

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği

**İNGUİNAL LENF BEZİ DİSEKSİYONU UYGULANAN
SIÇANLARDA LOKAL STERİL TALK VE LOKAL
NONSTEROİD ANTIİNFLAMATUAR İLAÇ
UYGULAMALARININ POSTOPERATİF SEROMA
OLUŞUMUNA ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşen USLUER

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Levent YOLERİ

Manisa, 2012

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Levent Yoleri'ye, Prof. Dr. Ahmet Seyhan'a, Yrd. Doç Dr. Hakan Kerem'e; tez çalışmam sırasında desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Seviç İnan ve Arş. Gör. Fatma Karaca'ya; cerrahinin tüm güzellik ve zorluklarını birlikte yaşadığım asistan arkadaşlarım ve tüm klinik çalışanlarına; beni her zaman yüreklendiren anne ve babama; özveri ve desteği için sevgili eşime ve beni sabırla bekleyen kızıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

TABLolar

- Tablo-1** : Seroma oluşumuna katkıda bulunan faktörler
- Tablo-2-1** : Parafin doku takip protokolü
- Tablo-2-2** : Hematoksilen-Eozin boyama protokolü
- Tablo-2-3** : Avidin-Biyotin peroksidaz yöntemi ile indirek immünhistokimya boyama protokolü
- Tablo-3-1** : 1. hafta deney gruplarından elde edilen H&E boyama sonuçları
- Tablo-3-2** : 3. hafta deney gruplarından elde edilen H&E boyama sonuçları
- Tablo-4-1** : 1. hafta deney gruplarından elde edilen İHK boyama sonuçları
- Tablo-4-2** : 3. hafta deney gruplarından elde edilen İHK boyama sonuçları
- Tablo-5-1** : SF uygulanan grubun istatistiksel analizi
- Tablo-5-2** : Steril talk uygulanan grubun istatistiksel analizi
- Tablo-5-3** : Lokal antiinflamatuvar ilaç uygulanan grubun istatistiksel analizi
- Tablo-5-4** : 1. haftada üç grup arasındaki farkların karşılaştırılması
- Tablo-5-5** : 1. haftada SF ve Steril talk uygulanan grupların karşılaştırılmasının istatistiksel analizi
- Tablo-5-6** : 1. haftada SF ve lokal antiinflamatuvar ilaç uygulanan grupların karşılaştırılmasının istatistiksel analizi
- Tablo-5-7** : 1. haftada steril talk ve lokal antiinflamatuvar ilaç uygulanan grupların karşılaştırılmasının istatistiksel analizi
- Tablo -5-8** : 3. haftada üç grup arasındaki farkların karşılaştırılması
- Tablo -5-9** : 3. haftada SF ve steril talk uygulanan grupların karşılaştırılmasının istatistiksel analizi
- Tablo-5-10** : 3. haftada SF ve lokal antiinflamatuvar ilaç uygulanan grupların karşılaştırılmasının istatistiksel analizi
- Tablo-5-11** : 3. haftada steril talk ve lokal antiinflamatuvar ilaç uygulanan grupların karşılaştırılmasının istatistiksel analizi
- Tablo-5-12** : 1. haftada üç grubun parametreler arası ilişkilerinin karşılaştırılması
- Tablo-5-13** : 3. haftada üç grubun parametreler arası ilişkilerinin karşılaştırılması
- Tablo-6-1** : Postoperatif 1. hafta seroma volümleri
- Tablo-6-2** : Postoperatif 3. hafta seroma volümleri
- Tablo-7** : Seroma volümlerinin istatistiksel analizi
- Tablo-8** : Seroma volümlerinin varyans analizi

RESİMLER ve ŞEKİLLER

- Şekil-1** : İnguinal bölge anatomisi
- Şekil-2** : Trigonum Femorale ve inguinal bölge lenf bezleri
- Şekil-3** : İnguinal bölge yüzeysel grup lenf bezleri
- Şekil-4** : Yara iyileşmesi fazları
- Şekil 5** : Kollajen fibrillerin oluşumu
- Şekil-6** : Araşidonik asit ürünleri; COX-1 ve COX-2 enzimlerinin görevleri
- Şekil-7** : Sıçanda lenfatik sistem
- Resim-1** : Sıçanda inguinal lenf bezi diseksiyonu yapılacak bölgenin hazırlanması
- Resim-2** : Sıçanda inguinal lenf bezi diseksiyonu
- Resim-3** : Postoperatif 1. haftada SF uygulanan sıçanda seroma birikiminin makroskopik görünümü
- Resim-4** : Postoperatif 1. haftada lokal antiinflamuar ilaç uygulanan sıçanda seroma birikiminin makroskopik görünümü
- Resim-5** : Postoperatif 1. haftada steril talk uygulanan sıçanda seroma birikiminin makroskopik görünümü
- Resim-6** : Postoperatif 3. haftada SF uygulanan sıçanda seroma birikiminin makroskopik görünümü
- Resim-7** : Postoperatif 3. haftada lokal antiinflamuar ilaç uygulanan sıçanda seroma birikiminin makroskopik görünümü
- Resim-8** : Postoperatif 3. haftada steril talk uygulanan sıçanda seroma birikiminin makroskopik görünümü
- Resim 9** : Postoperatif 3. hafta serum fizyolojik uygulanan grupta yara iyileşmesi.
- Resim 10** : Postoperatif 3. hafta lokal antiinflamuar ilaç uygulanan grupta yara iyileşmesi
- Resim 11** : Postoperatif 3. hafta lokal steril talk uygulanan grupta yara iyileşmesi.
- Resim-12** : 1. Hafta Deney gruplarına ait kesitlerin Hematoksilen&Eozin (H&E) boyama yöntemi ile elde edilen ışık mikroskopik görüntüleri
- Resim-13** : 3. Hafta Deney gruplarına ait kesitlerin Hematoksilen&Eozin (H&E) boyama yöntemi ile elde edilen ışık mikroskopik görüntüleri
- Resim-14** : 1. Hafta Deney gruplarına ait kesitlerin Anti-IL-17 primer antikoru ile indirek immunohistokimyasal olarak avdin-biyotin-peroksidaz yöntemi ile elde edilen ışık mikroskopik görüntüleri

Resim-15 : 3. Hafta Deney gruplarına ait kesitlerin Anti-IL-17 primer antikoru ile indirek immunohistokimyasal olarak avidin-biyotin-peroksidaz yöntemi ile elde edilen ışık mikroskopik görüntüleri

Resim-16 : 1. Hafta Deney gruplarına ait kesitlerin Anti-Fibronektin primer antikoru ile indirek immunohistokimyasal olarak avidin-biyotin-peroksidaz yöntemi ile elde edilen ışık mikroskopik görüntüleri

Resim-17 : 3. Hafta Deney gruplarına ait kesitlerin Anti-Fibronektin primer antikoru ile indirek immunohistokimyasal olarak avidin-biyotin-peroksidaz yöntemi ile elde edilen ışık mikroskopik görüntüleri

KISALTMALAR

ESM	:	Ekstraseüllüler matriks proteinleri)
FBGF	:	Fibroblast growth faktör
PKFB	:	Platelet kökenli büyüme faktörü
IL-1	:	İnterlökin-1
TNF	:	Tümör nekroz faktör
IL-17	:	İnterlökin-17
COX-2	:	Siklooksijenaz-2
NSAI	:	Nonsteroid antiinflamatuvar
PNL	:	Polimorf nüveli lökosit
IL-2	:	İnterlökin-2
MMP	:	Matriks metalloproteinazlar
FG	:	Fibrin glue
MİF	:	Migrasyon inhibiting faktör
PAF	:	Platelet aktive edici faktör
5-FU	:	5-Fluorourasil
NK	:	Natural killer

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	viii
SUMMARY	x
I- GİRİŞ	1
II- İNGUİNAL BÖLGE ANATOMİSİ	2
III- İNGUİNAL LENF BEZİ DİSEKSİYONU	4
IV- SEROMA OLUŞUMUNUN FİZYOLOJİSİ	5
V- YARA İYİLEŞMESİ	7
VI- SEROMA BİRİKİMİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER	10
VII- MATERYAL VE METOD	15
VIII-BULGULAR	22
1. Histokimyasal Bulgular.....	27
2. İstatistiksel Analiz	38
3. Seroma Volümleri	42
IX- TARTIŞMA	44
X- SONUÇ	49
XI- KAYNAKLAR	51

ÖZET

Alt ekstremitelerde malignitelerinde sık karşılaşılan inguinal lenf bezi metastazları sonrası uygulanan lenfadenektomilerin komplikasyonu olan seroma birikimi önemli bir sorundur. Lenfadenektomi uygulanan hastaların %25'inde görülen seroma birikimi flepte iskemi, nekroz, enfeksiyon, sütür hattında ayrılmaya neden olabilmektedir. Bu sebepler hastaların hastanede yatış süresini uzatmakta, yara iyileşmesini geciktirdiğinden postoperatif uygulanacak adjuvan tedavinin de gecikmesine neden olmaktadır.

Bugüne kadar seroma birikiminin önlenmesine yönelik pek çok yöntem geliştirilmiştir. Katmanlı sütür teknikleri ile ölü boşlukların azaltılması, drenaj sistemleri, diseksiyon sahasında sklerozis ve adezyon oluşturan maddelerin kullanılması, antiinflamatuvar ilaç kullanımı ile sıvı oluşumunun azaltılması, immobilizasyon, basınçlı pansuman uygulamaları gibi yöntemler uygulanmıştır. Ancak bu yöntemlerin ya yeterli etkinliklerinin olmadığı, ya istenmeyen yan etkilerinin olduğu ya da maliyetlerinin yüksek olduğu görülmüştür. Günümüzde halen seroma birikiminin hızlı ve efektif olarak tedavisi cerrahi bir sorundur.

Bu amaçla çalışmamızda inguinal lenf bezi diseksiyonu uygulanan sıçanlarda malign plevral efüzyon tedavisinde kullanılan talk maddesi diseksiyon alanına uygulanıp seroma birikimi üzerine etkileri incelendi. Bunun yanısıra daha önce seroma birikimi üzerine etkileri araştırılmış olan antiinflamatuvar ilaç uygulaması ile talk uygulamasının etkileri karşılaştırıldı. Çalışmada 24 adet sıçan 3 gruba ayrıldı. Sıçanlarda inguinal bölgede lenf bezlerini içeren yağlı gözeli doku eksize edildi. Bu bölge 1. grupta (kontrol grubu) serum fizyolojik ile; 2. grupta steril talk solüsyon ile; 3. grupta ise antiinflamatuvar ilaç ile yıkayıp flepler sütüre edildi. Seromanın en fazla olduğu 7. günde yara yerlerinde oluşan sıvı aspire edilip ölçüldü ve biyopsi örnekleri alındı. Yara iyileşmesinin onarım fazının tamamlandığı 3. haftada oluşan sıvı aspire edilip ölçüldü ve biyopsi örnekleri alındı. Hematoksilen-Eosin boyamasıyla histopatolojik değerlendirmede örneklerde inflamasyon, infiltratif hücre infiltrasyonu, kapiller ve fibroblast-kollajen fibrillerin değerlendirilmesi yapıldı. Kesitler avidin-biyotin-peroksidaz yöntemiyle, anti-IL 17 ve anti-fibronektin primer antikorlarıyla indirek immunohistokimyasal olarak değerlendirildi.

Seroma volümleri karşılaştırıldığında 1. grupta en fazla, 2. grupta 1. gruba göre daha az ve 3. grupta diğer gruplara göre belirgin olarak daha az sıvı aspire edildi. T helper hücrelerinin proliferasyonunu arttırmada özgül etkiye sahip IL-17 boyamada kullanıldı.

İmmünohistokimyasal incelemede talk uygulanan grupta anti-IL-17 boyamasında kontrol grubu ve meloksikam grubuna göre belirgin artış olduğu saptandı. Bu grupta fibronektin, fibrin ve kollajen yapımının da arttığı görüldü. Histolojik karşılaştırmalarda antiinflamatuvar ilaç uygulanan grupta hücresel aktivasyonun baskılandığı ve dolayısıyla bölgede reaksiyonel sıvının azaldığı görüldü. Talk uygulanan grupta ise kollajen ve fibrin oluşumunun antiinflamatuvar ilaç uygulanan gruba ve kontrol grubuna göre daha fazla olduğu, bunun da oluşan yoğun fibrin ağı ile diseksiyon alanında seröz sıvı birikimini önlediği görüldü. Seroma birikiminin önlenmesine yönelik fibrin glue, tetrasiklinin, corynebacterium parvum, 5-FU, sentetik steroidler, antiinflamatuvar ilaçlar ile yapılmış deneysel ve klinik çalışmalar bulunmasına rağmen talk maddesiyle yapılmış benzer deneysel çalışma bulunmamaktadır. Seroma birikiminin önlenmesinde ideal yöntem basit uygulanabilen, kolay ulaşılabilen, maliyeti düşük ve efektif olmalıdır. Bu nedenle talk maddesinin kullanım alanının klinikte genişletilmesini, plastik cerrahi pratiğinde lenf bezi diseksiyon alanlarında, geniş flep diseksiyonunda seroma oluşumunu azaltmak amacıyla kullanılmasını öneriyoruz.

Anahtar Kelimeler: İnguinal lenf bezi diseksiyonu, Seroma birikimi, Talk

SUMMARY

Accumulation of seroma is a common complication and is an important problem after lymphadenectomy for inguinal lymph node metastases caused by lower extremity malignancies. It may cause flap ischemia, necrosis, infection, and suture line dehiscence in 25% of patients who underwent lymphadenectomy. These complications cause a delay in wound healing, a delay in post-operative adjuvant therapy and a prolonged hospitalization time. So far, many techniques have been developed to prevent the accumulation of seroma. Supporting sutures for reducing the dead spaces, drainage systems, the use of medication in dissection area for forming sclerosis and adhesions, reducing the formation of the liquid with the use of anti-inflammatory agents, immobilization, pressure dressings were applied for this reason. However, either of these methods are not sufficient, do have side effects or higher costs. Currently, fast and effective treatment of the accumulation of seroma is a surgical problem. In this study, the effects of talc substance on seroma formation after inguinal lymph node dissection on rats were investigated. The effects of previously investigated anti-inflammatory drugs and talc substance are compared. A total of 24 rats forming three groups are used for this study. The fatty tissue including the inguinal lymph nodes are excised. This area is irrigated by normal saline in group 1, by slurry talc in group 2 and by an antiinflammatory drug meloxicam in group 3 and the flaps are sutured afterwards. On the seventh postoperative day when the seroma formation is maximum, the effusion is aspirated, the volume is measured and biopsy samples are collected. On the third postoperative week when the wound healing is completed, the effusion is aspirated, the volume is measured and biopsy samples are collected again. The cytological samples are prepared with haematoxylin eosine and evaluated by checking the inflammation, infiltrative cell infiltration, cappillary and fibroblast-collagene fibrils. The samples are also evaluated by indirect immunohistochemical examination by avidin-biotin-peroxidase method using anti-IL 17 and anti-fibronectine antibodies. The volume of seroma aspirated from biggest to least was group 1, group 2 and group 3 respectively. In immunohistochemical staining IL-17 was used which shows the proliferation of T helper cells. Immonohistological examination showed that IL-17 has increased more in the talc group. In this group the production of fibronectin, fibrin and collagene have also increased. Histological comparison showed that the cellular activation is depressed in antiinflammatory drug group resulting with a decrease in seroma at the surgical field. Production of fibronectin, fibrin and collagene have also increased more in the talc group and this prevented collection of seroma in the dissection field. There are articles about

the effect of fibrin glue, tetracycline, corynebacterium parvum, 5-FU, synthetic steroids and antiinflammatory drugs on seroma formation but there is no experimental study on talc. The ideal method for preventing seroma should be simple, easily obtainable, with a low cost and effective. For this reason we recommend the use of talc more commonly in plastic surgery practice especially on lymph node dissection and flap dissection areas.

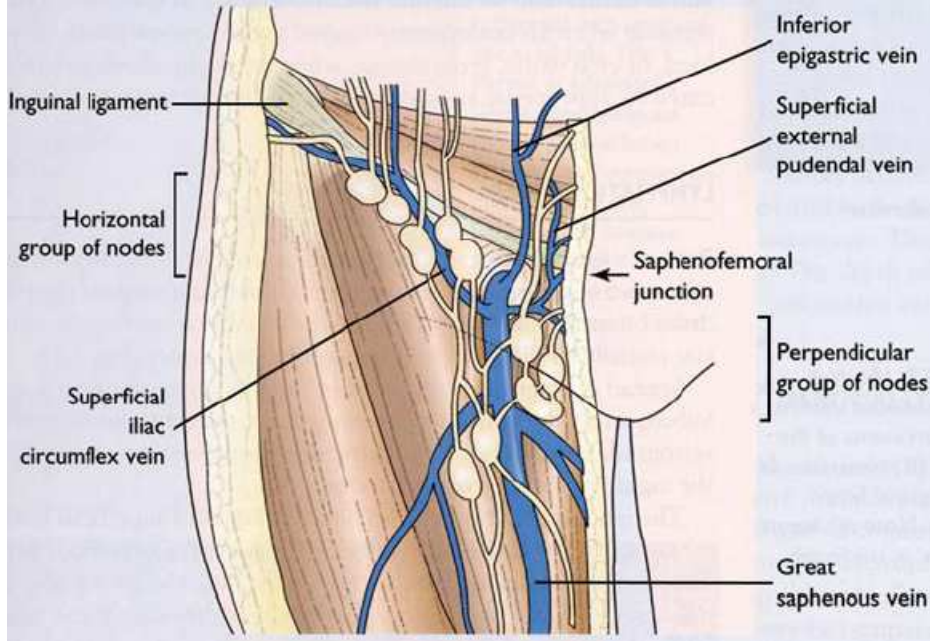
Keywords: inguinal lymph node dissection, seroma accumulation, talc

I-GİRİŞ

Seroma cerrahi sonrası diseksiyon sahasında steril serofibrinöz sıvı birikimidir (1). Sıklıkla cilt fleplerinin kaldırıldığı, diseksiyon sahasının geniş olduğu ve flepler altında ölü boşlukların bulunduğu cerrahi girişimlerden sonra meydana gelir (2). Seroma oluşumunu önlemek için kapalı emici drenler yerleştirilir. Bazen dren deliklerinin tıkanması nedeniyle drenaj durabilir. Diseksiyon bölgesinde ağzı açık kalan lenf kanallarından akımın devam etmesiyle ölü boşlukta lenfatik sıvı birikir. Seroma birikimi ile yara dudaklarında gerilim artar ve sütür hattında ayrılmaya neden olabilir. Aynı zamanda bu bölgede bakteri kolonizasyonu olasılığı artar. Seroma birikimi ile yara iyileşmesi gecikir (3, 4). Hastaya kapalı drenaj uygulama süresi hastanede kalış süresini de etkiler. Cerrahi sonrası seroma birikimi olasılığı yüksek olan hastalarda yara iyileşmesi sürecine etki edecek ve seroma birikimini azaltacak bazı yöntemler kullanılmıştır.

