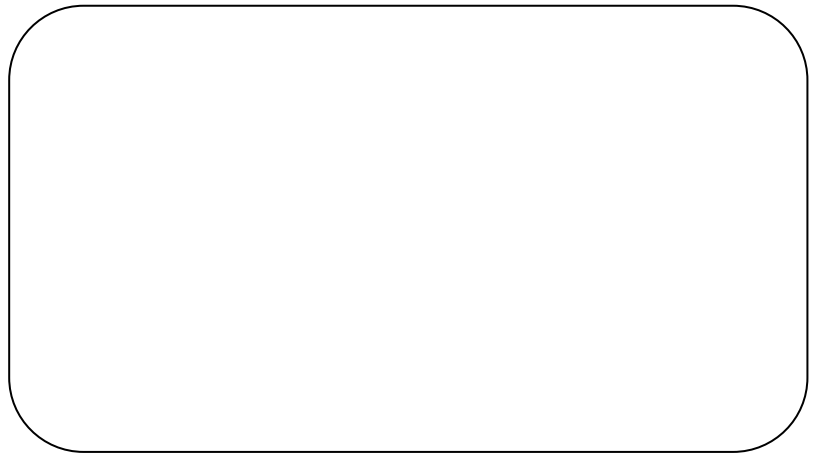




**T.C.**  
**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**



**RADİKAL MASTEKTOMİ VE AKSİLLER LENF NODU  
DİSEKSİYONU UYGULANAN RATLARDA ANKAFERD ADLI  
HEMOSTATİK AJANIN POSTOPERATİF SEROMA  
OLUŞUMUNA ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ  
Arş. Grv. Dr. Yavuz YAVAŞ

DANIŞMAN  
Doç. Dr. Sezgin YILMAZ

AFYONKARAHİSAR 2009

T.C.  
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**RADİKAL MASTEKTOMİ VE AKSİLLER LENF NODU  
DİSEKSİYONU UYGULANAN RATLARDA ANKAFERD ADLI  
HEMOSTATİK AJANIN POSTOPERATİF SEROMA  
OLUŞUMUNA ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Grv. Dr. Yavuz YAVAŞ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Sezgin YILMAZ

AFYONKARAHİSAR 2009

## JÜRİ ÜYELERİNİN İMZA VE ONAY SAYFASI

İş bu çalışma jürimiz tarafından GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BASKAN

ÜYE

ÜYE

ONAY

DEKAN

## TEŐEKKÜR SAYFASI

Tez çalıőmamda desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Sezgin YILMAZ'a, tez çalıőmamın her aőamasında büyük emeği geçen eőim Doç. Dr. Güliz F. YAVAŞ'a, her zaman bilgi ve görüőlerine baővurduęum eğitimime büyük katkıları olan değerli hocalarım Prof. Dr. Yüksel ARIKAN'a, Prof. Dr. Osman Nuri DİLEK'e, Doç. Dr. Coőkun POLAT'a, Doç. Dr. Gökhan AKBULUT'a, deney aőamasındaki yardımlarından ötürü Yrd. Doç. Dr. Ahmet TEKİN'e, zorlu yolda ilerlememi sağlayan ve kötü günlerde de yanımda olup destek veren değerli Genel Cerrahi asistanı arkadaşlarıma, benim bu günlere gelmemde büyük emeği geçen sevgili aileme -özellikle annem Mukaddes YAVAŞ'a-, her zaman bana destek olan ikinci annem ve babam; Gülay KUMBAROğLU ve Sabri KUMBAROğLU'na teőekkür ederim.

Dr. Yavuz YAVAŞ

## İÇİNDEKİLER

I-GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II-GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. MEME EMBRİYOLOJİSİ, ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ.....	3
2.1.1. Meme embriyolojisi.....	3
2.1.2. Meme anatomisi ve fizyolojisi.....	3
2.1.3. Aksiller bölgenin anatomisi.....	6
2.1.4. Memenin lenfatik dolaşımı.....	7
2.1.5. Memenin arter, ven ve sinirleri.....	9
2.2. MEME KANSERİ.....	12
2.2.1. Meme kanserinde tedavi.....	13
2.2.2. Ameliyat ve seroma oluşumu.....	16
2.3. SEROMA ETYOLOJİSİ, FİZYOPATOLOJİSİ, PATOGENEZİ.....	17
2.3.1. Seromanın etyolojisi.....	18
2.3.2. Seroma oluşumunun engellenmesi.....	19
2.3.2.1. Fibrin glue (FG).....	21
2.3.2.2. Tetrasiklin HCL.....	21
2.3.2.3. Talk (Pudra).....	22
2.3.2.4. <i>Corynebacterium Parvum (Cp)</i> .....	22
2.3.2.5. 5-Florourasil (5-FU).....	22
2.3.2.6. Sentetik Kortikosteroid İlaçlar.....	23
2.3.2.7. Non Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)... ..	24
2.3.2.8. Ankaferd BloodStopper.....	24
III-GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
IV-BULGULAR.....	27
V-TARTIŞMA.....	38
VI-SONUÇLAR.....	45
VII- ÖZET .....	46
VIII-SUMMARY .....	48
IX-KAYNAKLAR.....	50

## TABLO ÇİZELGESİ

Tablo-1: Ankaferd BloodStopper içerikleri

Tablo-2: Gruplarda cerrahi sonrası 7. gün oluşan seroma miktarları

Tablo-3: Gruplarda yara yeri enfeksiyonu oluşumu

Tablo-4: Gruplarda yara yeri iyileşmesi

## ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil-1a,b: Memenin lateral kesiti

Şekil-2: Meme dokusunun önden görünüşü

Şekil-3: Memenin lenfatik dolaşımı

Şekil-4: Memenin arter ve venleri

Şekil-5: Memenin arter ve venleri şematik

Şekil-6: Juguler fossadan ksifoid' e kadar midsternal cilt insizyonu

Şekil-7a,b,c: Pektoralis Major kası sternumdan kaput humerideki insersiyona kadar diseksiyonu

Şekil-8: Bistüri yardımı ile ciltaltının travmatize edilmesi

Şekil-9: Eksize edilen Pektoralis Major kası ve aksiller lenf nodu piyesi

Şekil-10: Kontrol grubunda aksiler bölgeye serum fizyolojik tatbiki

Şekil-11a,b: Çalışma grubunda aksiller bölgeye Ankaferd BloodStopper tatbiki

Şekil-12: Çalışma grubunda aksiller bölgeye Ankaferd BloodStopper tatbiki sonrası.

Şekil13 : Deneklerde kesi yerinin sütürasyonu

Şekil14 : Yara yerinden seroma aspirasyonu

## GRAFİKLER

**Grafik-1.** Gruplardaki seroma değerleri.

## KISALTMALAR

BRCA	: Meme kanseri geni
NSABP	: National Surgical and Adjuvant Breast Project
EORTC	: European Organization for the Research and Treatment of Cancer
5-FU	: 5-fluorouracil
CMF	: Siklofosamid
ER	: Östrojen reseptörü
DCI	: Duktal karsinoma insitu
COX	: Siklooksijenaz
NSAİİ	: Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar
PNL	: Polimorf nüveli lökosit
IL	: İnterlökin
MMP	: Matriks metolloproteinazlar
Cp	: Corynebacterium Parvum
ABS	: Ankaferd BloodStopper



## I. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme puberteden ölüme kadar menstrasyon, gebelik, doğum ve menapoza bağlı olarak birçok değişime uğrar. Meme kanseri insidansının giderek artması nedeniyle meme hastalıkları daha da önem kazanmaktadır. Günümüzde kadınların yaklaşık yarısı meme ile ilgili yakınmayla hekime başvurur ve her dört kadından birine meme biopsisi yapılır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 10 kadından biri meme kanseri teşhisi ile tedavi görmektedir.

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser tipidir ve 40 - 44 yaşları arasından en sık kansere bağlı ölüm nedenidir. Tüm kadın kanserlerinin %32'sini oluşturur. Dünyada her yıl yaklaşık 250.000 kadın meme kanseri tanısı almakta; bu kadınlardan mastektomi yapılanlardan % 17-53'ünde yara yerinde seroma oluşmaktadır (1,2). Seroma oluşumunun patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber komşu dokular arasında potansiyel bir boşluk bırakılması seroma oluşumuna katkıda bulunur. Mastektomilerdeki geniş diseksiyon küçük lenfatik damarların hasar görmesi de seroma oluşumuna neden olabilir. Seroma şişman ve koltukaltı tutulumu olan hastalarda daha sık görülür.

Ankaferd BloodStopper (ABS), hemostatik etkili bitkisel ekstrattır. Deneysel çalışmalarda ABS'in plazma ve serumda çok hızlı bir protein ağı oluşumunu indüklediği gösterilmiştir (3). Çeşitli deneysel çalışmalarda yüzeysel; derin abdominal ve ortopedik kesilerde, karaciğer ve dalak kesilerinde ABS'in hemostatik etkisi gösterilmiştir (4-6). İnsanlarda cilt ve ciltaltı kesileri, diş hekimliği, kanama diyatezi olan olgular, sünnet sonrası devam eden sızıntı şeklindeki kanamalar ve gastrointestinal sistem kanamaları gibi çeşitli durumlarda ABS uygulaması sonrası kanamanın birkaç dakika içinde tamamen durduğu saptanmıştır (7-10). Ankaferd BloodStopper'in ayrıca antimikrobiyal etkiside vardır (11).

Mastektomi yapılan olgularda seroma oluşumunu engellemek için pek çok cerrahi teknik ve doku yapıştırıcıları denenmiş olmakla beraber halen mastektomiyi takiben seroma oluşumunu azaltmak amacı ile klinikte rutine giren bir uygulama yoktur. Ayrıca henüz klinik veya deneysel çalışmalarda

ABS'in mastektomi sonrasında seroma oluşumuna etkisinin değerlendirildiği bir çalışma mevcut değildir.

Bu çalışmada amacımız, mastektomi ve aksiler lenf nodu diseksiyonu uygulanan ratlarda hemostatik etkili bir ajan olan ABS'in seroma oluşumu üzerine etkisini değerlendirmektir.

## II. GENEL BİLGİLER

### 2.1. MEME EMBRİYOLOJİSİ, ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

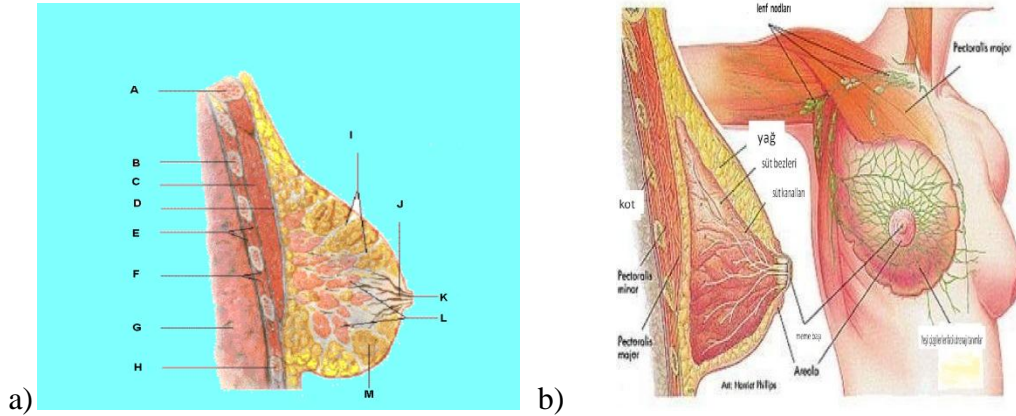
#### 2.1.1. Meme embriyolojisi

Meme; ektodermin içeri doğru gelişmesi, alveol ve duktusları oluşturması ile ortaya çıkan çok gelişmiş bir ter bezidir. Destekleyici damarlar ve bağ dokusu mezenkimden gelişmektedir. Fötal gelişimin beş ya da altıncı haftasında embriyonun kalınlaşmış ektodermine iki ventral bant (süt çizgisi) gelişir. Memelilerin çoğunda bu süt çizgilerinden bir çift bez gelişir ve ön ayak tabanından (daha sonra aksilla) arka ayak bölgesine (daha sonra inguinal bölge) doğru uzanır. İnsan embriyosunda süt çizgileri kalıcı değildir ve pektoral bölge dışındaki kısmı kısa süre içinde yok olur. Normal regresyonun olmaması, süt çizgileri üzerinde aksesuar meme bezleri (polimasti), veya aksesuar nipple (politeli) gelişim ile sonlanabilir. Her meme glandı ektodermin bir içe girintisi ile alttaki mezenkimin içinde bir primer tomurcuk olarak oluşur. Her primer tomurcuktan 15-20 sekonder tomurcuk gelişir. Göğüste sekonder tomurcuktan epitelyal kordonlar gelişir ve toraks duvarının bağ dokusu içine ilerler. Bu kordonların lümenleri oluşur ve dalları olan laktofer duktuslara dönüşür. Doğumda laktofer kanallar meme çukuru adı verilen yüzeyel bir epitelyal çöküntüye açılır. İnfantlarda bu çöküntü yükselir ve mezenkim proliferasyonu ile meme başı (nipple) oluşur. Bu çukurun deri yüzeyini geçecek şekilde yükselmesi gerçekleşmezse insanların %2-4'ünde görülen invertte meme başı ortaya çıkar (1).

#### 2.1.2. Meme anatomisi ve fizyolojisi

Ön toraks duvarının yüzeyel fasyası içinde yerleşmiş olan meme dokusu 15-20 tubuloalveolar tipteki lobtan meydana gelir. Lobları fibroz bağ doku birbirine bağlar; loblar arasında adipoz doku yer alır. Subkutan bağ doku meme glandını sarar, meme içerisine septalar göndererek dokunun bütünlüğünün korunmasına yardımcı olur. Yüzeyel fasyanın derin yaprağı memenin arka yüzünde toraks duvarının pektoral fasyasına komşu olarak uzanır. Memenin

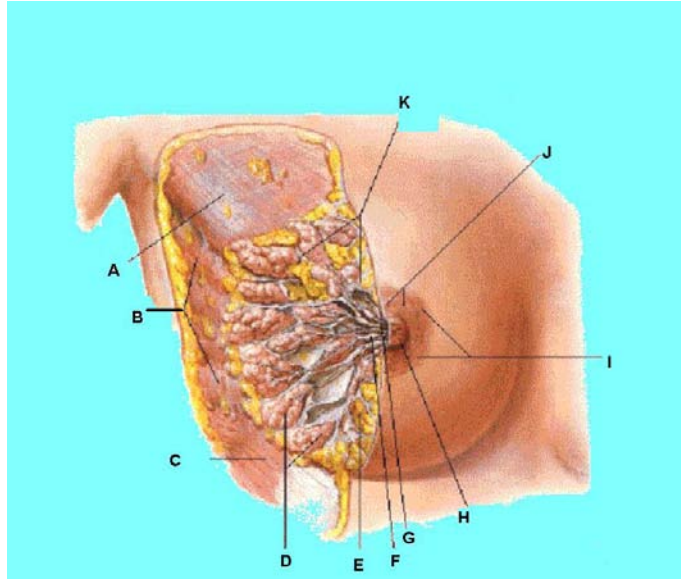
Cooper ligamanları glandın strüktürel yapısının korumasına destek olurlar. Kadındaki matür meme dokusu 2-3. kaburgadan, 6-7. kaburgaya kadar uzanır. Transvers olarak ise sternumun lateral kenarından ön aksiler veya midaksiller hatta kadar gelir. Memenin arka yüzü pektoralis major fasyası, serratus anterior kası, eksternal oblik kas ve rektus kılıfının üst bölümü lateralde latissimus dorsi ile komşudur. Aksiller kuyruk superolateral olarak aksillaya doğru uzanan meme bölümüdür. Memenin üst dış kadranı diğer bölümlere göre daha fazla glandüler doku içerir. Meme başı ve areolanın koyu pigmentli ve kaba bir epidermisi vardır. Meme başı areola kompleksi keratinize stratifiye skuamöz epitelyum ile örtülüdür. Pubertede deri rengi koyulaşır meme başı kabarık ve belirgin olur. Yoğun bağ dokusu içerisinde ışınsal ve dairesel biçimde yerleşmiş olan ve laktofer duktuslar boyunca uzanan düz kas lifleri, meme başı içine doğru uzanır (Şekil 1, şekil 2).



**Şekil 1a,b:** Memenin lateral kesiti A: Klavikula B:2. kot C: Pektoralis major kası D: Pektoral fasya E: İnterkostal kas F: İnterkostal damar, sinir G: Akciğer H: 6.Kot I: Suspansör Ligament J: Ampulla K: Süt kanalları L:Lobüller M: Yağ dokusu (12).

Histolojik yapı olarak aynı zamanda ekzokrin bezler gibi fonksiyon gören bu tubuloalveolar tip glanduler doku 15-20 lobun birleşiminden oluşmuştur. Tubuloalveolar bez demetlerinin oluşturduğu her 15-20 düzensiz lob, laktifer bir kanal ile meme başı ampullasına açılır. Areolanın hemen altında bütün duktusların laktifer sinüs adı verilen dilate kısımları yer alır. Bu duktuslar stratifiye skuomöz epitel ile döşelidir. Ancak duktusun daha iç kısımlarına doğru

sırasıyla iki katlı küboid epitel ve daha sonra tek sıra kolumnar veya küboid hücreler olacak şekilde devam eder. Ektoderm kökenli myoepitel hücreleri bazal laminada epitel hücrelerinin arasında yer alır. Bezin sekretuar bölümünde ve daha büyük kanallarda bu hücreler myofibriller içerir ve mikroskopik olarak düz kas hücrelerine benzerler. Glanduler komponent inaktif bez içine serpilmis durumdadır ve büyük ölçüde duktuslardan oluşur (Şekil 2).



