

TC.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA MASTEKTOMİ VE AKSİLLER LENF
NODU DİSEKSİYONU SONRASI OLUŞAN SEROMA
ÜZERİNE LOKAL UYGULANAN
ANTİİNFLAMATUAR İLAÇLARIN ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. KADİR SERKAN TÜREL

AFYONKARAHİSAR 2008

TC.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA MASTEKTOMİ VE AKSİLLER LENF
NODU DİSEKSİYONU SONRASI OLUŞAN SEROMA
ÜZERİNE LOKAL UYGULANAN
ANTİİNFLAMATUAR İLAÇLARIN ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. KADİR SERKAN TÜREL

AFYONKARAHİSAR 2008

DANIŞMAN: PROF.DR. OSMAN NURİ DİLEK

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

Tez Başlığı : **Ratlarda mastektomi ve aksiler lenf nodu diseksiyonu sonrası oluşan seroma üzerine lokal uygulanan antiinflamatuvar ilaçların etkisi**

Tezi Hazırlayan : **Dr. Kadir Serkan Türel**

Tez Savunma Tarihi :

Tez Kabul Tarihi :

Tez Danışmanı : **Prof. Dr. Osman Nuri Dilek**

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

Başkan

Üye

Üye

Üye

Üye

ONAY

DEKAN

Prof. Dr. Necat İMİRZALIOĞLU

TEŐEKKÜR

Tez çalıőmamda yardımlarını esirgemeyen Hocam Prof.Dr. Osman Nuri Dilek'e ve tez çalıőmamın her aőamasında büyük emeği geçen Doç.Dr. Gökhan Akbulut'a ve Yrd.Doç. Erhan Öze'e, değerli hocalarım ve tüm çalışma arkadaşlarıma, ayrıca yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen ve uygun çalışma ortamını hazırlayan eőim Dr. Aycan Türel'e ve benim bu günlere gelmemde büyük emeği geçen sevgili aileme teőekkür ederim.

Dr. Kadir Serkan Türel

TABLÖLAR

- Tablo-1: Meme kanserindeki risk faktörleri
- Tablo-2: Mastektomi ve MKC yapılan hasta gruplarının karşılaştırılması
- Tablo-3: Seroma oluşumuna katkıda bulunan faktörler
- Tablo-4: Ölü boşlukların ortadan kaldırılmasında uygulanan yöntemler
- Tablo-5: Klinik ve deneysel çalışmalarda kullanılan sklerozan Ajanlar
- Tablo-6: Grup 1’de oluşan seroma volümleri
- Tablo-7: Grup 2’de oluşan seroma volümleri
- Tablo-8: Grup 2’de yara yerinde infeksiyon oluşan ratlar
- Tablo-9: Grup 3’de oluşan seroma volümleri
- Tablo-10: Üç grubun seromalarının ortalama, standart sapma, minimum- maksimum, standart hata, orta değer miktarları
- Tablo-11: Çeşitli merkezlerde MRM yapılan hastalarda seroma oranları
- Tablo-12: Deneysel mastektomi modellerinde çeşitli yazarların kullandıkları ajanlar ile kontrol grupları ve seroma gruplarında elde ettikleri sonuçlar
- Tablo-13: Farklı merkezlerde yapılan mastektomi serilerinde saptanan seroma oranları

ŞEKİLLER

- Şekil-1: Memenin lateral kesiti
- Şekil-2: Meme dokusunun önden görünüşü
- Şekil-3: Memenin lenfatik dolaşımı
- Şekil-4: Memenin arter ve venleri
- Şekil-5: Kortikosteroid ve NSAİİ etki mekanizması
- Şekil-6: Juguler fossadan ksifoid' e kadar midsternal cilt insizyonu
- Şekil-7: Pektoralis Major kasının sternum'dan kaput humerideki insersiyon noktasına kadar diseksiyonu
- Şekil-8: Pensetin ucunda aksiller lenf nodları görülmekte
- Şekil-9: Eksize edilen Pektoralis Major kası ve aksiller lenf nodu piyesi
- Şekil-10: Cilt insizyonunun üzerine 3-0 prolon suture ile tel süzgeç tespiti
- Şekil-11: Seroma aspirasyonu
- Şekil-12: Aspirasyon sonrası kalan seroma kontrolü için insizyon hattının açılması

GRAFİKLER

Grafik-1. Her 3 gruptaki seroma değerleri

KISALTMALAR

MRM	: Modifiye radikal mastektomi
BRCA	: Meme kanseri geni
RM	: Radikal mastektomi
MKA	: Meme koruyucu ameliyat
MKC	: Meme koruyucu cerrahi
RT	: Radyoterapi
NSABP	: National Surgical and Adjuvant Breast Project
EORTC	: European Organization for the Research and Treatment of Cancer
NCI	: National Cancer Institute
5-FU	: 5-fluorouracil
CMF	: Siklofosfamid
ER	: Östrojen reseptörü
TM	: Total mastektomi
SLNB	: Sentinel lenf nodu biyopsisi
ALND	: Aksiller lenf nodu diseksiyonu
DCI	: Duktal karsinoma insitu
COX	: Siklooksijenaz
NSAİİ	: Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar
PNL	: Polimorf nüveli lökosit
Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
PG	: Prostaglandin
MMP	: Matriks metalloproteinazlar
Cp	: Corynebacterium parvum
MİF	: Makrofaj migrasyon inhibitörü faktör
PAF	: Trombosit aktive edici faktörün
TNF	: Tümör nekroz faktör

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ	1
1.1. TARİHÇE	1
1.2. EPİDEMİYOLOJİ	1
1.3. ETYOLOJİ	2
1.4. TEDAVİ	4
1.5. AMELİYAT VE SEROMA OLUŞUMU	8
II. GENEL BİLGİLER	10
2.1. EMBRİYOLOJİ	10
2.2. MEME ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ	10
2.2.1. AKSİLLER BÖLGENİN ANATOMİSİ	13
2.2.1.1. MEMENİN LENFATİKLERİ	14
2.2.1.2. MEMENİN ARTER, VEN VE SİNİRLERİ	16
2.3. SEROMANIN ETYOLOJİSİ, FİZYOPATOLOJİSİ, PATOGENEZİ	19
III. GEREÇ VE YÖNTEM	32
IV. BULGULAR	36
V. TARTIŞMA	42
VI. SONUÇ	54
VII. ÖZET	56
VIII. SUMMARY	58
IX. KAYNAKLAR	60

I. GİRİŞ

1. 1. TARİHÇE

Edawın Smith Cerrahi papürüsü (M.Ö. 3000- 2500) meme kanserinden söz eden ilk yazılı belgedir. Lezyon bir erkekte tanımlanmakla birlikte, tedavisi yoktur diye yazılmıştır. Birinci yüzyılda Celcus, meme kanserinde cerrahi tedavinin önemini erken dönemde olmadıkça çıkartılmaz, gecikmiş vakalarda ne kadar agresif bir girişim yapılırsa o kadar hızla büyürler diye belirtmiştir. 19. yüzyılda Moore memenin çıkartılmasını veya aksiller tutulum varsa meme ile birlikte aksiller lenf nodlarının çıkartılmasını önermiştir. 1894'te Halsted ve Meyer radikal mastektomi ve lateralde latissimus dorsiden, medialde toraks girimine kadar tüm aksiller nodların diseksiyonunun yapılmasını önermişlerdir. Her ikisi de N. torasikus longus sinirini ve N. torokadorsalis nörovasküler demeti aksilla ile birlikte çıkarmışlardır. 1930'larda Patey, lokal ileri hastalığı olmayan hastalarda radikal girişimlerin gereksiz olduğunu öne sürmüş ve MRM (modifiye radikal mastektomi)'yi ilk kez tanımlamıştır. Pektoralis minörün çıkartılması ve pektoralis majorun ekstazyonu ile aksilla yeterince temizlenebilmiştir. Bu teknik tüm dünyadaki cerrahlar arasında kısa zamanda büyük bir popülarite kazanmıştır. Madden ve Auchincloss ise modifiye radikal mastektomi yaklaşımında pektoralis minörün korunmasını önermişlerdir. Özellikle transvers kesi ile yapıldığında meme rekonstrüksiyonu daha kolay yapılmakta ve mükemmel kozmetik sonuçlar ortaya çıkmaktadır (1).

1.2. EPİDEMİYOLOJİ

Kadınlarda en sık görülen alana özgü kanser tipi ve 40-44 yaş döneminde en sık kansere bağlı ölüm nedeni meme kanseridir. Tüm kadın kanserlerin %32'sini oluşturur ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin %19'undan sorumludur (1). Yaşamı boyunca her on kadından birisi meme kanserine yakalanmaktadır. Amerika'da her yıl 110.000 kadın meme kanseri tanısı almaktadır. Dünyada her

yıl 250.000 kadın meme kanseri tanısı almakta ve mastektomi yapılanlardan % 17-53'ünde yara yerinde seroma oluşmaktadır (1,2). Dünyada meme kanseri epidemiyolojik bir sorundur. En yüksek ulusal yaşa bağlı meme kanseri mortalite oranları İngiltere ve Galler'dedir.

1.3. ETYOLOJİ

Meme kanseri etyolojisinde predispozan çok sayıda faktör vardır. Bunlar; bir memedeki kanser varlığı karşı memedeki primer kanser gelişme riskini 3-4 kat artırmakta, aile hikayesi, duktal atipi, ilk doğum sırasındaki yaş, menarş yaşı, menapoz yaşı, 40 yaşından önce ooferektomi olup olmadığı, radyasyon gibi faktörler meme kanser olasılığını artırmaktadır. (Tablo 1) (2). Annesinde veya kız kardeşinde meme kanseri olan kadınlarda hastalığın oluşma riski 2-3 kat daha fazladır. Risk ilk gebelik yaşının erken oluşu ile orantılı olarak azalmaktadır. İlk adet 15 yaşından sonra görülmesi ve erken cerrahi menapoz, düşük meme kanseri ile ilişkililikten, ilk adet 12 yaşından önce görülmesi ve son adet 50 yaşın üzerinde görülmesi meme kanser olasılığını 3 kat artırmaktadır. 45 yaşından önce cerrahi ooferektomi yapılan kadınlarda risk 50 yaşın üzerinde doğal menapoz olanlardan 3 kat daha azdır. Yine meme displazisi (kistik hastalık), proliferatif değişiklikler, intraduktal papillomatosis veya atipik hiperplazinin de meme kanseri riskini artırdığı bilinmektedir (1,3).

Tablo 1: Meme kanserindeki risk faktörleri	
<ul style="list-style-type: none">• Bir memede CA• Aile hikayesi• İlk doğumun geç yapılması• Erken menarş yaşı (<12 yaş)• Geç menapoz yaşı (>50 yaş)• Diyetteki yağ oranı	<ul style="list-style-type: none">• Duktal atipi• Proliferatif değişiklikler• İntraduktal papillomatosis• Atipik hiperplazi• Kromozomal faktörler• Alkol

Meme kanserinin kadınlarda daha sık görülmesi etyolojide kromozomal faktörlerin rolünü düşündürmektedir (4). Handerson ve ark. ile Lynch ve ark. meme kanserinde hereditenin önemini ve genetik geçişi gösterdiler. Bir meme kanseri geni olan BRCA I'in kromozom 17 q'da yer aldığı saptanmıştır. Herediter meme kanseri ve over kanseri olan ailelerde BRCA I geçişi saptanmıştır. Diğer bir meme kanseri geni olan BRCA II'nin 13. kromozomun q12-13 bölgesinde yer aldığı bulunmuştur. Erkek meme kanserinin yer aldığı ailesel kanserlerde sıklıkla BRCA II bulunmaktadır. Ancak sporodik meme kanserlerinde rol oynayan gen halen araştırma konusudur (1).

Amerikan 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).

Deneysel bazı çalışmalarda farelerde puberteden önce ooferektomi yapılması ile meme kanser oranının çok düştüğü gösterilmiştir. Buna karşılık erkek farelerde kastrasyon sonrası östrojen verilmesi ile yüksek oranda meme kanseri oluştuğu görülmüştür. Bu bulgular meme kanseri oluşumunda kromozomal faktörlerden çok hormonal faktörlerin rolü olduğunu düşündürmektedir. Hiç evlenmemiş kadınlarda meme kanseri oranının çok yüksek olması, erken evlenenlerde veya ooferektomi ile erken menopoz sağlanan kadınlarda meme kanserinin daha az görülmesi bu görüşü desteklemektedir (4).

1.4. TEDAVİ

O' Brien' in 1987 yılında yayınladığı makalede son 20 yıl içinde çeşitli merkezlerde Evre I ve II meme kanseri bulunan kadınlara yapılan MRM ile Halsted tipi radikal mastektomi (RM) uygulananlar arasında yaptığı karşılaştırmalı çalışmada 10 yıllık nüks ve yaşam süresinin benzer olduğu belirtmektedir. MRM'den 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.

Son 10 yılda primer meme kanserinin tedavisi büyük değişikliğe uğramıştır. Evre I ve II meme kanserlerinde geniş eksizyon, tümörektomi ve kuadrantektomi ile birlikte aksiller diseksiyon etkin bir tedavi şekli olarak giderek yaygınlaşmaktadır. Bu tip operasyonlardan sonra frozen- section ile spesmenin cerrahi sınırları değerlendirilmelidir. Cerrahi sınırdaki tümör saptanırsa reeksiyon veya daha agresif bir girişim yapılması gerekmektedir.

Lumpektomi aksillaya ve rezeksiyon sonrası 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 oksijenizasyonu azalır. Bu şekilde zayıf oksijenlenen ve skar dokusu içerisinde sıkışmış olan tümör hücreleri radyoterapi ile yok edilemezler. Son zamanlardaki çalışmalarda 5-8 yıllık takip hastalarında modifiye radikal mastektomi yapılan meme kanserli hastaların, lumpektomi+ radyoterapi tedavisi uygulanan meme kanserli hastaların, hastaliksız hayatta kalım ve genel yaşam süreleri açısından fark gösterilememiştir. Meme koruyucu cerrahi (MKC) ve RT (Radyoterapi) 'nin mastektomi ile aynı sağkalım oranlarını sağlayabilmesi, bu iki yöntem arasındaki tercihin başka konularda tartışılmasına neden olmuştur. MKA (Meme Koruyucu Ameliyat)'in avantajı memenin estetik görünümünü korumasıdır (5-6).

Dezavantajı ise; zaman alması, özellikle de hasta tedavi merkezinden uzakta yaşıyorsa, pahalı ve zorlukları olan RT gerektirmesidir. Ayrıca RT'nin, şişlik, ağrı, deride pigmentasyon ve meme dokusunda fibrozis gibi yan etkileri de mevcuttur (7-10). Fisher ve arkadaşlarının yapmış oldukları klinik çalışmalarda (Tablo 2); cerrahi yöntemle, hastanın yaşına ve tümörün özelliklerine göre RT sonrasında; 6 ile 15 yıl içinde hastaların % 3 ile 11'inde lokal nüks ya da aynı memede ikinci bir kanser geliştiği gösterilmiştir. Bu oran, sadece mastektomi ile tedavi edilenlerin göğüs duvarında görülen nüks riski ile karşılaştırılabilir düzeydedir. Oysa günümüzde kemoterapi kullanımının artmasıyla birlikte bu oran da düşmüştür. NSABP (National Surgical and Adjuvant Breast Project)'nin B-13 protokolüyle yapılan çalışmada, nüks oranının methotreksat ve 5-fluorouracil'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. Östrojen reseptörü (ER) pozitif olan hastalarda, tamoksifen lokal nüks oranlarında benzer düşüşler sağlamıştır (12). 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 mastektomi 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 tercihine dayanmaktadır. Ancak bazı koşullarda mastektomi tercih etmek gereklidir (10,11). 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 abduksiyona 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.