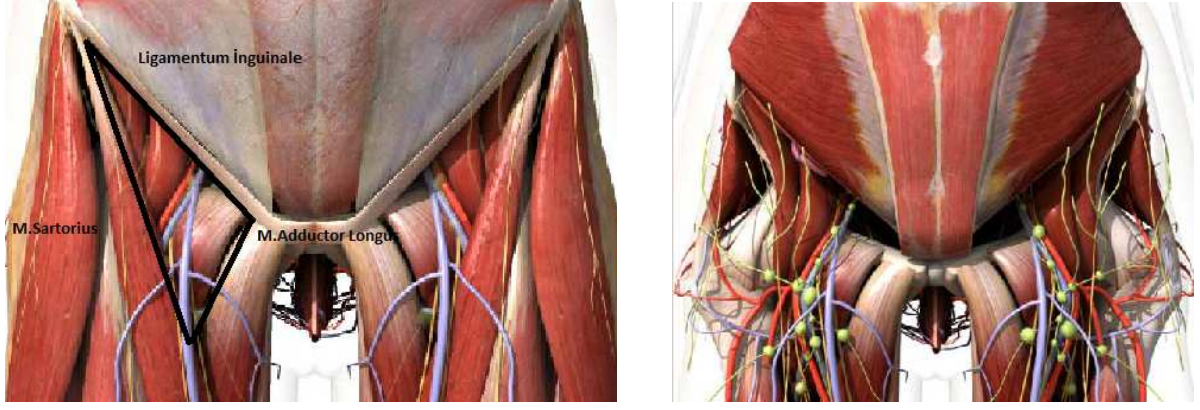
Alt ekstremitte malignitelerinde sık karşılaşılan inguinal lenf bezi metastazları sonrası uygulanan lenfadenektomilerin komplikasyonu olan seroma birikimi önemli bir sorundur. Lenfadenektomi uygulanan hastaların %25'inde görülen seroma birikimi; flepte iskemi, nekroz, enfeksiyon, sütür hattında ayrılmaya neden olabilmektedir (5, 6). Bu sebepler hastaların hastanede yatış süresini uzatmakta, yara iyileşmesinin gecikmesi postoperatif uygulanacak adjuvan tedavinin de gecikmesine neden olmaktadır. Son yıllarda postoperatif seroma birikiminin önlenmesine yönelik fibrin glue, tetrasiklin, albümin-gluteraldehit gibi maddelerle yapılmış deneysel ve klinik çalışmalar bulunmaktadır (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13). İodize edilmiş talk (Mg-silikat) maddesi klinikte malign plevral efüzyon tedavisinde kullanılmakta ve uygulandığı bölgede adezyona neden olarak efüzyon oluşumunu azaltmaktadır (14, 15). Seroma birikimini azaltmaya yönelik olarak yapılmış deneysel bir çalışmada; nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların, siklooksijenaz-2 ve fosfolipaz A2 enzimlerini inhibe ederek prostaglandin, lökotrien sentezini ve dolayısıyla inflamasyon ve sıvı oluşumunu azaltarak seroma oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (16). Bu çalışmada, inguinal lenf bezi diseksiyonu uygulanan sıçanlarda, talk maddesi ve nonsteroid antiinflamatuvar bir ilaç olan meloksikamın lokal uygulamalarının seroma birikimini azaltmadaki etkinliklerini karşılaştırmalı olarak değerlendirilerek plastik cerrahi pratiğinde kullanımı araştırıldı.

II- İNGUINAL BÖLGE ANATOMİSİ



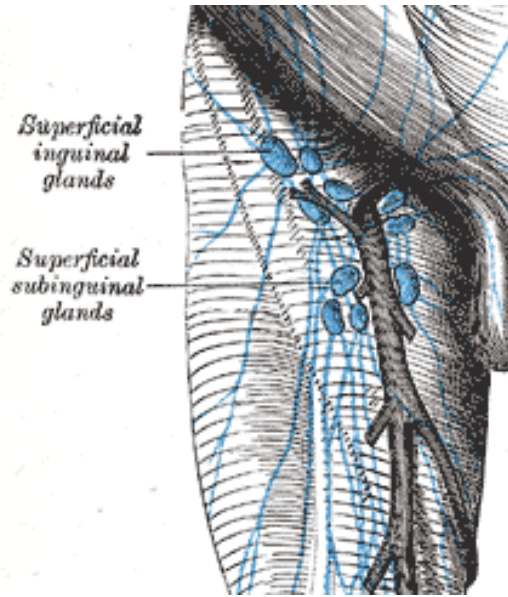
Şekil-1: İnguinal bölge anatomisi (17).

İnguinal bölgede cilt ve ciltaltı yağlı doku altında yüzeysel ve derin fasyalar bulunur. Karın ön duvarındaki yüzeysel fasya inguinal ligamanın 2 cm altında derin fasyaya (Fasya Lata) yapışmıştır. Yüzeysel fasyanın ciltaltı yağ tabakası kesintisiz olarak uyluk ön yüzüne doğru uzanır. Derin fasya yukarıda iliak tüberküle aşağıda tibianın dış kondiline tutunur ve lateralde tensor fasya latayı saran iki yaprağa ayrılır. Hiatus sapheneus, pubik tüberkülün 4 cm inferolateralinde bulunan bir geçittir. Buradan büyük safen ven, femoral arterin yüzeysel bazı dalları ve lenfatik damarlar geçer. Hiatus sapheneusun medial kenarı femoral damarların arkasından dolanarak yukarı doğru uzanır. Böylece derin fasya inguinal ligamana boylu boyunca tutunur. İnguinal ligaman ise eksternal oblik aponevrozunun dış kenarına katılıp anterior süperior iliak spinadan pubik tüberküle uzanan fibröz bir oluşumdur (Şekil-1).



Şekil-2: Trigonum femorale ve inguinal bölge lenf bezleri (18)

Fasyal yapıların altında muskuler tabaka M. Sartorius, M. İliacus, M. Psoas Majör, M. Pectineus, M. Quadriceps Femoris'ten oluşur. Kas planlarının arasında önemli vasküler ve lenfatik yapılar yer alır. Bunlar femoral bölgede, uyluğun ön yüzünde bulunan üçgen sahadedir. Bu bölgenin sınırlarını yukarıda Ligamentum Inguinale, lateralde M. Sartorius ve medialde M. Adductor Longus oluşturur. Tabanında ise dıştan içe doğru M. İliopsoas, M. Pectineus ve M. Adductor Longus bulunur. Femoral üçgende femoral sinirin terminal dalları, femoral arter-ven ve inguinal lenf bezleri bulunur (Şekil-2).



Şekil-3: İnguinal bölge yüzeyel grup lenf bezleri (18).

İnguinal lenf bezleri yüzeysel ve derin olmak üzere iki gruba ayrılır. Yüzeysel inguinal lenf bezleri inguinal ligamanın aşağısında yüzeysel fasya içerisinde bulunur. Horizontal ve vertikal olarak sıralanan iki grup şeklindedir (Şekil-3). Horizontal grup inguinal ligamanın hemen altında ve ona paralel seyreder. Bu grup lenf bezlerine üretradan, dış genital organlardan (testisler hariç), anal kanalın alt yarısından gelen lenfatik damarlar açılır. Vertikal grup lenf bezleri ise büyük safen vene paralel olarak yerleşir. Alt ekstremitte lenf damarları bu gruba drene olur. Yüzeysel inguinal lenf bezlerinin efferentleri Hiatus Sapheneus'tan geçerek femoral venin medialindeki derin lenf bezlerine drene olur. Derin inguinal lenf bezleri derin fasyanın altında femoral venin medial kenarı boyunca sıralanır. Efferent kanalları femoral kanaldan geçerek eksternal iliak arter boyunca sıralanmış lenf bezlerine açılır (19).

III- İNGUİNAL LENF BEZİ DİSEKSİYONU

Alt ekstremitte ve genital bölge maligniteleri inguinal bölge lenfatiklerine drene olur. Klinik veya radyolojik olarak tespit edilen lenfadenopatisi olan hastalarda terapötik lenfadenektomi uygulanır. Amaç, yayılım riski olan lenf bezlerinin tümüyle çıkarılmasıdır. Terapötik inguinal lenfadenektomi, radyolojik veya klinik olarak hastalık tespit edilen lenf bezlerinde, yüzeysel inguinal lenf bezlerinin veya yüzeysel inguinal lenf bezleri ile birlikte derin inguinal lenf bezlerinin diseksiyonunu kapsar. Lenf bezinde hastalık tespit edilen veya klinik lenfadenopatisi bulunan hastalarda pelvis tomografisi ile ileri evreleme yapılır. Pozitif iliak lenf bezi varlığında veya radyolojik görüntülemelerde lenfadenopati saptanan durumlarda inguinal lenf bezi diseksiyonuna iliak lenf bezleri de dahil edilir.

İnsizyon, kasık kıvrımının hemen altında ve ona paralel yapılır. Yüzeysel inguinal lenf bezleri yukarıda inguinal ligaman, lateralde Sartorius ve medialde Adductor Longus kasları ile sınırlanan femoral üçgen içinde yer alır. İnguinal lenf bezlerini içeren yağlı gözeli doku eksizyonu sırasında femoral arter-ven ve dallarının, femoral sinir ve dallarının korunmasına dikkat edilmelidir. Femoral kanalda bulunan lenf bezinde (Cloquet) hastalık tespit edilirse iliak lenf bezlerinin diseksiyonu önerilir. Derin iliak lenf bezleri internal oblik fasyada bir kesi ile retroperitoneal yaklaşım ile diseke edilir. İnguinal lenf bezi diseksiyonu sonrası enfeksiyon, diseksiyon alanında seroma birikimi, lenfödem gibi komplikasyonlar görülebilir (5).

IV-SEROMA OLUŞUMUNUN FİZYOLOJİSİ

Seroma, doku diseksiyonu ile yaratılan potansiyel boşluğa cilt fleplerinin diseksiyonu sırasında açık kalan lenfatik ve vasküler kanallardan sıvı birikimidir. İnflamatuar hücreler histamin, prostaglandin, prostigmin, adenozin gibi medyatörlerin salınımına neden olur. Bu medyatörler vasküler permeabilitede geçici veya inatçı vazodilatasyona sebep olarak bölgede sıvı birikimini arttırlar. Ayrıca uzun etkili lökotrienler; makrofajlar ve PNL (polimorf nüveli lökosit) için kemoatraktif ajanlar olup bu bölgede lokal inflamasyonu agra ve ederler. Lökotrienler, lokal inflamasyonu ve kemoatraktif özellikleri artırırlar. Proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-6, TNF-alfa) nötrofil, makrofaj, PNL, sitotoksik lenfositler gibi hücrelerin inflamasyon sahasına kemotaksisini arttırlar. Makrofajlar ve PNL'ler bölgeye lökotrienlerin kemoatraktif özellikleriyle gelirler (20, 21). Seromanın natürünü araştırmak için dren sıvıları ve seroma aspiratlarında granülosit, sitotoksik lenfosit, lökosit sayısı, IgG konsantrasyonları lenfadenektomi uygulanan 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. İmmunohistokimyasal çalışmalarda seroma içeriğinde lenfosit hücre artışı göstergesi olan CD56, CD16 ve CD2 yüzey antijeni düzeylerinin artmış olduğu görülmüştür (22, 23, 24). CD2 sitotoksik T lenfositlerin, CD16 ve CD56 ise natural killer lenfositlerinin eksprese ettiği yüzey antijenleridir. NK lenfositler virüsle enfekte hücreleri veya tümör hücrelerini direkt sitotoksik etki ile öldürmektedir. NK'lar dolaşımdaki lenfositlerin yaklaşık %10-15 ini oluştururlar (25, 26, 27). Bu veriler seromada hücrel aktivitenin fazla olduğunu ve bu hücrel yoğunluğun CD56, CD16 ve CD2 düzeylerinde artışa bakılacak olursa çoğunlukla sitotoksik T lenfositlere ait olduğu görülür. Ancak hücrel aktivite artışının mı sıvı sekresyonunu arttırdığı yoksa sıvı koleksiyonunun mu hücrel reaksiyonu tetiklediği konusu literatürde henüz bir açıklık kazanmamıştır.

Seroma oluşması, operasyondan sonraki 3.-4. günde başlamakta, 7.-8. günlerde en üst seviyesine ulaşmaktadır (1, 28). Seroma inatçı değilse operasyondan sonraki 16 ile 20. günlere kadar devamlı olarak azalmaktadır (29, 30). Seromanın etyolojisiyle ilgili yapılmış çalışmalarda sıvı birikiminin proksimalden tıkanan dermal lenfatiklerden inatçı sızıntılar ile veya lenfatik duktusları ligatüre etmekteki yetersizlikten kaynaklanan inatçı lenfatik kaçaklardan oluştuğuna inanılmaktadır. Buna travmatize dokudan salınmış inflamatuvar medyatörlerin sıvı oluşumunu arttırması da eklenince ortamdaki sıvı kolleksiyonu belirgin hale gelmektedir (31). (32, 33). Lokal iyonik konsantrasyonlar hem drenaj hem inflamatuvar

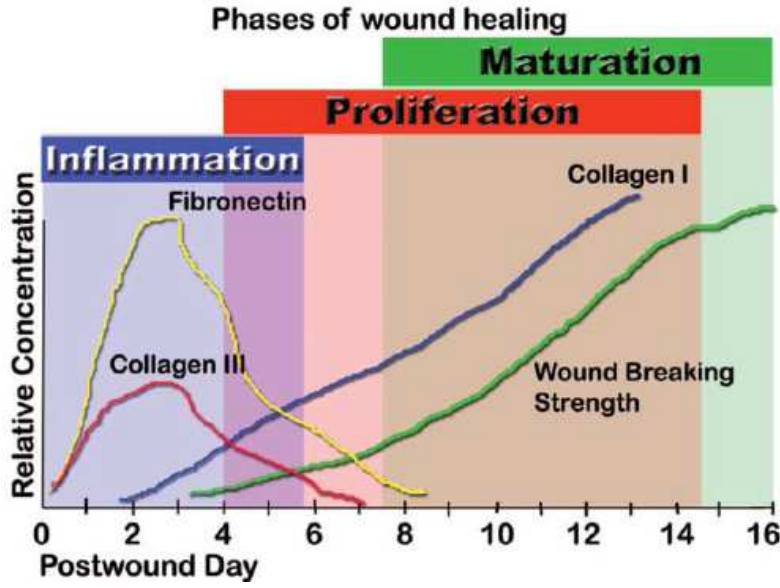
mediatörlerin cerrahi alana girmesiyle değişebileceği için bölgeye hücrel ve intertisyel alandan daha fazla sıvı çekilmesiyle osmotik gradient yaratabilir. Dekole edilmiş cilt flebinde vasküler perfüzyon potansiyel olarak bozulmuştur. Toplanmış olan koleksiyon nedeniyle subkutan matriks gerilim ve baskı altındadır. Bu durum seroma süresi uzunsa flepte iskemi ve nekroza yol açabilir (20, 34, 35, 36, 37).

Lenf bezi diseksiyonu sonrası seroma oluşumunda en önemli risk faktörleri; yapılan cerrahi girişimin genişliği, yüzey alanı, yaş, vücut kitle indeksi, anemi, diyabet, hipertansiyon, operasyon süresi, cilt kesisi, koter kullanımı ve anestezi tipi şeklinde sıralanabilir (Tablo-1) (38, 39, 40, 41). Seroma oluşumunun engellenmesinde cerrahi teknik önemlidir. Birikim serum koleksiyonu içeren potansiyel boşluğun yok edilmesi ile mümkündür (42). Etkili hemostazın yapılmaması serum ve lenf akımındaki plazmin sisteminin fibrinolitik aktiviteyi artması ile cilt altı ölü boşlukta sıvı toplanmasına neden olabilir. Ortamda bulunan plazmin nedeniyle şekillenmiş olan fibrin kompleksi parçalanabilir. Bu olay, kan ve lenfatik damarlarda kaçaklara neden olmaktadır (43, 44). Etkili olmayan hemostaz seroma oluşumunu arttırabilmektedir. Çeşitli flep yaklaşırma teknikleriyle oluşan ölü alanların kapatılması seroma insidansında ve hacminde avantajlı bir azalma sağlamıştır. Aspiratif drenler seroma hacmini azaltarak komplikasyonların gelişmesini engellemiştir (45, 46, 47, 48).

TABLO-1: Seroma oluşumuna katkıda bulunan faktörler

Hastaya ait Faktörler	Cerrahi işleme ait Faktörler	Tümörün özellikleri	Diğer
İleri yaş	Cerrahi girişimin genişliği	Histolojik tip	Anestezi
Diyabet	Operasyon süresi	Pozitif lenf bezi sayısı	
Hipertansiyon	Cilt kesisi	Patolojik tümör boyutu	
Vücut kitle İndeksi		Çıkarılan doku büyüklüğü	
Vücut ağırlığı		Tümörün evresi	
Anemi			

V-YARA İYİLEŞMESİ



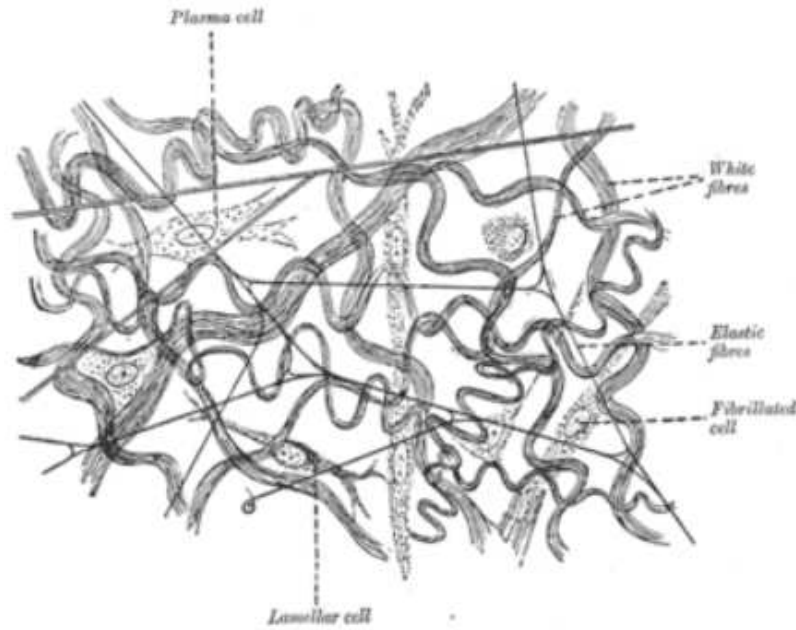
Şekil-4: Yara iyileşmesi fazları (inflamasyon-proliferasyon-remodeling) (36).

Yara iyileşmesi inflamasyon, proliferasyon ve remodeling olmak üzere üç fazdır. İnflamatuar faz nötrofil, makrofaj ve lenfositlerle karakterizedir (Şekil-4) (36, 49). Hemostaz yara iyileşmesinin ilk aşamasıdır. İnflamasyon vazodilatasyon ve artmış vasküler permeabilite ile sonuçlanır. Trombositlerin intrinsek koagülasyon basamağını aktive etmesiyle oluşan pıhtı kollajen, trombositler, trombin ve fibronektinden oluşur. Bunlar inflamasyonu tetikleyen sitokin ve büyüme faktörlerinin salınmasına neden olurlar (50). Fibrin oluşuktan sonra hücrel sinyaller oluşmaya başlar. İnflamatuar medyatörler biriktikçe prostaglandinlerin etkisiyle oluşan bölgesel vazodilatasyon sonucu IL-1 (interlökin-1), TNF (tümör nekroz faktör), TGF (transforming growth faktör) aracılığı ile yara yerine nötrofiller göç etmeye başlar (36, 37). Daha sonra inflamasyon aşamasının kontrolörleri olarak kabul edilen prostaglandin, prostasiklin, tromboksan, lökotrienler ve lipoksinler ortaya çıkar. Lipoksinler inflamasyonu durdurucu sinyal olarak kabul edilirler (51, 52). Epitelizasyon, anjiyogenez ve geçici matriks oluşumu aşamalarından oluşan 'proliferasyon' fazında (4-14. günler) aktive makrofaj ve trombositler tarafından salgılanan EGF ve TGF ile epitelial proliferasyon başlar. Epitelizasyon; yaralanma ile başlar ve ilk olarak inflamatuvar sitokinler olan IL-1, TNF ve fibroblastlardaki KGF (keratinosit büyüme faktörü) tarafından uyarılır (52). Kollajen sentezinin başlaması ve proliferasyon için fibroblastlar çevredeki sağlam dokudan gelip aktive olurlar. Trombosit ve makrofajlar tarafından salınan PDGF ve EGF (epidermal büyüme faktörü) fibroblastlar için ana sinyaldir. Otokrin ve parakrin sinyallerle PDGF ekspresyonu

arttırılır. PDGF salınımı ile fibroblastlar tip III kollajen, glikozaminoglikan ve fibronektinden oluşan geçici matriks sentezine başlarlar (36). TGF fibroblastların tip I kollajen sentezlemesini uyarır, matriks metalloproteinaz (MMP) üretimini azaltır, doku inhibitörlerinin üretimini uyarır ve hücre adezyon moleküllerinin üretimini arttırır (53). Yara iyileşmesinin son fazı matürasyon ve remodeling aşamasıdır (8 gün- 1yıl). Organize bir ağ oluşturmak üzere kollajen birikimi gerçekleşir (36).