**Şekil 2:** Meme dokusunun önden görünüşü. Memenin A:Pektoralis major kası B: Serratus Anterior kası C: Eksternal Abdominal Oblik kası D: Lobüller E:Yağ dokusu F: Ampulla G: Laktofer kanal H: Nipple (Meme başı) I: Areola J: Areolar bezler K: Suspansör Ligament ( 12).

Menstruasyon sırasında memelerde siklik değişiklikler olur. Siklusun başlarında duktuslar lümensiz kord görünümündedir ancak ovulasyonda östrojen uyarısı ile sekretuar hücreler uzar, lümen belirgin hale gelir ve az miktarda salgı birikir. Gebelik ve laktasyonda ise bezlerde belirgin proliferatif ve gelişimsel değişiklikler olur. Hormonal uyarılarla meme gelişirken lenfositler, plasma hücreleri ve eozinofiller infiltre olur ve bağ dokusunun içinde birikir. Meme gelişimi ve işlevleri, östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, tiroid hormonu, kortizol ve büyüme hormonunun etkisi altındadır. Östrojen, progesteron ve prolaktinin normal meme gelişim ve işlevleri için gerekli olan önemli trofik

etkileri vardır. Östrojen duktus gelişimini hızlandırır, progesteron ise epitel farklılaşmasından ve lobüllerin gelişmesinden sorumludur. Progesteron ayrıca östrojenin meme epiteline bağlanmasını engelleyerek tübüler sistemin proliferasyonunu engeller. Prolaktin gebeliğin son döneminde ve doğum sonrasında süt üretimini sağlayan ana hormondur. Prolaktin östrojen reseptörlerinin sayısını artırır. Epitel hücrelerini hem duktus hem alveolar gelişimi artıracak biçimde uyarır (1).

### **2.1.3. Aksiller bölgenin anatomisi**

Aksilla, üst ekstremité ve klavikula ile toraks duvarı arasında üçgen piramid biçiminde bir boşluktur. Piramidin tabanını; deri ve fasya aksillaris yapar. Apeks servikoaksiller kanaldan boyundaki posterior üçgene uzanan bir açıklıktır. Servikoaksiller kanal, önde klavikula, arkada skapula, medialde 1. kosta ile çevrilidir. Boyundan gelen damar ve sinirler bu kanaldan geçerler. Ön duvar; pektoralis major ve minör ile bunları saran fasya klavipektoralis'den oluşur. Arka duvar; subskapüler kas ve kısmen de teres major ve latissimus dorsi kaslarından oluşmaktadır. İç duvar; kaburgalar ve interkostal kaslar ile bunları örten M. serratus anteriordan oluşmuştur. Dış duvar ise ön ve arka duvar kaslarının yapıştığı humerusun intertübüküler sulkusu ile korakobrakialis ve biceps kaslarından meydana gelmiştir (1,13).

Aksillada göğüs duvarı ve kola giden damarlar, aksiller arter ve ven ile bunların dalları, sinirler, brakial pleksusun infraklaviküler bölümü ve dalları, bazı interkostal sinirlerin lateral dalları, lenf düğümleri, yağ dokusu ve gözele doku bulunur. Damar ve sinirler; aksiller kılıf denilen kalın bağ dokusundan yapılmış bir kılıf içindedirler. Bu kılıf boyundan başlayarak ilerler, sinir ve damarlar dallara ayrılıp distale ilerledikçe yavaş yavaş ortadan kalkar. Vena subklavia 1. kosta üzerinden geçerken vena aksillaris adını alır. Bu noktada fascia klavipektoralis'in bir yaprağı 1. kosta ile klavikula arasında uzanarak ligamentum kostoklavikulare'yi (ligamentum kostokondralis = Halsted ligamanı) oluştururlar. Burası aksiller diseksiyonun en üst noktasını oluşturur. Aksiller arter ve ven, bu ligaman ile latissimus dorsi tendonu arasında uzanır. Fasya klavipektoralis 2 tabaka halinde pektoralis major ve minor kaslarını

önden ve arkadan sarar. Yüzeysel olanı pektoral fasyadır. Pektoralis major ve bu fasya birlikte kesilip çıkarılırsa, altta ikinci bir fasya tabakası görülür. Bu tabakaya kosta korakoid fasya denilir. Üstte klavikuladan başlar, iki yaprak halinde hemen klavikulanın altında bulunan ve ona paralel subklavius kasını içine alır. Sonra subklavius kası ile pektoralis minör arasındaki boşluğu örter. Burası aksillanın apikal veya Level-III lenf düğümü bölgesinin ön kısmıdır; burada sefalik ven, lateral pektoral sinir ve torakoakromial arterin bazı dalları fasyayı delerek yüzeye çıkarlar. Bundan sonra klavipektoral fasya yeniden iki yaprağa ayrılıp pektoralis minörün üstten bir kısmını içine alır; burada aksillanın orta bölümünün veya Level-II lenf düğümü bölgesinin ön duvarını oluşturur. Tekrar tek yaprak halinde aşağıya doğru iner ve aksilla tabanını oluşturan aksiller fasyaya yapışır. Burası da Level-I lenf düğümü bölgesinin ön kısmıdır. (13-15).

#### **2.1.4. Memenin lenfatik dolaşımı**

Meme lenf akımının %75'i aksillaya, %25'i internal mammarian lenf nodlarına olmakta ve memedeki lenfatik akım sentrifugal olmaktadır. Superfisyal lenfatikler meme derisinin hemen altında bulunurlar ve seroma oluşumundan en çok sorumlu lenfatiklerdir. Retromammarian aralığa oradan da pektoralis major fasyası ve lifleri arasından aksillaya uzanan vertikal lenfatiklerde bulunur. Aksilla lenf düğümlerinin sayısı 20-35 arasında değişir (16,2). Buradaki lenf düğümleri genel olarak 6 grupta toplanmıştır (Rouviere sınıflandırması) ( Şekil 3).

1. Mammaria eksterna (torasika lateralis) lenf nodları: Bunlar serratus anterior kasının fasyası üzerindeki yağ dokusu içinde, pektoralis minörün alt kenarında, lateral torasik damarlar boyunca dizilmişlerdir. Sayıları 4-5 arasındadır. Buradan çıkan lenf damarları santral ve kısmen de apikal aksiller lenf düğümlerine giderler.

2. Subskapular lenf düğümleri: 6-7 lenf düğümüdür. Aksillanın arka duvarının alt kenarında, toraks yan duvarı ile latissimus dorsi arasında, subskapular damarlar boyunca uzanırlar. Bu grubun üst bölümündeki lenf düğümleri

arasından interkostobrakial ve torakodorsal sinirler geçer. Efferentleri santral ve apikal aksiller lenf düğümlerine gider.

3. Santral lenf düğümleri: Aksilla ortasındaki yağ dokusu içinde ortada bulunurlar. Fizik muayenede en kolay palpe edilen lenf düğümleridir. Metastazların en çok görüldüğü lenf düğümleridir. Sayıları 3-4 adettir. Efferentleri apikal gruba geçerler.

4. İnterpektoral (Rotter) lenf düğümleri: Pektoralis major ve minör arasında, aksilla ile drene edilen bölge arasında yer alan lenf düğümleridir. Sayıları 1-4 arasındadır. Efferentleri santral ve subklaviküler lenf düğümlerine gider.

5. Aksiller ven lenf düğümleri: Sayıları 4-6 arasındadır. Aksiller venin önünde ve alt kısmında, m. latissimus dorsi tendonu ile v. thorakoakromialis arasında kalan alanda bulunurlar. Efferentleri santral ve apikal gruplara, bir bölümü de alt derin servikal lenf düğümlerine gider.

6. Subklaviküler lenf düğümleri: Sayıları 6-12 arasında değişir. Bir kısmı pektoralis minörün üst bölümünün arkasında, bir kısmı da pektoralis minörün üst kenarının üstündedirler; aksiller venin medial kenarı boyunca apekse doğru uzanırlar. Bu bölgeye aksiller lenf düğümlerinin efferentleri dökülürler. Buranın kendi efferentleri ise birleşerek trunkus subklaviusu oluşturur. Yaklaşık 3 cm olan bu büyük lenf damarı ya v. jugularis interna ile v.subklavia'nın birleşme yerine, ya juguler lenfatik trunkusa ya da sol tarafta duktus torasikusa açılırlar. Birkaç efferent de alt derin servikal lenf düğümlerine gider (16).

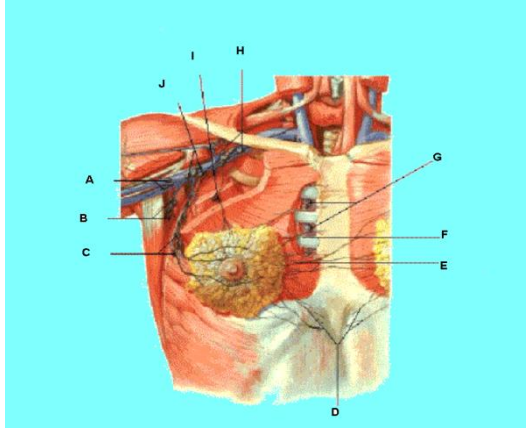
Metastatik yayılımın derecesini ve anatomopatolojik yapıyı belirlemek için aksilla lenf düğümleri pektoralis minör kasına göre 3 düzeye ayrılmıştır (Berg sınıflandırması).

Düzey I: M. pectoralis minor dış kenarı ile M. latissimus dorsi tendonu arasındaki lenf nodlarını içerir. Bu bölgede santral, subskapular nodlar ile aksiller ven lenf nodlarının bir kısmı bulunur.

Düzey II: M. pectoralis minor kasının altında kalan aksiller ven lenf nodlarının bir kısmı ile subskapular bazı lenf nodlarını içerir.

Düzey III: M. pectoralis minor kasının medialinde bulunan apikal lenf nodlarından oluşur .





**Şekil 3:** Memenin Lenfatik Dolaşımı. A: Brakial Lateral Aksiler nod, B: Subskapular nod, C: Pektoral nod, D: Subdiafragmatik nod, E: Karşı göğüse yayılım yolu, F: Anterior mediastinal nod, G: parasternal nod, H: Subklavian nod, I: İnterpektoral nod, J: Sentral Aksiller nod (12).

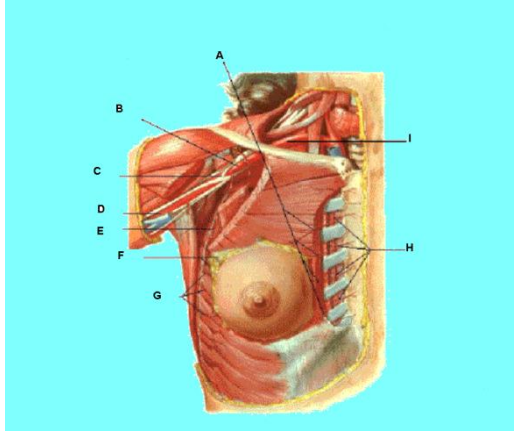
### 2.1.5. Memenin arter, ven ve sinirleri

Meme dokusunun üst dış bölümünü a. torasika lateralis, santral ve medial bölümünü ise a.mammaria'nın perforan dalları besler (Şekil 4). Ayrıca a. torasika akromialisin pektoral dalı ve 3,4,5. interkostallerin lateral dalları ve a. subskapularis ile a. torasika dorsalisten kanlanmaktadır. Memenin ana kan kaynağı internal mammarian arterin perforan dalları ile olmaktadır. 1, 2, 3, 4 perforan dallar interkostal aralıklara yakın sternal kenara komşu göğüs duvarını delerek pektoralis majorun medial kenarı boyunca ilerleyerek memeye ulaşır.

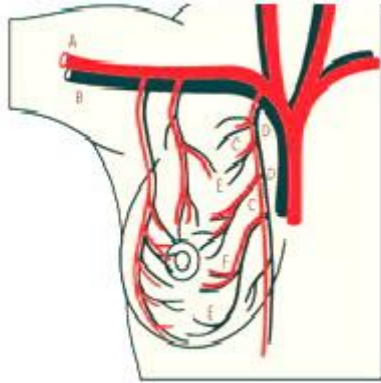
Birinci bölüm (Düzey III): Aksiller arter, burada 1. ve 2. interkostal aralıklar hizasından girerek toraks duvarını besleyen ve aksiller arterin bu bölümdeki tek arteri olan a. torasika superior'u verir.

İkinci bölüm (Düzey II): Bu bölgede ise pektoralis minor kasının medial kenarına yakın torakoakromial ve lateral kenarına yakın lateral torasik arterleri verir. A. thorakoakromialis, 4 dala, akromial, klaviküler, deltoid ve pektoral dallarına ayrılır. A. thorakoakromialis ayrıca Düzey III lenf nodlarının lateral sınırını oluşturmaktadır. A. thorasika lateralis ise göğüs yan duvarında m. serratus anterior üzerine yaslanmıştır. Bu arter ise Düzey I lenf nodlarının medial sınırını oluşturmaktadır.

Üçüncü bölüm (Düzey I): Aksiller arter bu bölgede ise aksilladaki en büyük dalı olan ve m.subscapularis üzerinde yer alan a. subscapularis'i ve kolun üst kısmını besleyen ve omuz çevresindeki kollateral dolaşıma katılan a. circumflexa humeri anterior ve posterior dallarını verir (Şekil 4 ve şekil 5).



**Şekil 4:** Memenin Arter ve venleri A: İnternal Torasik Arterin orta meme dalı B: Aksiller Arter C: Brakial pleksus D: Brakial Arter E: Lateral torasik Arter F: lateral torasik Arterin lateral meme dalı G: Posterio interkostal arter ve dalları. (12)



**Şekil 5 :** Şematik olarak memenin arter ve venleri. A: Aksiller arter, B: Aksiller ven, C: İnternal mammarian arter, D: İnternal mammarian ven, E: İnterkostal ven, F: İnterkostal arter.

Memenin derin venleri 3 ana gruba ayrılır. Birinci grup mammaria interna venleri en büyük venlerdir ve v. torasica internanın 1. 2. ve 3. interkostal aralıklardaki perforan dallarıdır. Bu venler v. brakiosefalika dekstra (İnnominata)

venlerine dökülür. Bu venöz pleksus pulmoner ağ ile ilişkilidir ve akciğer metastatik embolilerinden sorumludur. İkinci grup memenin arterlerine eşlik eden venlerdir. Üçüncü grup interkostal venlerden oluşur. Bu venler vertebral venöz ağlar (Baston Pleksusu) ile iştiraklidir ve vertebral metastazlardan sorumludur.

Aksillada damarlar ile beraber yer alan ve aksiller diseksiyon esnasında karşılaşılan başlıca sinirler ise n. torakodorsalis, n. torasikus longus, n. pektoralis lateralis ve medialis, n. interkosta brakialis'lerdir. Bu sinirlerin ana dalları; servikal köklerden çıkan dallar, pleksus brakialis'in dalları fasikulus lateralis, medialis ve posterior ile bunların oluşturdukları divisones ventralis ve dorsales'lerdir. N. torakodorsalis; pleksus brakialisin fasikulus posteriorundan, C6, C7 ve C8 servikal liflerden kökenini alır. Pektoralis minor kası dış kenarı hizasından subskapular kas üzerinden aşağı doğru inerek m. latissimus dorsi kasını innerve etmek üzere bu kasın içine girer. N. torasikus longus (=Charle Bell siniri); boyunda C5, C6 ve C7 liflerinden köken alarak çıkar ve klavikula altından servikoaksiller kanaldan geçip aksillaya girer ve innerve ettiği serratus anterior fasyası üzerinde gider. Bu kasın motor siniri olduğundan cerrahi sırasında kesilmesi bu kasta tam veya kısmi felç meydana getirir. Skapulanın göğüs kafesine tespitinde önemli fonksiyonu olan bu kasın denervasyonu skapula alata denilen deformasyon ortaya çıkar. Bu kasın fonksiyon görmemesi sonucu hasta kolunu omuz düzeyinin üzerine ya hiç kaldıramaz ya da çok zorlanır. N. pektoralis lateralis ve medialis; m. pektoralis major ve minor kaslarının innervasyonunu yaparlar. Nervus pektoralis lateralis fasikulus medialisden, n. pektoralis medialis ise fasikulus lateralisden çıkar. Bu sinirler aksiller damarların arkasında torakoakromial damarların çıkış yerinin medialinden ve lateralinden diseksiyon alanına girerler. Nervus interkostobrakialis'ler; 2. ve 3. interkostal sinirlerden m. serratus anterior kasını delerek santral lenf nodları bölgesinden geçer ve m. latissimus dorsi üst kısmında kasın kenarından üst kolun iç kesimine duyu sinirleri şeklinde dallanırlar (13,16,17). N.torakodorsalis ile paralel seyreden interkostabrakial sinir kesisinde ise kolun posteromedial yüzünde uyşukluk ortaya çıkacaktır (17).

Aksiller bölgede özellikle diseksiyon esnasında önem kazanan kas grupları vardır. Bunlardan başlıcaları; m. pektoralis major ve minor, m. latissimus dorsi, m. serratus anterior, m. subskapularis ve m. subklavius'dur. M. pektoralis major; klavikulanın sternal yarısı (pars klavikularis), manubrium ve corpus sterni ön yüzü ve 2.-6. kaburgaların kıkırdakları (pars sternokostalis) ve karın kaslarının aponevrozlarından (pars abdominalis) başlar ve krista tuberkuli majoris humeri'de sonlanırlar. M. pektoralis minor; 5. 4. ve 3. kaburgalardan başlayıp skapulanın processus korakoideus'una yapışır. M. latissimus dorsi; torasik, lumbal ve sakral vertebraların spinal çıkıntıları (processus spinosus) ve ligamentum supraspinalislerden başlar, humerusta sulcus intertuberkularis'e yapışır. Organizmanın en geniş kasıdır. M. serratus anterior; 1.-9 kaburgalardan başlayıp üç bölümden (pars superior, media ve inferior) yapılmış olup sırasıyla angulus superior skapula, margo medialis skapula ve angulus inferior skapula'da sonlanırlar. Orta bölüm en zayıf, alt bölüm ise en kuvvetlisidir. M. subskapularis; skapulanın kostal yüzeyinden başlar, humerusun tuberkulum minus'unda sonlanır. Subskapular sinir tarafından innerve edilir. M. subklavius; 1. kaburganın kıkırdak-kemik sınırından başlar, klavikulanın akromial ucunda sonlanır. Subklavius siniri tarafından innerve edilir (14,16,18).