Tablo 2: Mastektomi ve MKC Yapılmış Hasta Gruplarının Karşılaştırılması						
Çalışma Grubu	Ameliyat Türü	Hasta Sayısı	Takip Süresi	Sağkalm %	Hastaliksız Sağkalm %	Lokal Nüks %
Veronosi ve ark. (Milan) 1990	MKA+RT TM	352 349	15 15	68 66	- -	%3,3 %2,3
Fisher ve ark. (NSABP) 1989	MKA MKA+RT TM	636 629 590	8 8 8	83 84 82	64 71 67	39 10 8
VanDongen ve ark. (EORTC) 1992	MKA+RT TM	426 456	8 8	60 60	- -	11 8
Jacobson ve ark. (NCI) 1985	MKA+RT TM	121 116	10 10	77 75	72 69	5 10
Arrigada ve ark. (Gustave Roussy Enstitüsü) 1996	MKA+RT TM	88 91	15 15	73 65	55 44	9 14

NSABP: National Surgical and Adjuvant Breast Project, EORTC: European Organization for the Research and Treatment of Cancer, NCI: National Cancer Institute, MKA: meme koruyucu ameliyat, RT: Radyoterapi, TM: total mastektomi

Memeye uygulanan radyoterapinin organizma üzerindeki uzun zaman dönemindeki etkileri henüz bilinmemektedir ve konservatif cerrahi isteyen hastalar bu konuda bilgilendirilmelidir.

Yeni tanı konulmuş meme kanserli hastalarda prognozu belirleyen en önemli iki faktör tümörün büyüklüğü ve/veya aksiller lenf nodlarına metastaz varlığıdır. SLN (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 SLN'ye yayılır (13,14). Dolayısıyla eğer SLN'de histopatolojik olarak metastatik hücre

yoksa, distalindeki lenf nodlarında da metastaz bulunma olasılığı çok düşüktür. Aynı şekilde eğer SLNB (sentinel lenf nodu biyopsisi) pozitifse (metastaz varsa), daha yüksekteki nodlarda da pozitiflik riski mevcuttur (15). Bu nedenle T1 ve T2 meme kanserlerinde aksiller evreleme için SLNB, ALND (Aksiller lenf nodu diseksiyonu) yerine kullanılabilir uygun bir teknik olarak kabul edilir (16). Bu gruptaki hastalarda yapılan ALND sonrası histopatolojik incelemelerin yaklaşık %70'inde nodlarda metastaz saptanmamaktadır (17). Bu nedenle, SLNB uygulamasıyla hastaların yaklaşık 2/3'ünde gereksiz aksiller diseksiyondan kaçınılmış olacaktır. SLNB'nin başlıca avantajı, ağrı, lenfödem, hareket kısıtlılığı ve parestezi gibi ALND'ye bağlı postoperatif komplikasyonların çok daha az görülmesidir (18).

SLNB günümüzde ya mavi boya (izosulfan mavisi, metilen mavisi), ya radyonüklid yöntemle veya bu iki yöntemin birlikte uygulanması ile gerçekleştirilmektedir (19). Morrow ve ark. yaptıkları çalışmada SLNB bulunma olasılığının %97 oranında olduğunu, sadece boya yöntemi kullanılırsa %1.4, sadece radyoaktif kolloid kullanılırsa %2-3 oranında yetersiz sonuç alındığını bildirmişlerdir. Eğer her iki yöntem birlikte kullanılırsa başarısızlık oranı %1.2'ye düşmektedir. Yalancı negatiflik oranı ise %4-11 arasında değişmektedir. İki teknik birlikte kullanıldığında başarı oranı (%94-100) daha da artmaktadır (17,20-22). Bu yöntemin komplikasyon oranı da çok düşük olup, %7 seroma ve %1 gibi çok düşük oranda yara enfeksiyonu ortaya çıkmaktadır. Bugün için SLNB yapılmasını engelleyen başlıca nedenler; hastalığın lokal olarak ileri evrede olması, gebelik, emzirme halinde olunması, daha önceden geçirilmiş aksilla diseksiyonu varlığıdır. Günümüzde SLNB ile ilgili en önemli tartışmalar; hastalığın birden fazla odaklı (multisentrik) olması, mamma interna lenf bezlerine metastaz olasılığı (% 5'den azında), cerrahi öncesi hastanın kemoterapi alması gerektiğinde (neo-adjuvan tedavi) ve DCI (duktal karsinoma insitu) tümörlerde belirlenecek stratejinin ne olacağı konusundadır.

Ancak, SLNB tekniğinin başarısında deneyimin önemli rol oynadığı çok iyi bilinmektedir. Kabul edilebilir başarı oranlarına ulaşabilmek için cerrah, Nükleer Tıp uzmanı ve sitopatologdan oluşan ekibin belli bir öğrenim/deneyim süreci (learning curve) geçirmeleri gerekmektedir (23, 24). Bu dönem içerisinde

yanlış negatiflik oranları yüksektir (16). Son yıllarda meme kanseri cerrahisinde yıldızı parlayan bir yöntem olarak SLNB oldukça sık uygulanır hale gelse de, tüm dünyada rutin kullanımına geçilmiş değildir. Bu yöntemle ilgili prospektif çalışmaların uzun süreli takip sonuçları alınıncaya kadar da aksilla diseksiyonu uygulamasına birçok merkezde standart teknik olarak devam edileceği öngörülebilir.

Bu girişimlerin MRM ile yakın sonuçlar verdiğini gösteren yayınlar mevcuttur. Şüphesiz yüksek risk grubundaki hastalarda veya yaygın lezyon bulunan kimselerde MRM hala seçkin ameliyat olarak yerini korumaktadır (25).

1.5. AMELİYAT 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 %10-50 arasında değişmektedir (27,28). Seroma oluşumu için yüksek insidansa sahip diğer prosedürler abdominoplasti, insizyonel herni, rhytidectomi, yüz gerdirme, latissimus dorsi flepleri ve serratus anteriorun çıkartılması gibi cerrahi operasyonlardır (29). 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 (26-32). 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 (30-32).

Son yıllarda popülerize çalışmalar fibrin glue, tetrasiklin, albumin-glutaraldehyd kullanımı, transdermal photopolymerized kullanımı, fluourouocil uygulanarak yapılan deneysel ve klinik çalışmalardır (28,34,35,39,73-76,85).

Komplikasyonlar ve özellikle seromaların varlığı hastaların uzun süreli hastanede kalışına sebep olarak maliyeti artırmakta, adjuvan tedavinin gecikmesine 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.

Ratlarda yapılan mastektomi ve lenf nodu diseksiyonu modelinde postop sıvı birikiminin değerlendirilmesi için ideal bir çalışma ortamı yarattığı görülmüştür. Mastektomi ve aksiller diseksiyon sonrası oluşan seromaların azaltılması için değişik merkezlerde birçok değişik ajan kullanılmıştır. Gözden geçirilen makale ve yayınlarda lokal olarak kullanılan NSAİİ'lerin ve steroidlerin seroma oluşumuna etkileri ile ilgili çalışmaya rastlanılmamıştır. COX-2 inhibitörü NSAİİ (Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar) ve steroidler siklooksijenaz-2 ve fosfolipaz A2 enzimlerini inhibe ederek prostoglandin, lökotrien sentezini ve dolayısı ile inflamasyon ve sıvı oluşumunu azaltırlar. Bu ilaçların kullanımı ile ratlar üzerinde yapılacak olan mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu sonrası yara yerinde seroma oluşumunun azaltılması veya önlenebileceği düşünülmektedir.

Antiinflamatuvar ilaçların seçilmesinin sebebi kolay temin edilebilmesi, ucuz olmaları ve lokal olarak cerrahi sonrası kolaylıkla uygulanabilmeleridir. Antiinflamatuvar ilaçlardan COX-2 inhibitörleri siklooksijenaz enzimini, steroidler ise fosfolipaz A2'yi inhibe ederek inflamasyon mediyatörlerinin oluşumunu engellemektedirler. İnflamasyonun basamaklarını inhibe eden bu ilaçlar inflamasyonun akut döneminin uzaması sonucu oluşan seroma miktarını azaltmaktadırlar. Bu bilgilerin ışığı altında mastektomi ve aksiler lenf nodu diseksiyonu sonrası lokal olarak uygulanan antiinflamatuvar ilaçların seroma oluşumuna etkilerini incelemek amacıyla hayvan deneyi planlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

Bu kısımda çalışmaya ışık tutacağı için genel bilgiler verilmeye çalışılacaktır.

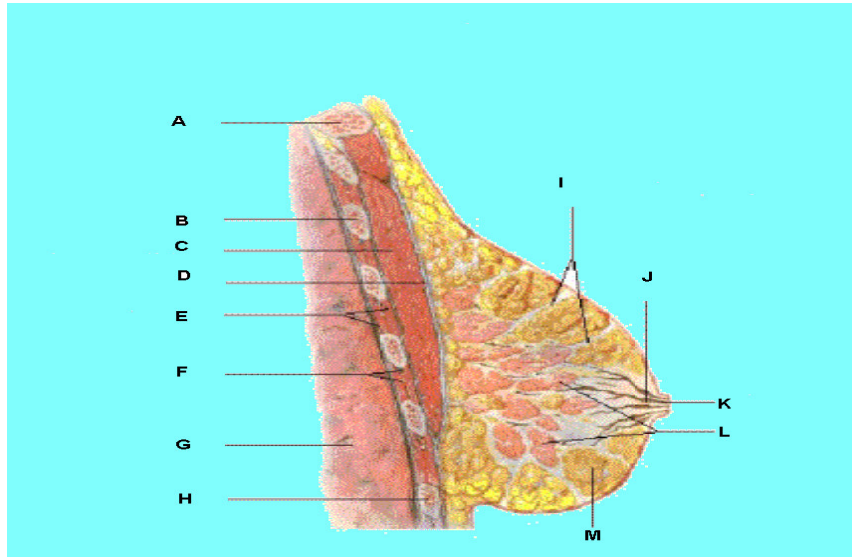
2.1. EMBRİYOLOJİ

Meme ektodermin içeri doğru gelişmesi, alveol ve duktusları oluşturması ile ortaya çıkan çok gelişmiş bir ter bezidir. Destekleyici damarlar ve bağ dokusu ise yalnızca mezenkimden gelişir. Fötal gelişimin beş ya da altıncı haftasında embriyonun kalınlaşmış ektoderminde 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 inverte meme başı ortaya çıkar (1).

2. 2. MEME ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

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 dokusu meme

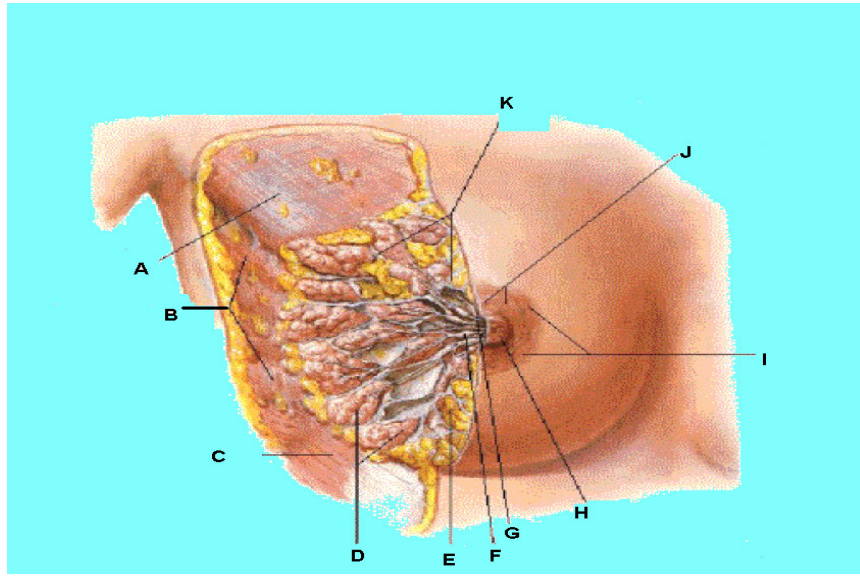
glandını sarar, meme içerisine septalar göndererek dokunun bütünlüğünün korunmasına yardımcı olur. Yüzeysel fasyanın derin yaprağı memenin arka yüzünde toraks duvarının pektoral fasyasına komşu olarak uzanır. Memenin Cooper ligamanları glandın strüktürel yapısının korunmasına destek olurlar. Kadındaki 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 ve şekil 2)



Şekil 1: 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 (87).

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 serpilmiş 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 (87).

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 infiltrate 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).

2.2.1. AKSİLLER BÖLGENİN ANATOMİSİ

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; pectoralis 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 (1,33).

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 gözeli 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 fasya klavipektoralis'in bir yaprağı 1. kosta ile klavikula arasında uzanarak ligamentum kostaklavikulare'yi (ligamentum kostakondralis = Halsted ligamamı) 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. Klavipektoral fasyanın üst bölümüne kostakorakoid fasya, alt bölümüne korakoaksiller fasya da denilmektedir (33-35).

2.2.1.1. Memenin Lenfatikleri:

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 (2, 36). 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.

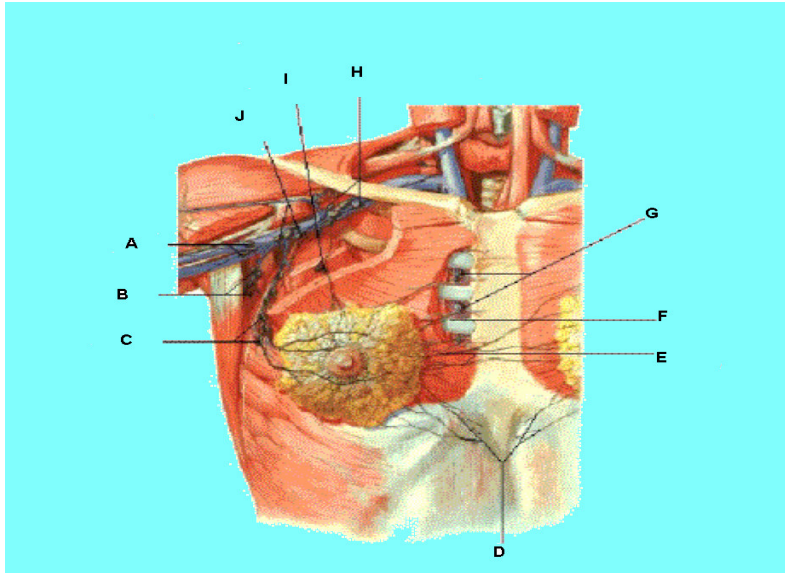
6. Subklaviküler lenf düğümleri: Sayıları 6-12 arasında değişmektedir. Bir kısmı pektoralis minörün üst bölümünün arkasında, bir kısmı da pektoralis minörün üst kenarının üstündedirler; aksiller venin medial kenarı boyunca apekse doğru uzanırlar. Bu bölgeye aksiller lenf düğümlerinin efferentleri dökülürler. Buranın kendi efferentleri ise birleşerek trunkus subklaviusunu 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 (36).