Yapılan son çalışmalarda, seromanın yara iyileşmesinin ilk fazının uzaması ile oluştuğu bildirilmiştir (54). Yaralanmanın hemen sonrasında oluşan kısa süreli geçici vazokonstriksiyon, intrensik koagülasyon zinciri aktivasyonu, hemostaz ve pıhtı oluşumu reaksiyonlarından yaklaşık 1 saat sonra endotelial COX-2 (sikooksijenaz-2) enzimi; trombosit disagregasyonu ve vazodilatasyon için prostaglandinleri ayrıca vasküler permeabilite artışı, kemotaksis ve lökosit adezyonu için lökotrienleri sentezlemek için aktive olur (36). Parankim hücreleri rejenerasyonu, hem parankim hem bağ doku hücrelerinde çoğalma, ESM (ekstrasellüler matriks proteinleri) yapımı, bağ doku ve parankim elemanlarının yeniden oluşumu, kollajenizasyon ve gerilim kuvvetinin yeniden kazanılmasını içerir. Hücreler arası matriks proteinlerinden gönderilen sinyallerin yara iyileşmesi ile ilgili hücrelerin göçünde önemli rolleri vardır. Bu matriks proteinleri proteoglikan ve glikozaminoglikanlardan oluşan bir jel içinde gömülü olarak bulunurlar. Ekstrasellüler matriks fibröz yapısal proteinler ve adheziv glikoproteinler içerir. Adheziv glikoproteinler büyük çoğunlukla hücre dışı matriks komponentlerini tutan ve spesifik integral hücre membran proteinlerini bağlayan farklı iki yapısal protein niteliği taşır. Bu grup proteinler arasında fibronektin, laminin, tomboşpondin ve tenassin vardır. Fibronektin büyük multifonksiyonel birbirine disülfid bağlarıyla bağlı iki zincirden oluşan bir glikoproteindir. Hücre yüzeyleri bazal membranlar perisellüler matriksler ile ilişkili fibronektin, fibroblastlar ve diğer monositler, endotel hücreleri ve diğer hücreler tarafından oluşturulur. Fibronektin özel yollarla ve integrin reseptörleri aracılığı ile diğer çok sayıda ESM komponentlerini (kollajen, fibrin, heparin ve proteoglikanlar) bağlar. Bu reseptörler transmembran glikoproteinleridir. Hücre içi özel yollarla hücre içi iskeleti ile etkileşerek hücrenin hareketini ve farklılaşmasını uyarır. Fibronektin doğrudan hücrelerin tutulması, yayılması ve göçüne etki eder (55). Fibronektin immün kompleks, fibrin, kollajen artıklarının temizlenmesinde, stafilokok, streptokok ve bazı gram(-) bakterilerin opsonizasyonunda rol alır. Dolayısıyla fibronektin bulunan ortamda kollajen sentezi devam etmektedir (56, 57, 58). Ek olarak FBGF gibi büyüme faktörlerinin proliferatif etkisine karşı kapiller endotel hücreleri gibi bazı hücrelerin duyarlılığının oluşmasına da yardımcıdır. Bu fibronektinin hücre içi kimyasal uyarı yollarını

aktive etmesi ve hücre biçimini değiştirmesine bağlanmaktadır. Bu nedenle fibronektin çoğalan endotel hücreleri tarafından aktif olarak yapılmaktadır (55). Fibronektinin yara iyileşmesinin tüm fazlarında fonksiyon gördüğü bilinmektedir (59). Bazal membranlarda en çok bulunan ve yara iyileşmesinde önemli diğer bir glikoprotein de laminindir. Bu büyük çapraz biçimli yapı bir taraftan bazal membranı geçerek hücrelerin yüzeyindeki spesifik reseptörlere ve diğer taraftan kollajen tip-4 ve heparin sülfat gibi matris proteinlere bağlanır. Laminin aynı zamanda hücrelerin bağ dokusu ara maddelerine bağlanmayı yönlendirdiğine inanılır. Kültürde çeşitli hücre tiplerinin büyümesi, yaşamını sürdürmesi, yapısı, farklılaşması ve hareketini etkiler. FBGF etkisi ile endotel hücre kültürlerinde laminin anjiogeneziste çok kritik olan endotel hücrelerinin dizilmesi ve kapiller tüp oluşmasını etkiler (60). Diğer ESM'ler de kapiller tüp oluşumunu uyarabilirler. Proteoglikanlar ESM'in üçüncü komponentini oluştururlar. Glikozaminoglikanlar bir protein çekirdeğe (kor) kovalen bağlanırlar. Ayrıca hyalüronik asit gibi protein çekirdek olmaksızın dokuda da bulunabilirler. Bağ dokusu yapı ve permeabilitesinde rol oynarlar. Proteoglikanlar hücre büyüme ve farklılaşmasını uyaran integral membran proteinleridir. Yara iyileşmesinde dokunun gücü ve skarlaşma, primer olarak kollajen depolanmasıyla ilişkilidir. Fibroblastlar tarafından kollajen yapımı yara iyileşmesinde 3.-5. günde başlar ve yaranın boyutuna bağlı olarak haftalarca sürebilir. Kollajen yapımı iyileşen yarada lökositler tarafından salgılanan büyüme faktörleri (PKFB, FGF) ve sitokinleri (IL-1, TNF) de içeren çeşitli faktörler tarafından uyarılır (61, 62, 63, 64).



Şekil 5: Kollajen fibrillerin oluşumu (65).

Kollajen salgılayan hücrelerden salgılanan fibronektin de çökmekte olan kollajen fibrillerine bağlanarak perisellüler matrikste kollajen fibrili oluşumunu artırır (Şekil-5) (65, 66). Ekstrasellüler matrikste ve hücre yüzeyinde kollajen ve proteoglikan gibi birçok madde fibronektine bağlı olarak bulunur. Hücre yüzeyinde fibronektin, hücre-hücre ve hücre-substrat adezyonu, hücre morfolojisi ve hücre motilitesi gibi olaylarda etkindir (67, 68, 69).

Yara iyileşmesi sürecince nötrofil ve makrofajlardan salınan sitokinler aracılığı ile hücresel yanıtın elemanları olan T lenfositler ortaya çıkar. Bunlar MHC sisteminin aktive ettiği T-helper ve T-sitotoksik lenfositler olarak ikiye ayrılırlar. Dolaşımdaki T lenfositlerin %75'i helper ve %25'i sitotoksik T hücreleridir. Sitotoksik T lenfositler daha çok gecikmiş hücresel yanıtın elemanlarıdır (25, 26).

IL-17 epitel, endotel ve fibroblastları uyurarak çeşitli inflamasyon moleküllerinin salgılanmasına neden olur. IL-17 stromal hücrelerden IL-6 üretimini 9 kat ve IL-8 üretimini 26 kat artırır. IL-6 potansiyel bir otokrin büyüme faktörü olarak, IL-8 ise fibroblast büyüme faktörü-2'yi parakrin olarak uyarır. IL-17, CD4+ T-helper lenfositlerin proliferasyonunu arttırmada özgül bir etkiye sahiptir (70, 71, 72).

VI- SEROMA BİRİKİMİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

Seroma birikiminin tedavisi ile ilgili pek çok cerrahi ve tıbbi uygulama geliştirilmiştir. Ölü boşlukların sütüre edilmesi, aspiratif drenajlar, hareketlerin kısıtlanması, fibrin yapıştırıcıların kullanılması gibi yöntemler drenajın miktarını azaltmaktadır (44, 73, 74, 75). Son yıllarda yapılan çalışmalar fibrin glue, tetrasiklin, albumin-glutaraldehyd kullanımı, transdermal photopolymerized kullanımı, 5-flourouocil uygulanarak yapılan deneysel ve klinik çalışmalardır (2, 39, 76, 77).

Ölü boşlukların kapatılmasında ve seröz koleksiyon tedavisinde kullanılan sklerozan ajanlar çok çeşitlidir. Bu ajanların etki mekanizmaları fibrozis, adezyon ve sklerozis oluşturmalarıdır.

Ölü boşlukların ortadan kaldırılmasında uygulanan yöntemler

1-Flep kapama teknikleri

a-Katmanlı sütür tekniđi

b-Destek sütürleri

2-Drenaj sistemleri

Kapalı negatif drenaj

3-Seroma birikimini azaltan uygulamalar

a-Sklerozan ajanlar

b-Antiinflamatuvar ilaçlar

c-Kemoteropatik ajanlar

d-Radyoterapi

4-Diğer

a-Baskılı bandaj

b-Basınçlı giysiler

c-İmmobilizasyon

Fibrin glue (FG):

Cerrahi girişim yapılan birçok bölgede yararlı olarak bulunmuş biyolojik doku yapıştırıcısı ve aynı zamanda vasküler tıkayıcı hemostatik bir ajandır. Fibrin glue, human fibrinojen ve sığır trombini içerir (78). Etki mekanizması; kalsiyum iyonları varlığında fibrinojen ve faktör 13, trombin tarafından aktive edilir ve fibrinojen fibrine çevrilir. Adeziv özelliği fibrinojen içeriği ile orantılıdır. Fibrinojenin yüksek konsantrasyonu gerilim gücü ile orantılıdır (61, 79, 80).

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 (81). Rice ve arkadaşlarının yapmış olduğu randomize çalışmada lokal tetrasiklinin seroma oluşumu üzerine etkisi bulunamamıştır. Ayrıca tetrasiklinin, analjeziğe cevap vermeyen derecede şiddetli ağrı oluşturması, skleroterapiye katkıda bulunmaması, gibi yan etkilerinin olduğu bildirilmiştir (82).

Talk (Pudra):

Talk maddesi 3 tabakalı bir magnezyum silikat yaprağıdır. (83). Plevral efüzyonlarda sıkça kullanılır. Yapılan çalışmalara göre kuru hava, etilen oksit veya gama ışını sterilizasyonunda uygun yöntemlerdir (7). Talk sklerozis tekniğinde kullanılan solüsyon; serum fizyolojik ile % 10'luk çözelti şeklinde hazırlanır (84). Plevral aralığa verilen talk solüsyonu plevral yapraklar arasında mezotel hücrelerini uyarır. İnterlökin-8 ile bağlı olan nötrofiller ve makrofajlar plevral aralığa göç eder. Stimüle olan makrofajlar makrofaj kemostimülator protein-1 salınımına neden olur ve inflamatuvar yanıt tetiklenir. Bu sırada fibrinolitik aktivite inhibe olur. Talk uygulanmış plevral aralıkta mezotel hücresi kökenli b-FGF'ün hızlı ve belirgin olarak arttığı görülmüştür. Talk sklerozis uygulanan bazı hastalarda postoperatif ateş görülmüştür (85).

Corynebacterium parvum:

Corynebacterium parvum 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. Seröz koleksiyonda malign hücre bulunma olasılığı nedeniyle antitümoral etkinliği de burada fibrozis ve sklerozis oluşturabilme özelliği dışında ayrı bir avantaj sağlamaktadır. Corynebacterium parvum uygulamalarında bulantı, kusma, ateş ve enjeksiyon bölgesinde ağrı olabilmektedir. Makrofaj ve natürel killer lenfosit stimülasyonu ile sekonder fibrinozis ve sklerozise neden olmaktadır. Enjekte edilen bölgede 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 aracılığıyla damarların tıkanması ile gerçekleşmektedir. İnfamatuvar hücreler, hem sitotoksik hem de sitolitik etkiyi içeren antitümöral özelliklere sahiptir (86).

5-Fluorourasil (5-FU):

5-FU seroma formasyonunun engellenmesinde etkisini akut inflamasyon ve anjiogenezisi azaltarak yapmaktadır (87). Koçdor ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmada seroma oluşumunu azaltmak için 5-FU'ü lokal olarak kullanmışlardır. Akut inflamasyonun şiddetini, damarlanma, lökosit ve fibroblast infiltrasyonunu 5- FU kullanılan grupta kontrol

grubundan düşük saptamışlardır. Ayrıca doku kollajeni ile total seroma kollajen içeriği arasında benzerlikler saptamışlardır. 5-FU ile seroma formasyonunun oluşumunun önlenmesindeki mekanizmanın lokal fibrotik reaksiyondan çok inflamasyonda azalma ile ilişkili olduğu konusunda kanıtlar elde etmişlerdir (87).

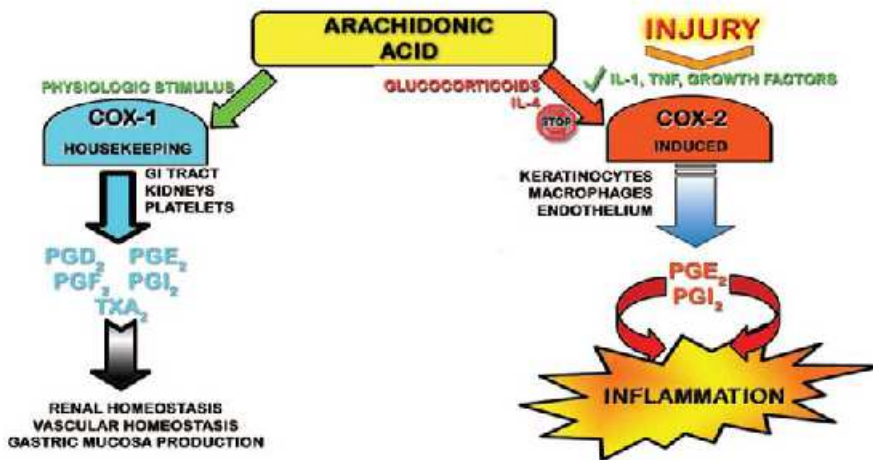
Sentetik Kortikosteroid İlaçlar:

Bu ilaçların sklerozan etkileri yoktur. İnflamasyon oluşumunda 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 eikosonoidlerin sentezini azaltırlar (88, 89). Lizozomlar proteolitik enzimlerin depolandığı hücre organelleridir. İnflamasyon oluşumunda bunların parçalanmalarının ve içlerindeki enzimlerin hücre içine ve çevresine yayılmasının katkısı vardır. Glukokortikoidler bu organellerin membranını stabilize ederek parçalanmalarını zorlaştırabilirler (90, 91). Bakteriyel infeksiyonlarda parçalanmış bakterilerin çeperinden salınan peptidoglikan ve lipopolisakkaridler, monositler ve makrofajlar tarafından tümör nekroz faktörü (TNF) üretimini artırır. TNF ve IL-1 proinflamatuardır. IL-1 prostaglandin ve lökotrien sentezini, fibroblast ve B lenfosit proliferasyonunu stimüle eder. Glukokortikoid ilaçlar makrofajlarda TNF ve IL-1 genlerinin ekspresyonunu inhibe ederler. İnflamasyon oluşumunda bu maddelerin yanında lokal olarak etki eden endojen maddeler de rol oynar. Bu maddeler histamin, serotonin, kininler ve prostanoitler gibi maddelerdir. Membran fosfolipidlerinden araşidonik asit oluşum basamağını katalize eden fosfolipaz A2 enzimini inhibe eder ve bunun sonucu araşidonik asit oluşumunu azaltırlar. Böylece tüm prostanoitlerin yani; prostaglandinler, prostasiklinler, tromboksanlar, lökotrienler ve bunların ara ürünlerinin oluşumu azalır. Nitröz oksit sentezini azaltırlar. Glukokortikoidlerin suprafizyolojik dozlarda immün sistemin efektör hücreleri arasında çok sayıda lenfokinler arasında sağlanan iletişimi, bu otokrin, parakrin ve endokrin nitelikte etkinlikler gösteren faktörlerin üretimini ve onların etkilerini inhibe ederek bozarlar. Makrofajlardan IL-1 ve aktive edilmiş T-lenfositlerden IL-2 salınımını inhibe ederler. Kompleman sistemini inhibe ederler. Glukokortikoidlerin immunsupresif etkileri bu temele dayanır (92). Yan etkileri; iatrojenik Cushing sendromu, osteoporoz, psikolojik bozukluklar, enfeksiyona yatkınlık, ciltte atrofi, diyabet oluşumuna yatkınlık, myopati, hipokalemi, büyümenin baskılanması, hiperkoagülabilite görülebilir.

Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİ):

NSAİ'lar analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etki oluştururlar. Aspirin ve benzeri klasik non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar sadece prostaglandinlerin ve tromboksanın oluşumunu azaltırlar, lökotrienlerin sentezini bozmazlar. Etkilerini siklooksijenaz enzimini inhibe ederek gösterirler. Glukokortikoidler NSAİ'lara göre daha güçlü antiinflamatuvar etkinlik gösterirler. Ayrıca lökotrienlerin ve diğer lipooksijenaz ürünlerinin oluşmasını azaltırlar (93). NSAİ'lar inflamasyon nedeniyle artan proinflamatuvar PG üretimini, lökosit aktivasyonunu ve 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 azaltırlar. Oksijen radikallerini inaktive ederler ve inflamasyon hücrelerinde lizozomal membranları stabilize ederler. (37, 94). NSAİ'lar etkilerini inflamasyonun ortaya çıkışında önemli rol oynayan prostanoid grubu maddelerin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan siklooksijenazı inhibe ederek gösterirler (95, 96, 97).

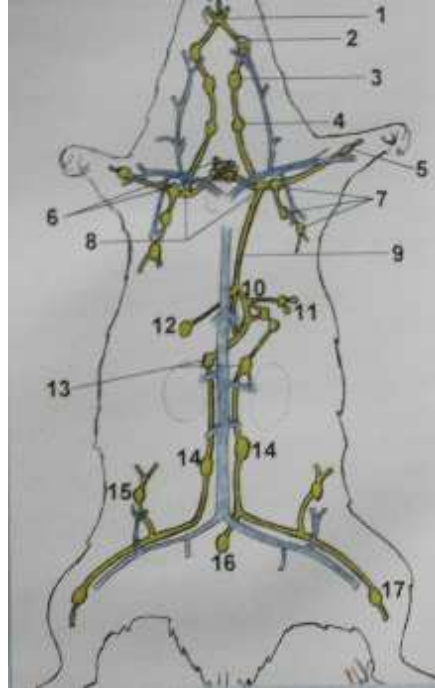
COX-2 inhibitörleri, NSAİ (Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar) ve steroidler siklooksijenaz-2 ve fosfolipaz A2 enzimlerini inhibe ederek prostoglandin, lökotrien sentezini ve dolayısı ile inflamasyon ve sıvı oluşumunu azaltırlar. Bununla birlikte Karin Müller-Decker ve arkadaşlarının ratlarda yara iyileşme modelinde COX-2 enziminin inhibisyonu ile anjiyogenezin, kollajen birikiminin, ve yara gerilim kuvvetinin azalmadığı gösterilmiştir. İnflamasyonun basamaklarını inhibe eden bu ilaçlar inflamasyonun akut döneminin uzaması sonucu oluşan seroma miktarını azaltmaktadırlar (Şekil-6) (36, 37).



Şekil-6: Araşidonik asit ürünleri; COX-1 ve COX-2 enzimlerinin görevleri(36).

VII- MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurul Raporu onayı alındıktan sonra yapılmıştır. Çalışmada 24 adet, 200-250 gr. ağırlığında, genç erişkin, eşit sayıda erkek ve dişi Wistar Albino sıçan (rat) kullanılmıştır. Deney hayvanları Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan temin edilmiştir. Deney hayvanları 12 saat karanlık ve 12 saat aydınlık ortamda, 21-22 °C ısıda, devamlı yem ve su verilerek (ad libitum) bakılmışlardır. Stres yaratılmadan, sert ve ani hareketlerden kaçınılarak çalışılmıştır. Gürültüden uzak, sessiz ortamda çalışmalar yapıp, deneyin yapıldığı alanın deney hayvanlarının bulunduğu ortamdan uzak olması sağlanmıştır.



