde yapılan görüntülemelerde sol orbita lateralinden sol mandibular alana uzanan retikuler patern görüldü. Sol supraorbital enjeksiyon noktasından inferomediale glabellar alana doğru uzanan lineer lenfatik yol

gözlendi. Sol infraorbital enjeksiyon noktasından glabellar alana uzanan lineer lenfatik yol gözlendi. Sağ supraorbital enjeksiyon noktasından superiora uzanan multiple lineer lenfatik yollar gözlendi. Her iki supraorbital enjeksiyon alanları arasında lineer lenfatik yol gözlendi. Her enjeksiyon noktası çevresinde retiküler patern olduğu gözlendi. Sağ mental enjeksiyon noktasından submental alana uzanan lineer lenfatik yollar gözlendi. Sol boyun supraklavikuler alana ICG ulaştığı gözlendi. Sol preaurikuler alanda retikuler patern gözlendi. Sol submental alanda lenf nodu gözlendi. Submental alandan boyun anteriorunda devam eden lineer lenfatik yollar gözlendi. Sağ submandibular alanda lenf nodu gözlendi. Sağ mandibular alan ve sağ mental alandan gelen yolların sağ submandibular alanda birleştiği gözlendi (Şekil 4.13).



Şekil 4.13 60. Dakika ICG lenfografi görüntüleri. A) Önden görünüş, B) Frontal alan, C) Submental alan, D) Sağ yüz, E) Sağ submandibular alan, F) Sol yüz, G) Sol servikal alan

Yapılan lenfografinin sonuna gelindiğinde bu süreç içerisinde sol mental alandan submental alana uzanan multiple lineer lenfatik yollar gözlemlendi. Boyun anteriorunda multiple lineer lenfatik yollar gözlemlendi. Sağ oral komissür enjeksiyon noktasından üst dudakla uzanan lineer lenfatik yol izlendi. Sol oral komissür enjeksiyon noktasından alt dudakla uzanan lineer lenfatik yol izlendi. Sol oral komissür ve sol mental enjeksiyon noktaları arası lineer lenfatik yollar gözlemlendi. Sol supraorbital enjeksiyon alanından laterale ve inferiora uzanan lineer lenfatik yol izlendi. Her enjeksiyon noktası çevresinde stardust paterni gözlemlendi (Şekil 4.14).



Şekil 4.14 180. Dakika ICG lenfografi görüntüleri. A) Önden görünüş, B) Frontal alan, C) Submental alan, D) Sağ yüz frontal alan, E) Sağ yüz preaurikuler alan, F) Sol yüz orta hat, G) Sol yüz preaurikuler alan, H) Sol servikal alan

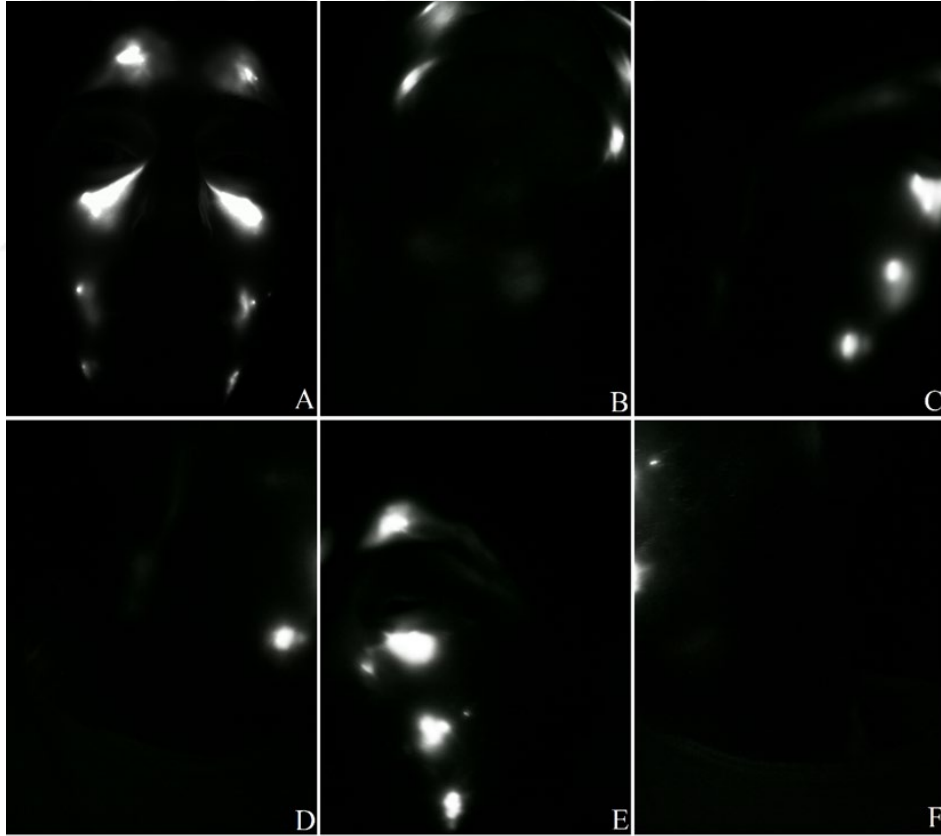
Flep, greft ve alıcı arasında multiple lenfatik bağlantılar gözlemlendi. Flepte lenfatik eksenin sol superolateralden sağ inferolaterale doğru olduğu gözlemlendi. Özellikle sağ oral komissür enjeksiyon noktasından preaurikuler alana uzanan lineer kontrast artışının skar hattı üzerinde ilerlediği gözlemlendi. Lenfatik yolların sağ preaurikuler alanda alıcı doku ile bağlantılı olduğu gözlemlendi. Sol malar bölgede mevcut greft üzerinde ise splash paternde olduğu gözlemlendi. Sol oral komissür enjeksiyon noktasından alt dudak ve sol servikal lenf nodlarına enjeksiyon noktasındaki greft ile bağlantı olduğu gözlemlendi (Şekil 4.15).



Şekil 4.15 ICG lenfografi ile uyumlu hasta çizimi

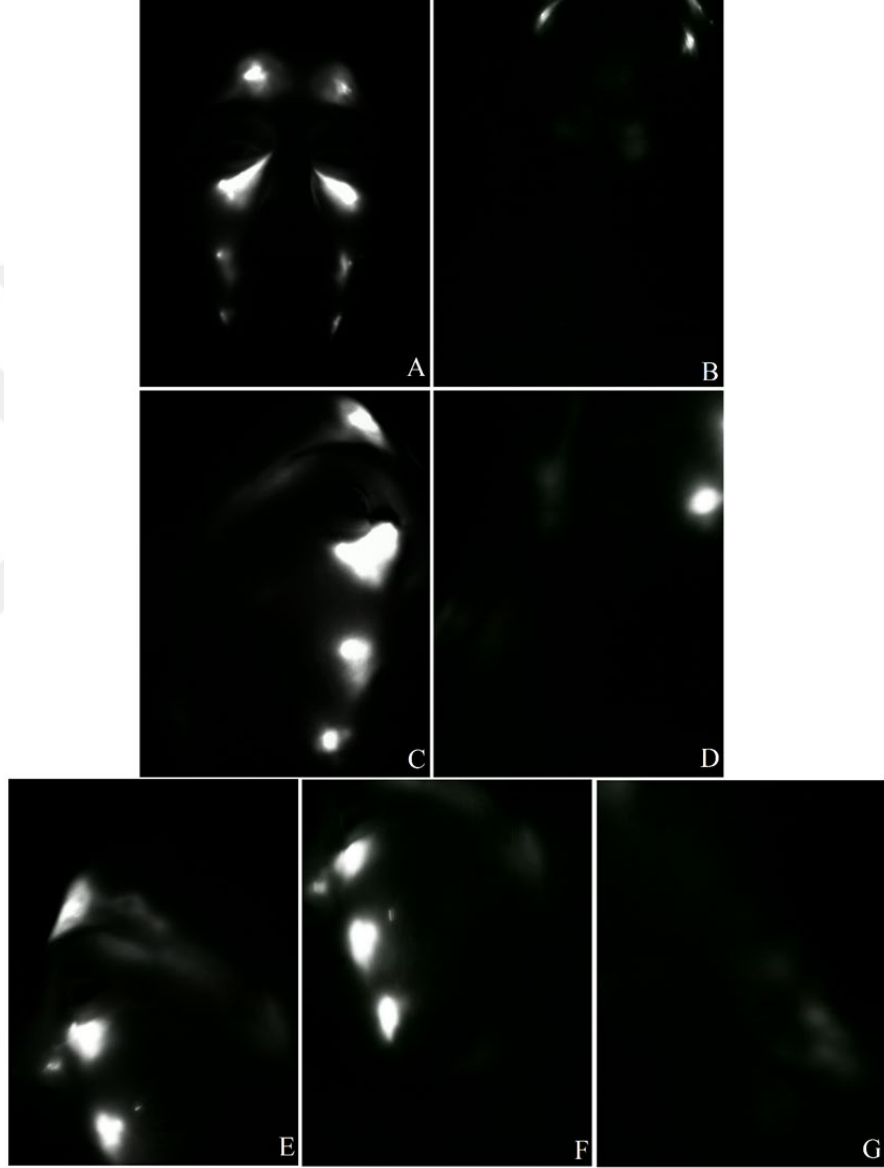
Hasta 6 flep ile rekonstrüksiyon yapılmamış maksillofasiyal fraktürü olan hastanın ICG lenfografi görüntüleri çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaya yapılan ICG lenfografi görüntülemesinde postenjeksiyon ilk dakikalarda her iki supraorbital enjeksiyon alanından her iki preaurikuler alana uzanan multiple lineer lenfatik yolak gözlemlendi.

Daha sonraki 1 saat içerisinde sol infraorbital enjeksiyon noktasından mediale burun dorsum ve nazolabial alana, ayrıca enjeksiyon noktasından alt göz kapağına doğru superolaterale uzanan lineer lenfatik yol gözlemlendi. Sol submental alanda lenf nodu gözlemlendi. Sol submandibular alanda kontrast madde enhansmanı gözlemlendi. Sağ servikal alanda lineer lenfatik yol gözlemlendi. Sağ infraorbital alandan laterale ve inferiora uzanan lineer lenfatik yollar gözlemlendi. Sağ supraorbital alandan sağ orbita medialine doğru uzanan lineer lenfatik yol gözlemlendi (Şekil 4.16).



Şekil 4.16 60. Dakika ICG lenfografi görüntüleri. A) Önden görünüş, B) Submental alan, C) Sağ yüz, D) Sağ servikal alan, E) Sol yüz, F) Sol servikal alan

Çalışma tamamlandığında submental lenf nodları gözlendi. Sağ submandibular lenf nodu gözlendi. Sağ posterior aurikuler alana uzanan lineer lenfatik yol gözlendi. Sağ supraklavikular alana uzanan vertikal lineer multiple lenfatik yol ile multiple lenf nodu gözlendi. Her iki supraklavikular alanda multiple lenf nodu ile uyumlu görünüm izlendi (Şekil 4.17).