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

Level 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.

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

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

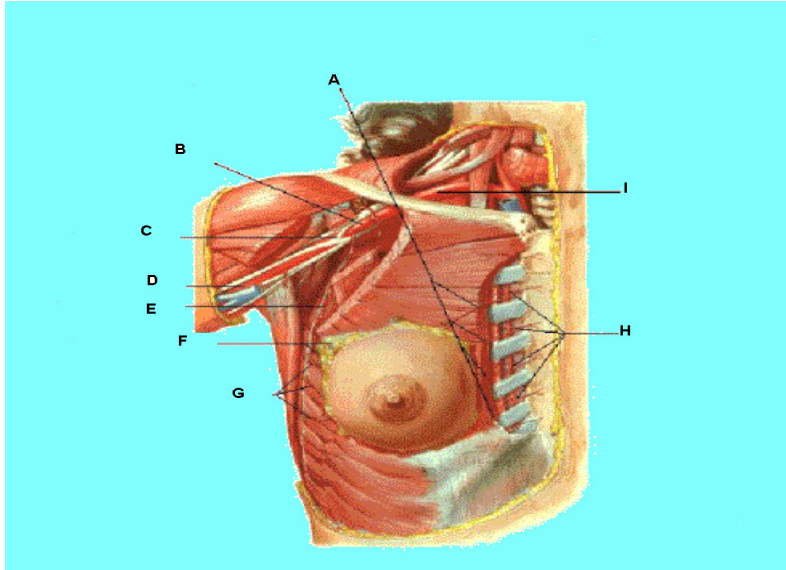


Şekil 3: Memenin Lenfatik Dolaşımı A: Brakial Lateral Aksiler nod, B: Subskapular nod, C: Pektoral nod, D: Subdiafragmatik nod, E: Karşı göğüse yayılım yolu, F: Anterior mediastinal nod, G: parasternal nod, H: Subklavian nod, I: İnterpektoral nod, J: Sentral Aksiler nod (87).

2.2.1.2. Memenin Arter, Ven ve Sinirleri:

Meme dokusunun üst dış bölümünü a. torasika lateralis, santral ve medial bölümünü ise internal mammarial areterin 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 (Level 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 (Level II): Bu bölgede ise pektoralis minor kasının medial kenarına yakın torakoakromiyal ve lateral kenarına yakın lateral torasik arterleri verir. A. torakoakromiyalis, 4 dala, akromiyal, klaviküler, deltoid ve pektoral dallarına ayrılır. A. torakoakromiyalis ayrıca Level III lenf nodlarının lateral sınırını oluşturmaktadır. A. torasika lateralis ise göğüs yan duvarında m. serratus anterior üzerine yaslanmıştır. Bu arter ise Level I lenf nodlarının medial sınırını oluşturmaktadır. Üçüncü bölüm (Level I): Aksiller arter bu bölgede ise aksilladaki en büyük dalı olan ve m.subskapularis üzerinde yer alan a. subskapularis'i ve kolun üst kısmını besleyen ve omuz çevresindeki kollateral dolaşıma katılan a. sirkumfleksiya humeri anterior ve posterior dallarını verir (Şekil 4).



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: Posterior interkostal arter ve dalları (87).

Memenin derin venleri 3 ana gruba ayrılır.

Birinci grup mamma 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; 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. N. 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. N. interkostabrakialis'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

(33,36,37). N. torakodorsalis ile paralel seyreden interkostabrakial sinir kesisinde ise kolun posteromedial yüzünde uyuşukluk ortaya çıkacaktır (37).

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), manibrium ve korpus 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 (prosessus spinosus) ve ligamentum supraspinalislerden başlar, humerusta sulkus 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 (34,36,38).

2.3.SEROMANIN 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 oluşan potansiyel boşlukta sıvı birikimi olarak tanımlanır. Ayrıca doku ve organ içinde lokalize olmuş serum birikimi tarafından oluşturulmuş tünefaksiyon olarak da tanımlanmaktadır (39).

İnflamatuvar süreçler histamin, prostaglandin, 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 ağırlaştırırlar. Anatomik olarak lenfatik ağın yoğunluğuna göre ve diseksiyon tekniklerine göre vücudun farklı bölgelerindeki girişimlerde farklı miktarlarda seroma oluşmaktadır. Örneğin aksiller diseksiyonda %27, servikal lenfadenektomide %10 oranında seroma görülmektedir. Seroma meme kanseri nedeniyle yapılan cerrahi girişimler sonrası %17-53 oranında, mastektomi ve aksiller diseksiyon sonucu pektoral ve aksiller flepler ile pektoral kas ve toraks ön duvarı arasında oluşur (39,40). Meme kanseri sonrasında yapılan meme rekonstrüksiyonlarında da rektus abdominis muskulokutanoz flepler ile %3, doku ekspanderleri veya implante protezlerde %8 oranında seroma insidansı tesbit edilmiştir (41-43).

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. (44).

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 (45,46).

Seromanın etyolojisiyle ilgili yapılmış birçok çalışma vardır. Seromanın, proksimalden tıkanıklığa uğrayan dermal lenfatiklerden inatçı sızıntılar ile veya lenfatik duktusları ligatüre etmekteki yetersizlikten kaynaklanan inatçı lenfatik kaçaıklardan oluştuğuna inanılmaktadır. Say ve Donegan seroma

insidansının intraoperatif artan kan transfüzyonu, vücut ağırlığı, yaş, meme boyutu ile ilgili olduğunu not ederek cilt kalınlığının artmasının da seroma formasyonunu attırdığını göstermişlerdir. Travmatize dokudan salınmış inflamatuvar medyatörler seroma formasyonunu kolaylaştırmaktadır. Histamin, prostigminler, 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 (40). 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 korole olduğu saptanmıştır (47).

Aksiller diseksiyon sonrası 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, anestezi tipi şeklinde sıralanabilir (Tablo 3) (48).

Seroma oluşumunun engellenmesinde cerrahi teknik önemli bir yer teşkil etmektedir. Göğüs duvarının özellikle aksiller fossada irregüler olması flebin yapışmasını engeller. İnspiryum ve ekspiryum sırasında devamlı göğüs duvarının hareketleri ile omuz eklemine kullanılması fleblerin göğüs duvarına yapışmasını

geciktirir. Bu da seromaya katkıda bulunur. İdeal yara kapatılması lenf, serum, hemoraji sızıntılarının minimumda tutulması ile ilgilidir. Bu da serum koleksiyonu içeren potansiyel boşluğun yok edilmesi ile mümkündür. Potansiyel boşluğu ortadan kaldırmada kullanılan yöntemlerden Tablo 4’de bahsedilmiştir. Etkili hemostazın yapılamaması, diseksiyon sırasında hasara uğramış lenfatik kanalların bağlanmasıdaki 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 (49). Etkin olmayan hemostaz seroma oluşumunu artırabilmektedir. Cerrahi hemostaz için elektrokoter diseksiyonu vazgeçilmez olmakla beraber elektrokoterin neden olduğu termal travma nedeniyle seroma insidansında artış saptanmıştır (28,54,56). Cerrahi sırasında kullanılan argon koter, laser bistüri, ultrasonik disektör, elektrokoter gibi cihazlara göre oluşan seroma oranları farklılık göstermektedir (24,28,58). Çeşitli flep yaklaşırma teknikleriyle oluşan ölü alanların kapatılması seroma insidansında ve hacminde avantajlı bir azalma sağlamıştır (39). Aspiratif drenler seroma hacmini azaltarak komplikasyonların gelişmesini engellemişlerdir (40,50,51,54).

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.

Tablo 3: Seroma oluşumuna katkıda bulunan faktörler	
<p><u>Hastaya ait faktörler</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - İleri yaş -Cerrahi girişimin genişliği -Yüzey alanı -Vücut kitle indeksi -Vücut ağırlığı -Anemi -Meme boyutu -Diyabet -Hipertansiyon <p><u>Cerrahi işleme bağlı faktörler</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Operasyon süresi -Cilt kesisi -Koter -Argon koter 	<p><u>Tümörün özellikleri</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Histolojik tip, Grade -Hormon reseptör durumu -Evre -Pozitif lenf nodu sayısı -Patolojik tümör boyutu -Çıkarılan doku büyüklüğü -Tümörün evresi -Tümörün yerleşimi -Tümörün boyutu <p><u>İlaçlar</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Tamoksifen <p><u>Diğer</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Anestezi

Tablo 4: Ölü boşlukların ortadan kaldırılmasında uygulanan yöntemler	
<p><u>Flep kapama teknikleri</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Katmanlı sütür tekniği -Destek sütürleri -Göğüs duvarına fiksasyon <p><u>Drenaj sistemleri</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Kapalı negatif drenaj -Vakumlu drenaj 	<p><u>Seroma azaltıcı işlemler</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Sklerozan ajanlar -Antiinflamatuvar ilaçlar -Kemoteropatik ajanlar -Radyoterapi <p><u>Diğer</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Baskılı bandaj -Basınçlı giysiler -Omuz immobilizasyonu

Tablo 5: Klinik ve deneysel çalışmalarda kullanılan sklerozan Ajanlar	
<ul style="list-style-type: none"> • Fibrin Glue • Tetrasiklin HCL • Corynebacterium parvum • İodize talk • Mitomycin-C • Polyetilene oxide hydrogel • 5-FU (anlitümoral ajan) • Albumin –gluteraldehid • Mytilus edulis protein • İnterlokın I-II 	<ul style="list-style-type: none"> • Lokal Hipertermokemoterapi • İnterferon α • İnterferon β • Mechlorethamine • Quinacrine • Adriamycin, Bleomycin • Polymelphalan • Nitrojen mustard • Sodyum hidroksit • Radyoterapi

Fibrin glue (FG):

Cerrahi girişim yapılan birçok bölgede yararlı olarak bulunmuş biyolojik doku yapıştırıcısıdır. FG aynı zamanda vasküler tıkaçıcı hemostatik bir ajandır (67). 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. Fibrinojen'in 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 (68, 69,86). Son yayınlarda FG'nun mastektomi sonrası seroma formasyonu üzerine etkisini araştıran deneysel ve klinik çalışmalar yapılmıştır.

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 (72).

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 verilir, 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 oluşturması, skleroterapiye katkıda bulunmaması, gibi yan etkilerin bildirildiği çalışmalar mevcuttur (73). Tetrasiklin ile yapılan ve tam tersi sonuçlar bildiren çalışmalarda vardır. Rice ve ark. yapmış olduğu randomize çalışmada lokal tetrasiklinin mastektomi sonrası seroma oluşumu üzerine etkisi bulunamamıştır (74).

Talk (Pudra):

Talk sklerozis tekniği, 5 gr. talk + 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 (75). Verilen talk plevral yapraklar arasında kimyasal plevritis yaratarak, adezyona neden olup sklerozis ve fibrozis oluşturmaktadır. Talk kullanılan hastalarda yabancı cisim reaksiyonları ve allerjik reaksiyonlar bildirilmiştir (75).

'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 etmektedir. Bölgeye bol miktarda PNL migrasyonuna yol açarak vasküler dilatasyon ile şiddetli lokal inflamasyona yol açmaktadır. Hemorajik durumdan seröfibrinöz duruma olan karakteristik değişiklik, inflamatuvar reaksiyon ile meydana getirilmiş fibrin ile damarların tıkanması ile gerçekleşmektedir. İnflamatuvar hücreler, hem sitotoksik hem de sitolitik etkiyi içeren antitümöral özelliklere sahiptir (39).

5-Fluorourasil (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 kullanılan 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 (76).

Sentetik Kortikosteroid İlaçlar:

Bu tip ilaçların sklerozan etkileri yoktur. İnflamasyonun oluş mekanizmalarındaki ana basamakları inhibe ederler. Karbonhidrat metabolizması üzerinde insüline zıt etki, karaciğerde protein sentezini artırma, yağ metabolizmasında lipoliz oluşturma etkilerinin yanında, ayrıca lipokortin sentezini artırarak fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek eikozonoidlerin sentezini azaltırlar.

Akut iltihap oluşmasında nötrofil lökositlerin ve monositik makrofajların iltihap alanında salgılanan kemotaktik faktörlerin etkisi altında migrasyonu önemli rol oynar. İltihap olayı sırasında aktive edilen nötrofil, lökositler ve diğer hücrelerin kandan dokuya geçmesi için önce postkapiller venüllerin çeperine yapışmaları gerekir. Bunun için lökosit yüzeyindeki bağlayıcı integrin moleküllerinin ve endotel hücre yüzeyindeki selektin moleküllerinin inhibisyonu gerekir. Glukokortikoidler, selektin inhibisyonunu önler; migrasyonu kısmen bu nedenle ve kısmende kemotaktik faktörlerin sentez ve salıverilmesini azaltarak önlerler. Gecikmiş alerji ve buna bağlı iltihap durumunda duyarlı kılınmış lenfositlerin iltihap alanında antijenle karşılaşmaları ve bunun sonucu bir lenfokin

türü olan makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MİF) salgılamaları, iltihap oluşmasında önemli rol oynar. Şöyleki; MİF makrofajların hareketini inhibe ederek onların iltihap bölgesinde giderek artan bir şekilde toplanmalarına neden olur. Glukokortikoidler MİF salgılanmasını bozmazlar, fakat onun makrofajları etkilemesini önlerler ve iltihap alanında makrofaj birikmesini engellerler. Önemli bir iltihap mediatörü olan nötrofil ve eozinofil lökositler, monositler, trombositler ve diğer hücreler tarafından salıverilen ve çeşitli iltihap etkenlerinin etkisini artıran trombosit aktive edici faktörün (PAF) sentez ve salıverilmesini hem de efektör hücreler üzerindeki etkisini inhibe ederler. PAF sentezinin inhibisyonunun lipokortin aracılığı ile olduğu sanılmaktadır. İltihap alanında iltihap hücreleri fibrin ve diğer proteinleri eriterek lökositlerin iltihap alanına girmelerini kolaylaştırır. Glukokortikoidler nötrofiller tarafından doku plazminojeni aktivatörü salgılanmasını inhibe ederler. Glukokortikoidlerin iltihap hücrelerinde lizozom membranını stabilize etmelerinin antiinflamatuvar etkilerine katkıda bulunduğu ileri sürülmüşse de bu nokta tartışmalıdır. Lizozomlar proteolitik enzimlerin depolandığı hücre organelleridir. İltihap oluşumunda bunların parçalanmalarının ve içlerindeki enzimlerin hücre içine ve çevresine yayılmasının katkısı vardır. Glukokortikoidler bu organellerin membranını stabilize ederek parçalanmalarını zorlaştırabilirler.