Şekil-7: Sıçanda lenfatik sistem (98).

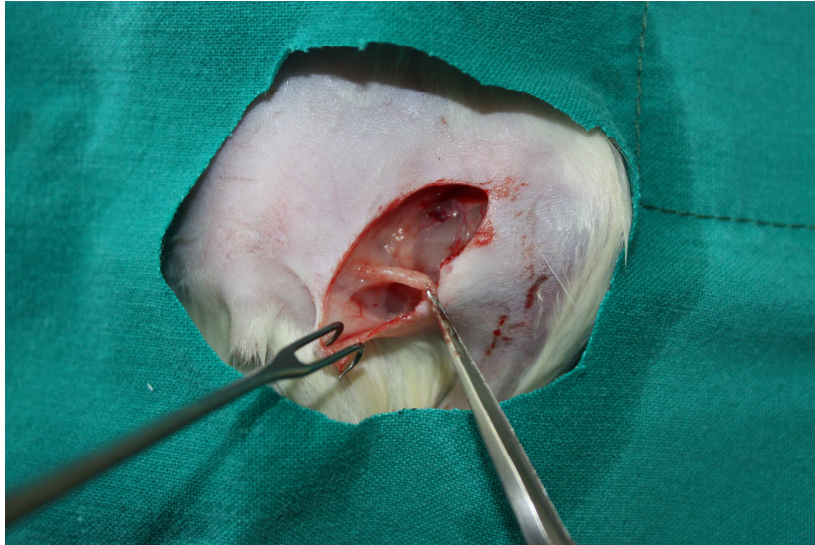
Alt ekstremitte, karın duvarı, kuyruk, karın boşluğu, pelvis boşluğu, genital bölgeler, rektumun bir bölümü, anal bölge ve iliopsoas bölgesinin lenfatik drenajı sıçanlarda inguinal lenf bezleri ile olmaktadır. Inguinal, intestinal, lomber gibi ana trunkuslar ve çok sayıda ince lenfatik damarlar aortun solunda ve lomber kaslar üzerinde yer alan geniş sisterna şiliye drene olurlar. 10 mm uzunluğunda ve yaklaşık 2 mm çapında geniş bir kanal olan sisterna şili

kraniale doğru ilerleyen duktus torasikusla devam edip lenfatik akımı sol internal juguler venüle subklavian venin birleşim yerinden venöz sisteme boşaltır (98).

Deney, 24 deney hayvanı ile yürütülmüştür (n: 8, herbiri).



Resim 1 : Sığanda inguinal lenf bezi diseksiyonu için bölgenin hazırlanması.



Resim 2: Sığanda inguinal lenf bezi diseksiyonu.

Sıçanlara anestezi (ketamin 75 mg/kg ve ksilazin 10 mg/kg i.p.) uygulanarak inguinal bölgede lenf bezlerini içeren yağlı gözeli doku eksize edildikten sonra 1. grup olan sham grubunda operasyon sahası 3 cc serum fizyolojik ile yıkandı. İkinci grup sıçanda operasyon sahası 3 cc antiinflamatuvar meloksikam grubu ilacın enjektabl formu ile yıkandı. Talk plöredex klinik uygulamasında olduğu gibi; 3 gr steril talk ve 30 cc % 0.9 NaCl karıştırılarak homojen solüsyon elde edildi. Üçüncü grup sıçanda ise lenf bezi diseksiyonu sonrası operasyon sahası 3 cc homejen talk solüsyonu ile yıkandı. Flepler cilt-ciltaltı sütüre edildi. İlaç uygulamalarından sonra 1. hafta ve 3. haftada her gruptaki sıçanlara anestezi (ketamin 75 mg/kg ve ksilazin 10 mg/kg i.p.) uygulanarak, doku örnekleri alındı.

1. Hafta ve 3. Haftalar:

1. Serum Fizyolojik grubu (Sham kontrol grubu)
2. Meloksikam grubu
3. Talk grubu

Doku örnekleri % 10 formalin solüsyonu içerisine alınarak, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında rutin parafin doku takibine alındı.

Doku örnekleri, 24-48 saat %10 formalin solüsyonu ile tespit edildi ve örnekler bir gece akar su altında yıkandı. Derecesi giderek artan etil alkol serileri ile (%50-60-70-80-90-95-100) dehidratasyon işlemi uygulandı. İki değişim ksilen ile şeffaflaştırmaları yapıldıktan sonra, parafine emdirme aşamasından sonra parafine gömüldü (Tablo-2.1). Elde edilen parafin bloklardan mikrotomla polilizin ile kaplı lamlara 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler, Hematoksilen-Eosin boyaması ile boyanarak histopatolojik olarak değerlendirildi (Tablo 2.2).

Kısaca, kesitler bir gece 60°C etüvde tutulduktan sonra, 1 saat ksilen ile kimyasal parafinden uzaklaştırma işlemi uygulandı. Derecesi giderek azalan alkol serilerinden geçirilerek suya getirilen kesitler önce Hematoksilen solüsyonu ile 5 dakika boyandı. Akar su altında yıkanan kesitler asit-alkol solüsyonu ile diferansiye edildikten sonra Eosin boyası ile 3 dakika boyandı. Kesitler alkol serilerinden geçirilerek ksilen içine alındı. Ksilen içinde 1 saat bekletilen kesitler entellan kullanılarak lamel ile kapatıldı ve ışık mikroskop altında (Olympus

X-40) incelendi ve fotoğrafları çekildi. Histopatolojik değerlendirmede doku örneklerinde inflamasyon, infiltratif hücre infiltrasyonu, kapiller ve fibroblast-kollajen fibrillerin değerlendirilmesi yapılarak normal (1), hafif artış (2), şiddetli artış (3) olarak derecelendirildi.

Ek kesitler avidin-biyotin-peroksidaz yöntemi ile anti-IL 17 ve anti-fibronektin primer antikoları ile indirek immunohistokimyasal olarak değerlendirildi (Tablo-2.3). Deparafinizasyon işlemi yapılan kesitler rehidratasyon işlemi ile su aşamasına getirildi. Dakopen ile çevrelenerek tripsinize edilen kesitlere, dokuda bulunan peroksidaz aktivitesini inhibe etmek için % 3'lük hidrojen peroksidaz uygulandı. Fosfat tampon solüsyonu (PBS) ile yıkanan kesitlere spesifik boyanma sağlamak için bloklama solüsyonu uygulandı. Kesitler yıkanmadan bloklama solüsyonu uzaklaştırıldı ve anti-IL 17 (Interleukine 17 - sc-7927, rabbit polyclonal SantaCruz, USA) ve anti-fibronektin (sc-18825, mouse monoclonal, SantaCruz, USA), (1:100 dilüsyonlarında) primer antikoları ile 18 saat +4°C'de nemli ortamda inkübe edildi. Sekonder kit olarak avidin-biotin-peroksidaz sistemi (Invitrogen, Histostain plus kit, anti-mouse, anti-rabbit, Camarillo, CA, USA) kullanıldı. PBS ile yıkanan kesitler biotinle işaretlenmiş hidrojen peroksidaz sekonder antikoru ile 30 dakika inkübe edildi. PBS ile yıkanan kesitlere 30 dakika streptavidin uygulandı. İmmunoreaktivitenin görünür hale gelebilmesi için DAB (diaminobenzidine, Kromojen) uygulanan kesitler, Mayer's hematoksilen ile artalan boyaması yapılarak alkolden geçirilip, ksilen ile şeffaflaştırma yapılarak entellan ile kapatıldı.

İmmunoreaktivitelerin spesifik olup olmadığını test etmek amacı ile birer kesit kontrol boyaması için ayrıldı ve primer antikor ile aynı olan IgG, primer antikor uygulanmadan boyama gerçekleştirildi. İmmunoreaktivitenin şiddetine göre hafif (1), orta (2), şiddetli (3) ve çok şiddetli (4) olarak derecelendirildi.

Veriler SPSS for Windows 15.0 istatistik paket programında değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma, ortanca (minimum- maksimum) değerlerle sunulmuştur. Üç grup ortalama karşılaştırmaları için Kruskal Wallis varyans analizi yapılmış, 3 grup arasında fark saptanan parametreler için ikili grup karşılaştırmalarında Mann Whitney-u testi kullanılmıştır. Parametreler arası ilişkiler Sperman Korelasyon katsayısı ve hipotez testi ile değerlendirildi.

TABLO-2-1:**PARAFİN DOKU TAKİP PROTOKOLÜ**

İŞLEM	KULLANILAN MADDE	SÜRE
A. TESPİT	% 10 FORMALİN	24-48 SAAT
	AKAR SU	1 GECE
B. DEHİDRATASYON	% 50 ALKOL	½ SAAT
	% 60 ALKOL	½ SAAT
	% 70 ALKOL	½ SAAT
	% 80 ALKOL	½ SAAT
	% 90 ALKOL	½ SAAT
	% 95 ALKOL	½ SAAT
	% 100 ABSOLÜ ALKOL	1 SAAT
C. ŞEFFAFLAŞTIRMA	ALKOL:KSİLEN (1:1)	½ SAAT
	KSİLEN I	1 SAAT
	KSİLEN II	1 SAAT
D. İNFİLTRASYON (60°C)	KSİLEN-PARAFİN (1:1)	½ SAAT
	PARAFİN I	1 SAAT
	PARAFİN II	1 SAAT
E. GÖMME	PARAFİN	

TABLO-2-2:**HEMATOKSİLEN-EOZİN BOYAMA PROTOKOLÜ**

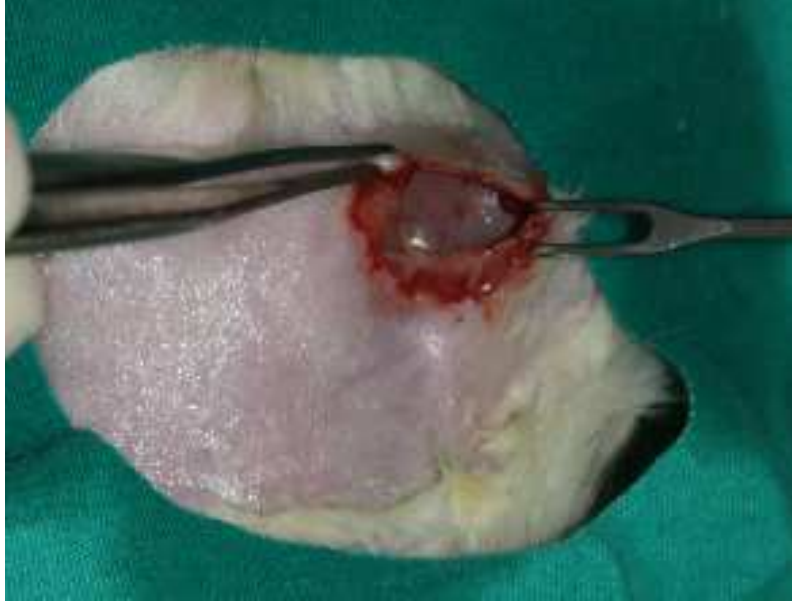
İŞLEM	MADDE	SÜRE
DEPARAFİNİZASYON	60°C etüvde	1 GECE
DEPARAFİNİZASYON	KSİLEN I	30 DAKİKA
	KSİLEN II	30 DAKİKA
REHİDRATASYON	% 95 ALKOL	2 DAKİKA
	% 80 ALKOL	2 DAKİKA
	% 70 ALKOL	2 DAKİKA
	% 60 ALKOL	2 DAKİKA
YIKAMA	AKAR SU	5 DAKİKA
BOYAMA	HEMATOKSİLEN	5 DAKİKA
YIKAMA	AKAR SU	5 DAKİKA
DİFERANSİYASYON	ASİT-ALKOL	1-2 SANİYE
YIKAMA	AKAR SU	5 DAKİKA
BOYAMA	EOZİN	3 DAKİKA
YIKAMA	AKAR SU	5 DAKİKA
	% 80 ALKOL	1 DAKİKA
	% 95 ALKOL	1 DAKİKA
KURUTMA	HAVADA VEYA ETÜVDE	
	KSİLEN	1 SAAT
KAPAMA	ENTELLAN	

TABLO-2-3:**AVİDİN-BİYOTİN PEROKSİDAZ YÖNTEMİ İLE İNDİREK İMMUNOHİSTOKİMYA BOYAMA PROTOKOLÜ**

İŞLEM	MADDE	SÜRE
DEPARAFİNİZASYON	60°C etüvde	1 GECE
DEPARAFİNİZASYON	KSİLEN I	30 DAKİKA
DEPARAFİNİZASYON	KSİLEN II	30 DAKİKA
REHİDRATASYON	% 95 ALKOL	2 DAKİKA
	% 80 ALKOL	2 DAKİKA
	% 70 ALKOL	2 DAKİKA
	% 60 ALKOL	2 DAKİKA
YIKAMA	DİSTİLE SU	10 DAKİKA
	FOSFAT TAMPON SOLÜSYONU (PBS)	10 DAKİKA
HAVUZCUK OLUŞTURMA	DAKO PEN	
	TRİPSİN 37°C etüvde	10 DAKİKA
YIKAMA	PBS	3×5 DAKİKA
PEROKSİDAZ BLOK	% 3 HİDROJEN PEROKSİT	5 DAKİKA
YIKAMA	PBS	3×5 DAKİKA
BLOCKING	Non-immunbloklama solüsyonu	1 SAAT
PRİMER ANTİKORLAR	Anti-IL-17, anti-fibronektin	18 SAAT +4°C nemli
YIKAMA	PBS	3×5 DAKİKA
SEKONDER ANTİKOR	BIOTINLE İŞARETLİ SEKONDER ANTİKOR	30 DAKİKA
YIKAMA	PBS	3×5 DAKİKA
	STREPTAVİDİN	30 DAKİKA
YIKAMA	PBS	3×5 DAKİKA
BOYAMA	DAB (diaminobenzidine)	10 DAKİKA
YIKAMA	DİSTİLE SU	3×5 DAKİKA
ARTALAN BOYAMA	MAYER'S HEMATOKSİLEN	3 DAKİKA
YIKAMA	DİSTİLE SU	10 DAKİKA
KAPAMA	ENTELLAN	
İNCELEME	BX40 OLYMPUS MARKA IŞIK MİKROSKOBU	

VIII-BULGULAR

İnguinal bölgede lenf bezlerini içeren yağlı gözeli doku eksizyonu sonrasında serum fizyolojik, meloksikam ve talk uygulamalarının ardından 1. ve 3. haftada seroma volümleri insülin enjektörü ile ölçülüp istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Diseksiyon alanındaki poşlar makroskopik olarak değerlendirildi. Elde edilen doku örnekleri, histokimyasal olarak Hematoksilen&Eozin (H&E) boyaması ile, immunohistokimyasal olarak anti-IL 17 ve anti-fibronektin primer antikorları kullanılarak, avidin-biyotin-peroksidaz yöntemi ile incelendi. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.



Resim 3: Lenf bezi diseksiyonu sonrası diseksiyon sahasına serum fizyolojik uygulanan sham grubunda post-op 1. hafta. İçinde seröz sıvının biriktiği fibröz poşun makroskopik görünümü.



Resim 4: Lenf bezi diseksiyonu sonrası lokal antiinflamatuvar ilaç uygulanan grupta post-op 1. hafta. İçinde seröz sıvının biriktiği fibröz poşun makroskobik görünümü.



Resim 5: Lenf bezi diseksiyonu sonrası diseksiyon sahasına lokal steril talk uygulanan grupta post-op 1. hafta. Fibröz kılıf yerine çevre dokularla yapışıklığı olan fibrin liflerin oluşturduğu dokunun makroskobik görünümü.



Resim 6: Lenf bezi diseksiyonu sonrası diseksiyon sahasına serum fizyolojik uygulanan sham grubunda post-op 3. hafta. İçinde seröz sıvının biriktiği fibröz poşun daha belirgin hale gelen makroskopik görünümü.



Resim 7: Lenf bezi diseksiyonu sonrası diseksiyon sahasına lokal antiinflamatuvar ilaç uygulanan grupta post-op 3. hafta. İçinde seröz sıvının biriktiği ince fibröz kılıfın bulunduğu poşun makroskopik görünümü.



Resim 8: Lenf bezi diseksiyonu sonrası diseksiyon sahasına lokal steril talk uygulanan grupta post-op 3. hafta. Fibröz kılıf yerine yoğun kollajen fibril ağı ile kaplanmış dokunun makroskopik görünümü.



Resim 9: Post-op 3. hafta serum fizyolojik uygulanan grupta yara iyileşmesi.



Resim 10: Post-op 3. hafta lokal antiinflamatuvar ilaç uygulanan grupta yara iyileşmesi.



Resim 11: Post-op 3. hafta lokal steril talk uygulanan grupta yara iyileşmesi.

1. Histokimyasal Bulgular

Deney hayvanlarından 1. hafta ve 3. haftalarda alınan örneklerin H&E boyaması ile değerlendirilmesinde elde edilen sonuçlar Tablo-3.1 ve Tablo-3.2.'de gösterilmiştir.

H&E boyaması ile gruplarda inflamasyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, kapiller damar, staz ve vazodilatasyon, fibroblast aktivasyonu ve kollajen fibril bulguları ışık mikroskop altında değerlendirilmiştir. Bulgular; normal: 1; hafif artış: 2; şiddetli artış: 3 olarak derecelendirildi.

Birinci hafta sonunda elde edilen serum fizyolojik uygulanan grupta (Grup 1) normal ve hafif düzeyde izlenen bulguların, talk uygulanan grupta artış gösterdiği, meloksikam uygulanan grupta ise inflamasyon ve hücrel aktivasyonda azalma olduğu izlendi.

Deney gruplarında IL-17 immunoreaktivitesi ile inflamatuvar hücreler, anti-fibronectin immunoreaktivitesi ile fibroblast aktivitesi değerlendirilmiş olup, elde edilen sonuçlar Tablo-3.3. ve Tablo-3.4.'de gösterilmiştir. Serum fizyolojik uygulanan grupta orta IL-17 immunoreaktivitesi izlenirken, talk uygulanan grupta şiddetli, meloksikam uygulanan grupta hafif immunoreaktivite izlendi. Anti-fibronectin immunoreaktivitesi serum fizyolojik uygulanan grupta orta/şiddetli olarak izlenirken, talk uygulanan grupta şiddetli/çok şiddetli ve meloksikam uygulanan grupta şiddetli olarak izlendi.