## **2.2. MEME KANSERİ**

Meme kanseri özellikle gelişmiş ülkelerde kadınlarda en sık görülen kanser tipidir. Dünyada her yıl 250.000 kadın meme kanseri tanısı almaktadır. Amerika'da 2005 yılı itibari ile yaklaşık 211.000 kadın invaziv meme kanseri tanısı almış ve aynı yıl 40.000 kadın meme kanserinden ölmüştür. Türkiye'de ise 2007 yılı itibari ile 50+ yaş grubunda 44.253 kadında meme kanseri olduğu tahmin edilmektedir (19).

Meme kanseri etyolojisinde pek çok predispozan faktör vardır. Bir memedeki kanser varlığı karşı memedeki primer kanser gelişme riskini 3-4 kat artırmaktadır. Ailede meme kanseri hikayesi, erken menarş yaşı (<12 yaş), ilk doğumun geç yaşta yapılması, geç menapoz yaşı (>50 yaş), 40 yaşından önce ooferektomi olması, radyasyona maruziyet meme kanseri olasılığını arttırmaktadır (2). Ayrıca memede duktal atipi varlığı, intraduktal

papillomatozis, proliferatif değişiklikler, atipik hiperplazi ve kromozomal faktörler meme kanseri için risk faktörleridir (1,20,21). Meme kanserinde heredite ve genetik geçiş önemlidir. Herediter meme kanseri olan ailelerde BRCA-I ve BRCA-II geçişi saptanmıştır. Ancak sporodik meme kanserlerinde rol oynayan gen halen araştırma konusudur (1). Meme kanseri etiyolojisinde beslenmede önemlidir. Ulusal Bilimler Akademisi'nin Diyet Beslenme ve Kanser Komitesi, diyetteki yağ oranı ile meme kanseri riski arasında nedensel bir ilgi olduğunu ileri sürmüştür. Kızarmış yağlı yiyecekler ile meme kanseri riski yaklaşık iki kat artmaktadır. Ayrıca obez kadınlarda meme kanseri gelişme riski 1,5-2 kat fazla bulunmuştur. Alkol ve meme kanseri ilişkisini inceleyen araştırmalarda alkol ve meme kanseri arasında zayıf ilişki tespit edilmiş, alkol tüketiminin meme kanserine neden olabileceği göz önünde bulundurulmuştur (1).

### **2.2.1. Meme kanserinde tedavi**

Son 10 yılda primer meme kanserinin tedavisi büyük değişikliğe uğramıştır. Evre I ve II meme kanserlerinde geniş eksizyon, tümörektomi veya kadranektomi ile birlikte aksiller diseksiyon etkin bir tedavi şekli olarak giderek yaygınlaşmaktadır. Bu tip operasyonlardan sonra frozen-section ile örneğin cerrahi sınırları değerlendirilerek cerrahi sınırdaki tümör saptanırsa ek rezeksiyon veya daha agresif bir girişim yapılmalıdır. Çeşitli merkezlerde Evre I ve II meme kanseri bulunan kadınlara yapılan modifiye radikal mastektomi ile Halsted tipi radikal mastektomi karşılaştırıldığında 10 yıllık nüks ve yaşam süresinin benzer olduğu belirtilmiştir (22). Modifiye radikal mastektomiden sonra kolun tam hareket edebilmesi, belirgin lenf ödem bulunmaması, ve özellikle rekonstrüktif girişim arzu edenlerde kozmetik yönden tatminkar sonuç elde edilmesi bu ameliyatın pozitif yönlerini oluşturmaktadır.

Meme koruyucu cerrahi lumpektomi, aksiller örnekleme ve aynı tarafta kalan meme dokusuna radyoterapi yapılması şeklinde tanımlanır. Bunun için tümör transvers çapı 4 cm'den küçük olması, klinik olarak negatif aksiller lenf nodu olması ve radyoterapiye uygun meme volümünün geride kalması gerekmektedir. Eğer rezeksiyon periferinde meme parankimi içerisinde canlı

kanser hücreleri kalırsa bunlar skar oluşumunun desmoplastik reaksiyonuna iştirak ederler ve oksijenizasyon azalır. Bu şekilde zayıf oksijenlenen ve skar dokusu içerisinde sıkışmış olan tümör hücreleri radyoterapi ile yok edilemezler. Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu Radyoterapi grubunun memede karsinoma insitusu olan olgularda yapmış olduğu bir çalışmada 10 yıllık takipte lokal eksizyona ek olarak radyoterapi uygulanan olgularda lokal nükslerin ek radyoterapi uygulanmayan olgulara göre azaldığı saptanmıştır (23). Meme koruyucu cerrahi ve radyoterapinin mastektomi ile aynı sağkalım oranlarını sağlayabilmesi, bu iki yöntem arasındaki tercihin başka konularda tartışılmasına neden olmuştur. Meme koruyucu ameliyatın avantajı memenin estetik görünümünü korumasıdır (24,25). Dezavantajı ise zaman alması ve özellikle de hasta tedavi merkezinden uzakta yaşıyorsa, pahalı ve zorlukları olan radyoterapi gerektirmesidir. Ayrıca radyoterapinin şişlik, ağrı, deride pigmentasyon ve meme dokusunda fibrozis gibi yan etkileri de mevcuttur (26-29).

Fisher ve arkadaşları (26) yapmış oldukları klinik çalışmada cerrahi yöntemle, hastanın yaşına ve tümörün özelliklerine bağlı olarak radyoterapi sonrasında, 6 - 15 yıl içinde hastaların % 3 ile 11'inde lokal nüks ya da aynı memede ikinci bir kanser geliştiğini göstermişlerdir. Bu oran, sadece mastektomi ile tedavi edilenlerin göğüs duvarında görülen nüks riski ile karşılatırılabilir düzeydedir. Oysa günümüzde kemoterapi kullanımının artmasıyla birlikte bu oran düşmüştür. NSABP (National Surgical and Adjuvant Breast Project)'nin B-13 protokolüyle yapılan çalışmada, nüks oranının metotreksat ve 5-florurasil'in (5-FU) kullanılmasıyla % 13'ten % 2.6'ya; B-19 protokolüyle yapılan çalışmada ise bu ikiliye siklofosfamid (CMF) eklendiğinde % 0.6'ya düştüğü tespit edilmiştir (28). Östrojen reseptörü (ER) pozitif olan hastalarda, tamoksifen lokal nüks oranlarında benzer düşüşler sağlamıştır (30). Bütün bu tespitlerin yanında, adjuvan tedavi kullanımının da artmasıyla beraber lumpektomi ve RT'nin lokal kontrolü uzun bir süre sağlayabileceği düşünülebilir. Öte yandan meme kanserinin lokal nüksü, psikolojik olarak stresli ikinci ve daha geniş bir eksizyonu hatta mastektomiye gerektirir. Bu olasılığı önlemek amacıyla cerrah yine hasta için stresli olan mastektominin ilk seçenek

olarak uygulanması fikrini iyi tartmalıdır. Yapılacak tercih genellikle hastanın ve doktorun kişisel tercihinine dayanmaktadır. Ancak bazı koşullarda mastektomiyi tercih etmek gereklidir (29,31). Mastektomi gerektiren özel nedenler:

1. Lokal nüks riskini artıran faktörlerin varlığı; mammogramda yaygın multisentrik malign karakterli kalsifikasyonların görülmesi ya da ameliyatta tümörsüz sınıra ulaşılamaması
2. Radyoterapi uygulanmasına engel olacak derecede düz yatamayan ya da kolu abdüksiyona getiremeyen fiziksel rahatsızlığı olan hastalar
3. Gebelik ya da önceden memeye radyoterapi verilmesi gibi radyoterapinin kesin kontrendike olduğu durumlar ya da sistemik lupus eritematozus ve skleroderma gibi kısmen kontrendikasyon oluşturan nedenler
4. Meme boyutlarına oranla tümör boyutunun büyük olması
5. Hastanın kesin olarak mastektomi istemesi

Yeni tanı konulmuş meme kanseri olan olgularda prognozu belirleyen en önemli iki faktör tümörün büyüklüğü ve/veya aksiller lenf nodlarına metastaz varlığıdır (32-35). Sentinel lenf nodu, tümörün lenfatik drenajını toplayan ilk lenf nodudur. Meme kanseri üzerine yapılan sistematik çalışmalar göstermiştir ki, kanser diğer aksiller lenf nodlarına yayılmadan önce bir veya birkaç sentinel lenf noduna yayılır (33,34). Dolayısıyla eğer sentinel lenf nodunda histopatolojik olarak metastatik hücre yoksa, distalindeki lenf nodlarında da metastaz bulunma olasılığı çok düşüktür. Ancak eğer sentinel lenf nodu biyopsisi pozitif ise, yani metastaz varsa, daha yuksekteki nodlarda da pozitiflik riski mevcuttur (35). Bu nedenle T1 ve T2 meme kanserlerinde aksiller evreleme için sentinel lenf nodu biyopsisi, aksiller lenf nodu diseksiyonu yerine kullanılabilecek uygun bir teknik olarak kabul edilir (36). Bu gruptaki hastalarda yapılan aksiler lenf nodu diseksiyonu sonrası histopatolojik incelemelerin yaklaşık %70'inde nodlarda metastaz saptanmamaktadır (37). Bu nedenle, sentinel lenf nodu biyopsisi uygulaması ile hastaların yaklaşık 2/3'ünde gereksiz aksiller diseksiyondan kaçınılmış olunur. Sentinel lenf nodu biyopsisinin başlıca avantajı, ağrı, lenfödem, hareket kısıtlılığı ve parestezi gibi aksiler lenf nodu diseksiyonuna bağlı postoperatif komplikasyonların çok daha az görülmesidir

(38). Sentinel lenf nodu biyopsisinde komplikasyon oranı çok düşük olup olguların %7'sinde seroma ve %1'inde yara enfeksiyonu ortaya çıkmaktadır. Bugün için sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmasını engelleyen başlıca nedenler; hastalığın lokal olarak ileri evrede olması, gebelik, emzirme halinde olunması, daha önceden geçirilmiş aksilla diseksiyonu varlığıdır. Sentinel lenf nodu biyopsisi tekniğinin başarısında deneyim önemli rol oynamaktadır. Kabul edilebilir başarı oranlarına ulaşabilmek için cerrah, Nükleer Tıp uzmanı ve sitopatologdan oluşan ekibin belli bir öğrenim/deneyim süreci (learning curve) geçirmeleri gerekmektedir ve bu dönem içerisinde yanlış negatiflik oranları yüksektir (36,39,40). Bu girişimlerin modifiye radikal mastektomi ile yakın sonuçlar verdiğini gösteren yayınlar mevcuttur ancak halen yüksek risk grubundaki hastalarda veya yaygın lezyon bulunan kimselerde modifiye radikal mastektomi tercih edilen ameliyat şeklidir (41).

### **2.2.2. Ameliyat ve seroma oluşumu**

Meme kanseri ameliyatları sonrası kanama, enfeksiyon, seroma, lenfödem gibi komplikasyonlar görülebilir. Aksiller diseksiyonu takiben oluşan seroma, modifiye radikal mastektomi ve meme koruyucu cerrahinin ortak bir komplikasyonudur. Bu yaygın komplikasyonun görülme sıklığı %8.5-85 arasında değişmektedir (42-47). Seroma oluşumu için yüksek insidansa sahip diğer prosedürler abdominoplasti, insizyonel herni, yüz gerdirme, latissimus dorsi flepleri ve serratus anteriorun çıkartılması gibi cerrahi operasyonlardır (48). Meme ameliyatlarını takiben oluşan seroma, pektoral ve aksiller flepte iskemi, nekroz, enfeksiyon ve yara ayrılmasına neden olabilmektedir. Seromanın tedavisi ile ilgili pek çok cerrahi ve tıbbi uygulama geliştirilmiştir (42,43,48-52). Deri flebinin pektoralis major kasına dikilmesi ve ölü boşlukların sütüre edilmesi, aspiratif drenaj yapılması, geciktirilmiş omuz hareketleri, fibrin yapıştırıcıların kullanılması gibi yöntemler aksiller drenajın miktarını azaltmaktadır (50-52).

Komplikasyonlar ve özellikle seromaların varlığı hastaların uzun süreli hastanede kalışına sebep olarak maliyeti artırmakta, adjuvan tedavinin gecikmesine neden olmakta ve hastalar üzerinde iyileşememeye bağlı psikolojik



birtakım etkilere neden olarak yaşam konforlarını bozmaktadır. Tekrarlayan effüzyonlu hastaların tedavisinde en ideal metod basit, ucuz efektif olmalı ve hastanın konforunu bozmamalıdır. Son yıllarda seroma oluşumunu azaltmak amacı ile fibrin doku yapıştırıcısı, tetrasiklin, albumin-glutaraldehit, floro-urasil gibi çeşitli ajanlar ile deneysel ve klinik çalışmalar yapılmıştır (14,15,43,53-58).

### **2.3. SEROMA ETYOLOJİSİ, FİZYOPATOLOJİSİ, PATOGENEZİ**

Seroma, doku diseksiyonu ile yaratılan potansiyel boşluğa cilt flebinin dekolmanı ve diseksiyonu sırasında lenfatik ve vasküler kanallarda ayrışma ile bu tip cerrahi prosedürler sonrası potansiyel boşluğa bir birikim olarak tanımlanır. Ayrıca doku ve organ içinde lokalize olmuş serum birikimi tarafından oluşturulmuş tümefaksiyon olarak tanımlanmaktadır (53).

İnflamatuvar süreçler histamin, prostoglandin, adenozin gibi medyatörlerin salınımını sağlayarak seröz drenajı potansiyalize edebilirler. Bu medyatörler vasküler permeabilitede geçici veya inatçı vazodilatasyona sebep olabilir. Ayrıca uzun etkili lökotrienler; makrofajlar ve PNL (Polimorf nüveli lökosit) için kemoatraktif ajanlar olup bu bölgede lokal inflamasyonu agra ve ederler. Anatomik olarak lenfatik ağın yoğunluğuna göre ve diseksiyon tekniklerine göre vücudun farklı bölgelerinde ki girişimlerde farklı miktarlarda seroma oluşmaktadır. Örneğin aksiller diseksiyonda %27, servikal lenfadenektomide %10 oranında seroma görülmektedir. Seroma meme kanseri nedeniyle yapılan cerrahi girişimler sonrası %8.4-85 oranında, mastektomi ve aksiller diseksiyon sonucu pektoral ve aksiller flepler ile pektoral kas ve toraks ön duvarı arasında oluşur (53,59). Meme kanseri sonrasında yapılan meme rekonstrüksiyonlarında da rektus abdominis muskulokutanoz flepler ile %3, doku ekspanderleri veya implante protezlerde %8 oranında seroma insidansı tesbit edilmiştir (60,61).

Postmastektomi seromasının orjin ve natürünü araştırmak için dren sıvıları ve seroma aspiratlarında granülosit, sitotoksik lenfosit, lökosit sayısı, IgG konsantrasyonları mastektomi sonrası hastalarda çalışılmış ve seromanın bir

eksüda olduğu tespit edilmiştir. Eksüdanın yara iyileşmesinin ilk fazındaki akut inflamatuvar reaksiyonun bir elemanı olduğu ve seromanın bu fazın uzamasına neden olduğu düşünülmektedir. Sitotoksik lenfositler IL-2 ile aktive olmaktadır. Aktive olamamış sitotoksik lenfositler ise daha az oranda IL-2 aracılığı ile Naturel Killer hücrelerince uyarılarak inflamasyonda rol almaktadırlar. İmmunohistokimyasal çalışmalarda seroma içeriğinde CD56, CD16 ve CD2 ekspresyon düzeylerinin artmış olduğu ve seromada fazla miktarda biriken sitotoksik lenfositlerin daha efektif öldürücüler olduğu tespit edilmiştir. (62).

Yara iyileşmesinin ilk fazının yoğunluğuna ve süresine etki eden faktörler dikkate alınarak seroma oluşumunu azaltmak mümkün olabilmektedir. Seroma oluşması, operasyondan sonraki 3-4. günde başlamakta, 7-8. günlerde pik yapmaktadır. Eğer seroma inatçı değilse operasyondan sonraki 16 ile 20. günlere kadar devamlı olarak azalmaktadır (63,64).

### **2.3.1. Seromanın etyolojisi**

Seromanın etiyolojisi ile ilgili yapılmış birçok çalışma vardır. Seromanın, proksimalden tıkanıklığa uğrayan dermal lenfatiklerden inatçı sızıntılar ile veya lenfatik duktusları ligatüre etmekteki yetersizlikten kaynaklanan inatçı lenfatik kaçaklardan oluştuğuna inanılmaktadır. Seroma insidansı intraoperatif artan kan transfüzyonu, vücut ağırlığı, yaş, meme boyutu ile ilgili olup cilt kalınlığının artması da seroma formasyonunu attırmaktadır. Travmatize dokudan salınmış inflamatuvar medyatörler seroma formasyonunu kolaylaştırmaktadır. Histamin, prostigminler ve adenozin, geçici veya sürekli vazodilatasyona sebep olarak o bölgede sıvı birikimini artırabilir. Lökotrienler, lokal inflamasyonu ve kemoatraktif özellikleri artırırılar. Proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-6, Tümör nekroz faktör- Alfa) nötrofil, makrofaj, PNL, sitotoksik lenfosit gibi hücrelerin inflamasyon sahasına kemotaksisini agreve ederler.