Bakteriyel infeksiyonlarda parçalanan bakterilerin çeperinden salıverilen peptidoglikan ve lipopolisakkaridler, monositler ve makrofajlar tarafından tümör nekroz faktörü (TNF) üretimini artırır. Gerek TNF ve gerekse IL-1 proinflamatuvar maddelerdir. IL-1 prostaglandin ve lökotrien sentezini, fibroblast ve B lenfosit proliferasyonunu stimüle eder. Glukokortikoid ilaçlar makrofajlarda TNF ve IL-1 genlerinin ekspresyonunu inhibe ederler. Ancak bunun için glukokortikoidin hücrelere lipopolisakkaridlerden önce girmesi gerekir. Gama interferonda TNF biyosentezini artırır ve glukokortikoidler gama interferon yapımını inhibe eder. İltihap oluşumunda bu maddelerin yanında lokal olarak etki eden endojen maddelerde rol oynar. Bu maddeler histamin, serotonin, kininler ve prostonoidler gibi maddelerdir. Glukokortikoidler dışardan ilaç olarak verildiklerinde prostonoidlerin sentezini inhibe ederler. Prostonoid sentezindeki etki yerleri membran fosfolipidlerinden araşidonik asid oluşma basamağıdır. Bu

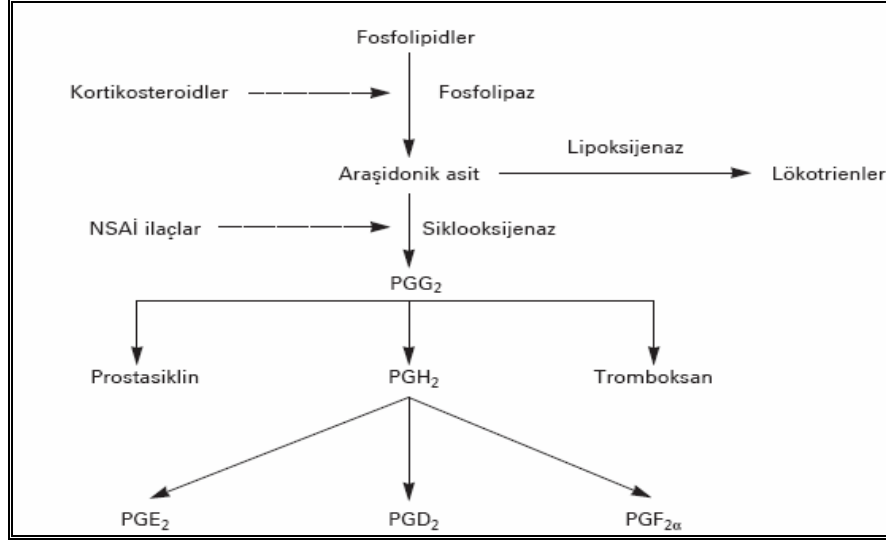
basamağı katalize eden fosfolipaz A2 enzimini inhibe eder ve bunun sonucu araşidonik asit oluşumunu azaltır. Böylece tüm prostonoidlerin yani; prostaglandinler, prostasiklin, tromboksanlar, lökotrienler ve bunların ara ürünlerinin oluşumu azalır. Adı geçen enzimin inhibisyonu esas olarak direk değil, indirek bir şekilde olur. Şöyleki; glukokortikoidler intakt hücrelerde bu enzimi inhibe eden makrokortin (Lipokortin) adlı yaklaşık 15000 dalton molekül ağırlığında bir proteinin sentezini indüklerler. Bu nedenle sağlam hücre içermeyen hücre homojenatlarında veya doktinomisin gibi transkripsiyonu inhibe eden maddelerin uygulandığı sağlam hücrelerde glukokortikoidler fosfolipaz A2'yi inhibe edemezler. Lökotrienler (LTB4, LTC4, LTD4,LTE4) ve diğer lipooksijenaz ürünleri güçlü kemotaktik etki yaparlar ve PGE2 ve bradikininin kapiller etkiyi artırıcı (lokal ödem, seroma) etkisini potansiyalize ederler. Selektin upregülasyonunu önleyerek dokuya lökosit migrasyonunu azaltırlar. Nitröz oksit sentezini azaltırlar.

Glukokortikoidlerin suprafizyolojik dozlarda immün sistemin efektör hücreleri arasında çok sayıdaki lenfokinler arasında sağlanan iletişimi, bu otokrin, parakrin ve endokrin nitelikte etkinlikler gösteren faktörlerin üretimini ve onların etkilerini inhibe etmek suretiyle bozarlar. Makrofajlardan IL-1 ve aktive edilmiş T-lenfositlerden IL-2 salgılanımını inhibe ederler. Kompleman sistemini inhibe ederler. Glukokortikoidlerin immunsupresif etkileri bu temele dayanır (77).

Yan etkileri; iatrojenik Cushing sendromunda, osteoporoz, psişik bozukluklar, enfeksiyona yatkınlık, ciltte atrofi, diyabet oluşumu, myopati ve halsizlik, hipokalemi, büyümenin supresyonu, hiperkoagülabilité görülebilir.

Non Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ):

NSAİİ analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etki oluştururlar. 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 diğer lipooksijenaz ürünlerinin oluşmasını azaltmalarına bağlıdır (Şekil 5).



Şekil 5: Kortikosteroid ve NSAİİ etki mekanizması (88).

NSAİİ'ler 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 (78). NSAİİ etkilerini inflamasyonun ortaya çıkışında önemli rol oynayan prostanooid grubu maddelerin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan siklo-oksijenaz'ı inhibe ederek gösterirler (79). Siklo-oksijenaz enziminin iki farklı gen tarafından kodlanan ve farklı fizyopatolojik olaylarca indüklenen 2 alt grubu bulunmaktadır.

Siklo-oksijenaz-1: COX-1 enzimi genelde homeostazisi düzenleyici konstitütif bir enzimdir. Aktivitesi genelde sabittir ve bazı nadir durumlarda artış gösterir. COX-1 9. kromozomda bulunan bir gen tarafından kodlanmaktadır. Enzim aktivitesi genel olarak dört farklı bölgede bulunmaktadır. Pek çok hücre çeşidinde devamlı olarak sentez edilir ve bulunur. Prostaglandinlerin ve tromboksanın fizyolojik etkilerinden bu izoform tarafından sentez edilen prostanooidler sorumludur. Örneğin COX-1 damar endotelinde ve mide mukozasında prostasiklin sentez ve salıverilmesini artırır ve bu madde damar duvarında antitrombojenik ve midede sitoprotektif etki yapar. Trombositlerde;

araşidonik asidin tromboksan A2'ye dönüşmesini sağlar. Klinikte yaygın olarak kullanılan asetil salisilik asit, etkisini trombositlerde COX-1 enzimini inhibe ederek gösterir. Trombositlerdeki tromboksan A2 yapımındaki azalma sonucu trombosit agregasyonu ve vazokonstriktif etki, dolayısı ile tromboza olan eğilim azalır. Mide mukozasında yaygın olarak bulunur. Sitoprotektif prostaglandinlerin oluşumundan sorumludur. İnhibe olması sonucu mide mukozasında koruyucu etki sağlayan prostaglandinlerin sentezi azalır ve ülser oluşumu kolaylaşır. Vasküler endotelde; özellikle aterosklerotik bölgelerdeki prostasiklin (PGI) üretiminde rol oynadığı deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Böbrekte, vasküler yapıda, toplayıcı kanallarda ve Henle kulpunda yaygın olarak bulunmaktadır. Bu bölgelerde PGE sentezini uyararak böbrek kan akımını artırır ve su ve tuz tutulumunu azaltır.

Siklo-oksijenaz-2: Ağırlığı COX-1 ile eşit olup 1. kromozomdaki bir gen tarafından kodlanmaktadır. Aminoasit dizilimi yaklaşık %70 oranında COX-1 ile benzerlik gösterir. Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda COX-2'nin vasküler endotel dokuda PGI üretiminden sorumlu asıl enzim olduğu gösterilmiştir. Normal koşullarda endotel dışındaki bölgelerdeki aktivitesi çok düşüktür. Ancak COX-2 geni inflamasyon başta olmak üzere bir çok durumda indüklenebilir. Sitokinler ve büyüme faktörleri bu enzimin aktivasyonunu artırır. Bazal koşullarda sadece beyin ve böbrekte COX-2 aktivitesi saptanırken, inflamatuvar süreçlerde özellikle sinoviyal sıvılarda COX-2 aktivitesinde belirgin artış olmaktadır. COX-2 izoformu ise iltihap hücreleri ve diğer belirli hücrelerin (makrofaj vd.) IL-1, TNF ve diğer iltihap mediatörleri ve büyüme faktörleri tarafından aktivasyonu sonucu indüklenir; bu indüklenebilir izoform söz konusu aktivasyon olmazsa sentez edilip aktivite göstermez. COX-2 proinflamatuvar prostaglandin ve benzeri COX ürünlerinin sentez ve salıverilmesinden sorumlu izoformdur. Aterom plaklarında COX-2 enzim aktivasyonunun arttığı gösterilmesi selektif COX-2 inhibitörlerinin ateroskleroz sürecini yavaşlatabileceği düşüncesini doğurmuştur. Selektif COX-2 inhibitörlerinin ülserojenik etkisi diğer antiinflamatuvar ilaçlardan düşüktür.

COX Enzim İnhibitörleri: Günümüzde 3 tip COX inhibitörü mevcuttur.

1. Aspirin: Hem COX-1 hem de COX-2'yi inhibe eder. Ancak COX-1 enzimine daha selektiftir. Özellikle düşük dozlarda trombositlerdeki COX-1 enzimini geri dönüşümsüz olarak bloke eder. Bu etkisi nedeniyle kardiyoprotektif olarak sıklıkla tercih edilir. Yüksek dozlarda endoteldeki COX-2 enzimini inhibe etmesi nedeniyle prostasiklin (PGI2) sentezini azalttığı için kardiyoprotektif etki amacıyla 300 mg ve altındaki dozlar tercih edilir. Belirgin anti-inflamatuar etki istenildiği koşullarda yüksek doz kullanılmaktadır.

2. Nonspesifik NSAİİ'lar: Hem COX-1 hem de COX-2 enzimini değişik derecelerde, düşük selektivite ile inhibe ederler. İndometasin, piroksikam ve sulindak COX-1'e daha selektif iken, ibuprofen ve meklobomat her iki enzimi eşit etkinlikle inhibe eder. COX-2 hipotezine göre antiinflamatuar ve analjezik etkiden COX-2 inhibisyonu sorumluyken, gastrik yan etki ve trombositler üzerindeki etkilerden COX-1 enzimi inhibisyonu sorumludur.

3. Selektif COX-2 inhibitörleri (koksibler): Bu grup ilaçlar NSAİİ'lar ile aynı analjezik, anti-piretik ve anti-inflamatuar etkinlikte olan fakat COX-1 üzerine etkileri olmadığı için gastrik yan etkileri minimal olan ilaçlardır.

Meloksikam: Etodolak ile benzer yapısal özelliklere sahiptir. Düşük dozlarda (7.5-10 mg) COX-2 enzimini yaklaşık 10 kat daha selektif inhibe ederken, bu etki yüksek doz kullanımında ortadan kalkar. Koksib grubu ilaçlar analjezik ve anti-inflamatuar açıdan en az NSAİİ'lar kadar etkin, bununla birlikte GIS yan etkileri minimal olan ajanlardır.

Koksiblerin kolon kanserini önleyici etkisi Aspirin ve diğer NSAİİ kullanımı ile kolon kanser riski azalması arasında yakın bir ilişki olduğu bilinmektedir. Bu ilişkinin COX-2 inhibisyonu üzerinden olduğu düşünülmektedir, çünkü kanserli kolon bölgesinde belirgin bir COX-2 aktivitesi artışı olduğu gösterilmiştir (79).

Koksiblerin trombositler üzerindeki etkisi trombositlerde prostanoid oluşumu genel olarak COX-1 üzerinden olduğu için, COX-2 inhibisyonunun trombosit fonksiyonları üzerine ya hiç etkisi yoktur ya da minimaldir. COX-1 inhibitörlerinin gastrointestinal şikayetler, anemi, lökopeni, kaşıntı ve deri döküntüsü gibi yan etkileri olabilir.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi (SDÜ) Tıp Fakültesi Deneysel Cerrahi ve Araştırma Bölümü laboratuvarında, Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi. Çalışmada SDÜ Tıp Fakültesi Deneysel Cerrahi ve Araştırma Bölümüne bağlı hayvan üretim merkezinden temin edilmiş, ağırlıkları 200-250 gr arasında değişen 30 adet wistar-albino rat kullanılmıştır. Deneklere rat mastektomi modeli ve aksiler diseksiyon uygulandı. Deney öncesi ve sonrasında denekler müstakil eşit büyüklükteki kafeslerde barındırıldı. Standart yem ve çeşme suyu ile beslenmeleri sağlandı.

Denekler onarlı üç gruba ayrıldı.

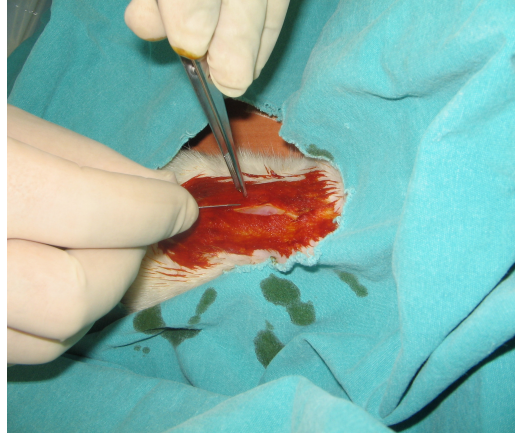
1.Grup: Kontrol Grubu: sol mastektomi ve aksiler diseksiyon yapıldıktan sonra loja 0,1 cc serum fizyolojik bırakılan grup.

2.Grup: Steroid Grubu: sol mastektomi ve aksiller diseksiyon yapıldıktan sonra loja lokal 30 mgr/kg dozunda methylprednisolone sodium succinate (SoluMedrol) 0,1 cc sentetik steroid bırakılan grup.

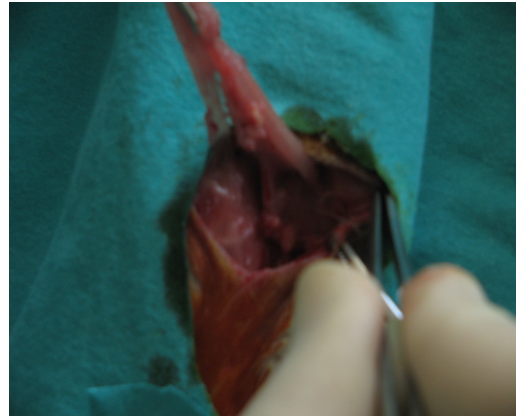
3. Grup: NSAİİ Grubu: sol mastektomi ve aksiler diseksiyon yapıldıktan sonra loja lokal olarak selektif COX-2 inhibitörü NSAİİ meloksikam (Melox amp) 0.2 mg/kg dozunda 0,1 cc bırakılan grup.

Girişim öncesi deney hayvanlarına (rat) anestezi ajanı olarak im. 3-5 mg/kg dozunda ksylasin (Alfazyn), 40-90 mgr/kg im. olarak ketamin (Alfamin) verildi. Ağrılı uyarana yanıt alınmayınca cerrahi işleme başlandı. Ratlar supin pozisyonunda yatırıldıktan sonra sol ön ve her iki arka ekstremitesi sabitlendi. Sol ön ekstremitesi yukarı ve dışa doğru traksiyone edildi. %10'luk Betadin ile antisepsi sağlandı. Daha sonra juguler fossadan ksifoid'e kadar midsternal cilt insizyonu yapıldı (Şekil 6). Sol tarafında cilt, 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 35 kez kazınarak travmatize edildi. Aksillada ve dekolman bölgesinde kanama kontrolü yapıldı.