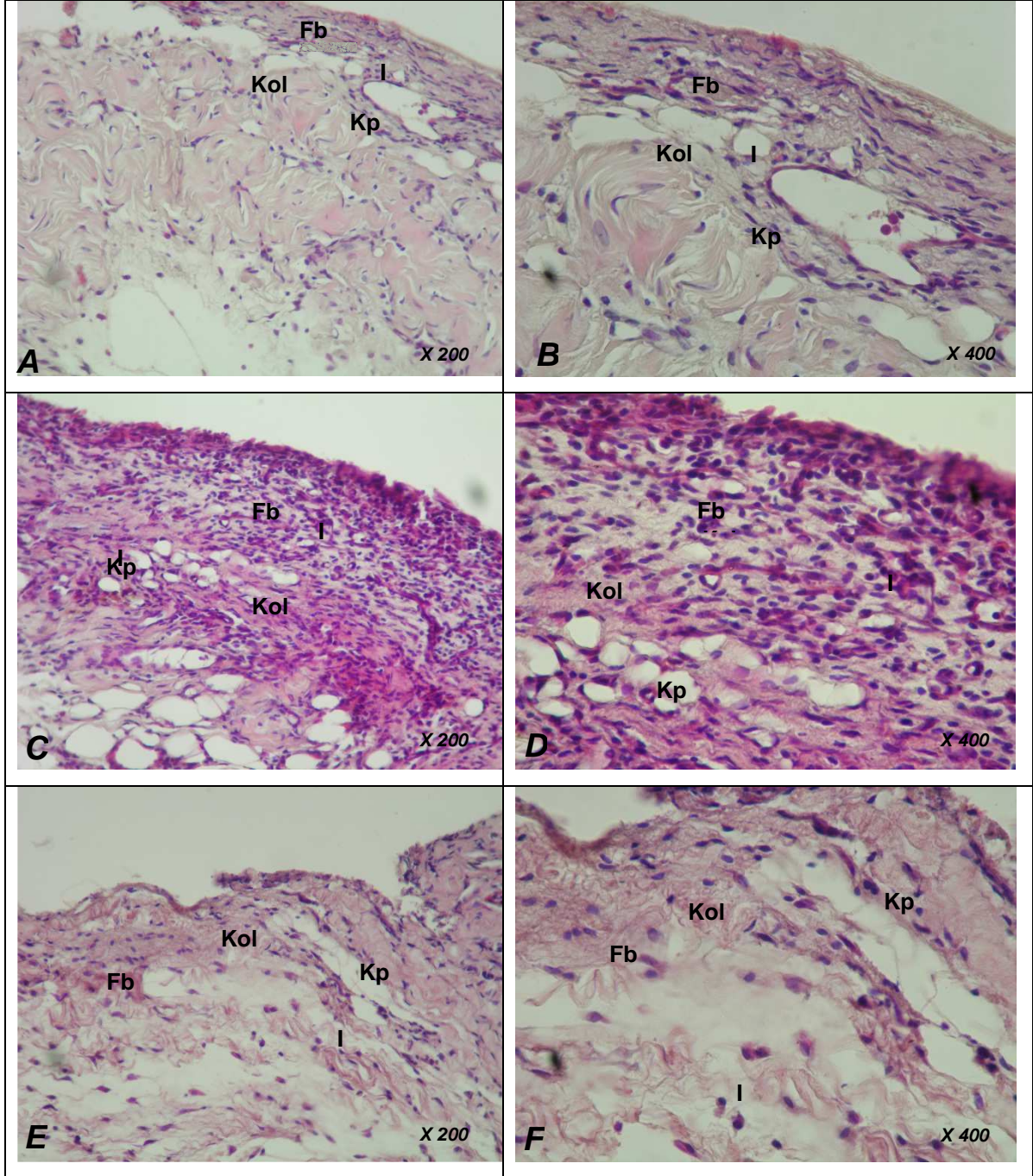
TABLO-3-1**1. HAFTA DENEY GRUPLARINDAN ELDE EDİLEN H&E BOYAMA SONUÇLARI**

1.HAFTA	İnflamasyon 1: Normal 2: Hafif Artış 3: Şiddetli Artış	İnflamatuar hücre infiltr. 1: Normal 2: Hafif Artış 3: Şiddetli Artış	Kapiller 1: Normal 2: Hafif Artış 3: Şiddetli Artış	Fibroblast ve Kollajen fibril 1: Normal 2: Hafif Artış 3: Şiddetli Artış
GRUP 1- SF	2	1	1	1
	2	1	1	2
	1	2	2	2
	1	2	2	2
	2	2	2	1
	2	1	2	2
	2	2	2	2
	1	1	1	1
GRUP 2-T	3	3	3	2
	3	3	3	2
	3	3	2	3
	2	3	2	3
	2	3	2	3
	3	3	3	2
	3	3	3	3
	3	2	3	2
GRUP 3 - M	1	1	1	2
	1	1	1	2
	1	2	1	2
	1	2	2	3
	1	1	2	3
	2	1	2	3
	2	1	2	2
	1	2	2	2

TABLO-3- 2**3. HAFTA DENEY GRUPLARINDAN ELDE EDİLEN H&E BOYAMA SONUÇLARI**

3.HAFTA	İnflamasyon 1: Normal 2: Hafif Artış 3: Şiddetli Artış	İnflamatuar hücre infiltr. 1: Normal 2: Hafif Artış 3: Şiddetli Artış	Kapiller 1: Normal 2: Hafif Artış 3: Şiddetli Artış	Fibroblast ve Kollajen fibril 1: Normal 2: Hafif Artış 3: Şiddetli Artış
GRUP 1-SF	1	1	1	1
	2	1	2	2
	1	2	2	2
	2	1	2	2
	2	2	1	2
	1	2	1	2
	1	1	2	2
	1	2	2	2
GRUP 2-T	1	2	2	2
	2	2	2	3
	2	2	1	2
	2	2	2	3
	2	2	1	3
	3	3	2	3
	3	3	2	3
	3	3	3	3
GRUP 3 -M	1	1	1	3
	1	1	1	3
	1	2	2	2
	1	2	1	2
	1	1	1	3
	1	1	2	3
	2	2	2	3
	2	2	1	2

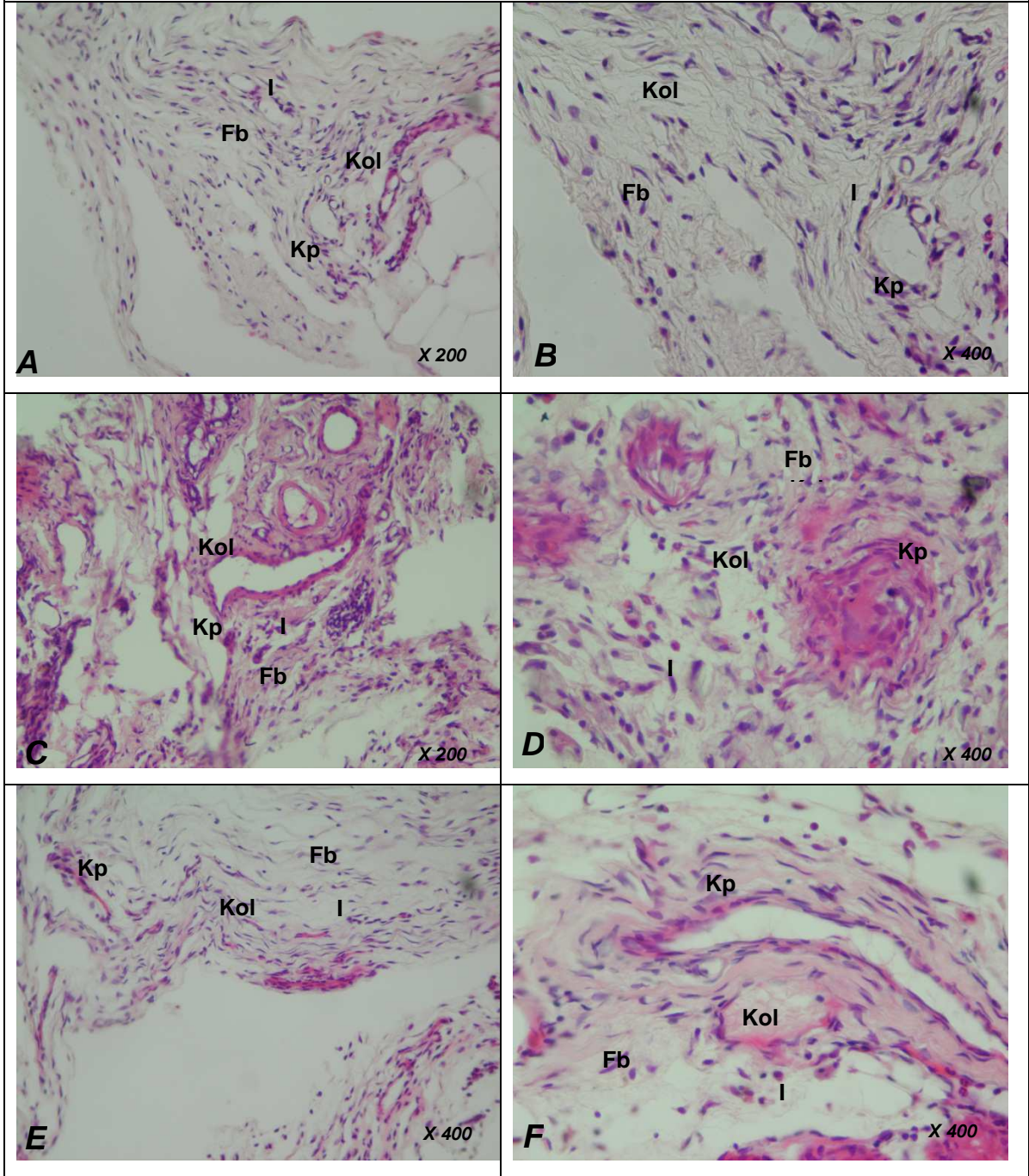
RESİM-12: H&E BOYAMA – 1. HAFTA



Resim-12: Birinci hafta deney gruplarına ait kesitlerin Hematoksilen&Eozin (H&E) boyama yöntemi ile elde edilen ışık mikroskopik görüntüleri. F:Fibroblast, I:İnflamatuar hücre, Kol:Kollajen fibriller, Kp:Kapiller. A,B:SF ;C,D:Talk; E,F Meloksikam.

A, C, E, : X 200; B, D, F X400

RESİM-13: H&E BOYAMA – 3. HAFTA



Resim-13: Üçüncü hafta deney gruplarına ait kesitlerin Hematoksilen&Eozin (H&E) boyama yöntemi ile elde edilen ışık mikroskopik görüntüleri. F:Fibroblast, I:İnflamatuvar hücre, Kol:Kollajen fibriller. Kp:Kapiller. A,B:SF; C,D:Talk. E, F:Meloksikam. A, C, E: X 200; B, D, F X400

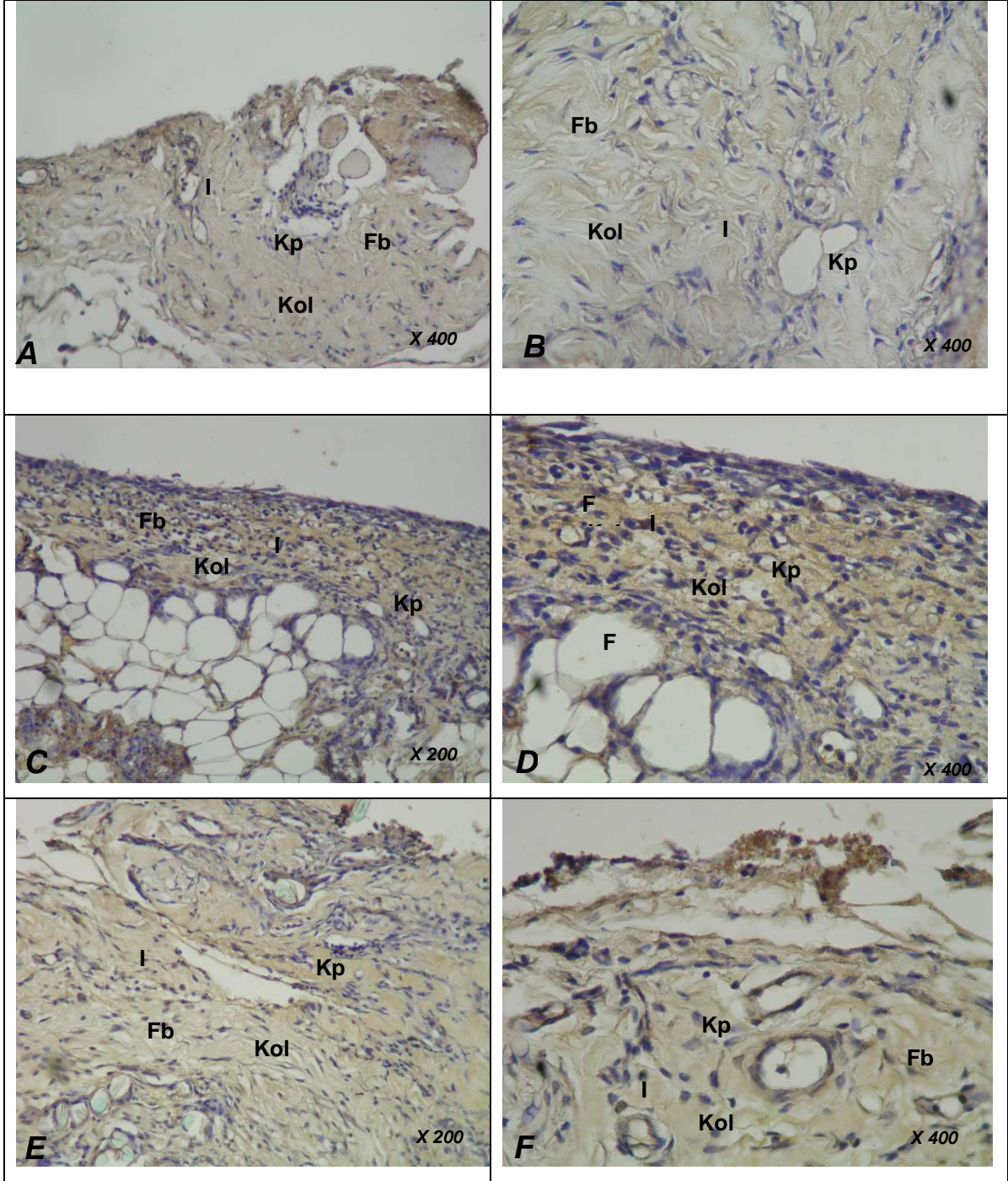
TABLO-4- 1**1. HAFTA DENEY GRUPLARINDAN ELDE EDİLEN İHK BOYAMA SONUÇLARI**

1.HAFTA	IL-17	Fibronectin
GRUP 1- SF	2	2
	2	2
	2	2
	2	3
	2	3
	2	3
	1	3
	1	3
GRUP 2 – T	2	3
	3	4
	2	4
	3	4
	2	3
	3	4
	3	3
	3	4
GRUP 3 - M	1	4
	2	3
	2	4
	2	4
	1	3
	1	3
	1	3
	1	3

TABLO-4- 2**3. HAFTA DENEY GRUPLARINDAN ELDE EDİLEN İHK BOYAMA SONUÇLARI**

3.HAFTA	IL-17	Fibronektin
GRUP 1- SF	1	3
	1	3
	1	3
	1	2
	2	2
	1	3
	1	2
	2	2
GRUP 2 – T	1	4
	1	4
	1	4
	1	3
	2	4
	2	4
	2	4
	1	3
GRUP 3 - M	1	3
	1	3
	1	3
	1	3
	1	4
	1	4
	1	3
	2	4

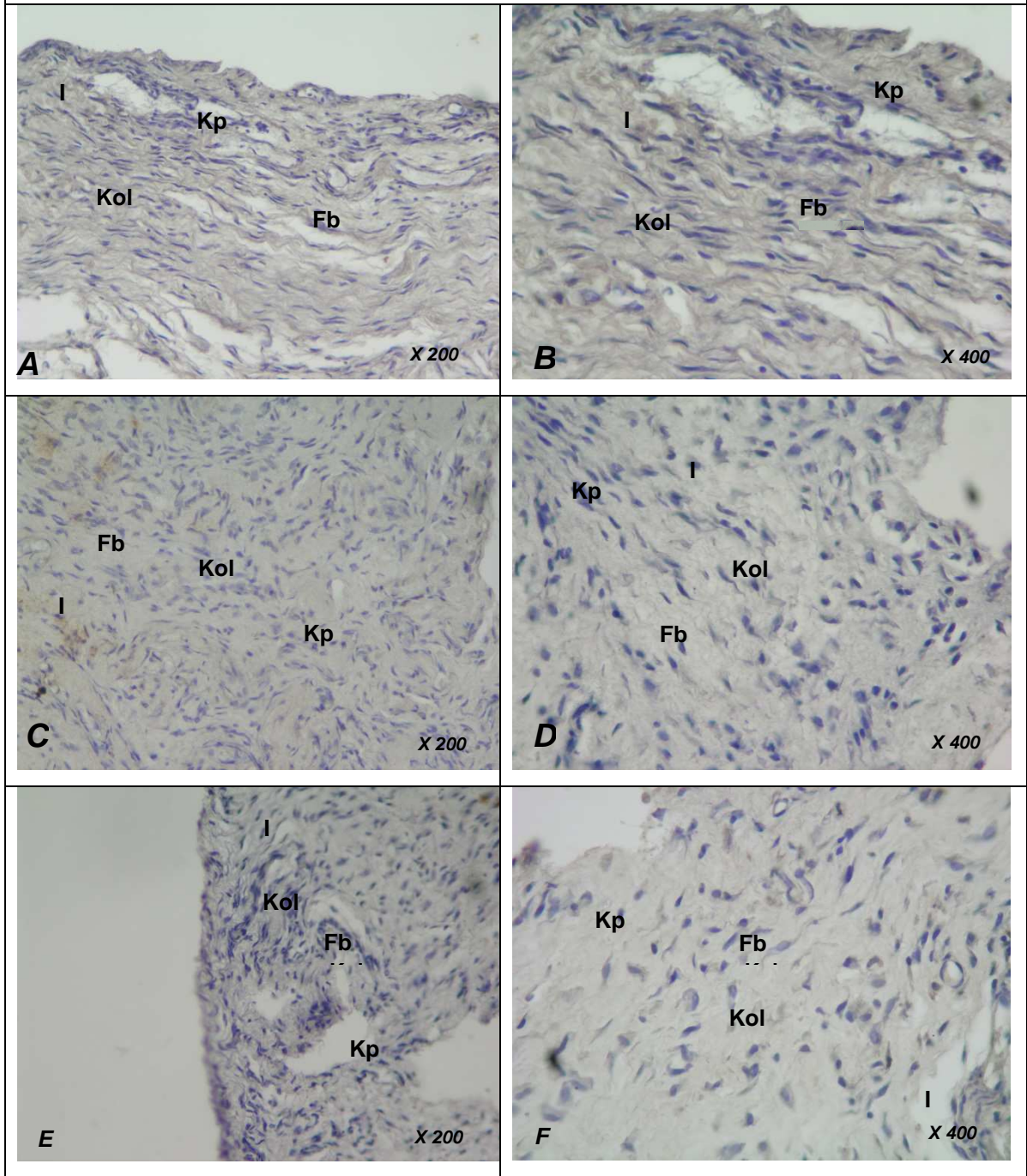
RESİM-14: Anti-IL 17 İHK BOYAMA – 1. HAFTA



Resim-14: Birinci hafta deney gruplarına ait kesitlerin anti-IL 17 primer antikoruna ile indirek immunohistokimyasal olarak avidin-biyotin-peroksidaz yöntemi ile elde edilen ışık mikroskopik görüntüleri. Fb:Fibroblast, I:İnflamatuar hücre, Kol:Kollajen fibriller, Kp: Kapiller. A, B :SF; C,D :Talk; E,F :Meloksikam grubu.