Makrofajlar ve PNL'ler bölgeye lökotrienlerin kemoatraktif özellikleriyle gelmektedir. Lokal iyonik konsantrasyonlar hem drenaj hem inflamatuvar mediatörlerin cerrahi alana girmesiyle değiştirebileceği için bölgeye sellüler ve intertisyel alandan daha fazla sıvı çekilmesiyle osmotik gradient yaratabilir. IL-

6, P-selectin, MMP-2, MMP-3, MMP-9 ve TIMP-1 (Diğer naturel inhibitörler) seviyeleri mastektomi sahasında yüksek bulunmuştur. Dekole edilmiş cilt flebinde vasküler perfüzyon potansiyel olarak bozulmuştur. Toplanmış olan koleksiyon nedeniyle subkutanöz matriks gerilim ve baskı altındadır. Bu durum seroma süresi uzunsa flepte iskemi ve nekroza yol açabilir (59). Seroma formasyonu 5. gündeki düşük MMP-2 ve yüksek IL-6 seviyesiyle alakalıdır. Deri flebi nekrozunun yüksek MMP-2 seviyesi ve düşük MMP-9 ve TIMP-1 seviyesiyle korale olduğu bulunmuştur (65).

Aksiler diseksiyon sonrası seroma oluşumuna katkıda bulunan çeşitli faktörler vardır. Hastaya ait faktörler; ileri yaş, cerrahi girişimin genişliği, yüzey alanı, vücut kitle indeksi, vücut ağırlığı, anemi, meme boyutu, diyabet ve hipertansiyon gibi sistemik hastalıklar olarak sıralanabilir. Histolojik tip, grade, hormon reseptör durumu, evre, pozitif lenf nodu sayısı, patolojik tümör boyutu, çıkarılan doku büyüklüğü, tümörün evresi, tümörün yerleşimi, tümörün boyutu gibi tümöre ait özellikler de seroma oluşumunu etkileyebilir. Ayrıca operasyon süresi, cilt kesisi, koter, argon koter kullanımı cerrahi işleme bağlı faktörler olarak sıralanabilir. Anestezi ve tamoksifen gibi bazı ilaçlar da seroma oluşumunu etkilebilirler (66).

### **2.3.2. Seroma oluşumunun engellenmesi**

Seroma oluşumunun engellenmesinde cerrahi teknik önemli bir yer teşkil etmektedir. Göğüs duvarının özellikle aksiler fossada irregüler olması flebin yapışmasını engeller. İnspiryum ve ekspiryum sırasında devamlı göğüs duvarının hareketleri ile omuz ekleminin kullanılması fleblerin göğüs duvarına yapışmasını geciktirir. Bu da seromaya katkıda bulunabilir. İdeal yara kapatılması lenf, serum, hemoroji sızıntılarının minimumda tutulması ile ilgilidir. Bu da serum koleksiyonu içeren potansiyel boşluğun yok edilmesi ile mümkündür. Etkili hemostazın yapılamaması, diseksiyon sırasında hasara uğramış lenfatik kanalların bağlanmasındaki yetersizlik gibi teknik faktörler de seroma oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Ayrıca ameliyat sonrası serum ve lenf akımındaki plazmin sisteminin fibrinolitik aktivitesinin artması ile aksiller fossa ve cilt altında ölü boşlukta sıvı toplanmasına neden olabilir. Kesik lenf ve

kan damarlarının çevresi ve içinde şekillenmiş olan fibrin kompleksi parçalanabilir. Bu olay kan ve lenfatik damarlarda kaçaklara neden olmaktadır. Etkin olmayan hemostaz seroma oluşumunu artırabilmektedir. Cerrahi hemostaz için elektrokoter diseksiyonu vazgeçilmez olmakla beraber elektrokoterin neden olduğu termal travma nedeniyle seroma insidansında artış saptanmıştır (43,67,68). Cerrahi sırasında kullanılan argon koter, laser bistüri, ultrasonik disektör, elektrokoter gibi cihazlara göre oluşan seroma oranları farklılık göstermektedir (40,43,69). Çeşitli flep yaklaştırma teknikleriyle oluşan ölü alanların kapatılması seroma insidansında ve hacminde avantajlı bir azalma sağlamıştır (53). Aspiratif drenler seroma hacmini azaltarak komplikasyonların gelişmesini engellemişlerdir (59,67,70,71). Ölü boşlukların kapatılmasında ve seröz kolleksiyon tedavisinde kullanılan sklerozan ajanlar çok çeşitlidir. Bu ajanların etki mekanizmaları fibrozis, adezyon ve sklerozis oluşturmalarıdır. Günümüzde klinik ve deneysel çalışmalarda kullanılmış olan ajanlar Tablo 5’de belirtilmiştir.

Aksiller cerrahi sonrası uygun adjuvan terapinin belirlenmesi prognostik kriterleri oluşturmaya müsade edebilecek şekilde (mümkün olduğunca fazla sayıda lenf nodu ve aksiller yağlı gözeli doku çıkartılmalı) yapılmalıdır. Aksillada metastatik lenf nodları bulunan hastalarda adjuvan kemoterapi olarak tamoksifen verildiğinde seroma insidansının yüksek olduğu görülmüştür.

Ölü boşlukların ortadan kaldırılmasında çeşitli yöntemler uygulanabilir. Katmanlı sütür tekniği, destek sütürları kunulması, göğüs duvarına fiksasyon gibi flep kapama tetnikleri yapılabilir. Kapalı ya da vakumlu negatif drenaj sistemleri uygulanabilir. Sklerozan ajanlar, antiinflamatuvar ilaçlar, kemoteropatik ajanlar, radyoterapi uygulaması seroma azaltıcı işlemlerdir. Baskılı bandaj, basınçlı giysiler giyilmesi, omuz immobilizasyonu seroma azaltıcı uygulamalar olarak kullanılabilir.

Klinik ve deneysel çalışmalarda kullanılan sklerozan ajanlar, fibrin glue corynebacterium parvum, tetrasiklin HCL, iodize talk, mitomycin-C, poletilene oxide hydrogel, lokal hipertermokemoterapi uygulaması, interferon- $\alpha$ , interferon- $\beta$ , mechlorethamine, quinacrine, 5-FU, albumin-gluteraldehid, mytilus edulis protein, interlokin 1-2, polymelphalan, nitrojen mustard, sodyum

hidroksit, radyoterapi, adriamycin ve bleomycin olarak sıralanabilir.

### **2.3.2.1. Fibrin glue (FG)**

Cerrahi girişim yapılan birçok bölgede yararlı olarak bulunmuş biyolojik doku yapıştırıcısıdır. FG aynı zamanda vasküler tıkaçıcı hemostatik bir ajandır (72). FG, Human fibrinojen ve sığır trombin karışımı ile oluşturulan bir ajandır. FG'nun etki mekanizması; koagülasyon sürecinin son basamağına benzer. Kalsiyum iyonları varlığında fibrinojen ve faktör 13, trombin tarafından aktive edilir ve fibrinojen fibrine çevrilir. FG'nun adeziv özelliği fibrinojen içeriği ile orantılıdır. Fibrinojenin yüksek konsantrasyonu maksimal gerilebilir gücü sağlar. FG'nun kullanım alanları; mikrocerrahi sinir anastomozu, nöroşirurji, hemostazis, plastik cerrahi, lenfatik cerrahi, göğüs kalp damar cerrahisi, genitoüriner cerrahi, jinekoloji, ortopedik cerrahi, otorinolaringoloji, oral ve maksillofasial cerrahi ve oftalmolojidir. Genel cerrahide ise sızıntı tipi kanamalarda, travma, parsiyel rezeksiyonlar sonrası, özellikle karaciğer ve dalak yaralanmalarında kullanılmaktadır (73-75). Son yayınlarda FG'nun mastektomi sonrası seroma formasyonu üzerine etkisini araştıran deneysel ve klinik çalışmalar yapılmıştır.

### **2.3.2.2. Tetrasiklin HCL**

Etki mekanizmasının fibroblastlar için growth faktör benzeri aktivite göstererek plevral mezotelyal hücreleri stimüle ettiği sanılmaktadır. Bu fenomen tetrasiklinin meydana getirdiği plevral fibroziste önemli rol oynamaktadır (76). MRM'li birçok çalışma grubunda tetrasiklinin seroma üzerindeki etkinliği araştırılmıştır. Çalışma gruplarında seroma, yara yeri enfeksiyonu, flep nekrozu, lenf ödem, venöz staz insidansı düşük bulunmuştur. MRM sonrası seroma oluşan hastalarda seröz kolleksiyon boşaltıldıktan sonra 100- 150 cc SF içine 1-2 gr tetrasiklin konularak intraket içinden potansiyel boşluğa verilip, 45 dakika bekletildikten sonra aspire edilmiş ve katater 24 saatlik negatif basınçlı drenaj sistemine bağlanmıştır. Drenajsız yapılan çalışmalarda tetrasiklinin hafif ağrı ile tolere edilebildiği ve seromayı başarılı bir şekilde yok ettiği lenfatik kaçakları engellediği görülmüştür. Tetrasiklinin, analjeziğe cevap vermeyen derecede

şiddetli ağrı oluşturmaması, skleroterapiye katkıda bulunmaması, gibi yan etkilerin bildirildiği çalışmalar mevcuttur (76,77). Rice ve arkadaşları (78) yapmış oldukları randomize çalışmada lokal tetrasiklinin mastektomi sonrası seroma oluşumu üzerine etkisini saptamamışlardır.

### **2.3.2.3. Talk (Pudra)**

Talk sklerozis tekniği, 5 gr. laik + 3 gr tymol iyodine tozun 50 cc SF ile karıştırılarak plevral boşluğa veya mastektomize seröz kolleksiyon olan poşa verilmesiyle gerçekleştirilir. Mastektomi sonrası seromalarda birkaç çalışma dışında denenmemiş olmasına rağmen plevral effüzyonlarda sıkça kullanılmıştır (79). Verilen talk plevral yapraklar arasında kimyasal plevritis yaratarak, adezyona neden olup sklerozis ve fibrozis oluşturmaktadır. Talk kullanılan hastalarda yabancı cisim reaksiyonları ve alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir (79).

### **2.3.2.4. *Corynebacterium Parvum* (Cp)**

*Cp* anaerob bir organizmadır. Aksiller diseksiyon ve mastektomi sonrası pektoral ve aksiller flep altında toplanan seröz kolleksiyonda malign hücre bulunma olasılığı nedeniyle *Cp*'nin antitümoral etkinliği de burada fibrozis ve sklerozis oluşturabilme özelliği dışında ayrı bir avantaj sağlamaktadır. *Cp* preparatları, %0.01'lik thiomersalate içinde formalinle öldürülmüş ml başına 7 mg kuru ağırlık şeklinde hazırlanmaktadır. 7 mg kuru ağırlık 1ml ile sulandırılıp 20 ml'ye dilue edilerek enjekte edilir. *Cp*'ye reaksiyon olarak bulantı, kusma, ateş ve enjeksiyon bölgesinde ağrı olabilmektedir. *Cp* makrofaj ve natürel killer lenfosit stimülasyonu ile sekonder fibrinozis ve sklerozise neden olmaktadır. *Cp* enjekte edilen malign ve benign seröz kolleksiyonlarda, makrofajları stimüle ederek bölgeye bol miktarda PNL migrasyonuna yol açar ve vasküler dilatasyon ile şiddetli lokal inflamasyona neden olur (53).

### **2.3.2.5. 5-Florourasil (5-FU)**

5-FU seroma formasyonunun engellenmesinde etkisini akut inflamasyon ve anjiogenezisi azaltarak yapmaktadır. Koçdor ve ark. yapmış oldukları deneysel çalışmada seroma oluşumundan korunmak için 5-FU lokal olarak

kullanmışlardır. Akut inflamasyonun şiddeti, damarlanma, lökosit ve fibroblast infiltrasyonunu 5-FU kullanan grupta kontrol grubundan düşük saptamışlardır. Ayrıca doku kollajen fraksiyonu ve total seroma kollajen içeriği bakımından benzerlikler saptamışlardır. 5-FU seroma formasyonunun oluşumunun önlenmesinde altta yatan mekanizmalar, muhtemelen lokal fibrotik süreçten ziyade anjiyogenez ve inflamasyonda azalma ile ilişkilidir (80).

### **2.3.2.6. Sentetik Kortikosteroid İlaçlar**

Bu tip ilaçların sklerozan etkileri yoktur. İnflamasyonun oluş mekanizmalarındaki ana basamakları inhibe ederler. Kortikosteroidler lipokortin sentezini artırarak fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek eikosonoidlerin sentezini azaltırlar. Akut iltihap olayı sırasında aktive olan nötrofillerin ve diğer hücrelerin kandan dokuya geçmesi için önce lökosit yüzeyindeki bağlayıcı integrin moleküllerinin ve endotel hücre yüzeyindeki selektin moleküllerinin inhibisyonu ile postkapiller venüllerin çeperine yapışmaları gerekir. Glukokortikoidler, selektin inhibisyonunu önleyerek ve kemotaktik faktörlerin sentez ve salıverilmesini azaltarak migrasyonu engellerler. İltihap oluşumunda ayrıca lizozomların parçalanmaları ve içlerindeki enzimlerin hücre içine ve çevresine yayılması da etkili olup kortikosteroidler bu organellerin membranını stabilize ederek parçalanmalarını zorlaştırabilirler.

Bakteriyel infeksiyonlarda parçalanmış bakterilerin çeperinden salıverilen peptidoglikan ve lipopolisakkaridler, monositler ve makrofajlar tarafından tümör nekroz faktörü (TNF) üretimini artırırlar. Gerek TNF ve gerekse IL-1 proinflamatuvar maddelerdir. IL-1 prostaglandin ve lökotrien sentezini, fibroblast ve B-lenfosit proliferasyonunu stimüle eder. Kortikosteroidler makrofajlarda TNF ve IL-1 genlerinin ekspresyonunu inhibe ederler. Gama interferon da TNF biyosentezini artırır ve glukokortikoidler gama interferon yapımını inhibe eder. İltihap oluşumunda bu maddelerin yanında lokal olarak etki eden histamin, serotonin, kininler ve prostanooidler gibi endojen maddelerde rol oynamakta olup glukokortikoidler, fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek membran fosfolipidlerinden araşidonik asid ve dolayısı ile prostaglandin, prostasiklin, tromboksan, lökotrien gibi tüm prostanooidlerin ve ara ürünlerinin oluşumunu

inhibe ederler. Lökotrienler (LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>,LTE<sub>4</sub>) ve diğ er lipooksijenaz ürünleri güçlü kemotaktik etki yaparlar ve PGE<sub>2</sub> ve bradikininin kapiller etkiyi artırıcı (lokal ödem, seroma) etkisini potansiyalize ederler. Selektin upregülasyonunu önleyerek dokuya lökosit migrasyonunu azaltırlar. Nitrözoksit sentezini azaltırlar (81).

### **2.3.2.7. Non Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)**

NSAİİ analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etki oluşturlar. Aspirin ve benzeri klasik non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar sadece prostaglandinlerin ve tromboksanların oluşmasını azaltırlar, lökotrienlerin sentezini bozmazlar. Etkilerini siklooksijenaz enzimini inhibe ederek gösterirler. Glukokortikoidlerin onlara göre daha güçlü antiinflamatuvar etkinlik göstermeleri ilave olarak lökotrienlerin ve diğ er lipooksijenaz ürünlerinin oluşmasını azaltmalarına bağlıdır(82).

NSAİİ'lar inflamasyon nedeniyle artan proinflamatuvar PG üretimini, lökosit aktivasyonunu ve ona eşlik eden olayları (integrin ve selektin upregülasyonu ile damar çeperine yapışma, marjinyasyon vb) inhibe ederek rol oynarlar. Ayrıca inflamasyon alanında sentezi artan aktif oksijen radikallerinin oluşumunu azaltmaları radikalleri inaktive etmeleri ve inflamasyon hücrelerinde lizozomal membranları stabilize etmeleri de önemlidir (83). NSAİİ etkilerini inflamasyonun ortaya çıkışında önemli rol oynayan prostonoid grubu maddelerin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan siklo-oksijenazı inhibe ederek gösterirler (84).

### **2.3.2.8. Ankaferd BloodStopper**

Ankaferd BloodStopper, hemostatik ajan olarak kullanılan bitkisel bir ekstraktır. *Thymus vulgaris*, *Glycyrrhiza glabra*, *Vitis vinifera*, *Alpinia officinarum* ve *Urtica dioica* bitkilerinin karışımından oluşmaktadır. Bu bitkilerin çeşitli tıbbi etkileri gösterilmiştir. *Thymus vulgaris* (Kekik) antibakteriyel, antifungal, antiviral, antiprotozoan, antioksidan, bronşiyal antispazmotik ve ekspektoran özelliklere sahiptir (85). *Glycyrrhiza glabra* (Meyan) anti-inflamatuvar, anti-ülser, ekspektoran, antitrombotik, antifungal ve



antibakteriyel etkilidir (86-89). *Vitis vinifera* (Koruk), antioksidan, anti-aterosklerotik, sitotoksik, kemopreventif ve sitoprotektif etki göstermektedir (90-92). *Alpinia officinarum* (Havlıcan), antispazmotik ve antibakteriyel özelliklere sahiptir (85). *Urtica dioica* (ısırgan), antifungal ve antiviral etki göstermektedir (93,94).