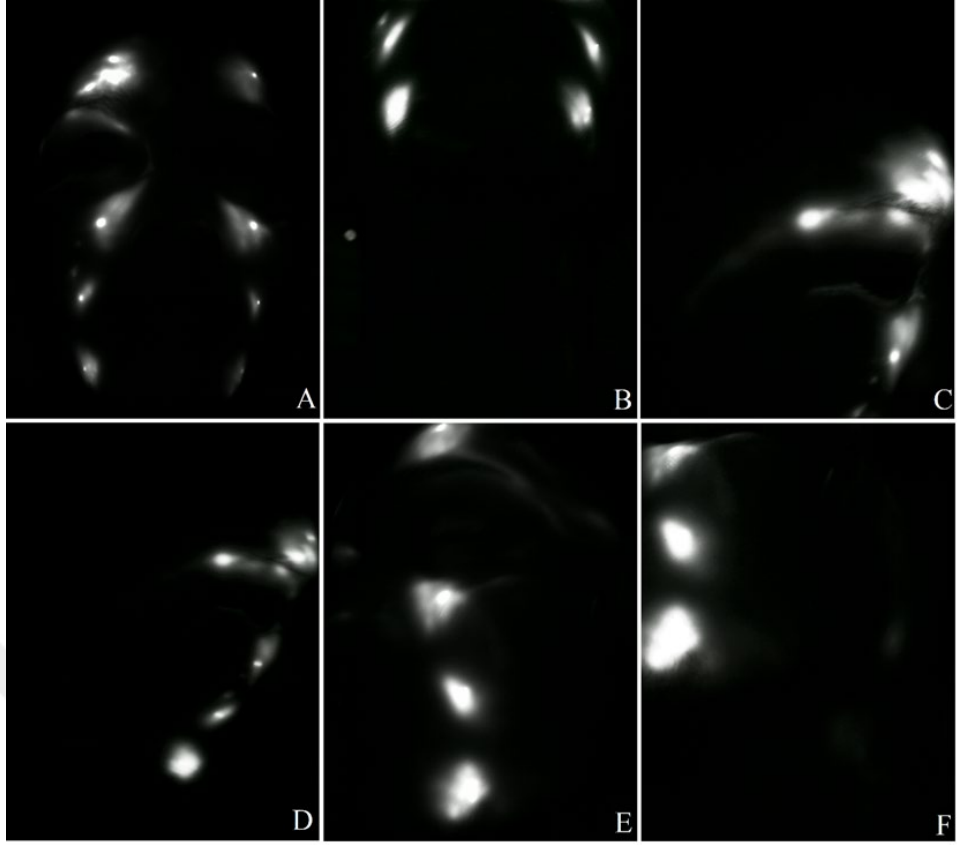
Şekil 4.17 180. Dakika ICG lenfografi görüntüleri. A) Önden görünüş, B) Submental alan, C) Sağ yüz frontal alan, D) Sağ servikal alan, E) Sol yüz frontal alan, F) Sol yüz preaurikuler ve submandibular alan, G) Sol servikal ve supraklavikular alan

Hastada yüzeyel lenfatikler frontal bölgeden servikal alana ve mental bölgeden submental alana doğru gözlendi (Şekil 4.18).



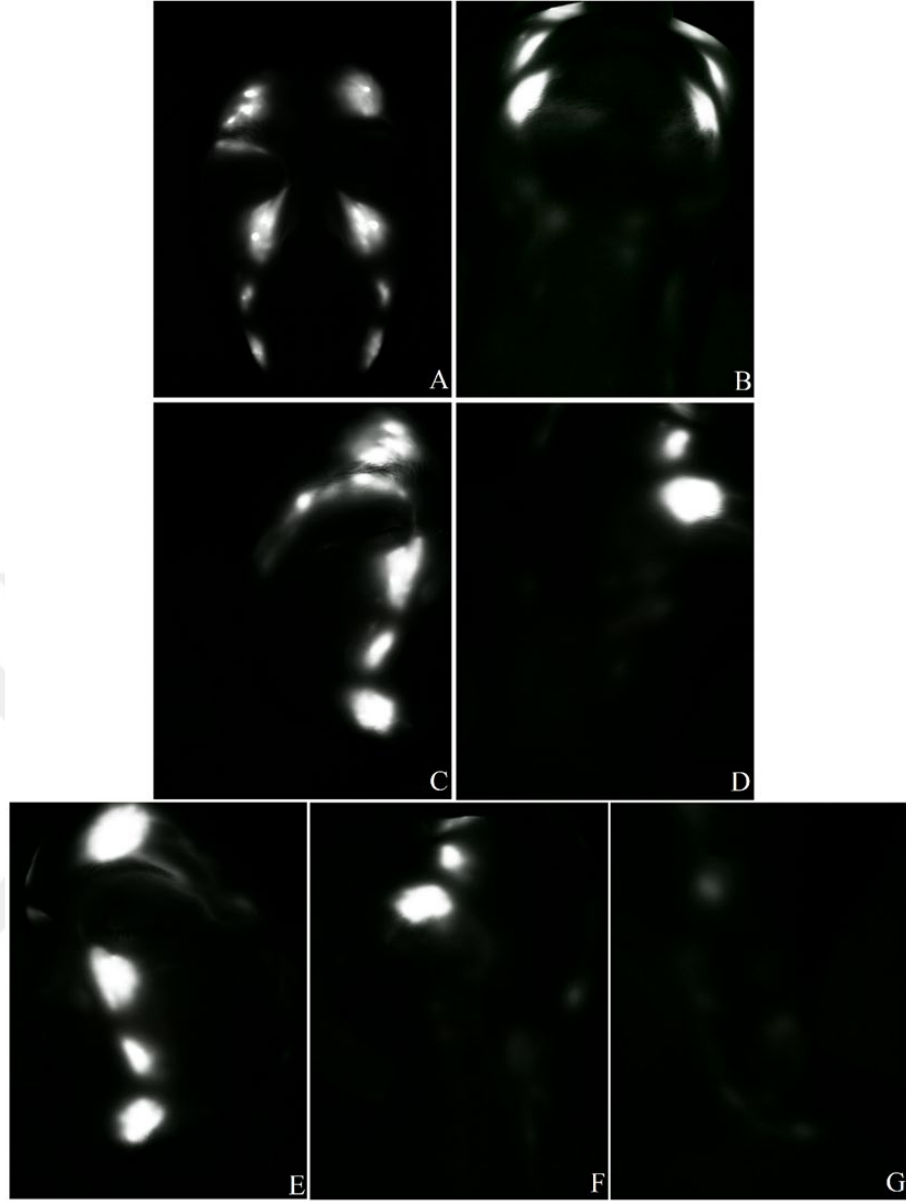
Şekil 4.18 ICG lenfografi ile uyumlu hasta çizimi

Hasta 7 de flep ile rekonstrüksiyon yapılmamış maksillofasiyal fraktürü olan hastanın yapılan ICG lenfografi görüntüleri dahil edilmiştir. İlk görüntülerde yine her iki supraorbital alandan her iki preaurikuler alana uzanan multiple lineer lenfatik yollar izlendi. Sağ mental enjeksiyon noktasından sağ submental alana uzanan lineer lenfatik yollar izlendi ve submental lenf nodu izlendi. Devam eden görüntülemelerde ilk saat içerisinde sağ supraorbital ve infraorbital enjeksiyon noktaları arasında sağ orbita medialinden uzanan lineer lenfatik yol izlendi. Sol infraorbital enjeksiyon alanından laterale ve inferolaterale uzanım gösteren multiple lineer lenfatik yollar gözlendi. Sol mental alandan sol servikal zincir ve supraklavikular alana uzanan lineer lenfatik yol izlendi. Sol supraorbital alandan çıkan lenfatik yolların mandibular alana ve servikal alana multiple lineer yol ile devam ettiği gözlendi. Sağ alt göz kapağında subsilier hatta lineer kontrast artışı gözlendi (Şekil 4.19).



Şekil 4.19 60. Dakika ICG lenfografi görüntüleri. A) Önden görünüş, B) Submental alan, C) Sağ yüz frontal alan, D) Sağ yüz preaurikuler alan, E) Sol yüz orta hat, F) Sol yüz preaurikuler ve submandibular alan

Devam eden görüntülerde her iki servikal alanda kontrast madde gözlendi. Her iki mental alandan submental alana ilerleyen lineer lenfatik yollar ve submental lenf nodları gözlendi (Şekil 4.20)



Şekil 4.20 180. Dakika ICG lenfografi görüntüleri. A) Önden görünüş, B) Submental alan, C) Sağ yüz frontal alan, D) Sağ yüz servikal alan, E) Sol yüz frontal alan, F) Sol submandibular alan, H) Sol supraklavikular alan

Hastada yüzeysel lenfatikler frontal bölgeden servikal alana ve mental bölgeden submental alana doğru gözlendi (Şekil 4.21).



Şekil 4.21 ICG lenfografi ile uyumlu hasta çizimi

5. TARTIŞMA

Lenfatik sistem lenfanın taşınması dahil birçok fonksiyonu olan ve lenfanjiogenez ile rejenere olabilen sistemdir. Bu rejenerasyonla ilgili birçok çalışma yapılmış olup ekstremite nakilleri, flep ve greft uygulamaları dahil birçok cerrahi işlem sonrası bu rejenerasyonun varlığı gösterilmiştir (2, 113). Biz de çalışmamızda farklı zamanlarda farklı kompozit dokuları içeren 3 yüz nakli hastası, 2 supraklaviküler flep ile rekonstrüksiyon yapılan hasta ve 2 flep ile rekonstrüksiyon yapılmamış maksillofasiyal fraktürü olan hastayı çalışmaya dahil ettik. Hastaların ICG lenfografi görüntülerini karşılaştırdık. Literatürde bu alan ve kapsamda yapılan ilk çalışmadır.