Kromajen : DAB. A, C, E, : X 200 ; B, D, F X400

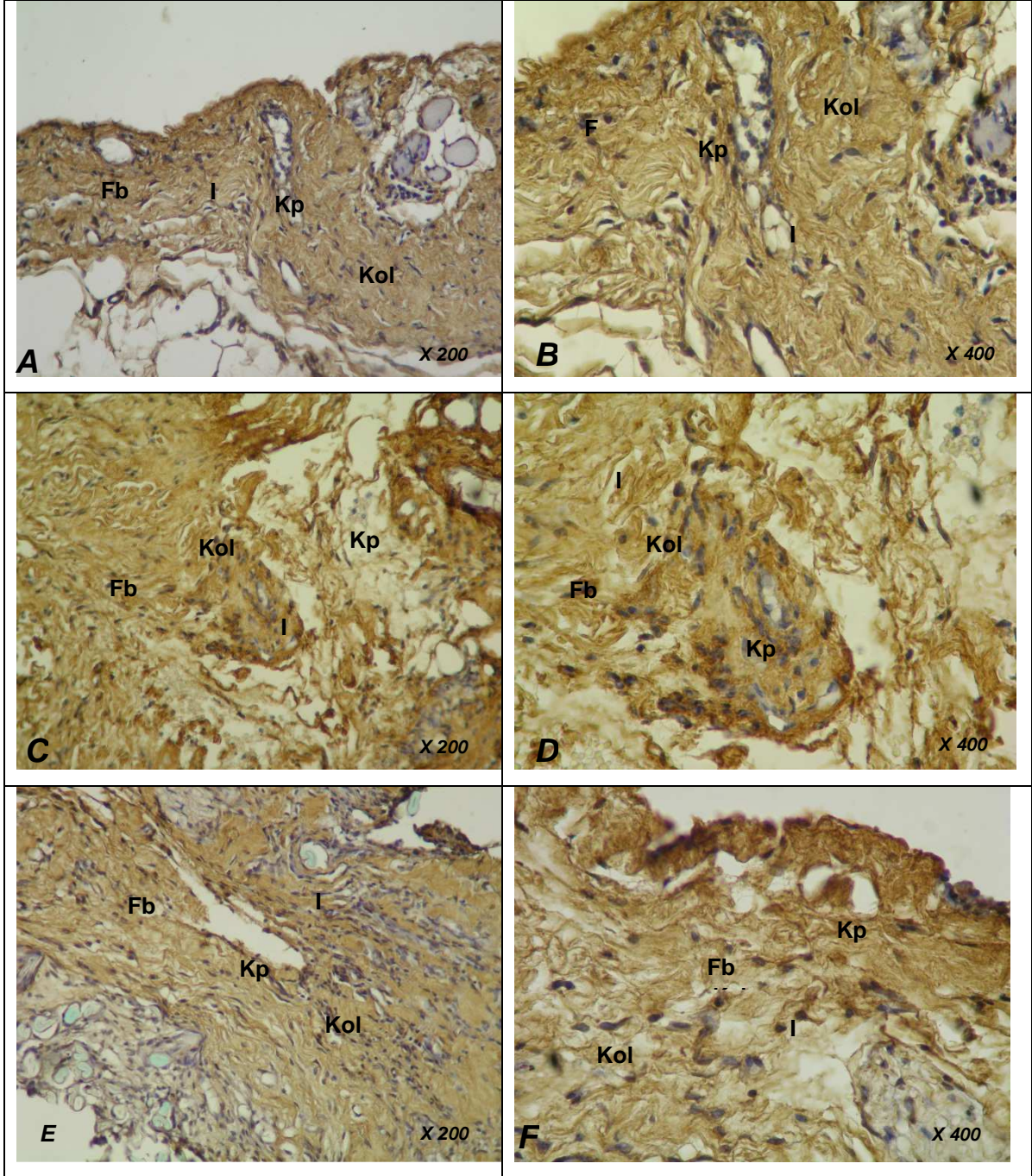
RESİM-15: Anti-IL 17 İHK BOYAMA – 3. HAFTA



Resim-15: Üçüncü hafta deney gruplarına ait kesitlerin anti-IL 17 primer antikorunu ile indirek immunohistokimyasal olarak avidin-biyotin-peroksidaz yöntemi ile elde edilen ışık mikroskopik görüntüleri. Fb:Fibroblast, I:İnflamatuar hücre, Kol:Kollajen fibriller, Kp: Kapiller. A, B : SF , C, D : Talk, E, F : Meloksikam grubu.

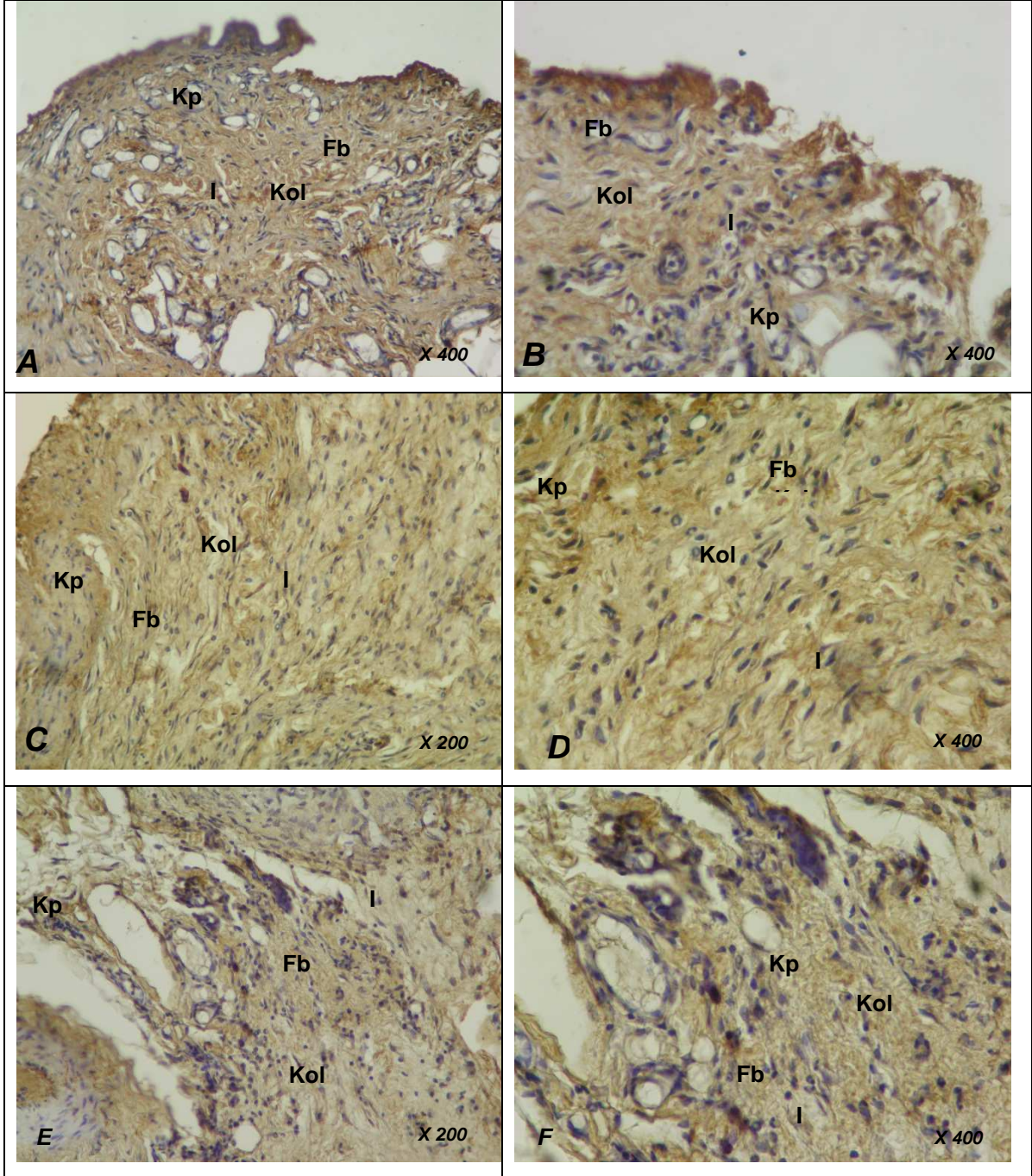
Kromajen : DAB. A, C, E, : X 200 ; B, D, F X400.

RESİM-16: Anti-Fibronektin İHK BOYAMA – 1. HAFTA



Resim-16: Birinci hafta deney gruplarına ait kesitlerin anti-fibronektin primer antikoru ile indirek immunohistokimyasal olarak avidin-biyotin-peroksidaz yöntemi ile elde edilen ışık mikroskopik görüntüleri. Fb:Fibroblast, I:İnflamatuar hücre, Kol:Kollajen fibriller, Kp:Kapiller. A,B :SF; C,D:Talk; E,F:Meloksikam grubu. Kromajen : DAB. A, C, E, : X 200 ; B, D, F X400.

RESİM-17: Anti-Fibronektin İHK BOYAMA – 3. HAFTA



Resim-17: Üçüncü hafta deney gruplarına ait kesitlerin anti-fibronektin primer antikoruna ile indirek immunohistokimyasal olarak avidin-biyotin-peroksidaz yöntemi ile elde edilen ışık mikroskopik görüntüleri. Fb:Fibroblast, I:İnflamatuar hücre, Kol:Kollajen fibriller, Kp: Kapiller. A,B:SF; C,D:Talk; E,F:Meloksikam grubu. Kromajen : DAB. A, C, E, : X 200 ; B, D, F X400.

2. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS for Windows 15.0 istatistik paket programında değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma, ortanca (minimum- maksimum) değerlerle sunulmuştur. Üç grup ortalama karşılaştırmaları için Kruskal Wallis varyans analizi yapılmış, 3 grup arasında fark saptanan parametreler için ikili grup karşılaştırmalarında Mann Whitney-u testi kullanılmıştır. Parametreler arası ilişkiler Spearman Korelasyon katsayısı ve hipotez testi ile değerlendirilmiştir.

TABLO-5- 1:

Grup = SF

		inf.hf1	pml.hf1	capiller.hf1	collajen.hf1	inf.hf3	pml.hf3	capiller.hf3	collajen.hf3	il17.hf1	fibronektin.hf1	il17.hf3	fibronektin.hf3
N	Valid	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	Missing	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mean		1,6250	1,5000	1,6250	1,6250	1,3750	1,5000	1,6250	1,8750	1,7500	2,6250	1,2500	2,5000
Median		2,0000	1,5000	2,0000	2,0000	1,0000	1,5000	2,0000	2,0000	2,0000	3,0000	1,0000	2,5000
Std. Deviation		,51755	,53452	,51755	,51755	,51755	,53452	,51755	,35355	,46291	,51755	,46291	,53452
Range		1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Minimum		1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	2,00	1,00	2,00
Maximum		2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	3,00	2,00	3,00

a. grup = sf

TABLO-5- 2:

Grup = Talk

		inf.hf1	pml.hf1	capiller.hf1	collajen.hf1	inf.hf3	pml.hf3	capiller.hf3	collajen.hf3	il17.hf1	fibronektin.hf1	il17.hf3	fibronektin.hf3
N	Valid	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	Missing	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mean		2,7500	2,8750	2,6250	2,5000	2,2500	2,3750	1,8750	2,7500	2,6250	3,6250	1,3750	3,7500
Median		3,0000	3,0000	3,0000	2,5000	2,0000	2,0000	2,0000	3,0000	3,0000	4,0000	1,0000	4,0000
Std. Deviation		,46291	,35355	,51755	,53452	,70711	,51755	,64087	,46291	,51755	,51755	,51755	,46291
Range		1,00	1,00	1,00	1,00	2,00	1,00	2,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Minimum		2,00	2,00	2,00	2,00	1,00	2,00	1,00	2,00	2,00	3,00	1,00	3,00
Maximum		3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	4,00	2,00	4,00

a. grup = talk

TABLO-5- 3:

Grup = Meloks

		inf.hf1	pml.hf1	capiller.hf1	collajen.hf1	inf.hf3	pml.hf3	capiller.hf3	collajen.hf3	il17.hf1	fibronektin.hf1	il17.hf3	fibronektin.hf3
N	Valid	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	Missing	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mean		1,2500	1,3750	1,6250	2,3750	1,2500	1,5000	1,3750	2,6250	1,3750	3,3750	1,1250	3,3750
Median		1,0000	1,0000	2,0000	2,0000	1,0000	1,5000	1,0000	3,0000	1,0000	3,0000	1,0000	3,0000
Std. Deviation		,46291	,51755	,51755	,51755	,46291	,53452	,51755	,51755	,51755	,51755	,35355	,51755
Range		1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Minimum		1,00	1,00	1,00	2,00	1,00	1,00	1,00	2,00	1,00	3,00	1,00	3,00
Maximum		2,00	2,00	2,00	3,00	2,00	2,00	2,00	3,00	2,00	4,00	2,00	4,00

a. grup = meloks

TABLO-5- 4:

1. Hafta

Üç grupta parametreler farklı mı?

Test Statistics(a,b)

	inf.hf1	pml.hf1	capiller.hf1	collajen.hf1
Chi-Square	14,873	15,577	11,009	8,499
Df	2	2	2	2
Asymp. Sig.	,001	,000	,004	,010

a Kruskal Wallis Test

b Grouping Variable: grup

TABLO-5- 5:

İkili grup karşılaştırmaları:

SF ve talk karşılaştırma

Test Statistics(b)

	inf.hf1	pml.hf1	capiller.hf1	collajen.hf1
Mann-Whitney U	5,000	2,000	7,500	10,000
Wilcoxon W	41,000	38,000	43,500	46,000
Z	-3,057	-3,371	-2,805	-2,578
Asymp. Sig. (2-tailed)	,002	,001	,005	,010
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,003(a)	,001(a)	,007(a)	,011(a)

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: grup

TABLO-5- 6:

SF ve meloks karşılaştırması

Test Statistics(b)

	inf.hf1	pml.hf1	capiller.hf1	collajen.hf1
Mann-Whitney U	20,000	28,000	32,000	12,500
Wilcoxon W	56,000	64,000	68,000	48,500
Z	-1,464	-,488	,000	-2,372
Asymp. Sig. (2-tailed)	,143	,626	1,000	,018
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,234(a)	,721(a)	1,000(a)	,038(a)

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: grup

TABLO-5- 7:

Talk ve meloks

Test Statistics(b)

	inf.hf1	pml.hf1	capiller.hf1	collajen.hf1
Mann-Whitney U	2,000	1,500	7,500	28,000
Wilcoxon W	38,000	37,500	43,500	64,000
Z	-3,354	-3,427	-2,805	-,488
Asymp. Sig. (2-tailed)	,001	,001	,005	,626
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,001(a)	,000(a)	,007(a)	,721(a)

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: grup

TABLO-5- 8:

3. hafta

Üç grup karşılaştırması

Test Statistics(a,b)

	inf.hf3	pml.hf3	capiller.hf3	collajen.hf3	il17.hf1	fibronektin.hf1	il17.hf3	fibronektin.hf3
Chi-Square	8,803	9,036	2,807	10,607	12,555	9,722	1,278	12,385
df	2	2	2	2	2	2	2	2
Asymp. Sig.	.012	.011	,246	.005	.002	.008	,528	.002

a Kruskal Wallis Test

b Grouping Variable: grup

TABLO-5- 9:

İkili grup karşılaştırmaları

SF ve talk karşılaştırma

Test Statistics(b)

	inf.hf3	pml.hf3	capiller.hf3	collajen.hf3	il17.hf1	fibronektin.hf1	il17.hf3	fibronektin.hf3
Mann-Whitney U	11,500	10,000	25,500	7,000	9,000	7,500	28,000	4,000
Wilcoxon W	47,500	46,000	61,500	43,000	45,000	43,500	64,000	40,000
Z	-2,321	-2,578	-,800	-2,988	-2,713	-2,805	-,522	-3,130
Asymp. Sig. (2-tailed)	,020	,010	,424	,003	,007	,005	,602	,002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.028(a)	.021(a)	,505(a)	.007(a)	.015(a)	.007(a)	,721(a)	.002(a)

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: grup

TABLO-5-10:

SF ve meloks

Test Statistics(b)

	inf.hf3	pml.hf3	capiller.hf3	collajen.hf3	il17.hf1	fibronektin.hf1	il17.hf3	fibronektin.hf3
Mann-Whitney U	28,000	32,000	24,000	10,500	20,000	12,500	28,000	10,000
Wilcoxon W	64,000	68,000	60,000	46,500	56,000	48,500	64,000	46,000
Z	-,522	,000	-,968	-2,646	-1,464	-2,372	-,620	-2,578
Asymp. Sig. (2-tailed)	,602	1,000	,333	,008	,143	,018	,535	,010
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,721(a)	1,000(a)	,442(a)	.021(a)	,234(a)	.038(a)	,721(a)	.021(a)

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: grup

TABLO-5-11:

Talk ve meloks karşılaştırma

Test Statistics(b)

	inf.hf3	pml.hf3	capiller.hf3	collajen.hf3	il17.hf1	fibronektin.hf1	il17.hf3	fibronektin.hf3
Mann-Whitney U	9,000	10,000	18,500	28,000	4,500	24,000	24,000	20,000
Wilcoxon W	45,000	46,000	54,500	64,000	40,500	60,000	60,000	56,000
Z	-2,604	-2,578	-1,591	-,522	-3,062	-,968	-1,118	-1,464
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009	,010	,112	,602	,002	,333	,264	,143
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.015(a)	.021(a)	,161(a)	,721(a)	.002(a)	,442(a)	,442(a)	,234(a)

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: grup

TABLO-5-12:

Parametreler arası ilişkiler

1. Hafta

			Correlations					
Spearman's rho			inf.hf1	pml.hf1	capiller.hf1	collajen.hf1	il17.hf1	fibronektin.hf1
	inf.hf1	Correlation Coefficient	1,000	,542(**)	,678(**)	,123	,566(**)	,200
		Sig. (2-tailed)	.	,006	,000	,567	,004	,349
		N	24	24	24	24	24	24
	pml.hf1	Correlation Coefficient	,542(**)	1,000	,676(**)	,345	,638(**)	,434(*)
		Sig. (2-tailed)	,006	.	,000	,099	,001	,034
		N	24	24	24	24	24	24
	capiller.hf1	Correlation Coefficient	,678(**)	,676(**)	1,000	,306	,497(*)	,285
		Sig. (2-tailed)	,000	,000	.	,146	,013	,177
		N	24	24	24	24	24	24
	collajen.hf1	Correlation Coefficient	,123	,345	,306	1,000	,116	,307
		Sig. (2-tailed)	,567	,099	,146	.	,590	,145
		N	24	24	24	24	24	24
	il17.hf1	Correlation Coefficient	,566(**)	,638(**)	,497(*)	,116	1,000	,335
		Sig. (2-tailed)	,004	,001	,013	,590	.	,109
		N	24	24	24	24	24	24
	fibronektin.hf1	Correlation Coefficient	,200	,434(*)	,285	,307	,335	1,000
		Sig. (2-tailed)	,349	,034	,177	,145	,109	.
		N	24	24	24	24	24	24

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

TABLO-5-13:

Parametreler arası ilişkiler

3. hafta

			Correlations					
Spearman's rho			inf.hf3	pml.hf3	capiller.hf3	collajen.hf3	il17.hf3	fibronektin.hf3
	inf.hf3	Correlation Coefficient	1,000	,573(**)	,307	,361	,437(*)	,242
		Sig. (2-tailed)	.	,003	,145	,083	,033	,254
		N	24	24	24	24	24	24
	pml.hf3	Correlation Coefficient	,573(**)	1,000	,297	,177	,481(*)	,271
		Sig. (2-tailed)	,003	.	,158	,408	,017	,200
		N	24	24	24	24	24	24
	capiller.hf3	Correlation Coefficient	,307	,297	1,000	,187	-,119	-,112
		Sig. (2-tailed)	,145	,158	.	,383	,580	,603
		N	24	24	24	24	24	24
	collajen.hf3	Correlation Coefficient	,361	,177	,187	1,000	,071	,417(*)
		Sig. (2-tailed)	,083	,408	,383	.	,742	,043
		N	24	24	24	24	24	24
	il17.hf3	Correlation Coefficient	,437(*)	,481(*)	-,119	,071	1,000	,151
		Sig. (2-tailed)	,033	,017	,580	,742	.	,481
		N	24	24	24	24	24	24
	fibronektin.hf3	Correlation Coefficient	,242	,271	-,112	,417(*)	,151	1,000
		Sig. (2-tailed)	,254	,200	,603	,043	,481	.
		N	24	24	24	24	24	24

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

3. Seroma Volümleri

TABLO-6-1:

Post-op 1. hafta seroma volümleri:

	Grup 1(SF)	Grup2(Meloks)	Grup3(talk)
1. Rat	1.4	1.1	0.7
2. Rat	1.3	1.0	0.6
3. Rat	1.2	0.9	0.4
4. Rat	1.3	0.9	0.4
5. Rat	1.1	1.0	0.3
6. Rat	1.6	0.7	0.6
7. Rat	1.3	1.1	0.2
8. Rat	1.2	1.0	0.3

TABLO-6-2:

Post-op 3. hafta seroma volümleri:

	Grup 1(SF)	Grup2(Meloks)	Grup3(talk)
1. Rat	1.0	0.6	0.0
2. Rat	0.9	0.4	0.0
3. Rat	0.7	0.5	0.0
4. Rat	0.9	0.4	0.0
5. Rat	0.7	0.6	0.0
6. Rat	1.1	0.4	0.2
7. Rat	1.0	0.6	0.0
8. Rat	1.0	0.5	0.0

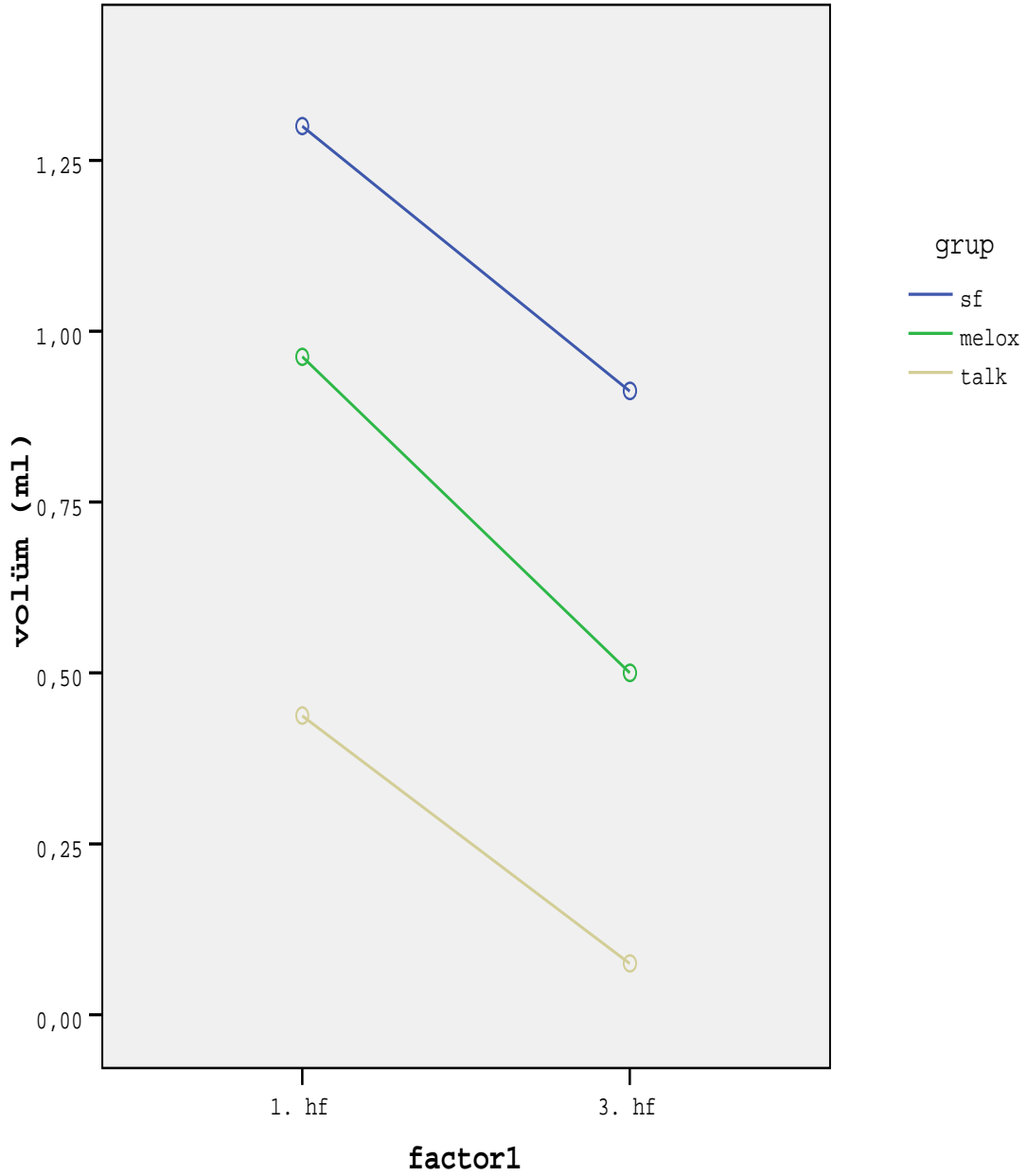
TABLO-7

Seroma volümlerinin istatistiksel analizi

	Grup	Mean±sd	Std. Deviation	N
hf1.seroma volümleri	Sf	1,30±0,15	0,15	8,00
	Melox	0,96	0,13	8,00
	Talk	0,44	0,18	8,00
	Total	0,90	0,39	24,00
hf3.seroma volümleri	Sf	0,91	0,15	8,00
	Melox	0,50	0,09	8,00
	Talk	0,08	0,10	8,00
	Total	0,50	0,37	24,00

TABLO-8

Seroma volümlerinin varyans analizi



Varyans analizi (repeated measures of ANOVA)

Grup için $p=0,001$

Hafta (zaman) için $p=0,001$

Grup X zaman (hf) etkileşimi için $p=0,111$

Üç grubun zaman içindeki volüm farklılıkları sabit.

IX- TARTIŞMA

Seroma oluşumunun patofizyolojisi bugüne kadar net olarak aydınlatılamamıştır. Flep altı diseksiyon sahasının geniş yüzey alanı, fleplerin zayıf yapışması, diseksiyon sırasında vasküler ve lenfatik damarların kesilmesi ile operasyon sahasında sıvı birikimi, diseksiyon sonrası doku travması nedeniyle sahaya göç eden inflamatuvar mediyatörlerin etkisi ile oluşan vazodilatasyon ve gelişen sızıntının etiyolojide rol aldığı düşünülmüştür. Postoperatif dönemde ekstremitelerdeki hareketin de lenfatik akım üzerine pompa etkisi ile açık lenf damarlarından seröz sıvı sızıntısını arttırdığı ve fleplerin yapışmasını önlediği öne sürülmüştür. Ancak cerrahi fiksasyon yöntemlerinin seromayı önlemede her zaman yeterli olmadığı görülmüştür (74, 99, 100, 101, 102). Bugüne kadar seroma oluşumunu azaltmaya yönelik çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Bu yöntemlerden fibrin glue'nun adeziv özelliğinin yara bölgesindeki fibrinojen içeriği ile orantılı olduğu ve fibrinojenin yüksek konsantrasyonu ile gerilim gücünün arttığı literatürde yayınlanmıştır. Lenfatik cerrahide sık kullanılır. Ancak maliyeti yüksek bir ajandır (61, 103, 104). Tetrasiklin HCL'in ise fibroblastlar için growth faktör benzeri aktivite göstererek plevral mezotelyal hücreleri stimüle ettiği ve plevral fibroze neden olduğu, ancak analjeziğe cevap vermeyen şiddetli ağrı oluşturduğu bildirilmektedir (78, 79). Corynebacterium parvum anaerob bir mikroorganizmadır. Makrofaj ve natürel killer lenfosit stimülasyonu ile fibrozis ve sklerozise neden olduğu, enjekte edilen bölgede makrofajları stimüle ederek bölgeye bol miktarda PNL göçüne yol açıp vasküler dilatasyon ile şiddetli lokal inflamasyona yol açtığı bilinmektedir. Corynebacterium parvum ile bulantı, kusma, ateş ve enjeksiyon bölgesinde ağrı gibi yan etkilerin olduğu yayınlanmıştır. (86). 5-FU'in seroma formasyonunun engellenmesinde etkisini akut inflamasyonu azaltarak yaptığı, akut inflamasyonun şiddetini, damarlanma, lökosit ve fibroblast infiltrasyonunu azaltarak yaptığı ve ciltte kuruma, soyulma, hiperpigmentasyon, ödem gibi istenmeyen etkileri olduğu bildirilmektedir. (87). Sentetik steroidler immün sistemin efektör hücreleri arasında çok sayıdaki lenfokinler arasında sağlanan iletişimi, otokrin, parakrin ve endokrin nitelikte etkinlikler gösteren faktörlerin üretimini ve onların etkilerini inhibe ederek bozarlar. Makrofajlardan IL-1 ve aktive edilmiş T-lenfositlerden IL-2 salınımını inhibe ederek inflamasyonu baskırlar. Enfeksiyona yatkınlık, ciltte atrofi, hiperkoagülabilité gibi yan etkilerinin görüldüğü yayınlanmıştır (92). COX-2 inhibitörlerinin ise inflamasyon nedeniyle artan proinflamatuvar PG üretimini, lökosit aktivasyonunu ve eşlik eden olayları, ayrıca inflamasyon alanında sentezi artan aktif oksijen radikallerinin oluşumunu azalttığı ve inflamatuvar hücrelerde lizozomal membranları stabilize ettiği, böylece reaksiyonel sıvı

oluşumunu azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (105). Talk maddesi klinikte malign plevral efüzyon tedavisinde kimyasal plöridez oluşturmak için kullanılmakta, yapılan çalışmalara göre kuru hava, etilen oksit veya gama ışını ile sterilize edilebilen, kolay elde edilebilen ve maliyeti düşük bir maddedir. Lokal yara yeri enfeksiyonu plöridez uygulanan hastalarda izlenmemiştir. (14, 15, 95). Hastalarda % 16 oranında antipiretik ilaca yanıt veren 38°C'yi geçen ateş yüksekliği görülmüştür (106).

Cilt flebinin elevasyonunu takiben lokal inflamasyonla kemoatraktif ajanların salınımı artar ve inflamatuvar olaylar serisi de operasyon bölgesine seröz drenajı artırır (79, 107, 108). Yara iyileşmesinin inflamasyon fazında vasküler permeabilitedeki artış nötrofillerin aktive endotel hücrelerine bağlanmasına ve lökotrienlerin inflamatuvar etkisi ile hücreler arası sıvı birikimine neden olan proteinlerin geçişine olanak sağlar. Seroma birikiminin önlenmesine yönelik COX-2 inhibitörü ilaç kullanılarak yapılmış deneysel bir çalışmada başarılı sonuçlar elde edilmiştir (16).

Hemostaz yara iyileşmesinin ilk aşamasıdır. İnflamasyon vazodilatasyon ve artmış vasküler permeabilite ile sonuçlanır. Trombositlerin intrinsek koagülasyon basamağını aktive etmesiyle oluşan pıhtı kollajen, trombositle, trombin ve fibronektinden oluşur. Bunlar inflamasyonu tetikleyen sitokin ve büyüme faktörlerinin salınmasına neden olurlar. Fibrin oluşuktan sonra hücrelerel sinyaller oluşmaya başlar. Oluşan fibrin açıkta kalan lenfatik damarlarda tıkaçıcı etki yaratır. Hücrelerel reaksiyonun artışı ile fibrin yapımının ve fibrin tıkaç oluşumunun arttığı bildirilmektedir (50, 109). Fibronektin, kollajen yapımında görevli hücrelerden salgılanır. Çökmekte olan prokollajen liflerine bağlanarak perisellüler matrikste kollajen fibrillerin oluşumunu sağlar. Ekstrasellüler matrikste ve hücre yüzeyinde kollajen ve proteoglikan fibronektine bağlı olarak bulunur. Hücre yüzeyinde fibronektinin, hücre-hücre ve hücre-substrat adezyonu, hücre morfolojisi ve hücre motilitesi gibi olaylarda etkin olduğu bildirilmiştir (67, 110, 111, 112). Bu bilgiler ışığında çalışmamızda fibronektinin adezyon ve yara iyileşmesindeki önemli rollerini göz önünde bulundurarak, seroma birikiminin önlenmesinde adezyonun artırılması mekanizması üzerinden yola çıkıp fibronektin ve kollajen artışının öneminin araştırılması amaçlandı. Eş zamanlı olarak seroma birikiminin önlenmesi üzerinde etkili olduğu gösterilmiş olan COX-2 antiinflamatuvar ilaç uygulamaları ile adezyon oluşturan diğer bir mekanizma karşılaştırıldı. Böylece inflamasyonun azaltılması ile inflamasyon artışının seroma oluşumuna etkilerini ve bu sıradaki hücrelerel değişikliklerin sonuçlarının araştırılması amaçlandı. Bu amaçla mezotel artışı ile adezyon yaratan, klinikte sıvı oluşumunu önlemede başarılı sonuçları bulunan, ancak malign plevral efüzyon tedavisi dışında

etkileri henüz araştırılmamış olan ve literatürde yan etkilerinin az olduğu gösterilen talk maddesi seçildi. Talk maddesi 3 tabakalı bir magnezyum silikat yaprağıdır. Yayınlarda plevral yapraklar arasında mezotel hücrelerine etki ederek hücrel reaksiyonu arttırdığı ve kimyasal plörit yaratıp adezyona, sklerozis ve fibrozise neden olduğu gösterilmiştir (84, 113, 114, 115).

Talk maddesi ile adezyon oluşumunu ve meloksikam grubu lokal antiinflamatuvar ilaç uygulaması ile inflamasyonun azaltılmasını ve bunların dokudaki etkileri histolojik incelemelerle H&E boyamasıyla incelendi. Boyama sonuçlarına göre postoperatif 1. haftada meloksikam uygulanan grupta inflamasyonda azalma görüldü. Talk uygulanan grupta ise inflamatuvar hücrelerde artış görülürken buna ek olarak kapiller damarlanmada da artış olduğu izlendi. Meloksikam ile kontrol grubu arasında ise kapiller damarlanma arasında herhangi bir fark saptanmadı. Fibroblast ve kollajen yapımında talk uygulanan grupta belirgin artış izlendi. Üçüncü hafta sonuçları incelendiğinde, zaman içinde kontrol grubunda inflamasyonda azalma görüldü. Kontrol grubunda kapiller damarlanmada değişiklik saptanmadı. Ancak fibroblast ve kollajen yapımında zaman içinde artış olduğu görüldü. Postoperatif 3. hafta meloksikam uygulanan grupta inflamatuvar hücrelerde ve kapiller damarlanmada değişiklik saptanmazken fibroblast ve kollajen oluşumunda hafif bir artış saptandı. Talk uygulanan grupta ise 3. hafta H&E boyamasında inflamatuvar hücrelerde ve kapiller damarlanmada azalma izlenirken kollajen ve fibroblast yapımında artış olduğu görüldü. Gruplar arası farklar immünohistokimyasal boyalarla da incelendi. Yara iyileşmesinin tüm fazlarında etkin rolü olan fibronektin düzeylerindeki değişiklikleri görmek için anti-fibronektin boyaması seçildi. Buna göre anti-fibronektin boyamasında hem 1. hafta hem 3. haftada en yoğun boyanmanın talk grubunda olduğu, meloksikam grubunda daha az ve en az boyanmanın SF grubunda olduğu görüldü. İstatistiksel analizde ise talk ile diğer iki grup arasında anlamlı fark olduğu, meloksikam ile kontrol grubunda ise bulunan farkın anlamlı olmadığı görüldü. Diğer immünohistokimyasal boyama anti-IL-17 boyası idi. Bu boyamanın seçilmesinin sebebi hücrel aktivitenin hangi hücreler nedeniyle olduğunun ortaya çıkarılmasıdır. Hücrel aktivitenin nedeni yara iyileşmesini olumlu etkileyecek olan hücreler mi, yoksa gecikmiş hücrel yanıtta artan sitotoksik T lenfosit ve NK lenfositler mi? Literatürde dolaşımda sitotoksik lenfositlere göre daha fazla oranda bulunan ve yara iyileşmesi sırasında fibroblastların aktivasyonunda rolü olan CD4+ T helper hücreler ile IL-17 arasındaki ilişkiyi gösteren yayınlar bulunmaktadır (70,71, 72). Anti-IL-17 boyanması en fazla talk grubunda, kontrol grubunda buna göre daha az, meloksikam grubunda ise en az olduğu görüldü. Bu boyamaların 3. haftasında ise boyanma şiddetinin sıralamasında değişiklik olmadan anti-IL17

boyanmasında azalma izlenirken fibronektin boyanma şiddetinde artış saptandı. SF grubunda 3. hafta fibronektin boyanma şiddetindeki farklılık önemsenecek kadar azdı. Çalışmamızda talk ve meloksikam grubu seroma volümleri karşılaştırıldığında meloksikam grubuna ait seroma volümleri talk uygulanan grubun seroma volümlerine göre belirgin olarak daha fazla idi. Serum fizyolojik uygulanan kontrol grubunda ise her iki gruba göre 1. hafta (Tablo-6-1) ve 3. hafta (Tablo-6-2) seroma volümleri belirgin olarak daha fazla ölçüldü.

İstatistiksel analizde 3 gruptaki 8'er adet deney hayvanında kendi grupları içinde Hematoksilen&Eosin boyaması verileri değerlendirildiğinde sonuçlar birbirine yakındı (Tablo-5-1, Tablo-5-2, Tablo-5-3). Birinci ve 3. haftalar arasında, 3 grup arasındaki verilerin karşılaştırmasında, p değerlerinde anlamlı farklılıklar saptandı ($p<0.01$) (Tablo-5-4, Tablo-5-8). Talk uygulanan grubun kontrol grubu (SF) ile karşılaştırılmasında 1. hafta ve 3. hafta sonuçlarında (Tablo-5-5, Tablo-5-9); meloksikam grubu ile kontrol grubu 1. hafta ve 3. hafta sonuçlarında (Tablo-5-6, Tablo-5-10); meloksikam grubu talk grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptandı (Tablo-5-7, Tablo-5-11). Değerlendirmeye göre meloksikam grubunda hücrel aktivite en az, SF uygulanan kontrol grubunda daha fazla, talk uygulanan grupta ise belirgin olarak daha fazla olduğu saptandı. Fibronektin boyamasında talk ile diğer iki grup arasında anlamlı fark saptanırken, meloksikam ile kontrol grubu arasında fark olmadığı görüldü (Tablo-5-8). Üç grupta zaman içindeki fibronektin düzeyinde ise farklılık olduğu görüldü (Tablo—5-8). Kollajen fibrillerin değerlendirilmesinde diğer iki grupla talk grubu arasında fark saptanırken (Tablo-5-5; Tablo-5-7), kontrol grubu ile meloksikam grubu arasında fark olmadığı görüldü. Anti-IL 17 boyamasında ise 1. hafta verilerinde ($p<0.01$) anlamlı fark saptanırken 3. hafta sonuçlarında daha az farklılık saptandı (Tablo-5-8). Seroma volümleri değerlendirildiğinde kontrol grubuna göre meloksikam uygulanan grupta 1. hafta sonunda % 27 (1.3cc-0.9cc); talk uygulanan grupta kontrol grubuna göre %64 (1.3 cc-0.4 cc). 3. hafta sonunda kontrol grubuna göre meloksikam uygulanan grupta % 45 (0.9 cc-0.5 cc); talk uygulanan grupta kontrol grubuna göre %78 (0.9 cc-0.2 cc) azalma saptandı. İstatistiksel analizinde ise her üç grupta da zamanla seroma volümlerinde azalma olduğu görüldü. Ancak üç grup arasında talk uygulanan grupta en belirgin olmak üzere anlamlı farklılıklar saptandı ($p<0.01$). (Tablo-7, Tablo-8). Zaman içinde tüm gruplarda sıvı oluşumunda azalma beklenmesi olağan olarak yorumlandı.