Ardından pektoralis minör kasları ekarte edildikten sonra aksiller çukurdaki lenf bezleri, majör vasküler yapılar korunarak diseke edildi (Şekil 8, 9). Hemostaz gereken durumlarda koter yerine, 4-0 bağlama kullanıldı. Loj 2x2 cm boyutlarındaki spanç ile kurulandı. Ardından loja, kontrol grubunda (1. Grup) 0,1 cc serum fizyolojik, 2. Grupta 0,1 cc lokal 30 mgr/kg dozunda methylprednisolone sodium succinate (SoluMedrol) verilerek ve 3.grupta 0,1 cc loja lokal olarak selektif COX-2 inhibitörü meloksikam (Melox amp) 0.2 mg/kg dozunda 0,1 cc verilerek cilt altı ve cilt 4-0 undayt vikrille kapatılarak yara yüzeyi povidonyodür ile temizlendikten sonra yara yüzeyinin üzerine tel süzgeç 3-0 prolen sütürlerle tespit edildi (Şekil 10).



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



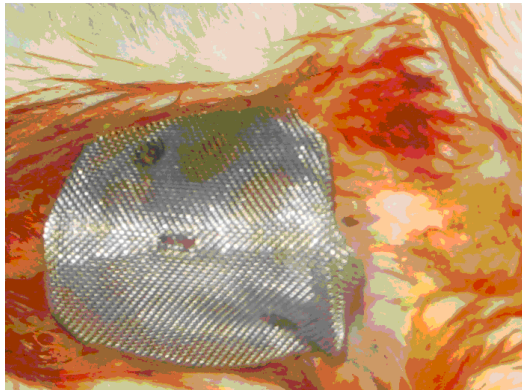
Şekil 7: P. Major kası sternumdan caput humerideki insersio noktasına kadar diseksiyonu



Şekil 8: Pensetin ucunda aksiller lenf nodları görülmekte



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



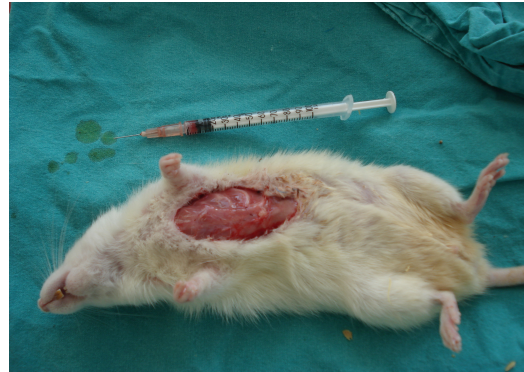
Şekil 10: Cilt insizyonunun üzerine 3-0 prolen sütün ile tel süzgeç tespiti

Operasyon sonrası müstakil kafeslerde barındırılan ratlara sınırsız yem ve çeşme suyu verildi. Postoperatif 4 gün ratlara 20mg/kg dozunda intraperitoneal seftriakson verildi. Postoperatif 7. gün deneklere im. 3-5mg/kg dozunda ksylasin (Alfazyn) , 40-90 mgr/kg im. olarak ketamin (Alfamin) verildi. Ağrılı uyarana yanıt alınamayınca yara yerlerinde oluşan seroma insülin enjektörleri ile aspire edildi. Daha sonra insizyon açılarak oluşan seromanın tamamı aspire edildi (Şekil 11, 12). Seromalar aspire edildikten sonra denekler sakrifiye edildi.

7. günün sonunda oluşan seroma değerleri açısından Kruskal –Wallis testi ile 3 grup birbirleri ile Mann Whitney U testi ile gruplar 2’şerli olarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma sonrasında p değeri 0.05 olarak kabul edildi. Bu değerın altındaki değerler anlamlı olarak değerlendirildi.



Şekil 11: Seroma aspirasyonu



Şekil 12: Aspirasyon sonrası kalan seroma kontrolü için insizyon hattının açılması

IV. BULGULAR

Deney Sonuçları:

Grup 1: Gruptaki 10 rata mastektomi ve aksiller diseksiyon sonrası aksillaya ve pektoral flep altına 0,1 cc serum fizyolojik verildikten sonra hergün genel durumları gözden geçirildi ve 4 gün intraperitoneal seftriakson (Rocephine) uygulandı. 4. günden itibaren toraks ön duvarı ve aksillada fluktuasyon veren seröz kolleksiyon saptandı ve bu seröz kolleksiyonun 7. günde pik yaptığı görüldü. Bu gruptaki ratlarda oluşan seromalar insülin enjektörü ile aspire edildi. Seröz kolleksiyonların volümlerinin 0,7 cc ile 1,8 cc arasında değişmekte olduğu görüldü (Tablo 6).

Tablo 6: Grup 1’de oluşan seroma volümleri	
Grup 1’deki ratlar	Seroma Volümleri
1. Rat	1,4
2. Rat	1,5
3. Rat	1,2
4.Rat	1,3
5.Rat	1,1
6.Rat	1,8
7.Rat	1,6
8.Rat	1,3
9.Rat	1,6
10.Rat	0,7

Grup 1’deki ratlara yapılan cerrahi girişim nedeniyle, sol ön ekstremitelerini oluşan ödem ve cerrahi travmaya bağlı olarak ortalama 3 gün efektif olarak kullanamadıkları gözlemlendi. Bu grupta enfeksiyon veya allerjik reaksiyon gözlenmedi.

Grup 2: Gruptaki 10 rata mastektomi ve aksiller diseksiyon sonrası aksillaya ve pektoral flep altına 0,1 cc methylprednisolone sodium succinate

(SoluMedrol) verildikten sonra hergün genel durumları gözden geçirilerek incelendi.

Bu gruptaki ratlarda oluşan seromalar insülin enjektörü ile 7. günde aspire edildi. Seröz koleksiyonların volümlerinin 0 cc ile 0.5 cc arasında değişmekte olduğu görüldü (Tablo 7).

Tablo 7: Grup 2’de oluşan seroma volümleri	
Grup 2’deki Ratlar	Seroma Volümleri
1. Rat	0,1
2. Rat	0,1
3. Rat	0,1
4.Rat	0,1
5.Rat	0
6.Rat	0,5
7.Rat	0,2
8.Rat	0,25
9.Rat	0,1
10.Rat	0,1

Grup 2’deki ratlara yapılan cerrahi girişim nedeniyle sol ön ekstremitelerini oluşan ödem ve cerrahi travmaya bağlı olarak ortalama 3 gün efektif olarak kullanamadıkları gözlemlendi. Bu gruptaki 10 ratın 4’ünde (% 40) yara yeri enfeksiyonuna rastlanıldı (Tablo 8).

Tablo 8: Grup 2’de yara yerinde enfeksiyon oluşan ratlar	
Grup 2’deki Ratlar	Yara Yeri Enfeksiyonu Görülen Ratlar
1.Rat	-
2.Rat	+
3.Rat	-
4.Rat	-
5.Rat	-
6.Rat	+
7.Rat	-
8.Rat	+
9.Rat	-
10.Rat	+

Grup 3: Gruptaki 10 rata mastektomi ve aksiller diseksiyon sonrası aksillaya ve pektoral flep altına 0,1 cc meloksikam (Melox amp) 0.2mg/kg dozunda verildikten sonra hergün genel durumları gözden geçirilerek incelendi. Bu gruptaki ratlarda oluşan seromalar 7. gün insülin enjektörü ile aspire edildi. Seröz kolleksiyonların volümlerinin 0,1 cc ile 0,7 cc arasında değişmekte olduğu görüldü (Tablo 9).

Grup 3’deki ratlara yapılan cerrahi girişim nedeniyle sol ön ekstremitelerini oluşan ödem ve cerrahi travmaya bağlı olarak ortalama 3 gün efektif olarak kullanamadıkları gözlemlendi. Bu grupta yara yeri enfeksiyonu ya da allerjiye rastlanılmadı. Cerrahi sonrası 3 grupta da flep nekrozuna rastlanılmadı. Her 3 gruptaki seroma değerleri grafik 1’de gösterilmiştir.

Tablo 9: Grup 3’de oluşan seroma volümleri	
Grup 3’deki Ratlar	Seroma Volümleri
1. Rat	0,5
2. Rat	0,1
3. Rat	0,7
4.Rat	0,1
5.Rat	0,2
6.Rat	0,1
7.Rat	0,1
8.Rat	0,3
9.Rat	0,1
10.Rat	0,1

Üç gruba Kruskal Wallis testi uygulanarak 3 grup arasında fark olduğu yorumlandı. Serum fizyolojik grubunun ortalaması 1,35 standart deviasyonu 0,31 minimum değeri 0,7 maksimum değeri 1,8 ve medyan değeri 1,35 idi. Methylprednisolone sodium succinate grubunun ortalaması 0,15 standart deviasyonu 0,14 minimum değeri 0 maksimum değeri 0,5 ve medyan değeri 0,1 idi. Meloksikam grubunun ortalaması 0,23 standart deviasyonu 0,21 minimum değeri 0,1 maksimum değeri 0,7 ve medyan değeri 0,1 idi (Tablo 10).

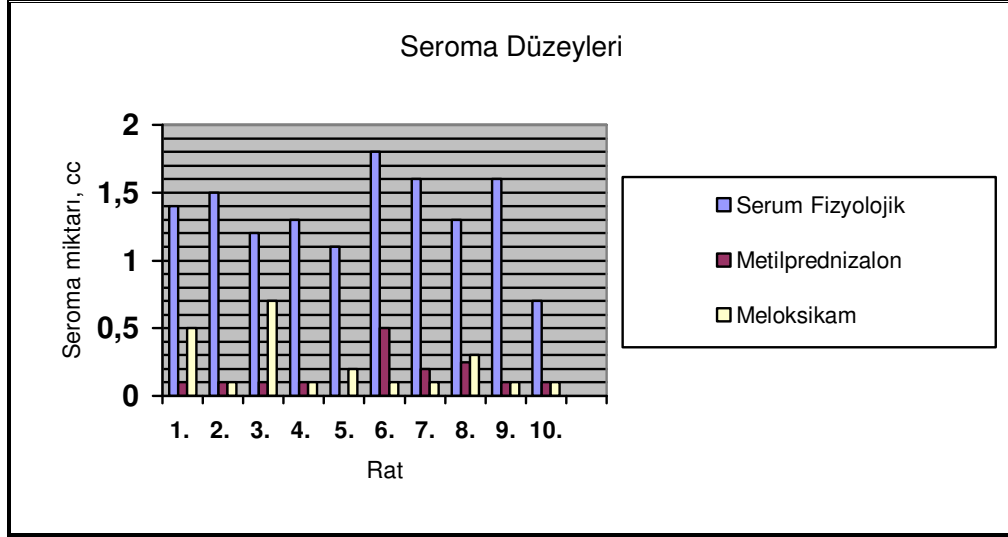
Denek grupları 2’şerli olarak kendi aralarında Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Serum fizyolojik grubu ile methylprednisolone sodium succinate grubu Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldığında P değeri 0,01 olarak bulundu. $P < 0,05$ olduğu için methylprednisolone sodium succinate grubunda 7. günde oluşan seroma miktarı oranının düşük olması anlamlı olarak değerlendirildi. Serum fizyolojik grubu ile Meloksikam grubu Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldığında P değeri 0,01 olarak hesaplandı. $P < 0,05$ olduğu için Meloksikam grubunda 7. günde oluşan seroma oranının düşük olması anlamlı olarak değerlendirildi. Methylprednisolone sodium succinate grubu ile Meloksikam grubu karşılaştırıldığında P değeri 0,39 olarak hesaplandı. $P > 0,05$

olduğu için Methylprednisolone sodium succinate grubu ve Meloksikam grublarının seroma oranlarının karşılaştırılması anlamsız bulundu. Ancak Methylprednisolone sodium succinate kullanılan grup 2'deki ratlarda 7. günde açılan insizyon hatlarında 10 rattan 4'ünde yara yerinde enfeksiyon ve püy olduğu görülmesi steroid grubu ilaçların yara yeri enfeksiyonuna zemin hazırlaması açısından anlamlı bir bulgu idi.

Tablo 10: Üç grubun seromalarının ortalama, standart sapma, minimum-maksimum, standart hata, orta değer miktarları

GRUP	Ortalama	Denek sayısı	Standart Sapma	Minimum	Maksimum	Standart Hata	Orta Değer
Serum Fizyolojik	1,3500	10	0,3100	0,70	1,80	0,09	1,350
Meloksikam	0,2300	10	0,2111	0,10	0,70	0,06	0,100
Methyl prednisolon sodium succinate	0,1550	10	0,1383	0,00	0,50	0,04	0,100
Total	0,5783	30	0,5988	0,00	1,80	0,1093	0,225

Grafik 1: Her 3 gruptaki seroma değerleri



V. TARTIŞMA

Seroma seröz sıvı kolleksiyonudur. Aksiller diseksiyon sırasında lenfatik, venöz ve arteriyel oluşumların kesilmesi lenfatik, arteriyel ve venöz akımın bozulmasına neden olur. Kesilen lenfatik ve diğer vasküler oluşumların yeterli bağlanamaması nedeniyle pektoral ve aksiller ölü boşlukta seröz koleksiyon oluşmaktadır (40). Doku diseksiyonu ve rezeksiyonu sunucunda ortaya çıkan potansiyel boşluklarda, lenfatik ve vasküler kanalların bütünlüğünün bozulması ile dokulardan sızan sıvıların birikmesiyle karakterize ve cilt flebinin elevasyonunu da içeren cerrahi prosedürler sonrasında sıkça karşılaşılan bir durumdur. Erken meme kanseri için değişen tedavi protokolleri, konservatif cerrahinin yaygın olarak kullanımını sağlamasına rağmen seroma insidansında belirgin bir azalma tespit edilmemiştir.

Konservatif cerrahi olarak günümüzde en çok uygulanan protokol modifiye radikal mastektomi + aksiller diseksiyondur. Değişik merkezlerde meme kanserine yönelik yapılan farklı cerrahi tedavi protokollerinde değişik seroma oranları tespit edilmiştir (Tablo 11). Tadych ve Donegan MRM uyguladıkları 49 hastada %53 seroma tesbit ederken, Bryant ve Baum MRM uyguladıkları 108 hasta üzerinde %30,6 olarak seroma tespit etmişleridir. Vinton ve ark. MRM uyguladıkları 387 hastanın %28,6'ında seroma tespit etmişlerdir (39,49).

Tablo 11: Çeşitli merkezlerde MRM yapılan hastalarda seroma oranları		
Yazarlar	Hasta sayısı	Seroma oranları
Tadych ve ark.	49	%53
Bryant ve ark.	108	%30,6
Vinton ve ark	387	%28,6

Patofizyolojisinde, cerrahi sonrası oluşan potansiyel boşluklar içerisinde inflamatuvar süreçlerin birikimi gösterilmiştir. İnflamatuvar süreçler hem doku hem de kanda histamin, prostaglandin, adozin gibi medyatörlerin salınımına neden olarak seröz drenajı potansiyelize ederek, permeabiliteyi artırır ve seröz

kolleksiyon ortaya çıkar. İnflamasyon lokal iyonik konsantrasyonları değiştirir ve interstisyel sıvı hücrelerinden daha fazla sıvı çekerek potansiyel boşlukta bir gradient oluşturur. Bu ozmotik gradient teorisi seroma etyolojisinde önemli rol oynar.