Ankaferd BloodStopper ticari olarak aşağıdaki formlarda bulunmakta olup bir farmasötik formda bulunan Ankaferd BloodStopper içerikleri tablo-1’de gösterilmiştir:

- Ankaferd BloodStopper ampül 2 ml
- Ankaferd BloodStopper tampon 2.5 cm x 7 cm – 3 ml; 5 cm x 7.5 cm – 10 ml; 20 cm x 20 cm – 100 ml
- Ankaferd BloodStopper sprey 5 ml; 10 ml; 25 ml; 50 ml; 200 ml

Etkin madde adı	Etkin madde miktarı (mg)			
	Ampül	Tampon		Sprey
	2 ml	2.5 x 7 cm	5 x 7.5 cm	ml
<i>Urtica dioica</i>	0.12	0.18	0.6	0.06
<i>Vitis vinifera</i>	0.16	0.24	0.8	0.08
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	0.18	0.27	0.9	0.09
<i>Alpinia officinarum</i>	0.14	0.21	0.7	0.14
<i>Thymus vulgaris</i>	0.10	0.15	0.5	0.10

Tablo-1. Ankaferd BloodStopper içerikleri.

Ankaferd Bloodstopper, deneysel olarak plazma veya seruma eklendiğinde 1 saniye gibi kısa bir sürede protein ağı oluşumuna neden olmaktadır (3). Plazma fibrinojen aktivitesini azaltmaktadır. Ayrıca serumda albümin ve globülin düzeylerini de anlamlı derecede azaltmaktadır. Ancak pıhtılaşma faktörlerine etkisi yoktur. Bu nedenle Ankaferd Bloodstopper’in fibrinojen ve diğer protein moleküllerinin aglütinasyonunu sağlayarak bir ağ oluşturduğu düşünülmektedir (3). Bu ağ oluşumuna eritrositler ve plateletlerde

kümeleşerek katılmaktadırlar. Yani Ankaferd Bloodstopper'in temel etki mekanizması, eritrosit yığınları için odak noktası olan protein ağı oluşumuna neden olmasıdır.

Ankaferd Bloodstopper'in etkinliği pek çok deneysel ve klinik çalışmada gösterilmiştir. Domuzlarda yüzeysel ve derin kesilerde, karaciğer, dalak ve safen ven kesilerinde hemostatik etkinliği kanıtlanmıştır (4,7). Ayrıca arka bacağına ampütasyon yapılan sıçanlarda da kanama zamanını istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir (5). Deneysel parsiyel nefrektomi modelinde de hemostaz kontrolü sağladığı gözlenmiştir (6). Huri ve ark (95) sıçanlarda renal travmada Ankaferd Bloodstopper uygulaması ile kanama kontrolü sağlandığını belirtmişlerdir. İnsanlarda ise cilt ve cilt altı kesilerde, hemofili hastalarında, afibrinojenemide, trombositopenide ve dissemine intravasküler koagülasyonda etkili bir hemostatik ajan olduğu gösterilmiştir (7-10). Diş hekimliğinde, gastrointestinal sistem kanamalarında ve prostatektomide de güvenle uygulanmaktadır (96).

Ankaferd Bloodstopper'in hemostatik etkisine ek olarak antimikrobiyal etkinliği de söz konusudur. *Staphylococcus carnosus*, *Clostridium sporogenes*, *Bacillus subtilis* 12, *Bacillus cereus*, *Pseudomonas aureginosa*, *Klebsiella pneumonia*, *Lysteria monocytogenes* gibi çeşitli Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı yüksek inhibitör aktivite göstermektedir (11,97).

Ankaferd Bloodstopper'in ek olarak antineoplastik etkisi kolon kanseri hücre modelinde gösterilmiş olup bu etkinin hangi mekanizma ile geliştiği henüz bilinmemektedir (98). Göker ve ark (99), osteosarkomda da Ankaferd Bloodstopper'in antineoplastik etkisinin olduğunu göstermişlerdir.

Deneysel olarak Ankaferd hemostatik ajanın toksik etkisi olmadığı gösterilmiştir (100). Gönüllü normal olgularda yapılan bir çalışmada Ankaferd Bloodstopper'in biyokimyasal, hematolojik ve hemostaz parametrelerinde tampon öncesi ve sonrası arasındaki farklar değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (101).

### III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma Konya Selçuk Üniveritesi Meram Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Deney Hayvanları Etik Kurul onayı alınarak aynı merkezde gerçekleştirildi. Çalışmada ağırlıkları 200-250 gr arasında değişen 24 adet dişi Sprague-Dawley türü albino rat kullanıldı. Deney öncesi ve sonrasında denekler müstakil eşit büyüklükteki kafeslerde barındırılarak standart yem ve çeşme suyu ile beslenmeleri sağlandı. Tüm girişimlerden önce ratlara im. 3-5 mg/kg dozunda ksylasin (Alfazin % 2 flk, Alfasan / Ege Vet, Türkiye) ve im. 40-90 mgr/kg dozunda ketamin (Alfamine %10 Alfasan / Ege Vet, Türkiye ) verilerek anestezi sağlandı. Çalışma gruplarında Ankaferd BloodStopper hemostatik ajan, 2 ml'lik Ankaferd BloodStopper (Ankaferd İlaç Kozmetik A.Ş. Türkiye) ampüllerinden direkt olarak enjektöre çekilerek uygulandı. İki mililitrelik bir ampülde 0.12 mg *Urtica dioica* kurutulmuş kök ekstresi, 0.16 mg *Vitis vinifera* kurutulmuş yaprak ekstresi, 0.18 mg *Glycrrhiza glabra* kurutulmuş yaprak ekstresi, 0.14 mg *Alpinia officinarum* kurutulmuş yaprak ekstresi ve 0.10 mg *Thymus vulgaris* kurutulmuş ot ekstresi bulunmaktadır. Çalışma bitiminde tüm denekler servikal dislokasyon yapılarak sakrifiye edildi.

Denekler rastgele olarak sekizerli üç gruba ayrıldı:

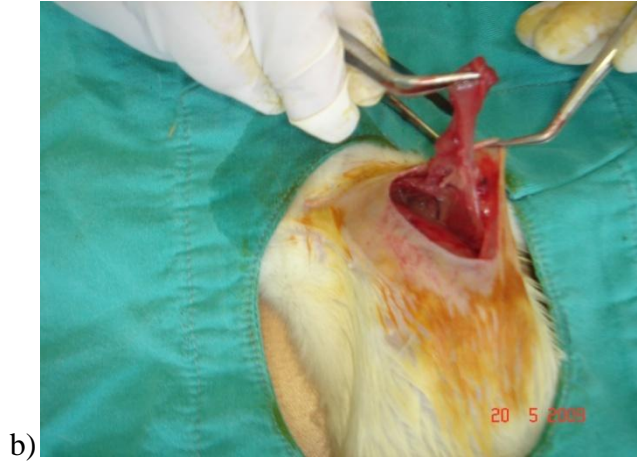
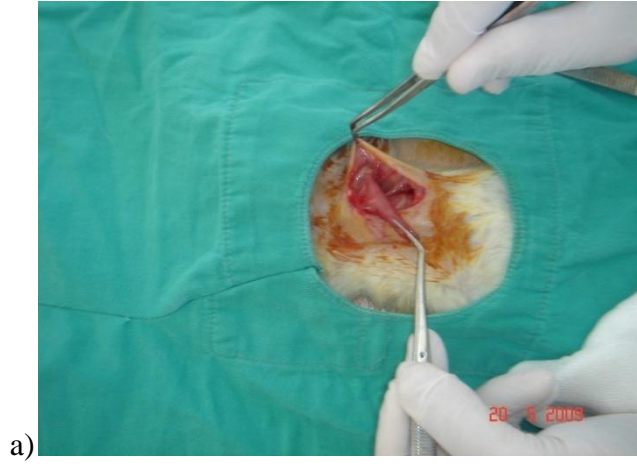
- 1.Grup (Kontrol Grubu): sol radikal mastektomi ve aksiller diseksiyon yapıldıktan sonra loja 1,5 cc serum fizyolojik ile yıkama yapılan grup
- 2.Grup: sol radikal mastektomi ve aksiller diseksiyon yapıldıktan sonra loja lokal olarak 1,5 cc Ankaferd hemostatik ajan uygulanan grup
3. Grup: sol radikal mastektomi ve aksiller diseksiyon yapıldıktan sonra loja lokal olarak 3,0 cc Ankaferd hemostatik ajan uygulanan grup

Deneklere anestezi uygulandıktan sonra ağırlı uyarana yanıt alınmayınca cerrahi işleme başlandı. Ratlar supin pozisyonunda yatırıldıktan sonra sol ön ekstremitesi ve her iki arka ekstremitesi sabitlendi. Sol ön ekstremitesi yukarı ve

dışa doğru traksiyone edildi. Antisepsi, %10'luk Betadin ile sağlandıktan sonra juguler fossadan ksifoide kadar midsternal cilt insizyonu yapıldı (Şekil-6). Sol tarafında cilt ve ciltaltı flebi toraks duvarından diseke edildi, pektoralis major kası sternumdan caput humerideki insersio noktasına kadar diseke edilerek eksize edildi (Şekil-7). Pektoral aksiller flep altında seroma oluşumuna katkıda bulunmak için flep arka yüzü subkutanöz dokudaki lenfatik ve kan damarları 15 numara bistürü ile 30 kez kazınarak travmatize edildi (Şekil-8). Aksillada ve dekolman bölgesinde kanama kontrolü yapıldı. Ardından pektoralis minör kası ekarte edildikten sonra aksiller çukurdaki lenf bezleri, majör vasküler yapılar korunarak diseke edildi (Şekil-9). İşlemler esnasında koter kullanılmadı. Loj 2x2 cm boyutlarındaki spanç ile kurulandı. Ardından loj, kontrol grubunda 1,5 cc serum fizyolojik ile yıkandı (Şekil-10). İkinci grupta loja 1,5 cc Ankaferd hemostatik ajan uygulandı (Şekil-11 ve şekil-12). Üçüncü grupta ise loja 3,0 cc Ankaferd hemostatik ajan uygulandı. Uygulamayı takiben her grupta kanama zamanı kaydedildi. Takiben özellikle Ankaferd BloodStopper'in aksiler bölgeye daha homojen yayılımını sağlamak için spanç yardımı ile insizyon hattı dışından 1 dakika süre ile hafif baskı yapıldı. Takiben cilt altı ve cilt 4-0 undayt vikriyle kapatılarak yara yüzeyi povidonyodür ile temizlendi (Şekil-13).



Şekil-6: Juguler fossadan ksifoide kadar midsternal cilt insizyonu.



**Şekil 7a,b,c** : P.Major kasının sternumdan kaput humerideki insersio noktasına kadar diseksiyonu.



**Şekil 8:** Bistüri yardımı ile ciltaltının travmatize edilmesi.



**Şekil 9:** Eksize edilen P. Major kası ve aksiller lenf nodu piyesi.



**Şekil 10:** Kontrol grubunda aksiller bölgeye serum fizyolojik tatbiki.



a)



b)

**Şekil 11a,b:** Çalışma grubunda aksiller bölgeye Ankaferd BloodStopper tatbiki.





a)



b)

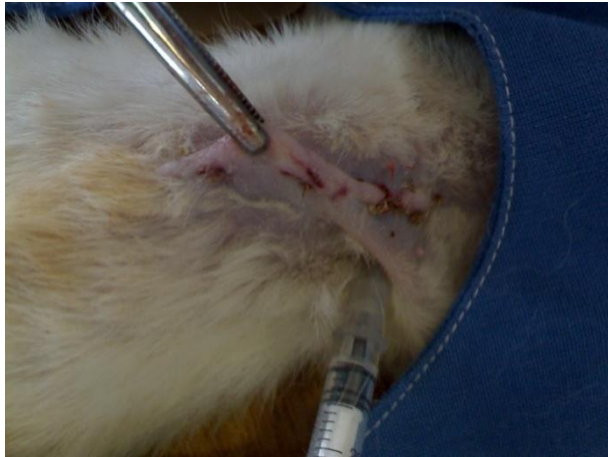
**Şekil 12a,b:** Çalışma grubunda aksiller bölgeye Ankaferd BloodStopper tatbiki sonrası.



**Şekil 13:** Deneklerde kesi yerinin sütürasyonu.



Operasyon sonrası müstakil kafeslerde barındırılan ratlara sınırsız yem ve çeşme suyu verildi. Postoperatif 7. gün anesteziyi takiben deneklerde yara yerlerinde oluşan seroma insülin enjektörleri ile aspire edildi (Şekil-14). Daha sonra insizyon açılarak oluşan seromanın tamamı aspire edilerek elde edilen seroma miktarları mililitre olarak kaydedildi. Yara yerleri, yara yeri enfeksiyonu ve yara yerinin iyileşme miktarı açısından değerlendirildi. Yara yeri enfeksiyonunun değerlendirilmesinde yara yerinde hiperemi, nekroz, ısı artışı ve yara yerinden akıntı varlığı araştırıldı. Yara yerinin iyileşme miktarı ise 2 derece olarak sınıflandırıldı. Derece 1; kötü yara iyileşmesi olarak kabul edilip yara yerinde açıklık, flepte iskemi ve/veya nekroz varlığı, derece 2; iyi yara iyileşmesi olup yara yerinin tam iyileştiği, flepte iskemi ve nekrozun olmadığı durum olarak kabul edildi. Deneklerin değerlendirmesi tamamlandıktan sonra denekler sakrifiye edildi.



**Şekil 14:** Yara yerinden seroma aspirasyonu.

İstatistiksel değerlendirme, SPSS 17.0 istatistik programı yardımı ile yapıldı. Üç grup arasındaki 7. günün sonunda oluşan seroma miktarları arasındaki fark Kruskal–Wallis testi ile, ikili gruplar arasındaki fark ise Mann Whitney U testi yardımı ile değerlendirildi. Gruplar arasında yara yeri enfeksiyon oranı ve yara yeri iyileşme miktarı arasındaki fark ki-kare testi yardımı ile değerlendirildi. Tüm veriler için  $p < 0.005$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

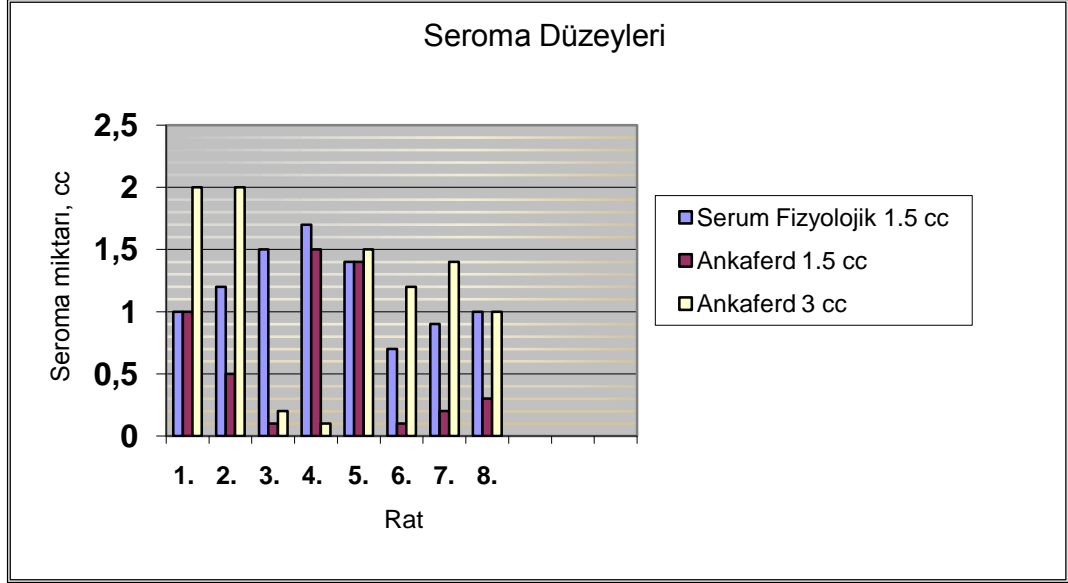
#### IV. BULGULAR

Radikal mastektomi ve aksiller lenf diseksiyonu sonrası ölçülen kanama zamanı kontrol grubunda ortalama  $24.9 \pm 8.2$  saniye (15 – 42 saniye), Ankaferd 1.5 cc uygulanan grupta ortalama  $2.4 \pm 1.3$  saniye (1 – 5 saniye) ve Ankaferd 3 cc uygulanan grupta  $2.5 \pm 0.9$  saniye (1 – 4 saniye) idi. Gruplar arasında kanama zamanı açısından anlamlı fark gözlemlendi ( $p < 0.001$ ). Ankaferd BloodStopper 1.5 cc uygulanan grupta kanama zamanı kontrol grubundan anlamlı olarak kısa idi ( $p < 0.001$ ). Yine Ankaferd BloodStopper 3 cc uygulanan grupta kanama zamanı kontrol grubuna göre anlamlı derecede kısa olarak bulundu ( $p < 0.001$ ). Ankaferd BloodStopper 1.5 cc ve 3 cc uygulanan gruplar arasında kanama zamanı açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.645$ ).

Denek	Kontrol grubu	Ankaferd 1.5 cc	Ankaferd 3.0 cc
1	1.0	1.0	2.0
2	1.2	0.5	2.0
3	0.5	0.1	0.2
4	1.7	1.5	0.1
5	1.4	1.4	1.5
6	0.7	0.1	1.2
7	0.9	0.2	1.4
8	1.0	0.3	1.0
Ortalama ( $\pm$ SS)	1.05 $\pm$ 0.4	0.6 $\pm$ 0.6	1.2 $\pm$ 0.7

**Tablo-2.** Gruplarda cerrahi sonrası 7. gün oluşan seroma miktarları.

Gruplarda cerrahi sonrası 7. günde oluşan seroma miktarları tablo-2’de gösterilmiştir. Kontrol grubunda ortalama 1.05 $\pm$ 0.4 cc seroma oluşumu gözlenirken Ankaferd 1.5 cc uygulanan grupta ortalama olarak 0.6 $\pm$ 0.6 cc, Ankaferd 3.0 cc uygulanan grupta ise 1.2 $\pm$ 0.7 cc olarak saptandı (p=0.226). Kontrol grubunda Ankaferd 1.5 cc grubuna göre fazla seroma oluşumu gözlemlendi, ancak aradaki fark anlamsız idi (p=0.161). Ankaferd 3.0 cc grubunda ise seroma oluşumu hem kontrol grubundan, hem de Ankaferd 1.5 cc grubundan fazla idi ancak istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla p=0.505, p=0.195).