Tarihsel olarak, lenfatik sistemin rejenerasyonu gizemli ve çalışılması zor bir alan olmuştur ve bu alan vasküler sisteme göre daha az ilgi görmektedir. Ancak 1863 yılında Billroth'un köpek yaralanmalarında 7. gün gibi erken bir dönemde lenfatik rejenerasyonun varlığını göstermesi ve sonrasında birçok hayvan çalışması ve klinik çalışmalarda bu rejenerasyon gösterilmiştir. Literatüre bakıldığında lenfatik sistemin yenilenmesi üzerine çalışmalar 1900'lü yılların başlarında hız kazanmaya başlamıştır. Şimdi klasik denilebilecek bu çalışmalardan birisinde, Clark ve ark. tavşan kulaklarına yerleştirilen transparan odacıklarda lenfatik kapillerlerdeki uzamanın mevcut lenf damarlarından büyüme ile olduğunu gösterdi (114). Pullinger ve Florey ise fare kulağında perforasyona sebep olan abse oluşturulduktan 21 gün sonra yeni ve yoğun lenfatik kapiller ağının perfore alanı çevrelediğini gösterdi. Aslında her bir vasküler endotelin benzer görünüme sahip olmasına rağmen, bu yapıların iyileşme döneminde birbirleri ile karışmadan, lenfatiklerin lenfatikler ile, arterlerin arterler ile, venlerin de venler ile bağlantı kurduğunu vurguladılar (115). Reichert ise köpeklerde uyluk orta 1/3 de periostu da insize edilmiş olarak femur ve femoral arter ile ven kalacak şekilde total sirkümferal insizyon sonrası rekonstrüksiyon yaparak lenfatik rejenerasyonu incelemişti. Postop 4. günde yeni lenfatiklerin skar hattını geçtiğini gözlemledi. 8. günde ise intradermal verilen Hint boyası partiküllerinin dağılımına dayanarak lenfatik devamlılığın anatomik olarak ve periferik ödemin remisyona girmesine dayanarak da fizyolojik olarak tamamlandığını gösterdi (116). Bellman ve Oden

tavşan kulağında yapılan insizyon sonrası lenfatik yenilenmeyi Thorotrast mikrolenfanjiyografi yardımı ile ayrıntılı olarak belgelediler. Tavşan kulağında yapılan kısa transvers bir insizyondan 24 gün sonra yaptıkları mikrolenfanjiyogramda insizyon çevresinde kemer şeklinde sararak ilerleyen multiple lenfatikleri ve skarın içinden geçen birçok lenfatik bağlantı olduğunu gösterdiler (117). Magari ve ark. 35 tavşan ile yaptıkları çalışmalarında, derin servikal lenfatiklerin ligasyonu sonrası lenfatik damarların rejenerasyonunu ışık ve elektron mikroskobu ile incelemişlerdir. Elektron mikroskobu altında postop 1. haftada yeni lenfatik oluştuğunu gördüler (118). Malek ve ark. köpek ve koyun modellerinde popliteal lenf nodunun cerrahi eksizyonu sonrası 2 hafta içerisinde orijinal yolun olduğu alanda yeni lenfatik yollar oluştuğunu gösterdiler (119). İkomi ve ark. da tavşan popliteal lenf nodu eksizyonu yaptıkları çalışmalarında postop 4. haftada eksizyon alanında yeni lenfatiklerin oluştuğunu gözlemledi. Bununla beraber kollateral lenfatiklerin oluştuğunu da gösterdiler. Aynı zamanda afferent lenfatik kanallarda yaptıkları, 1 mm, 3 mm ve 10 mm eksizyonlar sonrası lenfatik yenilenmeyi inceleyip, 1 mm eksizyon sonrası yenilenmeyi gözlemlerken, 3 mm ve 10 mm eksizyon sonrası lenfatik yenilenmenin olmadığını gösterdiler (120). Psillikas ve ark. 1969 yılında tavşanlarda greftleme sonrası lenfatik neovaskülarizasyon çalıştı. Postop 2. günde greftin periferinde donör bölgeden alıcı bölgeye fonksiyonel anastomozların oluşmaya başladığı gösterdi (121).

Smaropoulos ve ark. köpek arka bacağı replantasyonu modelinde yaptıkları çalışmada siyatik sinir onarılan ve onarılmayan grupları da karşılaştırdı, ekstremité çevre uzunluğunda anlamlı bir farklılık olmamasına rağmen, siyatik sinirin korunduğu grupta daha düşük değerler görüldü. Bunun erken mobilizasyon ve kasların kontraksiyonunun lenfatik akışa yardımcı olması sebebiyle olabileceğini öne sürdüler. Çalışmada lenfatik rejenerasyon tüm hayvanlarda postop 7. ve 12. günler arasında yeni zengin lenfatik ağ oluşması ile gösterildi. Fakat sinir transeksiyonunun lenfatik rejenerasyon üzerine bir etkisinin olmadığı gösterildi. Ayrıca yeni oluşan lenfatik kapillerlerin önceden mevcut lenfatik ağ ile bağlantı kurmadığını belgelediler (122). Bizim çalışmamızda yüz nakli yapılan hastalarda sinir koaptasyonu yapılmış olması lenfödemini daha az görülmesinde etkili olmuş olabilir. Bu durum yüz nakli yapılan hastalar ile supraklavikuler serbest flep

rekonstrüksiyonu yapılan hastalarda gözlenen lenfödem farkını açıklayan sebeplerden birisi olabilir.

Bu çalışmalar gibi birçok hayvan çalışmasında lenfatiklerin rekanalizasyonu lenf nodu eksizyonu sonrası, organ transplantasyonu sonrası ve yara iyileşmesi sonrası gösterildi (119, 123, 124).

Bazı hayvan çalışmaları ise yerel mikro-çevre ve hücrelerin lenfatik rejenerasyonu indükleyebileceğini öne sürüyor. Yan ve ark. farelerin kuyruk derisinde 2 mm genişliğinde tam kalınlıkta cilt eksizyonu yaptı ve bununla beraber kuyruk dolaşımına zarar vermeden derin lenfatik sistemi diseke edip bağladılar. Oluşturulan defekt sekonder iyileşmeye bırakıldı veya tam kalınlıkta deri grefti kullanarak onarıldı. Lenfosintigrafi ve immüno-histokimyasal floresan haritalama ile lenfanjiyogeneze incelendi, donör ve alıcı kaynaklı lenfatik damarlar tespit edildi. Bu süreçlerin greft periferinden alıcı tarafına başladığını da gösterdiler. Deri grefti yapılmasından 6 hafta sonra transplante dokudaki lenfatik damarların çoğunluğunun alıcı ilişkili olduğunu buldular. Biz çalışmamızda lenfatik akışı ve lenfatik sistemin anatomik yapısını değerlendirmek için ICG lenfografi kullandık ve görüntülerde alıcı ve donör arasında lenfatik anastomoz lehine bulgularımız vardı. Bu durum hem supraklaviküler flep yaptığımız hem de yüz nakli uyguladığımız hastalarda mevcuttu. Histokimyasal floresan haritalama bizim çalışmamız kapsamında olmadığından izlenen lenfatik bütünlüğü sağlayan anastomozların ve lenfanjiyogenezin asıl kaynağının alıcı saha mı yoksa donör saha mı olduğuna karar veremedik. Yan ve ark. bu çalışmalarında ayrıca VEGF-C ekspresyonu ve makrofaj infiltrasyonunun lenfatik endotelial hücrelerde transdiferansiyasyon yoluyla lenfanjiyogenezi teşvik ettiğine dair verilere ulaşıldı (52).

Boardman ve ark. rat kuyruğunda yaptıkları çalışmalarında intertisyel alanda lenfatik sıvı akışının lenfatik endotelial hücre organizasyonundan önce oluştuğunu gösterdiler. Lenfatik hücre migrasyonunun, VEGF-C ekspresyonunun ve lenfatik kapiller ağının organizasyonunun primer olarak bu lenf akışının yönünde olduğunu ortaya koydular. Bu veriler intertisyel sıvı akışının lenfanjiyogenezden önce gerçekleştiğini ve hatta lenfanjiyogenezin yönünü belirlediğini ortaya

koymaktadır (125). Çalışmamızda ICG'nin alıcı ve donör dokuları arası skar hatlarında ilerlediği görüldü. Postop erken dönemde transferi yapılan doku periferinden lenfatik sıvı akışı olduğu düşünülürse, bu sıvının henüz tam iyileşmeyi tamamlamamış alıcı ve donör dokuları arasında sütür hattı boyunca bir yol izlediği öne sürülebilir. Lenfatik sıvı akışının lenfanjiyogeneze yön verdiği düşünülecek olursa (125), alıcı ve donör arası sütür hattı boyunca yeni lenfatiklerin oluşmuş olabileceği açıklanabilir.

Lenfanjiyogeneze makrofaj infiltrasyonu ve VEGF-C ekspresyonunun önemini gösteren hayvan çalışmalarını destekleyen insan çalışmaları da mevcuttur. Maruyama ve ark. inflame dokuda benzer şekilde makrofajlar aracılığıyla lenfanjiyogenezin başlayacağına dair veriler elde etmiştir (126). Bu çalışmalarda gösterildiği üzere inflamasyon ve skar alanında yoğun makrofaj infiltrasyonu ve fibroblast göçü olacaktır ve dokulardaki lenfanjiyogeneze ortamdaki makrofaj, fibroblast ve VEGF-C ile ilişkili olabilir.

Rat, tavşan veya köpeklerin aksine evrimsel süreçte bize yakın türlerden olan sinomolgus marmosetinde de lenfatik rejenerasyon gösterilmiştir. Mundinger ve ark. 9 sinomolgus marmosetinde parsiyel yüz nakli uyguladı ve postop dönemde (364. güne kadar) lenfatik kanalları ICG lenfografi ile değerlendirdi. Fasiyal vaskülarize kompozit allogreftlerde postop 7. günde donör ve alıcı saha arasında lenfatik akım belirgin değildi ancak postop 2 ila 4 hafta sonra donör ve alıcı arasında kurulan patolojik yüzeysel lenfatik kanallarda akım meydana geldi. Postop 2 haftadan sonra lenfatik kanalların yeniden yapılanması arttıkça, allogreft ICG lenfografi görüntü deseni stardust paterninden splash paternine değişim gösterdi. Bu durum artmış lenfatik klirensin göstergesidir. Bu çalışmada vaskülarize kompozit allogreftlerde ICG lenfografi paterni, doğal preoperatif donör alanda bulunan şekline geri dönmedi ancak yüzeysel kanallar lenfatik drenaja derin lenfatiklere göre daha belirgin bir şekilde dahil oldu. Biz çalışmamızda insanlarda yüz nakli olan hastaları inceledik. Mundinger ve arkadaşlarının aksine biz hastalarımızı ICG lenfografi ile postop geç dönemde gözlemledik. Bu nedenle hastalarımızda postop dönem süresince lenfatik drenaj paterninin değişimi hakkında yorum yapamamaktayız ancak yüz nakli olan hastalarımızda yüksek oranda lineer patern nadiren de splash paterni gözlemledik. Bu patern makak maymunlarının ICG lenfografi

görüntülemesi paternine benzer olabilir. Lenfatiklerde retrograd akımın zamanla çözülmesine bağlı stardusttan splash paternine geçiş gösteren makaklar yeterli zaman sonra lenfanjiyogenezin daha da yaygınlaşması ile lineer paternde lenfatik akım gösterebilirdi, bu süre hakkında yorum yapılamaz. Bizim çalışmamızda da kısmi splash paterni ve yüksek oranda lineer patern görülmesi ICG lenfografiyi postop uzun zaman sonra yapmamızdan kaynaklanabilir (127).