Seromayı oluşturan seröz sıvı sterilidir. Bu seröz sıvının operasyon sonrası 7. günde en fazla olduğu bilinmektedir (39,42). Seroma yara iyileşmesini bozarak, infeksiyonu davet eder ve flep nekrozuna neden olabilir. Hayes ve Bryan seroma gibi steril sıvı kolleksiyonlarının doğal yara iyileşmesini bozarak iskemi, flep nekrozu ve yara ayrılmasına neden olabileceğini bildirmişlerdir (39,42). Loo ve ark. yaptıkları çalışmalarda flep nekrozunda MMP-2, MMP-9 ve TIMP-1 (Diğer naturel inhibitörler) deri fleplerinin nekrozuyla ilişkiliyken düşük MMP-2 seviyesini seroma formasyonu ile korole bulmuşlardır (47).

Mastektomi ve aksiler 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,
- 3- Deri flebinin kaldırılması ve genişletilmesi ile seroma birikimi hızlanması

Deri flebinin elevasyonunu takiben lokal inflamasyonla kemoatraktif ajanların salınımı artar ve inflamatuvar olaylar serisi de operasyon bölgesine seröz drenajı artırır (86).

Aksiller diseksiyon sonrası seroma oluşumunun en önemli risk faktörleri; yapılan cerrahi girişimin genişliği, yüzey alanı, ileri yaş, vücut kitle indeksi, vücut ağırlığı, anemi ve diğerleridir (Tablo 3) (48).

Seromanın oluşumunu engellemek için yapılan birçok çalışmada farklı ajanlar ve cerrahi teknikler denenmiş ve farklı sonuçlara varılmıştır, halen bu çalışmalar sürmektedir (26,29,31,39,44-46,50). Günümüzde seroma halen çözümlenememiş bir problemdir. Seroma insidansını azaltmaktaki arayışların bir amacı da hastanede kalış süresini ve maliyeti azaltmaktır (42,50). Meme kanserinin cerrahi tedavisinde primer kazanç hastaya en iyi şansın sağlanmasıdır.

Sekonder kazanç ise cerrahi sonrasında oluşan morbiditenin minimale indirgenmesidir.

Mastektomi sonrası seroma oranlarını azaltmak için birçok deneysel çalışma yapılmıştır. Bu deneysel çalışmaların bir kısmı klinikte uygulanmıştır. Gözden geçirilen yayınlarda deneysel rat mastektomi modellerinde kontrol gruplarında seroma oranları bizim yaptığımız deneysel cerrahi modeline göre yüksek bulunmuştur. Yazarlar ile gerek telefon ile gerekse internet aracılığı ile temas kurulmuş, ancak kontrol gruplarındaki farklı seroma miktarları ve sebepleri hakkında fikir birliğine varılamamıştır. Yapılan deneysel çalışmalarda kontrol gruplarında çeşitli ajanlar kullanıldıktan sonra elde edilen seroma miktarları tabloda verilmiştir (Tablo 12).

Tablo 12: Deneysel mastektomi modellerinde çeşitli yazarların kullandıkları ajanlar ile kontrol grupları ve seroma gruplarında elde ettikleri sonuçlar				
Yazarlar	Denek cinsi Ağırlığı	Kullanılan madde	Kontrol grupları (cc)	Seroma (cc)
Sanders ve ark.	Sprague- Dawley rat (280-320 gr)	Fibrin sealant	1,2- 5 cc	0,4- 3,8 cc
Silverman ve ark.	Sprague- Dawley rat (280-320 gr)	Poliethylene oxide dimethacrylate	0,8- 5,6 cc	0,35- 0,8 cc
Wang ve ark.	Sprague- Dawley rat (280-320 gr)	Işıkla aktive edilen Fibrin sealant	1,3- 7,2cc	0,5- 2,7 cc
Lindsey ve ark.	Sprague- Dawley rat (280-320 gr)	Fibrin glue	1,1- 4,3 cc	1,8- 2,4 cc
Menon ve ark	Sprague- Dawley rat (280-320 gr)	Albumin- Gluteraldehyde	0,8- 7,6 cc	0,18- 0,68 cc
Koçdor ve ark	Sprague- Dawley rat (280-320 gr)	Corynebacterium parvum	1- 4 cc	0- 3 cc
Eroğlu ve ark	Male guinea pigs (480-900 gr)	Fibrin glue	4- 6,8 cc	1,3 cc

Birçok cerrahi teknik meme flebinin altında ve aksillada seroma gelişimini engellemek için geliştirilmiştir. 1913 yılında Halsted 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 artırması ve seromayı tam olarak yok edememesi nedeni ile tarihi önemi olan bu yöntemler günümüzde pek uygulanmamaktadır (39). Chilson ve ark. göğüs duvarından alınan çok sayıda katmanlı sütürlerle oluşan seroma volümünün %38,6'lardan %25'lere düştüğünü göstermişlerdir (58). Achuijvtlot ve ark. mastektomi sırasında flepleri kapatırken destek sütürü konulan hastalarda seroma oranını %24, destek sütürü konulmayan hastalardaki oranı %51 düzeyinde tespit ettiler (28). Aitken ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, kolun pektoral flep ve aksiller flebin sirkülasyonunu bozmaksızın fleplerin derin strüktürlere (göğüs ön duvarı, pektoralis major, latissimus dorsi, serratus anterior) güvenli olarak sıkıca sütüre etmekle seröz kolleksiyonlarda azalma tespit etmişlerdir (1,39). Kuroi ve ark. meme kanseri cerrahisi sonrası seroma üzerine mekanik etkenlerden dıştan baskılı kompresyon ile fleplerin sütür ile tespiti tekniklerini kıyasladıkları çalışmada fleplerin sütür ile tespit ettikleri hastalarda seroma oranının az olduğunu ve hastaların daha erken taburcu edilme imkanı sağladığı sonucuna vardılar (60).

Etkili hemostazın yapılamaması, künt ve keskin diseksiyon sırasında bütünlüğü bozulmuş lenfatik kanalların ligatüre edilmesindeki yetersizlik gibi teknik faktörlerin de seroma oluşumuna katkıda bulunduğu belirtilmektedir (54,55). Cerrahi sırasında kullanılan argon koter, laser bistüri, ultrasonik disektör, elektrokoter gibi cihazlara göre oluşan seroma oranları farklılık göstermektedir. Porter ve ark. yaptıkları retrospektif çalışmada mastektomi sırasında elektrokoter kullanılan hastalarının %38'inde seroma gözlerken, bistüri kullanılan hastalarının %13'ünde seroma gözlemişlerdir (28, 54,56). Lumachi ve ark. yaptıkları prospektif randomize çalışmada mastektomi sırasında ultrasonik disektör kullandıkları vakaların %20'sinde seroma gelişirken, ultrasonik disektör

kullanmadıkları vakalarda bu oranı %40 düzeyinde tespit etmişlerdir (24, 28). Nadkarni ve ark. mastektomi sırasında elektrokoter ve ligasure kullanımının seroma oluşumu üzerine etkilerini yaptıkları randomize çalışmada incelemişler, elektrokoter kullanılan ameliyatlarda postoperatif seroma insidansı %88.3, hemostaz için ligasure kullanılan ameliyatlarda seroma insidansının %82.2'ye düştüğünü tespit etmişlerdir (58).

Seromanın önlenmesi ve eliminasyonu için günümüzde uygulanan yöntemlerden biri de kapalı negatif basınçlı drenaj sistemidir (40, 50, 51). Kapalı negatif basınçlı drenaj sistemini ilk kez Murphy 1947'de mastektomi sonrası seroma insidansını azaltmak için kullanmıştır (39). Mastektomi sonrası seromalarda kapalı negatif basınçlı drenaj sisteminin kullanımının, statik drenaj sistemlerine göre yara komplikasyonları açısından daha üstün olduğunu göstermiştir. Kapalı negatif basınçlı drenaj sisteminin seroma formasyonunu engellediği görülmüştür. Zavotsky ve ark. dren koydukları hastaların %8'inde seroma oluşumunu gözlerken dren konulmayan hastaların %50'sinde seroma geliştiğini gözlemişlerdir (28). Terrel ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada MRM sonrası bir gruba hem aksiller hem de pektoral loja dren konmuş, diğer gruba da sadece aksiller loja dren uygulanmış ve sonuçta çift dren konulan hastalarda seroma insidansının daha az olduğu görülmüştür (39). Dren konulan hastalarda drenin ölü boşlukta kalış süresi ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Yii ve ark. uzun süreli kalan drenlerde seroma gözlenme oranını %6 kısa süreli kalan drenlerde ise %10 tespit etmişler, Grupta ve ark. 5 gün kalan drenlerde %48, 8 gün kalan drenlerde % 28 oranında seroma geliştiğini tespit etmişlerdir (28). Barton ve ark. ise yaptıkları randomize çalışmada aksiller diseksiyon sonrası drenlerin erken çekilmesi (ortalama operasyon sonrası 2. gün) ile seroma oluşum oranının azalacağını savunmuşlardır (66). Dinç ve ark. prospektif randomize çalışmada MRM ameliyatından sonra silikon uçlu kapalı emici dren kullanımının operasyon komplikasyonlarını azalttığı sonucuna varmışlardır (65).

Bazı çalışmalarda ise bilinen sonuçların aksine kapalı negatif basınçlı drenaj sisteminin kullanıldığı hastalarda seroma insidansının azalmadığı, aksine drenajın rahatsızlığa neden olduğu, hastanede gereksiz yere kalış süresini ve maliyeti artırdığı iddia edilmektedir (52). Ancak bu uygulamaların bir takım

riskleri vardır. Yaraya retrograd yolla patojenik ajanların migrasyonuna neden olabilmektedir. Cerrahi drenlerin varlığı bakteriyel invazyon ve derin yara enfeksiyonu oluşumuna zemin hazırlayabilir (42,61). Suction drenajlar (60 -250 mmHg basınçlı) ise artmış flep nekrozu ve periferik sinir hasarına yol açabilir (26).

Son yıllarda Plastik cerrahlar negatif yarım vakumu kullanarak yara kapatmanın yara iyileşmesindeki olumlu etkilerini yaptıkları yayınlarda savunmuşlardır (62,63). Bunun üzerine Chintamani ve ark. yarım vakumlu suction drenleri mastektomili hastalarda kullanmışlar ve tam vakumlu suction drenlerden daha erken iyileşmeyi sağlayarak hastanede kalış sürelerini azalttıklarını savunmuşlardır (64). Bonnema ve ark. düşük vakum uyguladıkları hasta grubunda seroma oranını %15, yüksek vakum uyguladıkları hasta grubunu ise %26 bulmuşlardır (Tablo 13) (28).

Seroma ile mücadelede, günümüzde baskılı bandaj ve basınçlı kıyafetler sıkça tercih edilmektedir. Classe ve ark. yaptıkları çalışmalarda flep üzerine ve aksillaya uygulanan baskılı bandajın seromayı %22 azalttığını göstermişlerdir (59). Chen ve ark. basınçlı giysi giydirdikleri hastaların %2,4'ünde seroma geliştiğini bildirmişlerdir (28). O'Hea ve ark. ise dışardan basınç uygulayan kıyafet giymenin seroma oluşum insidansını artırdığını bulmuşlar, Anand ve ark. günlük semptomatik seroma aspirasyonunun daha hızlı rezülüsyonda olumlu katkısının olmadığını göstermişlerdir (28,53).

Omuz immobilizasyonu ve seroma oluşumunun azalması konusunda birçok klinik çalışma yapılmıştır. Browse ve ark. omuz immobilizasyonu uyguladıkları hasta grubunda seroma oranını %31 tepit ederken omuz hareketlerini kısıtlamadıkları hasta grubunda %35 seroma tespit etmişlerdir (28).

Broadwater ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada kemoterapi + MRM uygulanan hasta grubunda ortalama %15 seroma saptanırken, sadece MRM yapılan hastalarda %28 saptanmıştır.

Tablo 13: Farklı merkezlerde yapılan mastektomi serilerinde saptanan seroma oranları			
Yazarlar	Vaka/ kontrol	İçerik	Seroma (%)
Browse ve ark. 1996	32/35	Omuz immobilizasyonu / Serbest omuz hareketleri	%31-35
Burak ve ark. 1997	49/52	Sıgır Trombin kullanımı/ Kullanılmama	%37-40
Bonnema ve ark.1997	73/68	Düşük vakumlu drenaj/ yüksek vakumlu drenaj	%15-26
Yii ve ark.1998	50/50	Uzun süreli kalan dren/ Kısa süre kalan dren	%6-10
Chen ve ark. 1998	41 hasta	Basınçlı giysi/ Basınsız giysi	%2,4
Wedderburn ve ark. 2000	32/37	Düşük vakumlu drenaj/ yüksek vakumlu drenaj	%12-16
Grupta ve ark. 2001	64/57	5 günlük drenaj/ 8 günlük drenaj	%48-28
Berger ve ark. 2001	29/31	Fibrin Glue/ No Fibrin Glue	%39-42
Zavotsky ve ark. 1998	72/43	Drenli/Drensiz	%8-50
Porter ve ark. 1998	42/38	Elektrokoter/Bistüri kullanımı	%38-%13
Woodworth ve ark. 2000	40/64	Acil rekonstrüksiyon/ Sadece Radikal mastektomi	%3 -20
Achuijvlot ve ark. 2002	37/27	Destek sütürlü/Destek sütürsüz	%24-51
Lumachi ve ark. 2003	45/47	Ultrasound makası kullanımı/kullanılmama	%20-40

Drenaj sistemlerinin çekilmesinden sonra seroma oluştuğu durumlarda, tekrarlayıcı aspirasyonlar hastanın konforunu bozduğu için sklerozan ajanların kullanımı gündeme gelmiştir (42,50). Sklerozan ajanlarla seroma oluşumu üzerine birçok deneysel ve klinik çalışma yapılmıştır. Değişik sklerozan ajanların poş içine verilmesi ile meydana gelen adezyonun başarı oranı değişkendir. Seröz ve serohemorajik eksudatif kolleksiyonların düşük pH'da olması adezyonu kolaylaştırmaktadır. Fg bunlardan biridir. Fg'nin seromayı azaltıcı mekanizması sıvı kolleksiyonuna katkıda bulunan birçok faktörün çoğunu antagonize edebilme yeteneğine bağlıdır (39,68) Vasküler rekonstrüktif, prostetik graft (PTFE, Dacron) gibi perigrift çevresinde oluşan seromalarda fibroblast proliferasyonu

aktivasyonunun olmadığı, buradaki seromaların incelenmesinde sıvıda fibroblastlara karşı inhibitör faktörün tespit edilmesiyle belirlenmiştir. Fg sayesinde, bu hümmoral fibroblast inhibitörlerinin etkilerinin bloke edilerek seromanın yok edildiği gösterilmiştir (39,68). Lindsey ve ark tarafından yapılan bir çalışmada, mastektomi ve aksiller diseksiyon yapılan ve perop Fg verilen ratlarda % 15 oranında seroma görülürken, kontrol grubunda ise seroma oranı %90 tesbit edilmiştir (52). Harada ve ark. yaptıkları bir çalışmada, mastektomi ve aksiller diseksiyon yapılan ve intraoperatif Fg verilen 21 ratın 4'ünde (%19) seroma tespit ederlerken, kontrol grubundaki 21 ratın 17'sinde (%81) seroma belirlemişlerdir (52,68). Mustenon ve Seguro Castillo'da yaptıkları prospektif randomize çalışmalarda modifiye radikal mastektomi yapılan meme kanserli hastalarda aksiller fossada ve flep altında kullanılan fibrin yapıştırıcıların seroma oluşumunu azalttığını göstermişlerdir (70,71). Burak ve ark. sığır trombini uyguladıkları hastaların %37'sinde seroma tespit etmişler, uygulamadıkları grupta %40 oranında seroma oluşumunu gözlemişlerdir. Berger ve ark. fibrin glue uygulanan hastalarda seroma oranlarını %39 uygulanmayan hastalarda %42 tespit etmişler, Wadderburn ve ark. ise bu oranları %12- %16 düzeyinde bulmuşlardır (28) (Tablo 13).