**Grafik 1:** Gruplardaki seroma değerleri.

Ankaferd BloodStopper'in yara yeri enfeksiyonu oluşumuna etkisi tablo-3'te gösterilmiştir. Kontrol grubunda 3 denekte yara yeri enfeksiyonu gözlenirken Ankaferd BloodStopper 1.5 cc uygulanan grupta 4 denekte, Ankaferd BloodStopper 3.0 cc uygulanan grupta 3 denekte yara yeri enfeksiyonu izlendi. Yara yeri enfeksiyonu oluşması açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.842$ ).

Grup	Yara yeri enfeksiyonu		Toplam N (%)
	Yok N (%)	Var N (%)	
Kontrol grubu	5 (62.5)	3 (37.5)	8 (100.0)
Ankaferd 1.5 cc	4 (50.0)	4 (50.0)	8 (100.0)
Ankaferd 3.0 cc	5 (62.5)	3 (37.5)	8 (100.0)

**Tablo-3.** Gruplarda yara yeri enfeksiyonu oluşumu.

Ankaferd BloodStopper'in yara yeri iyileşmesine etkisi tablo-4'de gösterilmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p=0.845$ ).

<b>Grup</b>	<b>Yara yeri iyileşmesi</b>		<b>Toplam N (%)</b>
	<b>İyi N (%)</b>	<b>Kötü N (%)</b>	
Kontrol grubu	4 (50.0)	4 (50.0)	8 (100.0)
Ankaferd 1.5 cc	4 (50.0)	4 (50.0)	8 (100.0)
Ankaferd 3.0 cc	3 (37.5)	5 (62.6)	8 (100.0)

**Tablo-4.** Gruplarda yara yeri iyileşmesi.

## V. TARTIŞMA

Seroma, mastektomi sonrası cilt flebi altındaki, aksilladaki veya konservatif cerrahi sonrasında memedeki ölü boşlukta anormal seröz sıvı birikimi olup en sık görülen erken dönem yara yeri komplikasyonlarından biridir. Bu komplikasyon, iyileşme sürecini ve hastanede kalma süresini uzatmaktadır. Seroma oluşumu ayrıca ek tedavi başlangıcını geciktirir, yara yeri enfeksiyonuna ve kolda lenfödem oluşumuna neden olabilir (67). Mastektomi sonrası seroma oluşumu insidansı %8.4-85.0 arasında değişiklik göstermektedir (44-47). Seroma oluşumunun patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber en olası neden, aksilladaki lenfatik kanalların hasarlanması olarak gözükmektedir (46). Ayrıca inflamatuvar süreç de önemlidir. Doku ve kanda histamin, prostoglandin, adenozin gibi medyatörlerin artışı sonucu permeabilite artarak seröz kolleksiyon ortaya çıkar. İnflamasyon, lokal iyonik konsantrasyonları değiştirir ve interstisyel sıvı hücrelerinden daha fazla sıvı çekerek potansiyel boşlukta bir gradient oluşturur. Mastektomi ve aksiller diseksiyonu takiben operasyon bölgesinde fazla miktarda seroma oluşumuna neden olan 3 ana predispozan faktör mevcuttur. Bunlar 1; öncelikle lenfatik ve vasküler kanalların kesilmesinin cerrahi bölgeye sızan drenaj sıvısına geniş bir kaynak sağlaması, 2; bölgedeki dokunun diseksiyonu ile potansiyel ölü boşluğun yaratılması sonucu doku sıvısının birikmesi için bir rezervuar oluşturulması ve 3; deri flebinin kaldırılması ve genişletilmesi ile seroma birikimi hızlanmasıdır. Deri flebinin elevasyonunu takiben lokal inflamasyonla kemoatraktif ajanların salınımı artar ve inflamatuvar olaylar serisi de operasyon bölgesine seröz drenajı artırır (75). Petrek ve ark (102), aksiller lenf nodu tutulumunun genişliği ile oluşan seroma miktarının ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ancak Gonzalez ve ark (46), diseke edilen lenf nodu sayısı ile seroma oluşumu arasında bir ilişki saptayamamışlardır. Modifiye radikal mastektomiye takiben oluşan seroma miktarı meme koruyucu cerrahiye takiben oluşan seroma miktarından daha fazladır (46,103). Aksiller diseksiyon sonrasında seroma oluşumunun en önemli risk faktörleri; yapılan cerrahi girişimin genişliği, yüzey alanı, ileri yaş, vücut kitle indeksi, vücut ağırlığı, anemi, meme boyutu, diyabet, hipertansiyon,

histolojik tip, grade, hormon reseptör durumu, stage, pozitif lenf nodu sayısı, patolojik tümör boyutu, çıkarılan doku büyüklüğü, tümörün evresi, tümörün yerleşimi, tümörün boyutu, aksiller ve pektoral flebin kalın tutulması, operasyon süresi, cilt kesisi ve anestezi tipi şeklinde sıralanabilir (66). Seroma oluşumunun engellenmesinde serum koleksiyonu içeren potansiyel boşluğun yok edilmesi, etkili hemostazın yapılması ve diseksiyon sırasında hasara uğramış lenfatik kanalların bağlanması gibi faktörler önemlidir. Ayrıca ameliyat sonrası serum ve lenf akımındaki plazmin sisteminin fibrinolitik aktivitesinin artması, aksiller fossa ve cilt altında ölü boşlukta sıvı toplanmasına neden olabilir. Kesik lenf ve kan damarlarının çevresi ve içinde şekillenmiş olan fibrin kompleksi parçalanabilir. Bu olay kan ve lenfatik damarlarda kaçaklara neden olmaktadır (59,104). Bu nedenle etkin olmayan hemostaz seroma oluşumunu arttırabilmektedir. Biz, çalışmamızda radikal mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılan ratlarda hemostatik etkinliği gösterilmiş bir ajan olan Ankaferd BloodStopper'in cerrahi esnasında kullanımının postoperatif dönemde seroma oluşumuna etkisini değerlendirdik.

Genel olarak hastanelere yatan meme kanseri nedeniyle modifiye radikal mastektomi veya konservatif cerrahi uygulanan hastaların yaklaşık 1/3 ile 1/4'ünde seroma oluşmaktadır. Seroma oluşmayan hasta grubunun hastanede ortalama kalış süresi 4-7 gün iken, seroma oluşan hastaların ortalama yatış süreleri ise 10-14 gündür. Bu durum, hastane maliyetlerini ve hastalardaki memnuniyetsizliği arttırmakla beraber planlanan ek tedavilerin de gecikmesine yol açmaktadır. Mastektomi sonrası seroma oluşumunu engellemek için birçok deneysel ve klinik çalışma yapılarak farklı cerrahi teknikler ve ajanlar denenmiştir. Halsted 1913 yılında üst flebi subkutanöz gizli sütürler ile göğüs duvarına fikse ederek flep fiksasyon tekniğini geliştirmiştir. Halsted, üst flebi kısa tutarak geniş vasküler ağ içeren üst flebi birinci kostanın aşağısından itibaren göğüs duvarına cilt altı gizli sütürleri ile tespit etmiş ve aksiller fossadaki ölü boşluğu ortadan kaldırarak, primer yara iyileşmesinin önemini göstermiş ve geriye kalan yara defektlerini de cilt greftleri ile kapatmıştır. Morbiditeyi arttırması ve seromayı tam olarak yok edememesi nedeni ile tarihi önemi olan bu yöntemler günümüzde pek uygulanmamaktadır. Mastektomi

sonrasında ölü boşluğun kapatılması, seroma oluşumunu anlamlı oranda azaltmaktadır (105,106). Chilson ve ark (107) aksiller ölü boşluğun kapatılması amacı ile flebi göğüs duvarına çok sayıda katmanlı sütürlerle yaklaştırmışlardır ve operasyon sonucunda oluşan seroma volümünün %38,6'dan %25'e düştüğünü göstermişlerdir. Kuroi ve ark (108) meme kanseri cerrahisi sonrasında seroma oluşumunu azaltmak amacı ile dıştan baskılı kompresyon ve fleplerin sütür ile tespiti tekniklerini kıyaslamışlar ve fleplerin sütür ile tespit edildiği hastalarda seroma oranının az olduğu ve hastaların daha erken taburcu edilebildiklerini, ancak mekanik olarak dıştan baskılı kompresyon uygulamasının fazla yararı olmadığını gözlemişlerdir. Benzer olarak O'Hea ve ark (109) meme kanseri nedeniyle aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılan olgularda baskılı kapamanın bir yararı olmadığını, hatta drenlerin alınmasını takiben baskılı kapama uygulanan olgularda daha fazla seroma oluştuğunu belirtmişlerdir. Schuijtvlot ve ark (110) mastektomi sırasında flepleri kapatırken destek sütürü konulan hastalarda seroma oranını %24, destek sütürü konulmayan hastalarda ise seroma oranını %51 düzeyinde tespit etmişlerdir. Aitken ve ark (111) kolun pektoral flep ve aksiller flebin sirkülasyonunu bozmaksızın fleplerin derin yapılara (göğüs ön duvarı, pektoralis major, latissimus dorsi, serratus anterior) sıkıca sütüre edilmesi ile seroma miktarının ve dolayısı ile seroma ile ilişkili komplikasyonların azaldığını belirtmişlerdir.

Etkili hemostazın yapılamaması, künt ve keskin diseksiyon sırasında bütünlüğü bozulmuş lenfatik kanalların ligatüre edilmesindeki yetersizlik gibi teknik faktörler de seroma oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Cerrahi sırasında kullanılan argon koter, laser bistüri, ultrasonik disektör, elektrokoter gibi cihazlara göre oluşan seroma oranları farklılık göstermektedir. Porter ve ark. (112) çalışmalarında mastektomi sırasında elektrokoter kullanılan hastaların %38'inde seroma saptarken, bistüri kullanılan hastaların %13'ünde seroma gözlemişlerdir. Ancak Nadkarni ve ark (113), meme kanseri nedeniyle cerrahi uygulanan olgularda cerrahi sırasında hemostaz amacı ile elektrokoter kullanımının, standart bağlama tekniğine göre seroma oluşumu açısından istatistiksel olarak farklı olmadığını belirtmişlerdir. Manouras ve ark (114) modifiye radikal mastektomi ve aksiller diseksiyon cerrahisi sırasında hemostazı



sağlamak amacı ile bipolar koter kullandıkları olgularında cerrahi sonrasında seroma izlememişlerdir. Lumachi ve ark (43) yaptıkları prospektif randomize bir çalışmada mastektomi sırasında ultrasonik disektör kullandıkları vakaların %20'sinde seroma gelişimi saptarken, ultrasonik disektör kullanmadıkları vakalarda bu oranı %40 düzeyinde tespit etmişlerdir.

Seromanın önlenmesinde kapalı negatif basınçlı drenaj sistemi de yararlı olarak düşünülmektedir (71). Mastektomi sonrası seromalarda kapalı negatif basınçlı drenaj sisteminin kullanımı statik drenaj sistemlerine göre yara komplikasyonları açısından daha üstün olup kapalı negatif basınçlı drenaj sistemi seroma formasyonunu engellemektedir. Zavotsky ve ark. dren koydukları hastaların %8.3'ünde seroma oluşumu gözlerken dren konulmayan hastaların %50'sinde seroma geliştiğini ve dren yerleştirilen olgularda iyileşmenin daha hızlı olduğunu gözlemişlerdir (115). Chintamani ve ark (116), tam basınçlı kapalı negatif basınç sistemi (basınç =700 g/m<sup>2</sup>) ile yarı basınçlı kapalı negatif basınç sistemini (basınç=350 g/m<sup>2</sup>) karşılaştırmışlar ve gruplar arasında seroma oluşumu açısından fark bulmamakla beraber yarı basınçlı vakum uygulanan olgularda hastanede kalış süresinin ve mastektomi sonrası komplikasyonlarının daha az olduğunu bildirmişlerdir. Ancak Stehbens (117) mastektomi sonrasında kapalı negatif basınçlı drenaj sisteminin yara yeri iyileşmesini geciktirebileceğini ve yara yerinde serum akümülyasyonuna neden olabileceğini belirtmiştir. Terrel ve Singer (118) modifiye radikal mastektomi yapılan olgularda bir gruba sonrası bir gruba sadece aksiller loja dren uygulamışlar, diğer gruba hem aksiller loja hem de pektoral loja dren koymuşlar ve gruplar arasında seroma miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlar, hatta çift dren konulan olgularda flep nekrozu insidansının arttığını belirtmişlerdir. Dren konulan hastalarda drenin ölü boşlukta kalış süresi de önemlidir. Mastektomi sonrasında seroma drenajını sağlamak amacı ile yerleştirilen pasif drenlerin erken dönemde (4. gün) çıkarılması önerilmektedir (119). Ancak Barton ve ark (120) mastektomi sonrasında drenleri 2. gün olarak oluşan seroma miktarını değerlendirdiklerinde drenlerin erken dönemde alınmasının seroma oluşumunu arttırabileceğini, bu

nedenle drenlerin cerrahi sonrasında 14. gün veya drenaj miktarı <30 ml/gün olduğunda alınmasının uygun olacağını belirtmişlerdir.

Drenaj sistemlerinin çekilmesini takiben seroma oluştuğu durumlarda, tekrarlayıcı aspirasyonlar hastanın konforunu bozduğu için sklerozan ajanların kullanımını gündeme gelmiştir (60,70). Değişik sklerozan ajanların poş içine verilmesi ile meydana gelen adezyonun başarı oranı değişkendir. Seröz ve serohemorajik eksudatif kolleksiyonların düşük pH'da olması adezyonu kolaylaştırmaktadır. Bu sklerozan ajanlardan biri 5-FU olup bu ajan, özellikle inflamasyonu ve anjiyogenezi azaltması sebebi ile seroma oluşumunu azaltmaktadır (80). Fibrin doku yapıştırıcısı da seromanın azaltılmasında etkilidir (121). Lindsey ve ark (59) tarafından yapılan bir çalışmada, mastektomi ve aksiller diseksiyon yapılan ve perop fibrin doku yapıştırıcısı kullanılan ratlarda % 15 oranında seroma izlenirken kontrol grubunda ise seroma oranı %90 olarak tesbit edilmiştir. Mustenon ve ark (122) ve Segura-Castillo'nun (123) yaptıkları prospektif randomize çalışmalarda modifiye radikal mastektomiye takiben aksiller fossada ve flep altında kullanılan fibrin doku yapıştırıcılarının seroma oluşumunu azalttığı bildirilmiştir. Mastektomi ve aksiller diseksiyon sonrası seroma oluşumunu engellemede tetrasiklin ve eritromisinde denenmiştir. Rice ve ark. yapmış oldukları randomize çalışmada lokal tetrasiklinin mastektomi sonrası seroma oluşumu üzerine etkisi olmadığını bildirmişlerdir (78). McCarty ve ark (77) mastektomi sonrasında seroma oluşumunu engellemek amacı ile tetrasiklin kullanmışlar ancak tetrasiklinin seroma oluşumuna etkisi olmadığını ve tetrasiklin kullanımının ciddi ağrıya neden olduğunu tespit etmişlerdir. Son dönemlerde eritromisin ile yapılan bir çalışmada eritromisinin seroma oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (124). Seromanın önlenmesinde doku yapıştırıcılarından Mytilus edulis proteini de etkilidir (125). Ameliyat esnasında ve sonrasında traneksamik asit kullanılması da seroma oluşumunu azaltmaktadır (104). Corynebacterium parvum (CP) nonspesifik immunstimulan ve antitümoral aktiviteye sahip olmasının yanında güçlü bir sklerozan ajandır. Tekin ve ark (126), CP'un rat mastektomi modelinde seroma oluşumunu hem azalttığını, hem de tedavisinde yararlı olduğunu göstermişlerdir.

Seroma inflamasyonun akut fazında ortaya çıkmaktadır. Cerrahi sonrası oluşan potansiyel boşluk içinde inflamatuvar medyatörlerin birikimi permaabiliteyi arttırarak seröz koleksiyona neden olur. Steroid ve NSAİİ grubu ilaçlar inflamasyonun basamaklarını inhibe ederek, seroma oluşumunu engellemektedirler. Hidar ve ark. (127) NSAİİ olan ketoprofenin meme cerrahisi sonrasında postopertaif drenaj süre ve hacmine etkisini plasebo ile karşılaştırmışlar ve tek doz uzun süre salınımlı 200mg ketoprofen uygulamasının plasebo grubuna göre postoperatif drenaj hacmini anlamlı derecede azaltmadığını, ancak cerrahi sonrasındaki ilk iki gün içindeki drenajlar arasında anlamlı farklılık olduğunu tespit etmişlerdir.