İnsanlarda doku nakilleri sonrası lenfanjiyogenezin olduğu ve nakledilen dokuda lenfatik drenajın sağlandığı klinik gözlemler olarak uzun zamandır farkedilmiş olup, birçok çalışmada gösterilmiştir. Chitale kasık diseksiyonu sonrası tensör fascia lata (TFL) muskulokütanöz flebi ile rekonstrüksiyon yaptığı 12 tuberküler ve filarial lenfödem hastasında lenfödem azaldığını gösterdi. Bu çalışmasında TFL flebinin bu bölgede lenfatik sıvıyı absorbe ettiğini ve lenfödem olan bacak ile normal lenfatik drenajın olduğu uyluk bölgesi arasında bir köprü görevi gördüğünü öne sürdü (128). Aslında bu lenfödem cerrahisinin temelini oluşturur niteliktedir.

Benzer şekilde Clodius ve ark., kasık flebinin lenf drenajı potansiyelini tartıştığı makalesinde, kasık flebi elevasyonu, transferi veya başka bölgeye transplantasyonu sonrası ödemin gözlenmediğine dikkat çekti (129). Lenfografik görüntülemenin yokluğunda yapılan bu gözlem, görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi sonrası yapılan çalışmalar ile daha iyi anlaşılmıştır. Kasık flebinin sabit lenfatik yollara sahip olduğu ve lenfatik damarların genellikle flep pedikülü boyunca mevcut olduğu gösterildi. Bu sebeple kasık flebi distal/proksimal bölgeleri alıcı alana insetine dikkat edilerek ICG lenfografi yapılmadan LIFT için kullanılabilirdiği gösterildi (78).

Chitale'ye benzer şekilde Clodius'da moleküler temelleri araştırmadan ve lenfatik görüntüleme olmaksızın gözlemsel ve klinik olarak lenfödem oluşmaması veya azalması durumu ile bu kanıya varmışlardır.

Benoit ve ark. ilioinguinal lenf nodu diseksiyonu sonrası lenfödem ve olası morbiditeleri engellemek için omentum flebi kullanmışlardır. Bu vakalarda alt ekstremiteler lenfödem önlenmesinde güvenli ve etkili olarak bulunmuştur (130). Ruckley ve ark. (131) ile Longmans ve ark. (132) da Benoit'e benzer şekilde

lenfatik anastomoz yapılmadan gerçekleştirilen omentoplastinin drenajda etkili olduğunu bulmuşlardır.

Lenfatik akımın yeniden düzenlenmesinin lokal (133), muskulokütan (134, 135), omental (136) ve fasyokütan fleplerde (137) ve serbest flep (138) transferlerinde meydana geldiği gösterilmiştir ayrıca lenfanjiyogenezin skar alanının periferi boyunca meydana geldiğini gösteren yayınlar mevcuttur (52, 121).

Slavin ve ark. 1997 yılında yayınladıkları makalesinde 10 hastanın serbest flep sonrası lenfatik akımını incelediler. Bu hastalarda arter, ven ve sinir mikrocerrahisi uygulanmasına rağmen lenfatik anastomoz yapılmamıştır. Flep olarak latissimus dorsi, skapular-paraskapular fasyokütanöz, lateral kol, rektus abdominis, temporoparietal ve serbest parmak flepleri kullanılmış ve postop 8 ila 44. gün teknesyum 99 ile lenfatik akım değerlendirilmiştir. Her bir hastada flep içine enjeksiyonun ardından lenfatik akımın, lenfatik yolları izleyerek lokorejyonel lenf nodlarına ulaşımı gözlemlendi. Slavin ve ark. da bizim çalışmamıza benzer olarak lenfatiklerin spontan rejenerasyonu veya re-anastomozunun meydana geldiğini hem lenfödem kliniğinden yola çıkarak hem de lenfosintigrafi ile göstermişlerdir (139).

Aslında literatüre bakıldığında serbest mikrovasküler doku transferlerinde ve ekstremité replantasyonlarında lenfatik kanalların genellikle cerrahi olarak onarılmadığı görülmektedir. Buna rağmen bu iki yaygın rekonstrüksiyon şeklinde de lenfödem insidansı oldukça düşüktür. Birçok farklı çalışma yara iyileşme sürecinde lenfatik sistemin spontan olarak tekrar oluştuğunu ve lenf sıvısının proksimal emici sistemlere birkaç gün içerisinde ulaştığını göstermiştir (122, 140).

Özkan ve ark. total skalp, alın, sol kulak, kaşlar ve üst gözkapakları amputasyonunun lenfatik anastomoz yapmaksızın replantasyonunu yaptıkları vakalarında postoperatif dönemde lenfödem görülmediğini gösterdiler (141).

Transfer sonrası görülen bu spontan akım çalışmamızda hem yüz nakli hem de supraklaviküler serbest flebin lenf drenajı olgularıyla uyumludur. Bu durumu çalışmamızda ICG lenfografi ile görüntüledik. Bizim çalışmamızda elde edilen görüntüler hem yüz nakli hastalarında hem de supraklaviküler serbest flep ile

rekonstüksiyon yapılan hastalarda spontan lenfanjiyogenez ile lenfo-anastomoza örnektir.

Patel ve ark. VLNT yaptıkları çalışmalarında ICG lenfografi kullanarak lenfatik drenajın alıcı dokudan VLN flebi kenarına ulaştığını, buradan flep lenf nodlarına ulaştığını ve buradan da flebin venöz çıkışı aracılığı ile alıcı venöz sistemine ulaştığını gösterdi (142). Bu çalışmada lenf akışı ve yeniden yapılanmış lenfatik yollar gösterilmiş olsa da, lenfatik rejeneratif kapasite belirsizliğini korumuştur.

Yamamoto ve ark. replantasyon veya serbest flep ile rekonstüksiyon hastalarında, preoperatif ICG lenfografi ile alıcı ve verici dokuları görüntülemiş ve lenfatik yollarını işaretlemiş, intraoperatif olarak da dokuların inseti sırasında alıcı ve vericideki lineer paternlerin uçlarını supermikrocerrahi lenfatik anastomoz yapılmaksızın, ICG lenfografi yardımı ile olabildiğince yakın olacak şekilde, dermal süturler ile yaklaştırmışlardır. Alıcı alan ile inset edilen dokunun lenf eksenine uyumlu olan vakalarda lenf akışının anlamlı olarak daha iyi olduğunu bulmuşlardır. Lenfatik uçların birbirine 2 cm içerisinde yaklaştırıldığında, 2 cm'den daha uzak yapılan yaklaştırmalara göre de anlamlı olarak daha iyi lenf akışı restorasyonu olduğunu gösterdiler. Bu çalışmalara dayanarak lenfatik rekonstüksiyonun lenfatik anastomoz yapılmadan da sağlanabileceğini öne sürdüler (78, 143).

Bizim çalışmamızda da hem yüz nakli hastalarında hem de supraklavikular serbest flep ile rekonstüksiyonu yapılan hastalarda lenfatik anastomoz yapılmamıştır. Yüz nakli yapılan hastalarda allogreftin normal anatomik pozisyonda inset edildiği düşünülürse, lenf eksenine uyumlu olarak inset yapılmış olduğu varsayılabilir ve lenfödem az görülmesinin bir başka nedeni olabilir. Supraklavikular serbest flep rekonstüksiyonu yapılan hastalarda her iki flebin de lenf eksenine sol superiordan sağ inferiora doğru çapraz olarak görülmüştür. Bu hastalarda lenf eksenine uyumlu olarak sağ yüz tarafında alıcı ve donör dokular arasında daha çok ICG geçişi gözlenmiştir.

Gardenier ve ark. fare kuyruğunda oluşturulmuş lenfödem modelinde, bir anti-T-hücre immünosüpresif ilaç olan takrolimus ile topikal terapi etkisini değerlendirmiştir. Çalışmada takrolimusun lenfödem gelişimini önlemede ve

oluşmuş lenfödem tedavide çok efektif olduğunu göstermişlerdir. Bu tedavi ödemi, T-hücre infiltrasyonunu ve doku fibrozisini kayda değer bir şekilde düşürmüş, lenfatik kollaterallerin oluşmasını da önemli derecede arttırmıştır. Aynı zamanda takrolimus ile tedavi gören hayvanlarda lenfatik toplayıcı kanal kontraksiyon frekansı artmış ve dermal geri-akım azalmış, böylece daha iyi bir lenfatik fonksiyon gözlenmiştir (144).

Bizim çalışmamızda da yüz nakli hastalarının immünoşüpresif tedavisinde düzenli olarak oral takrolimus kullanılmaktadır. Aynı zamanda zaman zaman topikal takrolimus tedavisi de verilmektedir. Yüz nakli yapılan 3 hastamızda da bu çalışma ile uyumlu olarak lenfödem az olarak değerlendirildi. Yüz nakli hasta grubu ile, supraklavikular serbest flep rekonstrüksiyonu yapılan hastalar arasında hem klinik hem de lenfografide görülen farkın oluşmasının sebeplerinden birisi takrolimus kullanımı olabilir. Yine yapılan çalışma ile benzer olarak bizim çalışmamızda da takrolimus kullanan hastaların ICG lenfografilerinde yüzeysel lenfatiklerde artış gözlemlendi.

Ayrıca, yapılan çeşitli çalışmalarda, yüzeysel lenfatiklerde görülen bu artışın sebebinin, lenfatik anastomoz yapılmayan vakalarda, lenfatik akışın derin lenfatiklerce daha az sağlanıyor olması nedeniyle, yüzeysel lenfatiklerin lenf drenajına daha fazla katılması olduğu gösterildi (127, 145)

Anthony ve ark. ratlarda yaptıkları arka bacak replantasyonu çalışması sonucunda replante ekstremitede postop 3-6 gün içerisinde lenf akışının başladığını ve 12 gün içerisinde normal kleransa ulaştığını gösterdi. Lenfatik akış paterninin kontrol grubunda ayaktan başlayarak derin lenfatik sistem ile ipsilateral inguinal lenf nodlarına ve buradan para-aortik nodlara ilerlediğini gösterirken, replantasyon yapılan grupta superfisyal lenfatik sistem üzerinden multiple küçük kanallar aracılığı ile ilerlediğini gösterdi. Bilateral olarak inguinal ve aksiller alanlara ilerleyen bu anormal paternin 160 gün bu şekilde devam ettiğini gösterdiler (140).

Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu bulgular izlendi.

Özkan ve ark. 2 bilateral kol nakli yaptıkları hastalarında postoperatif dönemde hastaya özel fizyoterapi ve rehabilitasyon prosedürü uygulamışlardır.

Rehabilitasyon süresince postop dönemde hastalarda ödemin gerilediğini, 9 ve 4 yıllık takip süreçlerinde hastalarında ödem olmadığını göstermişlerdir (146).