Mastektomi ve aksillar diseksiyon sonrası seroma oluşumunu engellemede kullanılmış diğer bir sklerozan ajan da tetrasiklin HCL 'dir. Tetrasiklin ile ilgili farklı sonuçların ortaya konulduğu birçok çalışma yapılmıştır (34,55). Tetrasiklin plevral effüzyonda, mastektomi seromalarında ve hidroselde başarı ile kullanılmıştır. Pariyetal membranların sklerozisini sağlamaktadır. Tam mekanizması bilinmemekle beraber sklerozisin asidik PH'ya (PH=2) bağlı olduğu düşünölmektedir. Tetrasiklin, maliyetinin düşük olması ve kullanım kolaylığı nedeniyle tercih edilmiştir. Tetrasiklin ile adezyon oluşturma olasılığı %83-100 arasında değişmektedir. Ancak Rice ve ark. yapmış oldukları randomize çalışmada lokal tetrasiklinin mastektomi sonrası seroma oluşumu üzerine etkisini bulamamışlardır (74). Plevral effüzyonlarda tetrasiklin uygulanımı pek ağrı yapmamasına rağmen mastektomi seromalarında uygulandığı bölgede bazı hastaların tolere edemeyeceği ve analjeziklere bile yanıt vermeyen, bu yüzden tedavinin yarıda kesilmesini gerektiren dayanılmaz ağrılara neden olduğu

görülmüştür (34,55). Mccarty ve ark. ortalama 400 postmastektomili hastanın 100'ünde tetrasiklin kullanmışlar ve hastaların bazılarında ciddi ağrı geliştiğini tespit etmişlerdir (73).

Talk son zamanlarda pnömotoraks ve masif plevral effüzyonda kullanılmaya başlanmış olup morbiditesi diğer ajanlara göre yüksek bulunmuştur. Diğer sklerozan ajanlar ile malign plevral efüzyonun tedavisinde %30 rekürrens görülürken, iodize talk ile yapılan torakoskopik talkage yöntemi ile rekürrens oranı %10 olarak bildirilmiştir (75).

Cp nonspesifik immunstimülan ve antitümoral aktiviteye sahip olmasının yanında güçlü bir sklerozan ajandır. Ancak Cp'nin ateş, bulantı, kusma, taşikardi, lökositoz, splenomegali gibi yan etkileri vardır. Koçdor ve ark.'nın rat mastektomi modelinde sklerozan ajan olarak Cp'yi kullanmışlar ve seromayı azalttığını kanıtlamışlardır (39).

Literatürde mastektomi sonrası oluşan seromaya antiinflamatuvar ajanların etkisini araştıran az sayıda klinik çalışmaya rastlanılmıştır. Hidar ve ark. NSAİİ olan ketoprofen'in meme cerrahisi sonrasında postoperatif drenaj süre ve hacmine etkisini plasebo ile karşılaştırmışlardır. Tek doz uzun süre salınımlı 200mg ketoprofen plasebo ile karşılaştırıldığında postoperatif drenaj hacmini anlamlı derecede azaltmadığını, bununla beraber postop ilk iki gün içindeki drenajlar arasında anlamlı farklılık olduğunu tespit etmişlerdir (85). Koçdor ve ark. yaptıkları hayvan deneyi çalışmasında lokal uygulanan 5 FU'nun antiinflamatuvar özelliğinden yararlanarak mastektomi sonrası seromayı azalttığını göstermişlerdir (76). Diğer klinik bir çalışmada oluşan seroma için intravenöz steroid kullanılmış olup ancak bu çalışma halen devam etmektedir.

Literatürde NSAİİ ilaçların yara iyileşmesi üzerine etkili olduğuna yönelik birçok çalışma vardır. Yara iyileşmesine olumlu etkisi olan antiinflamatuvar ve antioksidan özellikleri olan keterolak, metronidazole, tinidazole, Ocimum sanctum linn, Embelia ribes bum, jaropha curcas Linn, Centella asiatica gibi maddelerle yapılmış birçok deneysel çalışma vardır (81-84). Kaushal ve ark. aspirinin antiinflamatuvar etkisinden yararlanarak hayvan deneyinde yaptıkları çalışmada yara iyileşmesinde olumlu rol oynadığını göstermişlerdir (80).

Gözden geçirilen yayınlarda mastektomi sonrası oluşan seromalar için,

lokal olarak kullanılan steroid yada NSAİİ'lerin etkisini kıyaslayan bir çalışma yoktur. Glukokortikoidler dışardan ilaç olarak verildiklerinde prostanoidlerin sentezini inhibe ederler. Prostanoid sentezindeki etki yerleri membran fosfolipidlerinden araşidonik asid oluşma basamağıdır. Bu basamağı katalize eden fosfolipaz A2 enzimini inhibe eder ve bunun sonucu araşidonik asit oluşumunu azaltır. NSAİİ ise etkilerini siklooksijenaz enzimini inhibe ederek gösterirler. Glukokortikoidlerin onlara göre daha güçlü antiinflamatuvar etkinlik göstermeleri lökotrienlerin ve diğer lipooksijenaz ürünlerinin oluşmasını azaltmalarına bağlıdır. Ancak sentetik glukokortikoidlerin yan etkileri, NSAİİ'lara nazaran gözardı edilemeyecek kadar fazladır.

NSAİİ günümüzde en sık kullanılan ilaç grubudur. Özellikle sahip oldukları analjezik ve anti-inflamatuvar etki nedeniyle bu grup ilaçlar artrit, baş ağrısı ve primer dismenore gibi durumlarda sıklıkla tercih edilirler. Uzun süreli tedavileri sırasında mide mukozasını korumada rol oynayan prostaglandinlerin inhibisyonu sonucu gastrik erozyon, ülser ve kanama riskini artırırlar. Bu yan etkiler COX-1 enzim inhibitör grubunda daha sık görülürken COX-2 enzim inhibitör grubunda minimal görülmektedir.

Seroma inflamasyonun akut fazında ortaya çıkmaktadır. Cerrahi sonrası oluşan potansiyel boşluk içinde inflamasyon süreçlerinin birikimi, medyatörlerin salınımına neden olarak permeabiliteyi artırır ve seröz kolleksiyon ortaya çıkar. Oluşan osmotik gradiyent seroma oluşumuna neden olur. Steroid ve NSAİİ grubu ilaçlar inflamasyonun basamaklarını inhibe ederek, seroma oluşumunu engellemektedir (85).

Mastektomi ve aksiller diseksiyon sonrası seröz kolleksiyonların oluşmaması için mastektomi ve aksiller diseksiyon sonrası toraks ön duvarına tesbitini sağlayan cerrahi girişimlere alternatif olarak kullanılan sklerozan ajanların hiçbiri ideal olmamıştır. Bazı sklerozan ajanların kulanımlarının kesilmesini gerektirecek kadar yan etkilere sahip olması bazılarının da maliyetlerinin yüksek oluşu ve sık verilme gereksinimi nedeniyle popüler olamamışlardır.

Genel olarak hastanelere yatan meme kanseri nedeniyle MRM veya konservatif cerrahi uygulanan hastaların yaklaşık 1/3 ile 1/4'ünde seroma oluştuğu

görülmektedir. Seroma oluşmayan hasta grubunun hastanede ortalama kalış süresi 4-7 gün iken, seroma oluşan hastaların ortalama yatış süreleri ise 10-14 gün olarak belirlenmiştir. Literatürde taranan ve gözden geçirilen yayınlarda mastektomi ve aksiller diseksiyon yapılan hastalarda %17-53 oranında seroma oluşabileceği bildirilmektedir.

Yan etkisi ve toksik etkisi olmayan steroid ve NSAİİ'nin peroperatif lokal olarak kullanılabilmesi sonucuna varılmıştır. Yaptığımız deneysel çalışmada seromanın anlamlı derecede azalmasına neden olan lokal steroid ve NSAİİ uygulamalarının hastanede kalış süresini ve maliyeti oldukça düşüreceği düşünülmektedir. Ancak yapılan çalışmada steroid kullanılan denek grubunda yara yeri infeksiyonuna daha sık rastlanması önemli bir dezavantaj olarak saptanmış, COX-2 inhibitörü NSAİİ ilaçların seroma oluşumunu azaltmada pratik ve daha yararlı olabileceği kanısına varıldı. Oral NSAİİ kullanımı ile ilgili etkinin belirlenebilmesi için ileri klinik ve deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

VI. SONUÇ

Mastektomi ve aksiller diseksiyon sonrası %17-53 oranında oluşan seromalar hala önemli bir klinik problemdir. Postoperatif dönemde yol açabileceği yara komplikasyonları açısından potansiyel bir riske sahiptir. Uzun süreli kontrol edilemeyen seromalarda yara ayrılması, flepte iskemi ve beslenme bozuklukları, enfeksiyon ve nekroz oluşabilmektedir. Mastektomi ve aksiller diseksiyon sonrası oluşan seromalı hastaların maliyetini ve hastanede kalış sürelerini azaltmak için ya seromaların oluşumunun engellenmesi veya oluşan seromaların kısa sürede yok edilmesine yönelik birçok ajan ve teknik yöntem kullanılmıştır. Seromalar için sklerozan ajan olarak birçok ajan denenmiştir. Ancak hiçbiri seroma oluşumunu engellemede tam olarak etkili olamamıştır.

Klinikteki mastektomili hastalarda oluşan seröz kolleksiyonlar için steroid ya da NSAİİ ilaçların kullanılabilirliğini araştırmak için ratlar üzerinde, 3 grup halinde aksiller diseksiyon ve radikal mastektomi yapılarak deneysel seroma oluşturulmuştur.

Yapılan deneysel çalışmalarda şu sonuçlar alınmıştır.

Grup 1: Grup1'deki 10 rat'a mastektomi ve aksiller diseksiyon sonrası aksillaya ve pektoral flep altına 0,1 cc serum fizyolojik verildikten sonra her gün yaralar gözden geçirilmiş ve seroma oluşması takip edilmiştir. 7. günde oluşan seroma düzeyinin en üst düzeye ulaştığı palpe edilerek oluşan seroma insülin enjektörü ile boşaltılmış ardından insizyon hattı açılarak ölü boşlukta seroma kalıp kalmadığı kontrol edilmiş, kalan seromalarda enjektörle aspire edilmiştir. Bu grupta oluşan seroma miktarı en az 0,7 cc, en fazla 1,8 cc (ortalama 1,35 cc) ölçülmüştür. Bu grupta flep nekrozuna ya da yara yeri enfeksiyonuna rastlanılmamıştır.

Grup 2: Grup 2'deki 10 rat'a mastektomi ve aksiller diseksiyon sonrası aksillaya ve pektoral flep altına 0,1 cc 30 mgr/kg dozunda methylprednisolone sodium succinate (SoluMedrol) verildikten sonra her gün yaralar gözden geçirilmiş ve seroma oluşması takip edilmiştir. Oluşan seroma 7. günde insülin enjektörü ile boşaltılmış ardından insizyon hattı açılarak ölü boşlukta seroma kalıp kalmadığı kontrol edilmiş, kalan seroma enjektörle aspire edilmiştir. Bu grupta

oluşan seroma miktarı en az 0 cc, en fazla 0,5 cc (ortalama 0,15 cc) arasında ölçülmüştür. Bu grupta flep nekrozuna rastlanılmamıştır. Ancak 10 rattan 4'ünde (% 40) yara yeri enfeksiyonuna rastlanılmıştır.

Grup 3: Grup3' deki 10 rat'a mastektomi ve aksiller diseksiyon sonrası aksillaya ve pektoral flep altına 0,1 cc meloksikam (Melox amp) 0.2 mg/kg dozunda verildikten sonra her gün yaralar gözden geçirilmiş ve seroma oluşması takip edilmiştir. Oluşan seroma 7. gün insülin enjektörü ile boşaltılmış ardından insizyon hattı açılarak ölü boşlukta seroma kalıp kalmadığı kontrol edilmiş, kalan seromalar da enjektörle aspire edilmiştir. Bu grupta oluşan seroma miktarı en az 0,1 cc, en fazla 0,7 cc (ortalama 0,23 cc) ölçülmüştür. Bu grupta flep nekrozuna ya da yara yeri enfeksiyonuna rastlanılmamıştır.

Yapılan istatistiksel analizde NSAİİ ile sentetik glukokortikoid kullanımının seroma oluşumunu anlamlı derecede azalttığı tespit edilmiştir. Ancak sentetik glukokortikoid kullanılan ratlarda yara yeri enfeksiyonuna rastlanıldığı için lokal NSAİİ ilaçların daha etkili ve faydalı olacağı kanısına varılmıştır. Kullanılacak antiseromal ajanın kolay elde edilebilmesi, ucuz olması ve kolay kullanılabilmesi, yan etkilerinin az olması avantajlarıdır.

Bu sonuçlar doğrultusunda antiinflamatuvar, antiödemal ve antiseromal etkiye sahip bu grup ilaçların klinikte mastektomi ve aksiller diseksiyon uygulanan hastalarda lokal ve/veya sistemik olarak kolaylıkla uygulanabileceği ve uygulandığı takdirde mastektomi ve aksiller diseksiyonun sık rastlanılan bir komplikasyonu olan seroma gelişmesine karşı faydalı etkin bir tedavi alternatifi olabileceği sonucuna varılmıştır.