Ankaferd BloodStopper, bitkisel ürünlerden elde edilmiş olan doğal bir hemostatik bir ajan olup hemostatik etkisi deneysel ve klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır (4,7-10,96). Çalışmamızda kontrol grubunda ortalama kanama süresi 24.9 saniye iken 1.5 cc Ankaferd BloodStopper uygulanan grupta ortalama kanama süresi 2.4 saniye, 3.0 cc Ankaferd BloodStopper uygulanan grupta ise 2.5 saniye idi. Ankaferd BloodStopper uygulanan olgularda kanama süresi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük idi ( $p<0.001$ ). Etkin olmayan hemostazın seroma oluşumunu arttırabileceği bilinmektedir. Seromanın operasyon sonrası 7. günde en fazla olduğu bilinmektedir (53,60). Ankaferd BloodStopper'in seroma oluşumu üzerine etkisi ile ilgili bir çalışma henüz yapılmamış olup hemostaz sağlamada kullanılan bu ajanın seroma oluşumunu engelleyici veya azaltıcı bir etki gösterebileceğini düşündük. Çalışmamızda Ankaferd BloodStopper'in seroma oluşumuna etkisini cerrahi sonrası 7. gün değerlendirdiğimizde yara yerine 1.5 cc Ankaferd BloodStopper uygulanan grupta ortalama seroma miktarını 0.6 cc, yara yerine 3.0 cc Ankaferd BloodStopper uygulanan grupta ortalama seroma miktarını 1.2 cc ve kontrol grubunda ortalama seroma miktarını 1.1 cc olarak ölçtük. Yara yerine 1.5 cc Ankaferd BloodStopper uygulanan grupta oluşan seroma miktarı kontrol grubundan daha düşük olsa da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Seromayı oluşturan seröz sıvı sterildir. Ancak seroma yara iyileşmesini bozarak, enfeksiyonu davet eder ve flep nekrozuna neden olabilir. Hayes ve

Bryan (128) seroma oluşumu ile yara yeri enfeksiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğunu ve bu durumun doğal yara iyileşmesini bozarak iskemi, flep nekrozu ve yara ayrılmasına neden olabileceğini göstermişlerdir. Daha önceki çalışmalarda Ankaferd BloodStopper'in antimikrobiyal etkisi gösterilmiş olup *Staphylococcus carnosus*, *Clostridium sporogenes*, *Bacillus subtilis* 12, *Bacillus cereus*, *Pseudomonas aureginosa*, *Klebsiella pneumonia*, *Lysteria monocytogenes* gibi çeşitli Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı yüksek inhibitör aktivite göstermektedir (11,97). Çalışmamızda Ankaferd BloodStopper uygulanmasının yara yeri enfeksiyonu oranını ve yara yeri iyileşme oranını etkilemediğini gözledik.

Sonuç olarak Ankaferd BloodStopper, yara yerinde kanama zamanını ve dolayısı ile kanama miktarını anlamlı olarak azaltmaktadır. Yara yeri enfeksiyonu oranını ve yara yeri iyileşme miktarını etkilememektedir. Ankaferd BloodStopper, yara yerinde seroma oluşumunu azaltmakla beraber kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

## VII. SONUÇLAR

Ratlarda yapılan mastektomi ve aksiller diseksiyon modelinde yara yerine uygulanan Ankaferd BloodStopper kanama zamanını anlamlı oranda azaltmakta ve belirgin hemostatik etki göstermektedir.

Mastektomi ve aksiller diseksiyon yapılan ratlarda yara yerine Ankaferd BloodStopper uygulaması, seroma oluşumunu 1.5 cc uygulanan grupta azaltmakla beraber 3 cc uygulanan grupta azaltmadığı görüldü ve doz ayarlaması için daha geniş çalışmalara gerekli olduğu düşünüldü. Ayrıca yara yerine serum fizyolojik uygulaması ile Ankaferd BloodStopper uygulanan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir etki saptanmadı.

Mastektomi ve aksiller diseksiyon yapılan ratlarda yara yerine Ankaferd BloodStopper uygulanması yara yeri enfeksiyon oranını ve yara yeri iyileşme miktarını etkilememektedir.

## VII. ÖZET

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser tipi olup tedavisinde sıklıkla modifiye radikal mastektomi uygulanmaktadır. Modifiye radikal mastektominin en önemli komplikasyonu seroma oluşumudur. Seroma oluşumunun nedenleri içinde etkin olmayan hemostaz önem taşımaktadır. Ankaferd BloodStopper, hemostatik etkili yeni bir bitkisel ekstrakttır. Bu çalışmada amacımız, mastektomi ve aksiler lenf nodu diseksiyonu uygulanan ratlarda Ankaferd BloodStopper'in seroma oluşumu üzerine etkisini değerlendirmektir.

Çalışmaya 24 adet dişi Sprague-Dawley türü albino rat dahil edildi ve denekler sol radikal mastektomi ve aksiller diseksiyon yapıldıktan sonra rastgele olarak sekizerli üç gruba ayrıldı. Birinci grup kontrol grubu olup cerrahi loja cerrahi sonrasında 1,5 cc serum fizyolojik ile yıkama yapıldı. İkinci grupta cerrahi loja lokal olarak 1,5 cc Ankaferd hemostatik ajan, 3. gruba ise cerrahi loja lokal olarak 3,0 cc Ankaferd hemostatik ajan uygulandı. Uygulamayı takiben her grupta kanama zamanı kaydedildi. Postoperatif 7. gün deneklerde yara yerlerinde oluşan seroma insülin enjektörleri ile aspire edildi. Daha sonra insizyon açılarak oluşan seromanın tamamı aspire edilerek elde edilen seroma miktarları mililitre olarak kaydedildi. Yara yerleri, yara yeri enfeksiyonu ve yara yerinin iyileşme miktarı açısından değerlendirildi. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

Ortalama ölçülen kanama zamanı kontrol grubunda  $24.9 \pm 8.2$  saniye, Ankaferd hemostatik ajan 1.5 cc uygulanan grupta  $2.4 \pm 1.3$  saniye ve Ankaferd hemostatik ajan 3 cc uygulanan grupta  $2.5 \pm 0.9$  saniye idi ( $p < 0.001$ ). Cerrahi sonrası 7. günde oluşan ortalama seroma miktarı kontrol grubunda  $1.05 \pm 0.4$  cc, Ankaferd hemostatik ajan 1.5 cc uygulanan grupta  $0.6 \pm 0.6$  cc, Ankaferd hemostatik ajan 3.0 cc uygulanan grupta ise  $1.2 \pm 0.7$  cc olarak saptandı ( $p = 0.226$ ). Ankaferd BloodStopper uygulamasının yara yeri enfeksiyonu ve yara yeri iyileşmesine etkisi saptanmadı.

Grup ve sayıların daha yüksek tutulması çalışmanın güvenilirliğini artırabilir. Seroma oluşumunu engellemeyi amaçlayan diğer ilaçlarla beraber kullanılması ile daha etkin sonuç elde edilebileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak Ankaferd BloodStopper, deneysel mastektomi ve aksiller diseksiyon modelinde belirgin hemostatik etki göstermekle beraber seroma oluşumuna, yara yeri iyileşmesine ve yara yeri enfeksiyon oranına etki göstermemektedir.

## **VIII. SUMMARY**

### **THE EFFECT OF ANKAFERD HEMOSTATIC AGENT ON THE FORMATION OF POSTOPERATIVE SEROMA IN RAT RADICAL MASTECTOMY AND AXILLARY LYMPH NODE DISSECTION MODEL**

Breast carcinoma is the most common seen tumour in women and the treatment modality is mostly modified radical mastectomy. The most common seen complication after modified radical mastectomy is the formation of seroma. An important reason of seroma formation is ineffective hemostasis. Ankaferd BloodStopper is a new, medicinal extract with hemostatic activity. In this study, we aimed to evaluate the activity of Ankaferd BloodStopper on seroma formation in rats undergoing mastectomy and axillary lymph node dissection.

Twenty-four female Sprague-Dawley albino rats were included in the study. After left radical mastectomy and axillary dissection, rats were divided randomly into 3 groups each of 8 rats. First group served as control group and surgical area was irrigated with 1.5 cc serum physiologic after surgery. In the second group, 1.5 cc Ankaferd hemostatic agent was applied to the surgical area and in the third group, 3 cc Ankaferd hemostatic agent was applied to the surgical area. After the application, bleeding time was recorded. At the postoperative 7. day, seroma at the surgery side were aspirated using insulin syringe. The surgical incisions were then reopened and remaining seroma was aspirated and the amount of seroma obtained was recorded in milliliters. The wound was examined in terms of wound infection and wound closure. Results were evaluated statistically.



Mean bleeding time was measured to be  $24.9 \pm 8.2$  seconds in control group,  $2.4 \pm 1.3$  seconds in the group receiving 1.5 cc Ankaferd and  $2.5 \pm 0.9$  seconds in the group receiving 3.0 cc Ankaferd ( $p < 0.001$ ). At the postoperative 7. day, mean seroma volume aspirated was  $1.05 \pm 0.4$  cc in the control group,  $0.6 \pm 0.6$  cc in the group receiving 1.5 cc Ankaferd and  $1.2 \pm 0.7$  cc in the group receiving 3.0 cc Ankaferd ( $p = 0.226$ ). No effect of Ankaferd could be found on wound infection and wound healing.

As a result, Ankaferd BloodStopper has a hemostatic activity in rat mastectomy and axillary lymph node dissection model but it thus not prevent seroma formation and it has no activity on wound healing and rate of wound infection.

## IX. KAYNAKLAR

1. Bland I, Vezeridis P. Breast. In: S. Schwartz (Ed). Principles of Surgery, 7. baskı, Mc Graw-Hill Book Company, Newyork, 1999:533-599.
2. O'Brien PH, Seymour EQ. Meme kitlelerinde tanısal yaklaşım. İn: Dağoğlu T, Bozfakioğlu Y, Değerli Ü. (Ed). Cerrahide modern teknikler. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul,1987:248-261.
3. Goker H, Haznedaroglu IC, Ercetin S, Kirazli S, Akman U, Ozturk Y, Firat HC. Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper. J Int Med Res 2008;36:163-70.
4. Bilgili H, Kosar A, Kurt M, Onal IK, Goker H, Captug O, Shorbagi A, Turgut M, Kekilli M, Kurt OK, Kirazli S, Aksu S, Haznedaroglu IC. Hemostatic efficacy of Ankaferd Blood Stopper in a swine bleeding model. Med Princ Pract. 2009;18:165-9.
5. Çipil HS, Kosar A, Kaya A, Uz B, Haznedaroglu IC, Goker H, Ozdemir O, Koroglu M, Kirazli S, Firat HC. In vivo hemostatic effect of the medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper in rats pretreated with warfarin. Clin Appl Thromb Hemost 2009;15:270-6.
6. Huri E, Akgül T, Ayyildiz A, Ustün H, Germiyanoğlu C. Hemostatic role of a folkloric medicinal plant extract in a rat partial nephrectomy model: controlled experimental trial. J Urol 2009;181:2349-54.
7. Al B, Yıldırım C, Taysı S, Zengin S, Büyükaslan H (2008). Ankaferd Bloodstopper'in tampon formu ile normal steril spançın cilt-cilt altı kesilerinde meydana gelen kanamada uygulanması. 4. Türkiye Acil Tıp Kongresi, S-076 no'lu bildiri, 5-9 Kasım 2008, Antalya.
8. Oner A, Dogan M, Kaya A, Sal E, Bektas MS, Yesilmen O, Ayhan H, Acikgoz

- M. New Coagulant Agent (Ankaferd Blood Stopper) for Open Hemorrhages in Hemophilia With Inhibitor. Clin Appl Thromb Hemost. 2009 Jun 14. (Epub ahead of print).
9. Turgut M, Aslan S, Çelebi N, Pamuk F, Haznedaroğlu İC, Demircan S, Aktaş A, Kalan I, Göker H, Atalar E, Kirazlı Ş, Fırat HC. Kritik kanamaların kontrolünde Ankaferd BloodStopper (ABS) uygulamaları. 10. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi Kongre Kitabı, P242 no'lu bildiri, 15-19 Ekim 2008, Antalya.
  10. Alanoğlu G, Koçer G, Baykul T (2008). Ankaferd BloodStopper® deneyimimiz. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, B054 no'lu bildiri, 8-11 Ekim 2008, Çeşme, İzmir.
  11. Akkoc N, Akcelik M, Haznedaroglu I, Goker H, Aksu S, Kirazli S, Fırat H. *In vitro* anti-bacterial activities of Ankaferd Blood Stopper. Int J Lab Hematol 2008;30 (suppl 1):95.
  12. Netter anatomy Netter interactive atlas Human anatomy 'den değiştirilerek
  13. İnce Ü. Memenin Anatomisi. In: Topuz E (Ed). Meme Kanseri, Biyoloji, Tanı, Evreleme, Tedavi. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları, İstanbul,1997, s:1-15.
  14. Skandalakis JE. Breast. In: Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS (Ed). Anatomical complications in General Surgery. Mc Graw Hill Book Company,Atlanta,1986, s:37-49.
  15. Ünal M, Ünal AE, Eryavuz Y, Atabekoğlu Ş. Meme kanserlerinde koltukaltı disseksiyonu. Türkiye Klinikleri Cerrahi 1996; 1: 23-35.
  16. Haagensen CD. Anatomy of the Mammary Glands. In: Cann C (Ed). Diseases of the Breast. 3.Baskı, WB Saunders Company, Philadelphia, 1986, s:1-46.
  17. Dinçtürk C. Meme anatomisi ve memenin gelişimi. Cerrahi onkoloji meme kanseri. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul,1990,s:1-18.
  18. Petrek JA, Blackwood MM. Axillary dissection. Curr Probl Surg 1995;32:259-323.
  19. Yazıhan N, Yılmaz HH. Türkiye'de meme kanseri: ekonomik etkinlik ve

- maliyet etkililik. İçinde: Tuncer M (Editör). Türkiye’de kanser kontrolü. Onur Matbaacılık, Ankara, 2007:363-380.
20. Giuiliano AE. Kadında meme kanseri. İçinde: Akgül H (Editör). Çağdaş cerrahi tanı ve tedavi, 2.Baskı, Türkiye Klinikleri, Ankara,1985:315-320.
21. Göksel HA. Meme hastalıkları. İçinde: Sayek İ (Editör). Temel cerrahi. I. Baskı, Güneş Kitapevi, Ankara,1991:524-530.
22. Cotlar AM, Dubose JJ, Rose DM. History of surgery for breast cancer: radical to the sublime. *Curr Surg* 2003;60:329-37.
23. EORTC Breast Cancer Cooperative Group; EORTC Radiotherapy Group, Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, Van Hoorebeeck I, Julien JP, Gennaro M, Rouanet P, Avril A, Fentiman IS, Bartelink H, Rutgers EJ. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol.* 2006 Jul 20;24:3381-7.
24. Veronesi U, Banfi A, Salvadori B, Luini A, Saccozzi R, Zucali R, ve ark. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: Long-term results of a randomized trial. *Eur J Cancer* 1990;26: 668-70.
25. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, D'Angelo T, Steinberg S, Pierce L, ve ark. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 1995;332:907-911.
26. Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, ve ark. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985;312:665-673.
27. Kantorowitz DA, Poulter CA, Rubin P, Patterson E, Sobel SH, Sischy B, ve ark. Treatment of breast cancer and segmental mastectomy alone or segmental mastectomy plus radiation. *Radiother Oncol* 1989;15:141-150.
28. Fisher B, Dignam J, Mamounas EP, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond C, ve ark. Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-

- negative breast cancer patients with estrogen receptor-negative tumors: Eight-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-13 and first report of findings from NSABP B-19 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil. *J Clin Oncol* 1996;14:1982-1992.
29. Bedwinek JM, Brady L, Perez CA, Goodman R, Kramer S, Grundy G. Irradiation as the primary management of stage I and II adenocarcinoma of the breast: Analysis of the RTOG breast registry. *Cancer Clin Trials* 1980;3:11-18.
  30. Sakorafas GH, Farley DR, Peros G. Recent advances and current controversies in the management of DCIS of the breast. *Cancer Treat Rev* 2008;34:483-97.
  31. Kaplan M, Salman B, Atabek N. Evre I ve II meme kanserli hastalarda mastektomi mi, meme koruyucu cerrahi mi? *Genel Tıp Dergisi* 2002;12:113-121.
  32. Swenson KK, Nissen MJ, Ceronsky C. Comparison of side effects between sentinel node and axillary lymph node dissection for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9: 745-753.
  33. Veronesi U, Paganelli G, Viale G ve ark. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546–553.
  34. Morton DL, Thompson JF, Essner R, ve ark. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: A multicenter trial-Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. *Ann Surg* 1999;230:453–465.
  35. Jakub JW, Pendas S, Reintgen DS. Current Status of Sentinel Lymph Node Mapping and Biopsy: Facts and Controversies. *The Oncologist* 2003;8:59–68.
  36. Akpınar A.T. Erken evre meme kanserlerinde aksiller sentinel lenf nodlarının lenfosintigrafi ve intraoperatuar gama prob ile saptanması. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2006;32:109-112.
  37. Trifirò G, Viale G, Gentilini O, Travaini LL, Paganelli G. Sentinel node detection in pre-operative axillary staging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:46–55.

38. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U (Consensus Conference Committee). Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast. Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2002; 94: 2542–51.
39. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Carcinoma- A Metaanalysis. *Cancer* 2006;106:4-16.
40. Vijayakumara V, Boernerb PS, Janic AB, Vijayakumarb S. A critical review of variables affecting the accuracy and false negative rate of sentinel node biopsy procedures in early breast cancer. *Nucl Med Commun* 2005; 26:395–405.
41. O'Brien W, Hasselgren PO, Hummel RP, Coith R, Hyams P, Kurtzman L, Neale HW: Comparison of postoperative wound complications and early cancer recurrence between patients under going mastectomy with or without immediate breast reconstruction. *Am J Surg* 1993;166:1-5.
42. Burak W Jr, Goodman PS, Young DC, Ferrar WB. Seroma formation following axillary dissection for breast cancer, risk faktors and lack of influence of bovine thrombin. *J Surg Oncol* 1997;64:27-31.
43. Lumachi F, Brandes A, Burelli P ve ark. Seroma prevention following axillary dissection in patiens with breast cancer by using ultrasound scissors: a prospective clinical study. *EJSO the Journal of Cancer Surgery* 2004;30:526-530.
44. Boostrom SY, Throckmorton AD, Boughey JC, Holifield AC, Zakaria S, Hoskin TL, Degnim AC. Incidence of clinically signiificant seroma after breast and axillary surgery. *J Am Coll Surg* 2009;208:148-150.
45. Lumachi F, Brandes AA, Burelli P, Basso SM, Iacobone M, Ermani M. Seroma prevention following axillary dissection in patients with breast cancer by using ultrasound scissors: a prospective clinical study. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30:526-30.
46. Gonzalez EA, Saltzstein EC, Riedner CS, Nelson BK. Seroma formation following breast cancer surgery. *Breast J* 2003;9:385-8.
47. Coveney EC, O'Dwyer PJ, Geraghty JG, O'Higgins NJ. Effect of closing dead

- space on seroma formation after mastectomy--a prospective randomized clinical trial. *Eur J Surg Oncol*. 1993;19:143-6.
48. Menon NG, Downing S, Goldberg NH. Seroma prevention using an albumin-glutaraldehyde – based tissue adhesive in the rat mastectomy model. *Ann Plast Surg* 2003;50:639-643.
49. Robert P, Sanders B, Norman C ve ark Effect of fibrinojen and thrombin concentrations on mastectomy seroma prevention. *Journal of Surgical Research* 1996;61:65-70.
50. Seltzer MH. Partial mastectomy and limited axillary dissection performed as a same day surgical procedure in the treatment of breast cancer. *Int Surg* 1995;80:79-81.
51. Schultz I, Barholm M, Grondal S. Delayed shoulder exercises in reducing seroma frequency after modified radical mastectomy: a prospective randomized study. *Ann Surg Oncol* 1997;4:293-297.
52. Abe M, Iwase T, Takeuchi T. A randomized controlled trial on the prevention of seroma after partial or total mastectomy and axillary lymph node dissection. *Breast Cancer* 1998;5:67-69.
53. Tekin E. Ratlarda mastektomi ve aksiller diseksiyon sonrası oluşan seromaların *Corynebacterium parvum* ile tedavisi. Uzmanlık tezi. 1995. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD. İzmir.
54. McCarthy PM, Martin JK Jr, Wells DC. An aborted prospective, randomized trial of sclerotherapy for prolonged drainage after mastectomy. *Surg Gynecol Obstet*. 1986;162:418-420.
55. Rice DC, Morris SM, Sarr MG. Intraoperative topical tetracycline sclerotherapy following mastectomy, a prospective randomized trial. *J Surg Oncol* 2000;73:224-227.
56. Webb WR, Ozmen V, Moulder PV, Shabahang B, Breaux J. Iodized talc pleurodesis for the treatment of pleural effusions. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg* 1992;103:881-885.
57. Koçdor MA, Yıldız D, Kocdor H. Effects of locally applied 5-Fluorouracil on

- the prevention of postmastectomy seromas in a rat model. *Eur Surg Res.* 2007; 40: 256-262.
58. Hidar S, Soussi K, Bidi M. Ketoprofen'in radikal meme cerrahisi sonrasında drenaj hacmine etkisi. *Journal of the Turkish German Gynecological Association* 2007;8:71-75.
59. Lindsey WH, Masterson TM, Spotnitz WD, Wilhelm MC, Morgan RF. Seroma prevention using fibrin glue in a rat mastectomy model. *Arch Surg* 1990;125: 305-307.
60. Lissoni P, Borni S, Ardizzone A. ve ark. Intracavitary administration of Interleukin-2, as palliative therapy for neoplastic effusions. *Tumor* 1992;78:118-120.
61. Schusterman MA, Kroll SS, Miller MJ, Recce GP, Balduin BJ ve ark. The free transverse rectus abdominis musculocutaneous flap for breast reconstruction. One Center 's Experience with 211. Consecutive Cases. *Annals of Plast Surg* 1994;32:234-240.
62. Gercel-Taylor C, Hoffman JP, Taylor DD, Owens KJ ve ark. Interleukin-2 activation of cytotoxic cells in postmastectomy seroma. *J Surg Res* 1996;15:89-96.
63. Watt-Boulsen S, Nielsen VB, Jensen J, Bak S. Postmastectomy seroma. A study of the nature and origin of seroma after mastectomy. *Dan-Med. Bull* 1989;36:487-489.
64. Menton M, Roemar VM. Seroma formation and drainage technique following mastectomy. *Fortschr Med* 1990;108:350-352.
65. Loo WT, Sasano H, Chow LW. Pro-inflammatory cytokine, matrix metalloproteinases and TIMP-1 are involved in wound healing after mastectomy in invasive breast cancer patients. *Biomed Pharmacother* 2007;61:548-552.
66. Kuroi K, Shimozuma K, Taguchi T. Evidence-based risk factors for seroma formation of breast surgery. *Japon J Clin Oncol* 2006;36:197-206.
67. Agrawal A, Ayantunde AA, Cheung KL. Concepts of seroma formation and prevention in breast cancer surgery. *ANZ J Surg* 2006;76:1088-1095.



68. Woodworth PA, McBoyle MF, Helmer SD. Seroma formation after breast cancer surgery. *Am Surg.* 2000;66:444-450.
69. Classe JM, Dupre PF, François T ve ark. Axillary padding as an alternative to closed suction drain for ambulatory axillary lymphadenectomy: a prospective cohort of 207 patients with early breast cancer. *Arch Surg.* 2002;137:169-172.
70. Mc Carthy PM, Morten JK, Wells DC, Welch JS, Ilstrup DM: An aborted, prospetctive, randomized trial of sclcrotherapy for prolonged drainage alter mastectomy. *Surgery Gynecol and Obst* 1986;162:418-420.
71. Estes N.C, Glover JL: Use of vacutainer suction as a convenient method of resolving postmastectomy. *Surgery, Gynccol and Obst* 1982; 155:561-562.
72. Harada RN, Pressler VM, Mc Namara J.J. Fibringlue reduces seroma formation in the rat after mastectomy. *Surgery, Gynecol and Obst* 1992;175:450-453.
73. Pricolo VE, Potenti F, Sodcrberg CH: Effect of perigraft seroma fluid an fibroblast proliferation in vitro. *Ann Vasc Surg* 1991;5:462-466.
74. Jain PK, Sowdi R, Anderson AD, ve ark. Randomized clinical trial investigating the use of drains and fibrin sealant following surgery for breast cancer. *B J Surg* 2004;91:54-60.
75. Eroğlu E, Oral S, Ünal E. Reducing seroma formation with fibrin glue in animal mastectomy model. *Europan Journal of Surgical Oncology.* 1996;22:137-139.
76. Light RW, Wang NS, Despars JA, Gruer SE, Sassoon C, Vargas FS. Comparison of mitoxantrone and tetracycline as pleural sclerosing agents in rabbits. *Lung* 1996;174:373-81.
77. McCarthy PM, Martin JK Jr, Wells DC. An a aborted prospective, randomized trial of sclerotherapy for prolonged drainage after mastectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1986;162:418-420.
78. Rice DC, Morris SM, Sarr MG. İntraoperative topical tetracycline sclerotherapy following mastectomy, a prospective randomized trial. *J Surg Oncol* 2000;73:224-227.
79. Webb WR. Ozmen V, Moulder PV, Shabahang B, Breaux J. Iodized talc

- pleurodesis for the treatment of pleural effusions. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg* 1992;103:881-885.
80. Koçdor MA, Yıldız D, Kocdor H. Effects of locally applied 5-Fluorouracil on the prevention of postmastectomy seromas in a rat model. *Eur Surg Res.* 2008; 40: 256-262.
81. Kayaalp O. Kortikosteroidler Kortikosteroid antagonistleri. *Tıbbi Farmakoloji*.7.baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara,3.cilt, 1995, s:2566-2625.
82. Peter A. Doymamış yağ asitleri ve Eikozanoidlerin metabolizması. İn: Dikmen N, Özgünen T. Harper Biyokimya, 25. baskı, Nobel tıp kitapçevleri,İstanbul,2004, s:254'den değiştirilerek
83. Kayaalp O. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar. *TıbbiFarmakoloji*. 7.baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara,2.cilt,1996, s:1957-2008.
84. Tıkız C. Selektif Siklo-oksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri KOKSİB'ler Derleme, *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 2004;50:56-60.
85. Healthcare T. *Thymus vulgaris*. PDR for Herbal Medicines. 4. Baskı. Thomson, NJ, 2007:846-847.
86. Hatano T, Shintani Y.Aga Y et al. Phenolic constituents of licorice. VII.Structures of glicophenone and glicoisoflavone, and effects of licorice phenolics on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Chem Pharm Bull* 2000;48:1286-1292.
87. Nagumo S, Fakuju A, Takayama M et al. Inhibition of IysoPAF acetyltransferase activity by components oflicorice root. *Biol Pharm Bull* 1999;22:1144-6.
88. Van Rossum TGJ, Vulto AG, Hop WCJ et al. Intravenous glycyrrhizin for teh treatment of chronic hepatitis C: a Double-blind, randomized, placebo-controlled phase I/II trial. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:1093-1099.
89. Vaya J, Belinky PA, Aviram M. Antioxidant constitues from licorice roots: isolation, structure elucidation and antioxidative capacity toward LDL oxidation. *Free Rad Biol Med* 1997;23:302-313.
90. Bagchi M, Balmoori J, Bagchi D, et al. Smokeless tobacco, oxidative stres,

- apoptosis, and antioxidants in human oral keratinocytes. *Free Radic Biol Med* 1999;26:992-1000.
91. Ye X, Krohn RL, Liu W, et al. The cytotoxic effects of a novel IH636 Grape Seed proanthocyanidin extract on cultured human cancer cells. *Mol Cell Biochem* 1999;196:1999.
92. Zern TL, Fernandez ML. Cardioprotective effects of dietary polyphenols. *J Nutr* 2005;135:2291-2294.
93. Bombardelli E, Morazzoni P. *Urtica dioica*. *L Fitoterapia* 1997;68:387-402.
94. Lichius JJ, Muth C. The inhibiting effects of *Urtica dioica* root extracts on experimentally induced prostatic hyperplasia in the mouse. *Planta Med* 1997;63:307-310.
95. Huri E, Akgül T, Ayyıldız A, Üstün H, Germiyanoğlu C (2008c). Ankaferd Bloodstopper®'ın majör renal travmada kanamayı durdurmaya olan etkinliğinin değerlendirmesi: Hayvan deneyi. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, P040 no'lu bildiri, 8-11 Ekim 2008, Çeşme, İzmir.
96. Kurt M, Oztas E, Kuran S, Onal IK, Kekilli M, Haznedaroğlu IC. Tandem oral, rectal, and nasal administrations of Ankaferd Blood Stopper to control profuse bleeding leading to hemodynamic instability. *Am J Emerg Med*. 2009;27:631.e1-2.
97. Tasdelen Fisgin N, Tanriverdi Cayci Y, Coban AY, Ozatli D, Tanyel E, Durupinar B, Tulek N. Antimicrobial activity of plant extract Ankaferd Blood Stopper. *Fitoterapia* 2009;80:48-50.
98. Göker, Kılıç E, Uçar Çetinkaya D, Büyükaşık Y, Aksu S, Turgut M, Haznedaroğlu İC. Ankaferd'in in vitro ortamda insan kolon kanseri (CaCo-2) hücreleri üzerine olan anti-kanser aktivitesi. 10. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi Kongre Kitabı, P044 no'lu bildiri, 2008, Antalya.
99. Göker H, Uçar Çetinkaya D, Kılıç E, Haznedaroğlu İC, Kirazlı Ş, Fırat HC. Ankaferd BloodStopper'in (ABS) in vitro ortamda osteosarkom (Saos-2) hücre dizilerinde olan anti-kanser aktivitesi. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, P066 no'lu bildiri, 2008, Çeşme, İzmir.

100. Bilgili H, Captug O, Kosar A, Kurt M, Kekilli M, Shorbagi A, Kurt OK, Ozdemir O, Goker H, Haznedaroglu I. Oral Systemic Administration of Ankaferd Blood Stopper Has No Short-Term Toxicity in an in Vivo Rabbit Experimental Model. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009 (Epub ahead of print).
101. Ankaferd BloodStopper ilaç etkinlikleri raporu, Baskı No 01.2, İstanbul, 2009:66-74.
102. Petrek J, Peters M, Nori S, Knauer C, Kinne DW, Rogatko A. Axillary lymphadenectomy. A prospective, randomized trial of 13 factors influencing drainage, including early or delayed arm mobilization. *Arch Surg* 1990;125:378-82.
103. Kopelman D, Klemm O, Bahous H, Klein R, Krausz M, Hashmonai M. Postoperative suction drainage of the axilla: for how long? Prospective randomized trial. *Eur J Surg* 1999;165:117-20.
104. Oertli D, Laffer U, Haberthuer E, Kreuter D, Harder F. Perioperative and postoperative tranexamic acid reduces the local wound complication rate after surgery for breast. *Br J Surg* 1994;81:856-859.
105. O'Dwyer PJ, O'Higgins NJ, James AG. Effect of closing dead space on incidence of seroma after mastectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1991;172:55-6.
106. Coveney EC, O'Dwyer PJ, Geraghty JG, O'Higgins NJ. Effect of closing dead space on seroma formation after mastectomy--a prospective randomized clinical trial. *Eur J Surg Oncol* 1993;19:143-6.
107. Chilson TR, Chan FD, Lonser RR ve ark. Seroma prevention after modified radical mastectomy. *Am J Surg.* 1992;58:750-754.
108. Kuroi K, Shimosuma K, Taguchi T, Effect of mechanical closure of dead space on seroma formation after breast surgery. *Breast Cancer*, 2006;13:260-265.
109. O'Hea BJ, Ho MN, Petrek JA. External compression dressing versus standard dressing after axillary lymphadenectomy. *Am J Surg* 1999;177:450-3.
110. Schuijtvlot M, Sahu AK, Cawthorn SJ. A prospective audit of the use of a buttress suture to reduce seroma formation following axillary node dissection without drains. *Breast* 2002;11:94-6.

111. Aitken DR, Hunsaker R, James AG. Prevention of seromas following mastectomy and axillary dissection. *Surg Gynecol Obstet.* 1984;158:327-30.
112. Porter KA, O'Connor S, Rimm E, Lopez M. Electrocautery as a factor in seroma formation following mastectomy. *Am J Surg.* 1998;176:8-11.
113. Nadkarni MS, Rangole AK, Sharma RK, Hawaldar RV, Parmar VV, Badwe RA. Influence of surgical technique on axillary seroma formation: a randomized study. *ANZ J Surg.* 2007;77:385-9.
114. Manouras A, Markogiannakis H, Genetzakis M, Filippakis GM, Lagoudianakis EE, Kafiri G, Filis K, Zografos GC. Modified radical mastectomy with axillary dissection using the electrothermal bipolar vessel sealing system. *Arch Surg* 2008;143:575-80.
115. Zavotsky J, Jones RC, Brennan MB, Giuliano AE. Evaluation of axillary lymphadenectomy without axillary drainage for patients undergoing breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 1998;5:227-31.
116. Chintamani, Singhal V, Singh J, Bansal A, Saxena S. Half versus full vacuum suction drainage after modified radical mastectomy for breast cancer- a prospective randomized clinical trial[ISRCTN24484328]. *BMC Cancer* 2005;5:11.
117. Stephens WE. Postmastectomy serous drainage and seroma: probable pathogenesis and prevention. *ANZ J Surg* 2003;73:877-80.
118. Terrell GS, Singer JA. Axillary versus combined axillary and pectoral drainage after modified radical mastectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1992;175:437-40.
119. Clegg-Lamprey JN, Dakubo JC, Hodasi WM. Comparison of four-day and ten-day post-mastectomy passive drainage in Accra, Ghana. *East Afr Med J* 2007;84:561-5.
120. Barton A, Blitz M, Callahan D. Early removal of postmastectomy drains is not beneficial. *Am J Surg* 2006;191:652-656.
121. Ruggiero R, Procaccini E, Piazza P, Docimo G, Iovino F, Antoniol G, Irlandese E, Gili S, Lo Schiavo F. Effectiveness of fibrin glue in conjunction with collagen patches to reduce seroma formation after axillary lymphadenectomy

- for breast cancer. *Am J Surg* 2008;196:170-4.
122. Mustonen PK, Harma MA, Eskelinen MJ. The effect of fibrin sealent combined with fibrinolysis inhibitor on reducing the amount of lymphatic leakage after axillary evacuation in breast cancer. *Scand J surg.* 2004; 93:209-212.
123. Segura-Castillo JL.ve ark. Reduction of lymphatic drainage posterior to modified radical mastectomy with the application of fibrin glue. *Cir Cir* 2005;73:345-350.
124. Ali-Khan AS, Orlando A, Kenealy J. Erythromycin sclerotherapy in the management of seroma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009;62:e55-8.
125. Chung TL, Holton LH 3rd, Goldberg NH, Silverman RP. Seroma prevention using Mytilus edulis protein in a rat mastectomy model. *Breast J* 2006;12:442-5.
126. Tekin E, Kocdor MA, Saydam S, Bora S, Harmancioglu O. Seroma prevention by using *Corynebacterium parvum* in a rat mastectomy model. *Eur Surg Res* 2001;33:245-8.
127. Hidar S, Soussi K, Bidi M. Ketoprofen'in radikal meme cerrahisi sonrasında drenaj hacmine etkisi. *Journal of the Turkish German Gynecological Association* 2007;8:71-75.
128. Hayes JA, Bryan RM. Wound healing following mastectomy. *Aust NZJ Surg* 1984;54:25-27.