Cavadas ve ark. lenfosintigrafi ile 3 bilateral üst ekstremitte VKA hastasını incelediler. 6 ekstremiteden 2 tanesinde orta derece lenfödem olduğunu belgelediler. 3-5 yıllık takip sonrası veriler sunan bu çalışma VKA hastalarında lenfatik anastomoz yapılmamış olsa bile spontan olarak lenfatik akımın sağlanabileceğini göstermektedir. Ancak bu çalışmanın açıklayamadığı bazı durumlar vardır. Bilateral nakilli bu hastalarda ekstremiteler arası lenfödem farkı ile drenajda gecikme gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda yüz nakli yapılan hastalarda lenfödem az olarak değerlendirildi. Supraklavikular serbest flep ile rekonstrüksiyonu yapılan 2 hastadan birisinde lenfödem az olarak değerlendirilirken, bir hastada orta olarak değerlendirildi. Çalışma grupları çok küçük olsa da lenfödem daha az görülmüş olması ekstremitelerdeki durumun aksine yer çekiminin sürekli olarak yüz bölgesinde lenfatik akışa yardımcı olması olabilir (147).

Sosin ve ark. yüz nakli yaptıkları 1 hastada lenfatik sistemin yenilenmesini inceledi. Alınan biyopsilerde güçlü LYVE-1 boyanması olduğunu gösterdi. Postop dönemde 8,5 ay, 30 ay ve 35 ayda yaptıkları ICG lenfografiplerinde, ilk yapılan görüntülemelerde belirgin lenfatik kanallardan drenajı göstermekle beraber lenfostaz ve dermal splash gördüler. 30 ve 35. aylarda yaptıkları görüntülemelerde alıcı ve donör doku arasında multiple lenfatik kanallar ile bağlantıları ve servikal lenf nodlarına belirgin drenaj olduğunu gösterdi. Bu bulguları aynı zamanda giderek azalan fasyal ödem ile uyumlu buldular (2). Yüz nakli hastalarında benzer ICG lenfografi bulguları bizim çalışmamızda da görülmüştür.

Çalışmamızda yüz nakli hastalarında az lenfödem görülürken, supraklavikular serbest flep ile rekonstrüksiyon yapılan hastalardan birisinde az lenfödem görülürken diğerinde orta lenfödem gözlenmiştir. Bunun bir başka sebebinin de supraklavikular serbest flep yapılan hastalarda, Hasta 4 flebinde gözler, burun açıklığı ve ağız açıklığı oluşturmak amacıyla 4 adet tam kat insizyon yapılmıştır. Aynı şekilde Hasta 5 flebinde her iki göz ve burun açıklığı oluşturmak amacıyla 3 adet tam kat insizyon yapılmıştır. Bu insizyonların, özellikle yüzeyel

lenfatik drenajın önemli olduğu bu fleplerde lenfatik drenajı sekteye uğratmış olması muhtemeldir. 2 hasta kendi aralarında değerlendirildiğinde de Hasta 5'te fasyal lenfödem Hasta 4'e göre daha az olarak değerlendirildi. Hastaların her ikisinde de alıcı ve donör dokuları arasında lenfatik bağlantıların olduğu da görüldü.

Çalışmamızın farklı doku komponentleri içeren 3 yüz nakli hastasının lenfografik değerlendirmesinin ilk defa yapılması açısından literatüre önemli katkıda bulunacağı kanısındayız. Özellikle postop ilaç kullanımına bağlı olarak cilt kanserlerinin de görülme ihtimalinin artmış olduğu bu hasta grubunda lenfatik sistemin yapılanmasının olası metastazlar hakkında fikir sahibi olmamız açısından önemli bir yeri vardır.

Bununla beraber yüz rekonstrüksiyonunda kullanılan konvansiyonel yöntemlerden supraklavikuler serbest flep hastalarında lenfatik yeniden oluşum da değerlendirildi ve iki hasta grubunun karşılaştırılması sağlandı. Böylece lenfatik anastomoz olmaksızın yapılan yüz rekonstrüksiyonlarında lenfatik yeniden yapılanma daha iyi açıklanmaya çalışıldı.

Çalışmamız spesifik bir hasta grubu üzerine olup az sayıda hasta içermektedir fakat dünyada zaten az olan bir hasta grubu olduğu için önemli bir oranı oluşturduğunu söyleyebiliriz. Yapılabilecek çok merkezli çalışmalar ile yüz nakli hastalarında lenfatik yenilenme ve lenfödemin değerlendirilmesi daha iyi yapılabilir. Histopatolojik inceleme bizim çalışmamız kapsamında olmadığı için yapılmamıştır, çalışmamız görüntüleme ve klinik bulgulara dayalı olmaktadır. Daha sonra yapılacak çalışmalarda alıcı doku, donör doku ve iki doku arasındaki skar hattından alınacak biyopsiler lenfatik yenilenmeyi hücresel seviyede incelemek açısından faydalı olabilir. Çalışmamız yüz nakli hastalarının uzun dönem ICG lenfografi sonuçlarını içermekte olup bu konuda mevcut literatüre katkıda bulunması açısından önemlidir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda yüz nakli hastalarında lenfatik anastomoz yapılmamasına rağmen alıcı ve donör saha arasında lenfatik bağlantıların olduğu ICG lenfografide multiple lenfatik bağlantıların varlığı ve servikal lenf nodlarında ICG görülmesi ile gösterilmiştir. Allogreft içerisinde lenfatik yapılar bütünlüğünü korumuş olmakla beraber, yüzeysel lenfatiklerde artış gözlenmiştir. Bununla beraber alıcı ve donör arasındaki skar hattının lenfatik sisteminin akışında rol oynadığı görülmüştür.

Bu çalışma kapsamında supraklavikuler serbest flep ile yüz rekonstrüksiyonu yapılan hastalarda da lenfatik sistemin yenilenmesi değerlendirilmiş ve yapılan ICG lenfografilerinde dermal backflow paterni görülmüş olmasına rağmen, spontan bağlantıların olduğu hem alıcı ve flep arasında lenfatik bağlantıların görüntülenmesi, hem de servikal lenf nodlarında ICG görülmesi ile gösterilmiştir.

Bu çalışma spesifik bir hasta grubu olan farklı doku komponentleri içeren yüz nakillerinde ve yüz rekonstrüksiyonu yapılan hastalarda lenfatik sistemin yeniden düzenlenmesinin değerlendirildiği en kapsamlı çalışmadır. Bu bağlamda elde edilen verilerin yüz nakli hastalarında lenfatik sistemin değerlendirilmesi açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

ÖZET

Farklı Doku Komponentleri İçeren Yüz Nakilleri Sonrası Lenfatik Sistemin Yeniden Yapılanmasının Araştırılması

Fonksiyonel bir lenfatik sistem vücut sıvısı homeostazını ve bağışıklık hücresi fonksiyonlarını sürdürmek için çok önemlidir (1). Bölgesel lenfatiklerin travmaları, kronik lenfödem, tekrarlayan enfeksiyon, fonksiyon kaybı ve yaşam kalitesinin düşmesine neden olmaktadır. Serbest flep ile yapılan rekonstrüksiyonlarda, ekstremit replantasyonları, ekstremit transplantasyonları veya yüz nakillerinde lenfatik sistemin direkt onarımının yapılmamasına rağmen dokularda ödem görülmemektedir (2). Bu gözlem lenfatik sistemin yeniden yapılanmasının yara iyileşmesi sırasında olduğu yönünde çıkarımlara yönlendirse de mekanizması ve hangi lenfatik yolları kullandığı tam anlaşılamamıştır. Lenfatik yapılarıdaki değişiklikler ve buna bağlı lenfodinamikler, donör ve alıcı doku etkileşiminin lenfatik sistemini anlamak açısından önemlidir.

Lenfatik görüntülemeindeki indosiyanın yeşili (ICG) lenfografi yöntemleri ile ilgili gelişmeler lenfatik taşınmanın daha iyi değerlendirilebilmesine izin verdi (3). Fakat günümüzde alıcı ve donör lenfatiklerin iletişimi ve fonksiyonel ve rejeneratif kapasiteleri hala tam olarak açıklanamamıştır. Bu çalışmanın amacı yüz rekonstrüksiyonunda lenfatik anastomoz yapılmaksızın, yüz nakilleri ve serbest flep ile rekonstrüksiyon sonrası oluşan lenfatik yeniden yapılanma ve rejenerasyonu incelemektir.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi kliniğinde 01.01.2012 ve 01.01.2022 tarihleri arası operasyonu gerçekleştirilmiş yüz nakli hastaları çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalarda lenfatik sistemin incelenmesi amacıyla yapılan ICG lenfografi görüntüleri değerlendirilmiştir. Kontrol grubu olarak supraklavikuler serbest flep ile yüz rekonstrüksiyonu yapılan hastalarda ve flep ile rekonstrüksiyon yapılmamış maksillofasial fraktürü olan hastalarda yapılmış olan ICG lenfografi görüntüleri kullanılmıştır. Yüz bölgesinde yapılan ICG lenfografi, üretici önerileri uyarınca ve güncel literatüre uygun olarak 0.2 mL ICG solüsyonu (0.5 mg ICG) subkutan olarak midpupiller hatta bilateral

supraorbital alan, infraorbital alan, oral komissur ve mental alan olmak üzere yüzün 8 belirleyici lokasyonuna enjekte edilerek gerçekleştirilmiştir. Elde edilen görüntüler bu çalışma kapsamında değerlendirilmiştir. ICG lenfografi görüntüleri transient fazda lineer ve retiküler olarak değerlendirilmiş, plato fazında ise lineer, splash, stardust ve diffüz patern olarak değerlendirilmiştir. 3 saatlik ICG lenfografinin tamamlanması sonrası, izlenen paternlerin hasta cildi üzerinde çizimi yapılarak incelenmiştir.

Yüz nakli hastalarında lenfödem gözlenmedi veya az olarak değerlendirildi, ICG lenfografide çoğunlukla lineer patern izlendi, yüzeysel lenfatiklerde artış gözlemlendi. Alıcı ve donör dokuları arasında multiple lenfatik bağlantıların olduğu gözlemlendi, servikal lenf nodlarında ICG görüldü. Supraklavikular flep ile rekonstrüksiyon yapılan hastalardan birisinde az lenfödem görülürken, diğer hastada orta derecede lenfödem görüldü, ICG lenfografide her iki hastada stardust patern izlenmiş olmasına rağmen, bu hasta grubunda da alıcı ve donör dokuları arasında multiple lenfatik bağlantılar olduğu gözlemlendi ve servikal lenf nodlarında ICG görüldü.

Lenfatik anastomoz yapılmamasına rağmen yüz nakli ve supraklavikular flep ile yüz rekonstrüksiyonu yapılan hastalarda spontan lenfatik bağlantıların olduğu gösterildi.

Anahtar sözcükler: Yüz nakli, lenfanjiyogenez, ICG lenfografi, supraklavikular flep, lenfatik sistem yenilenmesi

ABSTRACT

Investigation of Lymphatic System Restructuring After Facial Transplants Containing Different Tissue Components

A functional lymphatic system is essential for maintaining body fluid homeostasis and immune cell functions (1). Traumas of regional lymphatics cause chronic lymphedema, recurrent infection, loss of function and decrease in quality of life. Although direct repair of the lymphatic system is not performed in reconstructions with free flaps, extremity replantations, extremity transplantations or face transplants, lymphedema is observed to be absent or minimal in the tissues (2). Although this observation leads to conclusions that the restructuring of the lymphatic system occurs during wound healing spontaneously, its mechanism and which lymphatic pathways it uses are not fully understood. Changes in lymphatic structures and related lymphodynamics are important for understanding the lymphatic system of donor and recipient tissue interaction.