VII. ÖZET

Amaç: Meme kanseri tüm kadın kanserlerinin %32'sini oluşturur ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin %19'undan sorumludur (1). Yaşamı boyunca her on kadından birisi meme kanserine yakalanmaktadır. Modifiye radikal mastektomi yapılan hastaların %17-53'ünde seroma gelişmektedir. Seroma gelişimi uzun dönemde flepte basıya bağlı iskemi, nekroz, yara ayrılmasına ve enfeksiyona neden olabilmektedir. Oluşan komplikasyonlar nedeniyle hastalar, hastanede daha uzun süre kalmakta ve tedavi maliyetleri artmaktadır. Taranan literatürlerde seroma oluşumunu engellemek ve seroma oranını azaltmak için birçok çalışmaya rastlanılmıştır. Ancak bu çalışmalar klinikte yeterli düzeyde uygulama alanı bulamamıştır. Literatürlerde mastektomi sonrası oluşan seromaya lokal olarak uygulanan antiinflamatuvar ilaçların etkilerini karşılaştıran bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Gereç ve yöntem: Deneysel olarak oluşturulan seromalarda basit ve etkili antiinflamatuvar etkiye sahip sentetik glukokortikoidler ve COX-2 inhibitörü NSAİİ'lar lokal olarak kullanılarak antiseromal etkileri irdelenmiştir. Çalışma için alınan 30 rat 3 gruba ayrıldı her grupta 10 rat kullanıldı. Kontrol grubundaki (grup1) ratlara mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılarak, serum fizyolojik plasebo olarak kullanıldı ve hayvanlar günlük olarak takip edildi. 7.günde oluşan seroma düzeyi ölçüldü. Seroma volümlerinin 0,7 cc ile 1,8 cc arasında değişmekte olduğu görüldü. Grup1'deki ratlarda flep nekrozu ya da enfeksiyona rastlanılmadı. Grup 2'deki 10 rat'a mastektomi ve aksiller diseksiyon sonrası lokal olarak 30 mgr/kg dozunda methylprednisolone sodium succinate (SoluMedrol) 0,1 cc lokal olarak verildi. Ratlar günlük takip edildi. Seromalar 7. günde aspire edildi. Seröz kolleksiyonların volümlerinin 0 cc ile 0.5 cc arasında değişmekte olduğu görüldü. Bu gruptaki ratların % 40'ında enfeksiyon gözlemlendi. Grup 3'deki 10 rat'a mastektomi ve aksiller diseksiyon sonrası lokal olarak 0,1 cc meloksikam (Melox amp) 0.2 mg/kg dozunda verildi. Ratlar günlük takip edildi. Bu grupta da seromalar 7. günde aspire edildi. Seröz kolleksiyonların volümlerinin 0,1 cc ile 0,7 cc arasında değişmekte olduğu görüldü. Grup 3'teki ratlarda yara yeri enfeksiyonu veya flep nekrozuna rastlanılmadı.

Bulgular: Grup 1, grup 2 ile karşılaştırıldığında Grup 2’de 7. günde oluşan seroma miktarının anlamlı oranda düşük olduğu saptandı. Grup1 ile grup 3 karşılaştırıldığında grup 3’de 7. günde oluşan seroma oranının düşük olması anlamlı olarak değerlendirildi. Grup 2 ile Grup 3 karşılaştırıldığında ise seroma oluşumu üzerine etkilerinde anlamlı bir fark bulunamadı. Ancak grup 2’nin %40’ında enfeksiyon görüldü.

Sonuç: Bu çalışmanın sonucunda radikal mastektomi ve aksiller diseksiyon sonrası oluşan seroma üzerine methylprednisolone sodium succinate ve meloksikam’ın etkili olduğu ancak methylprednisolone sodium succinat’ın yüksek yara yeri enfeksiyon riski nedeniyle tercih edilmemesi gerektiği sonucuna varıldı. Klinikte mastektomi ve aksiller diseksiyonlu bölgede oluşan seromalar için flep yüzey alanları göz önüne alınarak meloksikam (Melox amp) 0.2 mg/kg dozunda lokal olarak aynı seansta, aksiller ve pektoral flep altındaki potansiyel boşluğa verilmesinin uygun olacağı ve bu sık karşılaşılan komplikasyonun kontrolüne bu dozun yeterli olacağı düşünülmektedir.

VIII. SUMMARY

Aims: Breast cancer constitutes 32% of all women cancers and this is responsible from 19% of deaths due to cancer in women (1). During their lifetime, one of ten women is suffering from this breast cancer. In 17%-53% of patients on whom modified radical mastectomy is applied, seroma is being developed. Development of seroma is causing in the long term ischemia, necrosis, wound dehiscence and infection in flap due to pressure. Due to the complications established, the patients are staying in hospital for longer times and their treatment costs are increasing. A review of the literature, several studies have shown preventing the seroma formation and reducing the seroma rate. However, such studies couldn't find practice area at a sufficient level clinically. In the review of the literature, no study was found about comparing the impacts of the antiinflammatory drugs applied locally on the seroma formed after mastectomy.

Methods: Due to such reason, it was planned to make an experimental work to prevent the formation of seroma. In this work, synthetic glucocorticoids and COX-2 inhibitor NSAII with low side effects, cheap, easily accessible, easily usable and effective were selected and these were used locally on the seromas established in rats experimentally and then, the antiseromal effects were investigated accordingly. The 30 rats taken for the study were divided into 3 groups and 10 rats were used in each group. Mastectomy and axillary lymph node dissection were applied on the rats in the control group (group 1), physiological serum was used as placebo and the animals were monitored daily. The seroma level formed in the 7th day was measured. It was seen that the seroma volumes were changing between 0,7 cc and 1,8 cc. In the rats that were in Group 1, no flap necrosis or infection was observed. After applying mastectomy and axillary dissection to the 10 rats in Group 2, 0,1 cc 30 mgr/kg dose methylprednisolone sodium succinate (SoluMedrol) was injected locally to these. The rats were monitored daily. The seromas were aspirated on the 7th day. It was seen that the volumes of the serous collections were changing between 0 cc and 0.5 cc. Infection was observed in 40% of the rats in this group. After applying

mastectomy and axillary dissection to the 10 rats in Group 3, 0,1 cc 0.2 mgr/kg dose meloxicam (Melox amp) was injected locally. The rats were monitored daily. The seromas were aspirated on the 7th day in this group, too. It was seen that the volumes of the serous collections were changing between 0,1 cc and 0.7 cc. In the rats of Group 3, no wound infection or flap necrosis have been observed.

Findings: When the group 1 was compared with group 2, the rate of the seroma amount formed in the 7th day in group 2 being at low level was statistically significant. When group1 was compared with group 3, the rate of the seroma amount formed in group 3 on the 7th day being at low level was statistically significant. And, when group 2 was compared with group 3, no considerable difference was statistically observed in the effects on formation of seroma. However, infection was seen in 40% of group 2.

Results: As a result of this study, it was concluded that methylprednisolone sodium succinate and meloxicam were effective on the seroma formed after radical mastectomy and axillary dissection however, due to the high risk of wound infection of methylprednisolone sodium succinate, this should not be preferred. For the seromas formed in the site of mastectomy and axillary dissection in the clinic, it is being thought that it would be appropriate to inject locally in the same session in the potential space beneath axillary and pectoral flap 0.2 mg/kg dose meloksikam (Melox amp) by considering the flap surface areas and that such dose would be sufficient to control this complication seen frequently. In order to determine the effect regarding oral NSAII use, further clinical and experimental studies are needed.

VIII.KAYNAKLAR

1. Bland I, Vezeridis I. Breast. In: S. Schwartz (Ed). Principles of Surgery, 7. baskı, Mc Graw-Hill Book Company, Newyork, 1999, s: 533-599.
2. O'Brien PH, Seymour EQ. Meme kitlelerinde tanısal yaklaşım. In: Dağoğlu T, Bozfakioğlu Y, Değerli Ü. (Eds). Cerrahide modern teknikler. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1. cilt, 1987, s: 248-261.
3. Giuiliano AE. Kadında meme kanseri. In: Akgül H. (Ed). Çağdaş cerrahi tanı ve tedavi, 2.Baskı, Türkiye klinikleri yayın serisi, Ankara, 1985, s: 315-320.
4. Göksel HA. Meme hastalıkları. In: Sayek İ. (Ed). Temel cerrahi. I. Baskı, Güneş Kitapevi, Ankara, 1991, s: 524-530.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
 11. 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.
 12. Swenson KK, Nissen MJ, Cerny C. Comparison of side effects between sentinel node and axillary lymph node dissection for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:745-753.
 13. 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.
 14. 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.
 15. Jakub JW, Pendas S, Reintgen DS. Current Status of Sentinel Lymph Node Mapping and Biopsy: Facts and Controversies. *The Oncologist* 2003; 8:59-68.
 16. 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.
 17. Trifiro 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.
 18. 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.

19. Noguchi M. Sentinel lymph node biopsy and breast cancer. *Br J Surg* 2002; 89:21–34.
20. Cox CE, Bass SS, McCann CR ve ark. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Annu Rev Med* 2002; 51:525-42.
21. Cody HS, Fey J, Akhurst T ve ark. Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: Univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:13–9.
22. Noguchi M, Motomura K, Imoto S ve ark A multicenter validation study of sentinel lymph node biopsy by the Japanese Breast Cancer Society. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 63:31–40.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. İnce Ü. Memenin Anatomisi. In: Topuz E (Ed). *Meme Kanseri, Biyoloji, Tanı, Evreleme, Tedavi*. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları, İstanbul, 1997, s:1-15.
 34. Skandalakis JE. Breast. In: Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS (Eds). *Anatomical complications in General Surgery*. Mc Graw Hill Book Company, Atlanta, 1986, s:37-49.
 35. Ünal M, Ünal AE, Eryavuz Y, Atabekoğlu Ş. Meme kanserlerinde koltukaltı disseksiyonu. *Türkiye Klinikleri Cerrahi* 1996; 1:23-35.
 36. 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.
 37. Dinçtürk C. Meme anatomisi ve memenin gelişimi. *Cerrahi onkoloji meme kanseri*. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1990, s:1-18.
 38. Petrek JA, Blackwood MM. Axillary dissection. *Curr Probl Surg* 1995; 32:259-323.
 39. 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.
 40. 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.

41. Urist MM, Maddox W. A, Kennedy JE, BaIch CM. Patient risk factors and surgical morbidity after regional lymphadenectomy in 204 melanoma patients. *Cancer* 1981; 51:2152-2156.
42. Lissoni P, Borni S, Ardizzioia A. ve ark. Intracavitary andministration of Interleukin-2, as palliative therapy for neoplastic effusions. *Tumor* 1992; 78:118-120.
43. 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. Concecutive Cases. *Annals of Plast Surg* 1994; 32:234-240.
44. 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.
45. Watt-Boulsen S, Nielsen VB, Jensen J, Bak S. Postmastectomy seroma. A study of the nature and origin of seroma alter mastectomy. *Dan-Med. Bull* 1989; 36:487-489.
46. Menton M, Roemar VM. Seroma formation and drainage technic following mastectomy. *Fortschr Med* 1990; 108:350-352.
47. 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.
48. Kuroi K, Shimosuma K, Taguchi T. Evidence- based risk factors for seroma formation of breast surgery. *Japon J Clin Oncol* 2006; 36:197-206.
49. 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.
50. 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.

51. Estes N.C, Glover JL: Use of vacutainer suction as a convenient method of resolving postmastectomy. *Surgery, Gynecol and Obst* 1982; 155:561-562.
52. Cameron AEP, Ebbs S.R, Wylie F, Baum M. Suction drainage of the axilla, a prospective randomized trial. *Br J Surg* 1988; 75:1211.
53. O’Hea BJ. External compression dressing versus standard dressing after axillary lymphadenectomy. *Am J Surg.* 1999; 177:450-453.
54. Agrawal A. Ayantunde AA. Cheung KL. Concepts of seroma formation and prevention in breast cancer surgery. *ANZ J Surg.* 2006; 76:1088-95.
55. Porter KA , O’Conner S, Rimm E, et al. Electrocautery as a factor in seroma formation following mastectomy. *Am J Surg* 1998, 176:8-11.
56. Woodworth PA, McBoyle MF, Helmer SD. Seroma formation after breast cancer surgery. *Am Surg.* 2000; 66:444-450.
57. Nadkarni MS, Rangole A, Sharma RK. Influence of surgical technique on axillary seroma formation, a randomized study. *ANZ J Surg* 2007; 77:385-389.
58. 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.
59. Chilson TR, Chan FD, Lonser RR ve ark. Seroma prevention after modified radical mastectomy. *Am J Surg.* 1992; 58:750-754.
60. Kuroi K, Shimozuma K, Taguchi T, Effect of mechanical closure of dead space on seroma formation after breast surgery. *Breast Cancer,* 2006; 13:260-265.
61. Stehbins WE. Postmastectomy serous drainage and seroma, probable pathogenesis and prevention. *ANZ J Surg.* 2003; 73:877-880.
62. Shoufani A. Samuelov R. Vacuum assisted closure- a new method for wound control and treatment. *Harefuah* 2003; 142:837-840.
63. Deva AK, Buckland GH, Fisher E. Topical negative pressure in wound management. *Med J Aust* 2000; 173:128-131.
64. Chintamani, Singhal V, Singh J. Half versus full vacuum suction drainage after modified radical mastectomy for breast cancer. *BMC Cancer.* 2005; 5:11.
65. Dinç S, Kuru B, Gülçelik M. Modifiye radikal mastektomi operasyonlarında

- kullanılan silikon veya PVC drenlerin yara komplikasyonlarına etkisi. *The Journal of Breast Health* 2006; 2:12-14.
66. Barton A, Blitz M, Callahan D. Early removal of postmastectomy drains is not beneficial. *Am J Surg* 2006; 191:652-656.
 67. 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.
 68. Pricolo VE, Potenti F, Sodcrberg CH: Effect of perigraft seroma fluid an fibroblast proliferation in vitro. *Ann Vasc Surg* 1991; 5:462-466.
 69. 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.
 70. 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.
 71. 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.
 72. Morrison MC, Mueller PR, Lee MJ et al. Sclerotherapy of malignant pleural effusion through. Sonographically placed small-bore catheters. *AJR- Am* 1992; 158:41-43.
 73. 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.
 74. Rice DC, Morris SM, Sarr MG. İntraoperative topical tetracycline sclerotherapy following mastectomy, a prospective randomized trial. *J Surg Oncol* 2000; 73:224-227.
 75. 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.
 76. 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.

77. Kayaalp O. Kortikosteroidler Kortikosteroid antagonistleri. Tıbbi Farmakoloji. 7. baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara, 1995, s:2566-2625.
78. Kayaalp O. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar. TıbbiFarmakoloji. 7. baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara, 1996, s:1957-2008.
79. Tıkız C. Selektif Siklo-oksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri KOKSİB'ler Derleme, Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 2004; 50:56-60.
80. Kaushal M. Gopalan Kutty N. Mallikarjuna Rao C. Wound healing activity of Noe- aspirin. Nitric Oxide 2006;150-156.
81. Prasad D. Rao CM. Wound healing profiles of ketorolac, metronidazole, tinidazole administered post- surgically. Indian J Exp Biol. 1995; 33:745-747.
82. Shetty S, Udupa S. Udupa L. Wound healing activity of ocimum sanctum Linn with supportive role of antioxidant enzymes.Indian J phsiol Pharmacol 2006; 50:163-168.
83. Shetty S, Udupa S. Udupa L. Wound healing activity of bark extract of jatropa curcas linn in albino rats. Saudi Med J 2006; 27:1473-1476.
84. Shetty S, Udupa S. Udupa L. Effect of centello asiatica L on normal and dexamethasone- suppressed wound healing in wistar albino rats. Int J Low Extrem Wounds 2006;5:137-143.
85. 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.
86. Eroğlu E, Oral S, Ünal E. Reducing seroma formation with fibrin glue in animal mastectomy model. European Journal of Surgical Oncology 1996; 22:137-139
87. Netter anatomy Netter interactive atlas Human anatomy 'den değiştirilerek
88. Peter A. Doymamış yağ asitleri ve Eikozanoidlerin metabolizması. In: Dikmen N, Özgünen T (Eds). Harper Biyokimya, 25. baskı, Nobel tıp kitapevleri, İstanbul, 2004, s:254'den değiştirilerek.