Advances in indocyanine green (ICG) lymphography methods in lymphatic imaging have allowed better assessment of lymphatic transport (3). However, communication and functional and regenerative capacities of recipient and donor lymphatics are still not fully elucidated. The aim of this study is to examine lymphatic remodeling and regeneration in facial reconstruction with facial transplants and free flaps without lymphatic anastomosis.

Face transplant patients who were operated between 01.01.2012 and 01.01.2022 in the Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery clinic of Akdeniz University Faculty of Medicine were included in the study. ICG lymphography images of these patients were evaluated. ICG lymphography images of patients underwent facial reconstruction with supraclavicular free flap and patients with maxillofacial fractures who underwent reconstruction without flaps were used as control group. ICG lymphography of the face was performed by injecting 0.2 mL of ICG solution (0.5 mg ICG) subcutaneously into 8 distinct locations of the face, including supraorbital area, infraorbital area, oral commissure, and mental area bilaterally, in accordance with the manufacturer's recommendations and in

accordance with the current literature. The images obtained were evaluated within the scope of this study. ICG lymphography images were evaluated as linear and reticular in the transient phase, and as linear, splash, stardust and diffuse patterns in the plateau phase. After the completion of the 3-hour ICG lymphography, the observed patterns were examined by drawing on the patients' skin.

Lymphedema was evaluated as absent or mild in face transplant patients, mostly linear pattern was observed in ICG lymphography, and an increase in superficial lymphatics was observed. Multiple lymphatic connections were observed between the recipient and donor tissues, and ICG was observed in the cervical lymph nodes. In one patient who underwent reconstruction with free supraclavicular flap, mild lymphedema was observed, while the other patient had moderate lymphedema. Although stardust pattern was observed in both patients in ICG lymphography, multiple lymphatic connections were observed between the recipient and donor tissues in this patient group, and ICG was observed in the cervical lymph nodes.

Although lymphatic anastomosis was not performed, spontaneous lymphatic connections were demonstrated in patients who underwent facial reconstruction with face transplantation or free supraclavicular flap.

Key Words: Face transplantation, lymphangiogenesis, ICG lymphography, supraclavicular flap, lymphatic system regeneration

KAYNAKLAR

1. Clément O, Luciani A. Imaging the lymphatic system: possibilities and clinical applications. *European radiology*. 2004;14(8):1498-507.
2. Sosin M, Mundinger GS, Drachenberg CB, Rodriguez ED. Lymphatic Reconstitution and Regeneration After Face Transplantation. *Ann Plast Surg*. 2017;79(5):505-8.
3. Akita S, Mitsukawa N, Kazama T, Kuriyama M, Kubota Y, Omori N, et al. Comparison of lymphoscintigraphy and indocyanine green lymphography for the diagnosis of extremity lymphoedema. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2013;66(6):792-8.
4. Shields J. Lymph, lymphomania, lymphotrophy, and HIV lymphocytopathy: an historical perspective. *Lymphology*. 1994;27(1):21-40.
5. Crivellato E, Travan L, Ribatti D. The Hippocratic treatise 'On glands': the first document on lymphoid tissue and lymph nodes. *Leukemia*. 2007;21(4):591-2.
6. Loukas M, Bellary SS, Kuklinski M, Ferraiola J, Yadav A, Shoja MM, et al. The lymphatic system: a historical perspective. *Clinical Anatomy*. 2011;24(7):807-16.
7. Swartz MA. The physiology of the lymphatic system. *Advanced drug delivery reviews*. 2001;50(1-2):3-20.
8. Adamczyk LA, Gordon K, Kholová I, Meijer-Jorna LB, Telinius N, Gallagher PJ, et al. Lymph vessels: the forgotten second circulation in health and disease. *Virchows Archiv*. 2016;469(1):3-17.
9. Michel C. Starling: the formulation of his hypothesis of microvascular fluid exchange and its significance after 100 years. *Experimental Physiology: Translation and Integration*. 1997;82(1):1-30.
10. Squire JM, Chew M, Nneji G, Neal C, Barry J, Michel C. Quasi-periodic substructure in the microvessel endothelial glycocalyx: a possible explanation for molecular filtering? *Journal of structural biology*. 2001;136(3):239-55.
11. Veenstra TD, Conrads TP, Hood BL, Avellino AM, Ellenbogen RG, Morrison RS. Biomarkers: mining the biofluid proteome. *Molecular & Cellular Proteomics*. 2005;4(4):409-18.

12. Hansen KC, D'Alessandro A, Clement CC, Santambrogio L. Lymph formation, composition and circulation: a proteomics perspective. *International immunology*. 2015;27(5):219-27.
13. Shang T, Liang J, Kapron CM, Liu J. Pathophysiology of aged lymphatic vessels. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(16):6602.
14. Baluk P, Fuxe J, Hashizume H, Romano T, Lashnits E, Butz S, et al. Functionally specialized junctions between endothelial cells of lymphatic vessels. *The Journal of experimental medicine*. 2007;204(10):2349-62.
15. Schmid-Schönbein GW. The second valve system in lymphatics. *Lymphatic research and biology*. 2003;1(1):25-31.
16. Rovenská E, Rovensky J. Lymphatic vessels: structure and function. *Isr Med Assoc J*. 2011;13(12):762-8.
17. Ballard M, Wolf KT, Nepiyushchikh Z, Dixon JB, Alexeev A. Probing the effect of morphology on lymphatic valve dynamic function. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*. 2018;17(5):1343-56.
18. van Helden DF. The lymphangion: a not so 'primitive' heart. *J Physiol*. 2014;592(24):5353-4.
19. Suami H, Pan W-R, Mann GB, Taylor GI. The lymphatic anatomy of the breast and its implications for sentinel lymph node biopsy: a human cadaver study. *Annals of surgical oncology*. 2008;15(3):863-71.
20. Rhimes S. *Grey's anatomy*: Walt Disney Studios Home Entertainment; 2012.
21. Rae-Dupree J, DuPree P. *Anatomy and Physiology Workbook For Dummies*: John Wiley & Sons; 2014.
22. Kato S, Shimoda H, Ji RC, Miura M. Lymphangiogenesis and expression of specific molecules as lymphatic endothelial cell markers. *Anatomical Science International*. 2006;81(2):71-83.
23. Jussila L, Alitalo K. Vascular growth factors and lymphangiogenesis. *Physiological reviews*. 2002;82(3):673-700.
24. Tammela T, Alitalo K. Lymphangiogenesis: molecular mechanisms and future promise. *Cell*. 2010;140(4):460-76.

25. Saharinen P, Tammela T, Karkkainen MJ, Alitalo K. Lymphatic vasculature: development, molecular regulation and role in tumor metastasis and inflammation. *Trends in immunology*. 2004;25(7):387-95.
26. Jurisic G, Detmar M. Lymphatic endothelium in health and disease. *Cell and tissue research*. 2009;335(1):97-108.
27. Mäkinen T, Adams RH, Bailey J, Lu Q, Ziemiecki A, Alitalo K, et al. PDZ interaction site in ephrinB2 is required for the remodeling of lymphatic vasculature. *Genes & development*. 2005;19(3):397-410.
28. Oliver G. Lymphatic vasculature development. *Nature Reviews Immunology*. 2004;4(1):35-45.
29. Alitalo K, Tammela T, Petrova TV. Lymphangiogenesis in development and human disease. *Nature*. 2005;438(7070):946-53.
30. Francois M, Caprini A, Hosking B, Orsenigo F, Wilhelm D, Browne C, et al. Sox18 induces development of the lymphatic vasculature in mice. *Nature*. 2008;456(7222):643-7.
31. Karpanen T, Alitalo K. Molecular biology and pathology of lymphangiogenesis. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2008;3:367-97.
32. Olsson A-K, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling? In control of vascular function. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2006;7(5):359-71.
33. Tammela T, Enholm B, Alitalo K, Paavonen K. The biology of vascular endothelial growth factors. *Cardiovascular research*. 2005;65(3):550-63.
34. Yuan L, Moyon D, Pardanaud L, Bréant C, Karkkainen MJ, Alitalo K, et al. Abnormal lymphatic vessel development in neuropilin 2 mutant mice. 2002.
35. Karpanen T, Heckman CA, Keskitalo S, Jeltsch M, Ollila H, Neufeld G, et al. Functional interaction of VEGF-C and VEGF-D with neuropilin receptors. *The FASEB Journal*. 2006;20(9):1462-72.
36. Xu Y, Yuan L, Mak J, Pardanaud L, Caunt M, Kasman I, et al. Neuropilin-2 mediates VEGF-C-induced lymphatic sprouting together with VEGFR3. *Journal of Cell Biology*. 2010;188(1):115-30.

37. Danussi C, Spessotto P, Petrucco A, Wassermann B, Sabatelli P, Montesi M, et al. Emilin1 deficiency causes structural and functional defects of lymphatic vasculature. *Molecular and cellular biology*. 2008;28(12):4026-39.
38. Bazigou E, Xie S, Chen C, Weston A, Miura N, Sorokin L, et al. Integrin- $\alpha 9$ is required for fibronectin matrix assembly during lymphatic valve morphogenesis. *Developmental cell*. 2009;17(2):175-86.
39. Abtahian F, Guerriero A, Sebзда E, Lu M-M, Zhou R, Mocsai A, et al. Regulation of blood and lymphatic vascular separation by signaling proteins SLP-76 and Syk. *Science*. 2003;299(5604):247-51.
40. Schacht V, Ramirez MI, Hong Y-K, Hirakawa S, Feng D, Harvey N, et al. T1 α /podoplanin deficiency disrupts normal lymphatic vasculature formation and causes lymphedema. *The EMBO journal*. 2003;22(14):3546-56.
41. Suzuki-Inoue K, Fuller GL, García Á, Eble JA, Pöhlmann S, Inoue O, et al. A novel Syk-dependent mechanism of platelet activation by the C-type lectin receptor CLEC-2. *Blood*. 2006;107(2):542-9.
42. Bäckhed F, Crawford PA, O'Donnell D, Gordon JI. Postnatal lymphatic partitioning from the blood vasculature in the small intestine requires fasting-induced adipose factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(2):606-11.
43. Hajjami M-E, Petrova TV. Developmental and pathological lymphangiogenesis: from models to human disease. *Histochemistry and cell biology*. 2008;130(6):1063-78.
44. Petrova TV, Karpanen T, Norrmén C, Mellor R, Tamakoshi T, Finegold D, et al. Defective valves and abnormal mural cell recruitment underlie lymphatic vascular failure in lymphedema distichiasis. *Nat Med*. 2004;10(9):974-81.
45. Dagenais SL, Hartsough RL, Erickson RP, Witte MH, Butler MG, Glover TW. Foxc2 is expressed in developing lymphatic vessels and other tissues associated with lymphedema-distichiasis syndrome. *Gene Expr Patterns*. 2004;4(6):611-9.
46. Morisada T, Oike Y, Yamada Y, Urano T, Akao M, Kubota Y, et al. Angiopoietin-1 promotes LYVE-1-positive lymphatic vessel formation. *Blood*. 2005;105(12):4649-56.

47. Kim KE, Cho CH, Kim HZ, Baluk P, McDonald DM, Koh GY. In vivo actions of angiopoietins on quiescent and remodeling blood and lymphatic vessels in mouse airways and skin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(3):564-70.
48. Achen MG, McColl BK, Stacker SA. Focus on lymphangiogenesis in tumor metastasis. *Cancer cell.* 2005;7(2):121-7.
49. He Y, Rajantie I, Ilmonen M, Makinen T, Karkkainen MJ, Haiko P, et al. Preexisting lymphatic endothelium but not endothelial progenitor cells are essential for tumor lymphangiogenesis and lymphatic metastasis. *Cancer research.* 2004;64(11):3737-40.
50. Lohela M, Bry M, Tammela T, Alitalo K. VEGFs and receptors involved in angiogenesis versus lymphangiogenesis. *Current opinion in cell biology.* 2009;21(2):154-65.
51. Karpanen T, Bry M, Ollila HM, Seppänen-Laakso T, Liimatta E, Leskinen H, et al. Overexpression of vascular endothelial growth factor-B in mouse heart alters cardiac lipid metabolism and induces myocardial hypertrophy. *Circulation research.* 2008;103(9):1018-26.
52. Yan A, Avraham T, Zampell JC, Aschen SZ, Mehrara BJ. Mechanisms of lymphatic regeneration after tissue transfer. *PloS one.* 2011;6(2):e17201.
53. Maruyama K, Asai J, Ii M, Thorne T, Losordo DW, D'Amore PA. Decreased macrophage number and activation lead to reduced lymphatic vessel formation and contribute to impaired diabetic wound healing. *The American journal of pathology.* 2007;170(4):1178-91.
54. Ristimäki A, Narko K, Enholm B, Joukov V, Alitalo K. Proinflammatory cytokines regulate expression of the lymphatic endothelial mitogen vascular endothelial growth factor-C. *Journal of Biological Chemistry.* 1998;273(14):8413-8.
55. Baluk P, Tammela T, Ator E, Lyubynska N, Achen MG, Hicklin DJ, et al. Pathogenesis of persistent lymphatic vessel hyperplasia in chronic airway inflammation. *The Journal of clinical investigation.* 2005;115(2):247-57.
56. Lin C-H, Ali R, Chen S-C, Wallace C, Chang Y-C, Chen H-C, et al. Vascularized groin lymph node transfer using the wrist as a recipient site for

management of postmastectomy upper extremity lymphedema. *Plastic and reconstructive surgery*. 2009;123(4):1265-75.

57. Sabine A, Agalarov Y, Maby-El Hajjami H, Jaquet M, Hägerling R, Pollmann C, et al. Mechanotransduction, PROX1, and FOXC2 Cooperate to Control Connexin37 and Calcineurin during Lymphatic-Valve Formation. *Developmental Cell*. 2012;22(2):430-45.

58. Null M, Agarwal M. *Anatomy, lymphatic system*. 2018.

59. Franklin P. Flowers CBGaMS. *Surgical Anatomy of the Head and Neck*. Surgery: Elsevier; 2021.

60. Koroulakis A, Jamal Z, Agarwal M. *Anatomy, Head and Neck, Lymph Nodes*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

61. Unno N, Inuzuka K, Suzuki M, Yamamoto N, Sagara D, Nishiyama M, et al. Preliminary experience with a novel fluorescence lymphography using indocyanine green in patients with secondary lymphedema. *Journal of vascular surgery*. 2007;45(5):1016-21.

62. Yamamoto T, Narushima M, Yoshimatsu H, Seki Y, Yamamoto N, Oka A, et al. Minimally invasive lymphatic supermicrosurgery (MILS): indocyanine green lymphography-guided simultaneous multisite lymphaticovenular anastomoses via millimeter skin incisions. *Annals of Plastic Surgery*. 2014;72(1):67-70.

63. Yamamoto T, Iida T, Matsuda N, Kikuchi K, Yoshimatsu H, Mihara M, et al. Indocyanine green (ICG)-enhanced lymphography for evaluation of facial lymphoedema. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery*. 2011;64(11):1541-4.

64. Yamamoto T, Narushima M, Yoshimatsu H, Yamamoto N, Oka A, Seki Y, et al. Indocyanine green velocity: lymph transportation capacity deterioration with progression of lymphedema. *Annals of plastic surgery*. 2013;71(5):591-4.

65. Koshima TYAI. *ICG Lymphography and Its Application*. 2021.

66. Yamashita M, Yamamoto T, Yamamoto N, Furuya M, Ishiura R, Hayashi A. Diascopic indocyanine green lymphography for deep lymphatic visualization. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2014;67(11):e293-e4.

67. Narushima M, Yamamoto T, Ogata F, Yoshimatsu H, Mihara M, Koshima I. Indocyanine green lymphography findings in limb lymphedema. *Journal of reconstructive microsurgery*. 2016;32(01):072-9.
68. Visconti G, Bianchi A, Salgarello M, Di Leone A, Hayashi A, Masetti R, et al. Lymphatic Tissue Transfer: Ultrasound-Guided Description and Preoperative Planning of Vascularised Lymph Nodes, Lymphatic Units, and Lymphatic Vessels Transfers. *Journal of Personalized Medicine*. 2022;12(8):1346.
69. O'Brien BM, Sykes P, Threlfall GN, Browning F. Microlymphaticovenous anastomoses for obstructive lymphedema. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1977;60(2):197-211.
70. Chang DW, Suami H, Skoracki R. A prospective analysis of 100 consecutive lymphovenous bypass cases for treatment of extremity lymphedema. *Plastic and reconstructive surgery*. 2013;132(5):1305-14.
71. Park JK-H, Seo J, Yang EJ, Kang Y, Heo CY, Myung Y. Association of lymphatic flow velocity with surgical outcomes in patients undergoing lymphovenous anastomosis for breast cancer-related lymphedema. *Breast Cancer*. 2022:1-9.
72. Mihara M, Hara H, Iida T, Todokoro T, Yamamoto T, Narushima M, et al. Antegrade and retrograde lymphatico-venous anastomosis for cancer-related lymphedema with lymphatic valve dysfunction and lymphatic varix. *Microsurgery*. 2012;32(7):580-4.
73. Di Taranto G, Chen SH, Elia R, Bolletta A, Amorosi V, Sitpahul N, et al. Free gastroepiploic lymph nodes and omentum flap for treatment of lower limb ulcers in severe lymphedema: Killing two birds with one stone. *Journal of Surgical Oncology*. 2020;121(1):168-74.
74. Padera TP, Meijer EF, Munn LL. The lymphatic system in disease processes and cancer progression. *Annual review of biomedical engineering*. 2016;18:125.
75. Becker C, Vasile JV, Levine JL, Batista BN, Studinger RM, Chen CM, et al. Microlymphatic surgery for the treatment of iatrogenic lymphedema. *Clinics in plastic surgery*. 2012;39(4):385-98.

76. Dayan JH, Dayan E, Smith ML. Reverse lymphatic mapping: a new technique for maximizing safety in vascularized lymph node transfer. *Plastic and reconstructive surgery*. 2015;135(1):277-85.
77. Schaverien MV, Badash I, Patel KM, Selber JC, Cheng M-H, editors. *Vascularized lymph node transfer for lymphedema. Seminars in plastic surgery*; 2018: Thieme Medical Publishers.
78. Yamamoto T, Yamamoto N, Kageyama T, Sakai H, Fuse Y, Tsukuura R. Lymph-interpositional-flap transfer (LIFT) based on lymph-axiality concept: Simultaneous soft tissue and lymphatic reconstruction without lymph node transfer or lymphatic anastomosis. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2021;74(10):2604-12.
79. Güven E. Prefabrike supraklaviküler flep ile yüz rekonstrüksiyonu. *Uzmanlık Tezi, İ Ü İstanbul Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi A D* 2004.
80. Neumann CG. The expansion of an area of skin by progressive distention of a subcutaneous balloon; use of the method for securing skin for subtotal reconstruction of the ear. *Plast Reconstr Surg* (1946). 1957;19(2):124-30.
81. Cherry GW, Austad E, Pasyk K, McClatchey K, Rohrich RJ. Increased survival and vascularity of random-pattern skin flaps elevated in controlled, expanded skin. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1983;72(5):680-7.
82. Chiu ES, Liu PH, Friedlander PL. Supraclavicular artery island flap for head and neck oncologic reconstruction: indications, complications, and outcomes. *Plastic and reconstructive surgery*. 2009;124(1):115-23.
83. Nthumba PM. The supraclavicular artery flap: a versatile flap for neck and orofacial reconstruction. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2012;70(8):1997-2004.
84. Tayfur V, Magden O, Edizer M, Menderes A. Supraclavicular artery flap. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2010;21(6):1938-40.
85. Zenn MR. Supraclavicular Artery Flap. In: Fu-Chan Wei MD SMM, editor. *Flaps and Reconstructive Surgery*: Elsevier; 2017.
86. Hsieh C-H, Kuo Y-R, Yao S-F, Liang C-C, Jeng S-F. Primary closure of radial forearm flap donor defects with a bilobed flap based on the fasciocutaneous

- perforator of the ulnar artery. *Plastic and reconstructive surgery*. 2004;113(5):1355-60.
87. Amir H. Taghinia JU. Radial Forearm Flap. In: Mardini F-CWS, editor. *Flaps and Reconstructive Surgery* 2016.
 88. Rodriguez MSMFED. Head and Neck Reconstruction. In: Mardini F-CWS, editor. *Flaps and Reconstructive Surgery* 2016.
 89. Dornseifer MNU. Lateral Arm Flap. In: Mardini F-CWS, editor. *Flaps and Reconstructive Surgery* 2016.
 90. Hanasono CAMM. Scapular and Parascapular Flaps. In: Mardini F-CWS, editor. *Flaps and Reconstructive Surgery* 2016.
 91. Koshima I, Soeda S. Repair of a wide defect of the lower leg with the combined scapular and parascapular flap. *British journal of plastic surgery*. 1985;38(4):518-21.
 92. Upton J, Albin RE, Mulliken JB, Murray JE. The use of scapular and parascapular flaps for cheek reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery*. 1992;90(6):959-71.
 93. Reichenberger GGM. Latissimus Dorsi Flap. In: Mardini F-CWS, editor. *Flaps and Reconstructive Surgery* 2016.
 94. Özkan Ö, Özkan Ö, Çinpolat A, Ubur MC, Bektaş G, Jumshudov A, et al. Functional lower lip reconstruction with the partial latissimus dorsi muscle free flap without nerve coaptation. *Microsurgery*. 2019;39(2):131-7.
 95. Taylor GI, Gianoutsos MP, Morris SF. The neurovascular territories of the skin and muscles: anatomic study and clinical implications. *Plastic and reconstructive surgery*. 1994;94(1):1-36.
 96. Wei SMHCF-C. Anterolateral and Anteromedial Thigh Flaps. In: Mardini F-CWS, editor. *Flaps and Reconstructive Surgery* 2016.
 97. Özkan Ö, Özkan Ö, Coskunfirat OK, Hadimioglu N. Reconstruction of large palatal defects using the free anterolateral thigh flap. *Annals of plastic surgery*. 2011;66(6):618-22.
 98. Özkan Ö, Coskunfirat OK, Özgentas HE, Derin A. Rationale for reconstruction of large scalp defects using the anterolateral thigh flap: structural

and aesthetic outcomes. *Journal of reconstructive microsurgery*. 2005;21(08):539-46.

99. Joseph A. Ricci BP. *Face Transplantation*. 2020.

100. Dubernard J-M, Lengelé B, Morelon E, Testelin S, Badet L, Moure C, et al. Outcomes 18 months after the first human partial face transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(24):2451-60.

101. Pomahac B, Pribaz J, Eriksson E, Bueno EM, Diaz-Siso JR, Rybicki FJ, et al. Three patients with full facial transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(8):715-22.

102. Özkan Ö, Demirkan F, Dinckan A, Hadimioğlu N, Tuzuner S, Suleymanlar G, et al., editors. *The first (double) hand transplantation in Turkey. Transplantation proceedings*; 2011: Elsevier.

103. Özkan Ö, Özkan Ö, Ubur M, Hadimioğlu N, Cengiz M, Afşar İ. Face allotransplantation for various types of facial disfigurements: a series of five cases. *Microsurgery*. 2018;38(8):834-43.

104. Ozkan O, Ertosun MG, editors. *Technical, immunological, and ethical similarities and differences between vascularized composite allotransplantation and solid organ transplantation in current practice. Transplantation proceedings*; 2018: Elsevier.

105. Özkan Ö, Özkan Ö, Doğan U, Yılmaz VT, Uysal H, Ündar L, et al. Consideration of difficulties and exit strategies in a case of face allotransplantation resulting in failure. *Microsurgery*. 2017;37(6):661-8.

106. Gordon CR, Siemionow M, Coffman K, Alam D, Egtesad B, Zins JE, et al. The Cleveland Clinic FACES Score: a preliminary assessment tool for identifying the optimal face transplant candidate. *J Craniofac Surg*. 2009;20(6):1969-74.

107. Chong T. *Essential of Plastic Surgery*. Janis JE, editor. Ankara: Pelikan Kitabevi; 2016.

108. O'Neill H, Godden D. Ethical issues of facial transplantation. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;47(6):443-5.

109. Gülbetekin E, Bayraktar S, Özkan Ö, Uysal H, Özkan Ö. Face perception in face transplant patients. *Facial Plastic Surgery*. 2019;35(05):525-33.

110. Topçu Ç, Uysal H, Özkan Ö, Özkan Ö, Polat Ö, Bedeloğlu M, et al. Assessment of emotional expressions after full-face transplantation. *Neural plasticity*. 2017;2017.
111. Bedeloglu M, Topcu Ç, Akgul A, Döger EN, Sever R, Ozkan O, et al. Image-based analysis of emotional facial expressions in full face transplants. *Journal of Medical Systems*. 2018;42(3):1-10.
112. Topçu Ç, Uysal H, Özkan Ö, Özkan Ö, Polat Ö, Bedeloğlu M, et al. Recovery of facial expressions using functional electrical stimulation after full-face transplantation. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*. 2018;15(1):1-7.
113. Farias-Cisneros E, Chilton PM, Palazzo MD, Ozyurekoglu T, Hoying JB, Williams SK, et al. Infrared imaging of lymphatic function in the upper extremity of normal controls and hand transplant recipients via subcutaneous indocyanine green injection. *SAGE Open Med*. 2019;7:2050312119862670.
114. Clark ER, Clark EL. Observations on the new growth of lymphatic vessels as seen in transparent chambers introduced into the rabbit's ear. *American Journal of Anatomy*. 1932;51(1):49-87.
115. Pullinger BD, Florey H. Proliferation of lymphatics in inflammation. *The Journal of Pathology and Bacteriology*. 1937;45(1):157-70.
116. Reichert FL. The regeneration of the lymphatics. *Archives of Surgery*. 1926;13(6):871-81.
117. Bellman S. Regeneration of surgically divided lymph vessels. An experimental study on the rabbit's ear. *Acta chir scand*. 1958;116:99-117.
118. Magari S, Asano S. Regeneration of the deep cervical lymphatics-light and electron microscopic observations. *Lymphology*. 1978;11(2):57-61.
119. Malek P, Belan A, Kolc J. In vivo evidence of lymphovenous communications in the popliteal region. *Acta Radiologica Diagnosis*. 1965;3(4):344-52.
120. Ikomi F, Yokoyama Y, Ogiwara N, Sasaki K, Mizuno R, Ohhashi T. Recanalization of the collecting lymphatics in rabbit hind leg. *Microcirculation*. 2006;13(5):365-76.
121. Psillakis JM. Lymphatic vascularization of skin grafts. *Plast Reconstr Surg*. 1969;43(3):287-91.

122. Smaropoulos E, Papazoglou L, Patsikas M, Vretou E, Petropoulos A. Lymphatic regeneration following hind limb replantation: an experimental study in the dog. *European journal of pediatric surgery*. 2005;15(05):337-42.
123. Goott B, Lillehei RC, Miller FA. Mesenteric lymphatic regeneration after autografts of small bowel in dogs. *Surgery*. 1960;48(3):IN3.
124. Gray J. Studies of the regeneration of lymphatic vessels. *Journal of Anatomy*. 1940;74(Pt 3):309.
125. Boardman KC, Swartz MA. Interstitial flow as a guide for lymphangiogenesis. *Circulation research*. 2003;92(7):801-8.
126. Maruyama K, Ii M, Cursiefen C, Jackson DG, Keino H, Tomita M, et al. Inflammation-induced lymphangiogenesis in the cornea arises from CD11b-positive macrophages. *J Clin Invest*. 2005;115(9):2363-72.
127. Munding GS, Narushima M, Hui-Chou HG, Jones LS, Ha JS, Shipley ST, et al. Infrared Fluorescence Imaging of Lymphatic Regeneration in Nonhuman Primate Facial Vascularized Composite Allografts. *Annals of Plastic Surgery*. 2012;68(3):314-9.
128. Chitale VR. Role of tensor fascia lata musculocutaneous flap in lymphedema of the lower extremity and external genitalia. *Ann Plast Surg*. 1989;23(4):297-304; discussion 5.
129. Clodius L, Smith PJ, Bruna J, Serafin D. The lymphatics of the groin flap. *Ann Plast Surg*. 1982;9(6):447-58.
130. Benoit L, Boichot C, Cheynel N, Arnould L, Chauffert B, Cuisenier J, et al. Preventing lymphedema and morbidity with an omentum flap after ilioinguinal lymph node dissection. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(10):793-9.
131. Patsner B, Hackett TE. Use of the Omental J-Flap for Prevention of Postoperative Complications Following Radical Abdominal Hysterectomy: Report of 140 Cases and Literature Review. *Gynecologic Oncology*. 1997;65(3):405-7.
132. Logmans A, Kruijth RH, de Bruin HG, Cox PH, Pillay M, Trimpos JB. Lymphedema and lymphocysts following lymphadenectomy may be prevented by omentoplasty: A pilot study. *Gynecol Oncol*. 1999;75(3):323-7.
133. Gillies H, Fraser F. Treatment of lymphoedema by plastic operation:(a preliminary report). *British medical journal*. 1935;1(3863):96.

134. Chitale V. Role of tensor fascia lata musculocutaneous flap in lymphedema of the lower extremity and external genitalia. *Annals of plastic surgery*. 1989;23(4):297-304; discussion 5.
135. Clodius L, Smith P, Bruna J, Serafin D. The lymphatics of the groin flap. *Annals of Plastic Surgery*. 1982;9(6):447-58.
136. Benoit L, Boichot C, Cheynel N, Arnould L, Chauffert B, Cuisenier J, et al. Preventing lymphedema and morbidity with an omentum flap after ilioinguinal lymph node dissection. *Annals of surgical oncology*. 2005;12(10):793-9.
137. Champaneria MC, Workman A, Kao H, Ray AO, Hill M. Reconstruction of massive localised lymphoedema of the scrotum with a novel fasciocutaneous flap: A rare case presentation and a review of the literature. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2013;66(2):281-6.
138. Slavin SA, Van den Abbeele AD, Losken A, Swartz MA, Jain RK. Return of lymphatic function after flap transfer for acute lymphedema. *Annals of surgery*. 1999;229(3):421.
139. Slavin SA, Upton J, Kaplan WD, Van den Abbeele AD. An Investigation of Lymphatic Function Following Free-Tissue Transfer. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1997;99(3).
140. Anthony JP, Foster RD, Price DC, Mahdavian M, Inoue Y. Lymphatic regeneration following microvascular limb replantation: a qualitative and quantitative animal study. *Journal of reconstructive microsurgery*. 1997;13(05):327-30.
141. Ozkan O, Bektaş G, Cinpolat A. A successful replantation of total scalp, forehead, left ear, eyebrows and upper eyelids amputation and 6-year follow-up results. *Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi= Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery: TJTES*. 2013;19(3):277-81.
142. Patel KM, Lin CY, Cheng MH. From theory to evidence: long-term evaluation of the mechanism of action and flap integration of distal vascularized lymph node transfers. *J Reconstr Microsurg*. 2015;31(1):26-30.
143. Yamamoto T, Iida T, Yoshimatsu H, Fuse Y, Hayashi A, Yamamoto N. Lymph flow restoration after tissue replantation and transfer: importance of lymph axially and possibility of lymph flow reconstruction without lymph node transfer

or lymphatic anastomosis. *Plastic and reconstructive surgery*. 2018;142(3):796-804.

144. Gardenier JC, Kataru RP, Hespe GE, Savetsky IL, Torrisi JS, Nores GDG, et al. Topical tacrolimus for the treatment of secondary lymphedema. *Nature communications*. 2017;8(1):1-11.

145. Danese C, Howard JM, Bower R. Regeneration of lymphatic vessels: a radiographic study. *Annals of Surgery*. 1962;156(1):61.

146. Tombak K, Özkan Ö, Uysal H, Özkan Ö. An Individualized Physiotherapy and Rehabilitation Program for Bilateral Hand Transplantations. *Annals of Plastic Surgery*. 2021;86(2):217-22.

147. Cavadas PC, Thione A, Carballeira A, Dominguez PC. Lymphedema After Upper Limb Transplantation: Scintigraphic Study in 3 Patients. *Annals of Plastic Surgery*. 2013;71(1).