Talk maddesini insizyonel herni onarımı sonrası postoperatif seroma tedavisinde kullanan Shannon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; seroma kavitesi debride edildikten sonra talk maddesi seröz boşluğa verilmiş. Üç hasta bu teknik ile tedavi edilmiş ve 3 hastada

da standart tedavi sonrası devam eden seroma başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (116). Klinoptilolit pudrası ile yapılmış deneysel bir çalışmada ise aksiller diseksiyon modelinde profilaktik klinoptilolit pudra uygulamasının, seroma oluşumunu azalttığı sonucuna varılmıştır. Klinoptilolit pudranın bu etkisini, inflamatuvar eksuda oluşumunu engelleyerek değil; ağ şeklinde kristal kafes yapısı sayesinde absorban özelliğiyle seromayı toplayıp granülom formasyonu oluşturması, böylece ölü boşluğu azaltarak, granülasyon dokusunu arttırıp, yara iyileşmesini hızlandırarak gerçekleştirdiği ortaya konulmuştur. Ancak yapılan çalışmada oluşan granülom formasyonunun eliminasyonun aydınlatılması gereken bir konu olduğu da vurgulanmıştır (117). Oysa bizim çalışmamızda postoperatif 1. hafta ve 3. hafta diseksiyon alanları incelendiğinde granülom formasyonu yerine 1. haftada immatür fibrin ağı ile kaplı dokunun bulunduğu, seröz sıvı oluşumunun minimal olduğu görülmektedir (Resim-5). Üçüncü haftada ise yine granülom formasyonunun olmadığı bunun yerine sıkı kollajen fibrillerin diseksiyon alanını tamamen kaplayıp sıvı oluşumuna izin vermeyen bir organizasyon olduğu makroskobik olarak açıkça görülmektedir (Resim-8). Karin Müller-Decker ve arkadaşlarının çalışmasında ratlarda COX-2 enziminin inhibisyonu ile yara iyileşmesinde yara gerilim kuvvetinin azalmadığı gösterilmiştir (37). Bizim çalışmamızda da postoperatif 3. haftada üç grupta insizyon hattında yara iyileşmesinin tamamlandığı, belirgin skar veya kontraktür oluşmadığı görüldü.

X-SONUÇ

Seroma bir eksudadır. Ortamdaki hücrel artış nedeniyle interstisyel alandan osmatik gradient ile sıvı geçişi olur. İnflamasyonun azaltılması yoluyla buna engel olunabilir.

Etkili hemostaz yapılmaması da seroma birikimine sebep olabilir. Ortamdaki hemoraji ve lenfatik sızıntı plazmin ile fibrinolitik aktiviteyi artırır. Dolayısıyla adezyon engellenir.

Lenf bezi diseksiyonunda lenf bezi metastaz sayısı, tümör boyutu, tümörün histolojik tipi de seroma oluşumunu etkileyen faktörlerdir. Sitotoksik T lenfositler ve NK hücreler virüs ile enfekte veya tümöral tutulum olan dokularda gecikmiş hücrel yanıt reaksiyonu ile yükselirler. Seroma sıvılarında da bu hücrelerde artış olduğu gösterilmiştir. Oysa corynebacterium parvumun seroma oluşumunu önlemesi ile ilgili yapılan çalışmada NK hücrelerin ortamda artarak fibrozise sebep olduğu açıklanmaktadır. Bu paradoksu açıklamak için NK hücre yanıtı daha ayrıntılı araştırmalara gereksinim duymaktadır.

Koçdor ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada seroma kollajeni ile normal doku kollajeni arasında benzerlikler saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da SF uygulanan kontrol grubu ile meloksikam uygulanan grup arasında kollajen oluşumu açısından benzer sonuçlar elde edilmiştir. Zira 5-FU'in de meloksikam gibi inflamasyonu azaltarak seroma oluşumunu engelleyen mekanizma üzerinden etki ettiği gösterilmiştir. Çalışmamızda talk uygulanan grup ile diğer iki grup arasında kollajen oluşumu arasında belirgin fark olduğu saptanmıştır. Ancak hem immünohistokimyasal hem de makroskopik inceleme sonuçları bakımından seroma birikiminin önlenmesine yönelik belirgin derecede anlamlı sonuçları elde edilen kollajen oluşumunun uzun dönemli sonuçlarının ve uzun dönemde kollajen natürünün araştırılması gerekmektedir.

Seroma oluşumunun etyolojisine ait veriler ve bunu önlemek için uygulanan çalışmalar bulunmasına rağmen henüz hücrel düzeydeki mekanizmalar açıklığa kavuşmamıştır. İnflamasyon basamaklarındaki aksaklıktan kaynaklandığı öne sürülen seroma birikiminin hem inflamasyonun baskılanması hem de bir kısım inflamatuvar hücre stimülasyonu ile azaldığı karşılaştırmalı çalışmamızda gösterilmiştir. Çalışmamızdan elde edilen verilere göre yabancı cisim reaksiyonu ile sıvı artışına neden olması beklenebilecek olan bir maddenin (talk) inflamatuvar hücrelerden özgül olarak T helper hücreleri arttırması ve bu yolla yara iyileşmesine katkısı ilginçtir.

Tekrarlayan seroma birikiminin önlenmesinde en ideal yöntem basit uygulanabilen, kolay ulaşılabilen, maliyeti düşük ve efektif olan ve hastanın konforunu bozmayan yöntem olmalıdır. Klinikte malign plevral efüzyon tedavisinde ve geniş herni onarımlarında seroma oluşumunun önlenmesinde kullanılan talk maddesinin klinikte lenf bezi diseksiyon alanlarında, geniş flep diseksiyonunda flep altında seroma oluşumunu azaltmak amacıyla kullanılmasını öneriyoruz.

XI- KAYNAKLAR

- 1- Lissoni P, Borni S, Ardizzoia A. ve ark. Intracavitary andministration of Interleukin-2, as palliative therapy for neoplastic effusions. *Tumor* 1992; 78:118- 120.
- 2- Menon NG, Downing S, Goldberg NH. Seroma prevention using an albumin glutaraldehyde – based tissue adhesive in the rat mastectomy model. *Ann Plast Surg* 2003; 50:639-64.
- 3- 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.
- 4- Smith MM, Hovsepien RV, Markarian MK, et al. Continuousinfusion local anesthetic pain pump use and seroma formation with abdominal procedures: is there a correlation? *Plast Reconstr Surg* 2008;122:1425-30.
- 5- Mathes SJ, Ariyan S. Malignant Melanoma. In: Mathes SJ editor. *Plastic Surgery* 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc; 2006: Voll-V. Page 305-344.
- 6- Teimourian B. Management of seroma in abdominoplasty. *Aesthet Surg J* 2005;25:510-1.
- 7- Wang JY, "Seroma prevention in a rat mastectomy model: use of a light- activated fibrin sealant". *Annals of Plastic Surgery*, 1996,37:400-405.
- 8- Russell N.Harada, Virginia M.Pressler,J.Judson McNamara Fibrin glue reduces seroma formation in the rat after mastectomy. *Surg Gynecol. Obstet.* 1992 Nov;175(5):450-4.
- 9- Widgerow AD, Song C, Ritz M, Potgieter E.S. Wound modulation via sclerotherapy and tissue adhesion. Observations and discussion. *Afr J Surg.* 1997 May;35(2):88-92.
- 10- Gruber-Blum S, Petter-Puchner AH, Mika K, Brand J, Redl H, Ohlinger W, Benesch T, Fortelny RH. A comparison of a bovine albumin/glutaraldehyde glue versus fibrin sealant for hernia mesh fixation in experimental onlay and IPOM repair in rats. *Surg Endosc.* 2010 Dec;24(12):3086-94. Epub 2010 May 29.

- 11- Gauthier T, Garuchet-Bigot A, Marin B, Mollard J, Loum O, Fermeaux V, Jammet I, Kanoun D, Maubon A, Aubard Y. Lanreotide autogel 90 mg and lymphorrhea prevention after axillary node dissection in breast cancer: A phase III double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Surg Oncol.* 2012 Oct;38(10):902-9. doi: 10.1016/j.ejso.2012.05.009. Epub 2012 Jun 15.
- 12- Sajid MS, Hutson K, Kalra L, Bonomi R. The role of fibrin glue instillation under skin flaps in the prevention of seroma formation and related morbidities following breast and axillary surgery for breast cancer: A meta-analysis. *J Surg Oncol.* 2012 Apr 24. doi: 10.1002/jso.23140.
- 13- Zide BM. To reduce your seroma rate. *Plast Reconstr Surg.* 1999 Mar;103(3):1098-9.
- 14- Mattison LME, Shan SA. More on talc sterilization. *Chest* 1996;109:1667-1668.
- 15- Yim AC, Chan AT, Lee TW, Ho JK. Thoracoscopic talc insufflation versus talc slurry for symptomatic malignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1655-1658.
- 16- Türel K. Ratlarda mastektomi ve aksiler lenf nodu diseksiyonu sonrası oluşan seroma üzerine lokal uygulanan antiinflamatuvar ilaçların etkisi. Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD. Afyon-2008.
- 17- J.A. de Hullu et al. Management of vulvar cancers / *EJSO* 32 (2006) 825e831.
- 18- Gray H. *Anatomy of the Human Body* 1821–1865).
- 19- Richard S. Snell. Alt ekstremite anatomisi. *Klinik Anatomi.* 5. baskı-1998. sayfa:507-630
- 20- 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.
- 21- Hafezi F, Nouhi AH. Abdominoplasty and seroma. *Ann Plast Surg* 2002;48:109.
- 22- 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.

- 23- Alobeid B, Sevilla DW, El-Tamer MB, Murty VV, Savage DG, Bhagat G. Aggressive presentation of breast implant-associated ALK-1 negative anaplastic large cell lymphoma with bilateral axillary lymph node involvement. *Leuk Lymphoma* 2009;50:831–833.
- 24- Chourmouzi D, Vryzas T, Drevelegas A. New spontaneous breast seroma 5 years after augmentation: A case report. *Cases J.* 2009;2:7126.
- 25- Chinen J, Finkelman F, Shearer WT. Advances in basic and clinical immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 489-95.
- 26- Baker CJ, Edwards MS. Group B streptococcal infections. In: Remington JS, Klein JO, editors, *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1995. p. 980-1064.
- 27- Phillips JH, Hori T, Nagler A, et al. Ontogeny of human natural killer (NK) cells: fetal NK cells mediate cytolytic function and express cytoplasmic CD3 epsilon, delta proteins. *J Exp Med* 1992; 175:1055-66.)
- 28- Hasham S, Akhtar S, Fourie LR. Persistent seroma following breast prosthesis explantation: A case report and review. *Eur J Plast Surg.* 2006;28:490–493.
- 29- Watt-Boulsen S, Nielsen VB, Jensen J, Bak S. Postmastectomy seroma. A study of the nature and origin of seroma after mastectomy. *Dan-Med. Bull* 1989; 36:487-489. /Menton M, Roemar VM. Seroma formation and drainage technique following mastectomy. *Fortschr Med* 1990; 108:350-352.
- 30- Scevola S, Youssef A, Kroll SS. et al. Drains and seromas in TRAM flap breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 2002;48:511.
- 31- Kumar Cotran Robbins. Hücre Zedelenmesi ve Adaptasyon. *Basic Pathology.* 5. baskı. Sayfa: 3-24.
- 32- Kumar Cotran Robbins. Akut ve Kronik İnflamasyon. *Basic Pathology.* 5. bası. Sayfa: 25-46.
- 33- Kumar Cotran Robbins. Onarım: Hücre Büyümesi, Rejenerasyon ve Yara İyileşmesi. *Basic Pathology.* 5. baskı. Sayfa: 47-60, 32.

- 34- Mazzocchi M, Dessy LA, Carlesimo B, Marchetti F, Scuderi M. Late seroma formation after breast surgery with textured silicone implants: A problem worth bearing in mind. *Plast Reconstr Surg*. 2010;125:176e–177e.
- 35- Shermak MA, Rotellini-Coltvet LA, Chang D. Seroma development following body contouring surgery for massive weight loss: Patient risk factors and treatment strategies. *Plast Reconstr Surg* 2008;122:280-8.
- 36- Broughton G. "The Basic Science of Wound Healing". *Plast. Reconstr. Surg.* 117 (Suppl.):12 s,2006.
- 37- Müller-Decker K. "The effects of Cyclooxygenase Isoenzyme Inhibition on Incisional Wound Healing in Mouse Skin". *The Journal of Investigate dermatology*". July 2002; 1189-1195.
- 38- Porter KA, et al. Electrocautery as a factor in seroma formation following mastectomy. *Am J Surg* 1998;176:8–11.
- 39- Kuroi K, Shimozuma K, Taguchi T. Evidence- based risk factors for seroma formation of breast surgery. *Japon J Clin Oncol* 2006; 36:197-206.
- 40- Keogh GW, et al. Seroma formation related to electrocautery in breast surgery: a prospective randomised trial. *The Breast* 1998;7: 39–41.
- 41- Mandar S, et al. Influence of surgical technique on axillary seroma formation. *ANZ J Surg* 2007;77:385–9.
- 42- Haluk U, et al. Analysis of risk factors affecting the development of seromas. *Breast J* 2007;13:588–92.
- 43- 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.
- 44- Andrades P, Prado A. Composition of Postabdominoplasty Seroma. *Aesthetic Plast Surg* 2007;31:514-8.

- 45- Mc Carthy PM, Morten JK, Wells DC, Welch JS, Ilstrup DM: An aborted, prospective, randomized trial of sclerotherapy for prolonged drainage after mastectomy. *Surgery Gynecol and Obst* 1986; 162:418- 420.
- 46- Estes N.C, Glover JL: Use of vacuum suction as a convenient method of resolving postmastectomy. *Surgery, Gynecol and Obst* 1982; 155:561-562.
- 47- Cameron AEP, Ebbs S.R, Wylie F, Baum M. Suction drainage of the axilla, a prospective randomized trial. *Br J Surg* 1988; 75:1211.
- 48- Agrawal A. Ayantunde AA. Cheung KL. Concepts of seroma formation and prevention in breast cancer surgery. *ANZ J Surg.* 2006; 76:1088-95.
- 49- Di Vita G."Cytokines and growth factors in wound drainage fluid from patients undergoing incisional hernia repair".*Wound Rep Reg* 2006;14; 259-264.
- 50- Witte, M."General principles of wound healing". *Surg. Clin. North Am.* 77: 509, 1997.
- 51- Serhan C."Novel endogenous small molecules as the checkpoint controllers in inflammation and resolution: a new paradigm for resolvins". *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 30: 69, 2004.
- 52- Nathan, C. "Points of control in inflammation". *Nature* 420: 846, 2002.
- 53- Goldman, R. "Growth factors and chronic wound healing: Past, present, and future". *Adv. Skin Wound Care* 17: 24, 2004.
- 54- Abd-El-Aleem SA "Expression of cyclooxygenase isoforms in normal human skin and chronic venous ulcers".*J Pathol* 2001;195:616-23.
- 55- Clark, R.A.F., Henson,P.M.(eds): *The Molecular and Cell Biology of Wound Repair.* New York, Plenum Press. 1988.
- 56- Lassiter HA, Watson SW, Seifring ML. Complement factor 9 deficiency in serum of human neonates. *J Infect Dis* 1992; 53:166-7.
- 57- Kovarik J, Siegrist CA. Optimization of vaccine responses in early life: the role of delivery systems and immunomodulators. *Immunol Cell Biol* 1998; 76:222-36.

- 58- Bot A, Antohi S, Bona C. Induction of humoral and cellular immunity against influenza virus by immunization of newborn mice with a plasmid bearing a hemagglutinin gene. *Int Immunol* 1997; 9:1641-50.)
- 59- Cheng CY, Martin DE, Leggett CG, et al: Fibronectin enhances healing of excised wounds in rats. *Arch Dermatol* 1988; 124: 221-225.
- 60- Kumar Cotran Robbins. Onarım: Hücre büyümesi, Rejenerasyon ve Yara İyileşmesi. *Basic Pathology*. 5. baskı. Sayfa:47-60.
- 61- Damsky, C. H., Bernfield, M.: Cell-cell contact and extracellular matrix. *Curr. Opinion Cell Biol.* 2: 813,1990.
- 62- Eming S.A. "Regulation of angiogenesis: Wound healing as a model" 2007 Published by Elsevier GmbH. doi:10.1016/j.proghi.2007.06.001.
- 63- Ting L.C. "Experimental study of the safety of the selective COX-2 inhibitor, celecoxib, for gastric mucosa" *Chinese Journal of Digestive Diseases* 2003;4; 53–56.
- 64- Schilling, J. "Wound healing". *Surg. Clin. North Am.* 56: 859, 1976.
- 65- Pricolo VE, Potenti F, Sodcrberg CH: Effect of perigraft seroma fluid an fibroblast proliferation in vitro. *Ann Vasc Surg* 1991; 5:462-466.
- 66- Henry G."Inflammatory mediators in wound healing". *Surg. Clin. North Am.* 83: 483, 2003.
- 67- Kovacs, E.J. Fibrogenic cytokins: The role of immune mediators in the development of scar tissue. *Immunol. Today* 12: 17, 1991.
- 68- Forrest, L. "Current concepts in soft connective tissue wound healing". *Br. J. Surg.* 70: 133, 1983.
- 69- Grinnell, F. Fibroblast biology in three-dimensional collagen matrices. *Trends Cell Biol.* 13: 264, 2003.
- 70- Jarod Zepp, Ling Wu, Xiaoxia Li. IL-17 receptor signaling and T helper 17-mediated autoimmune demyelinating disease. *Trends in Immunology*, Volume 32, Issue 5, May 2011, Pages:232-239.

- 71- Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, Weaver CT. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol.* 2005 Nov;6(11):1123-32. Epub 2005
- 72- Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, Wang Y, Hood L, Zhu Z, Tian Q, Dong C. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol.* 2005 Nov;6(11):1133-41. Epub 2005.
- 73- Nahas FX, Ferreira LM, Ghelfond C. Does quilting suture prevent seroma in abdominoplasty? *Plast Reconstr Surg* 2007;119:1060-4, 1065-6.
- 74- 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.
- 75- Deva AK, Buckland GH, Fisher E. Topical negative pressure in wound management. *Med J Aust* 2000; 173:128-131.
- 76- Randolph L, et al. Predictions of postoperative seroma after latissimus dorsi breast reconstruction. *Plas Recon Surg* 2005;116:1287-90.
- 77- Schuijtvlot M, et al. A prospective audit of the use of a buttress suture to reduce seroma formation following axillary node dissection without drains. *Breast* 2002;11:94-6.
- 78- Rousou J, et al. Fibrin glue: an effective hemostatic agent for non suturable intra operative bleeding. *Ann Thorac Surg* 1984;38:409-10.
- 79- Eroglu E, Oral S, Ünal E. Reducing seroma formation with fibrin glue in animal mastectomy model. *European Journal of Surgical Oncology* 1996; 22:137-139.
- 80- Ruggiero R, et al. Effectiveness of fibrin glue in conjunction with collagen patches to reduce seroma formation. *Am J Surg* 2008;196: 170-4.
- 81- 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.
- 82- Rice DC, Morris SM, Sarr MG. Intraoperative topical tetracycline sclerotherapy following mastectomy, a prospective randomized trial. *J Surg Oncol* 2000; 73:224.

- 83- United States Pharmacopeia XXII, 22nd ed. Rockville, MD 1990. p. 1309-1310.
- 84- 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.
- 85- Shan SA. Talc should be used for pleurodesis. *Am. J. Respir* 2000;162:2023-2024.
- 86- Tekin E. Seroma Prevention by Using *Corynebacterium parvum* in a Rat Mastectomy Model. *Eur Surg Res* 2001;33:245-248.
- 87- 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.
- 88- Pinherio R.M. Effect of the selective COX-2 inhibitors, celecoxib and rofecoxib in rat acute models of inflammation. *İnflamm.res.* 51 2002:603-610.
- 89- Blomme E.A.G. Selective cyclooxygenase-2 inhibition does not affect the healing of cutaneous full-thickness incisional wounds in SKH-1 mice. *British Journal of Dermatology* 2003; 148: 211-223.
- 90- Seibert K. Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase-2 in inflammation and pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 91:12013-17.
- 91- Bakhle YS. Cyclooxygenase-2 and its regulation in inflammation. Botting RM. *Mediators Inflamm* 1996;5:305-23.
- 92- Kayaalp O. Kortikosteroidler Kortikosteroid antagonistleri. *Tıbbi Farmakoloji*. 7. baskı- Ankara, 1995, s:2566-2625.
- 93- 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.
- 94- Kayaalp O. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar. *TıbbiFarmakoloji*. 7. baskı- Ankara, 1996, s:1957-2008.
- 95- Tıkız C. Selektif Siklo-oksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri KOKS_B'ler Derleme,Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 2004; 50:56-607.

- 96- McAdam BF Systemic biosynthesis of prostacyclin by COX-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:272-77.
- 97- Catella-Lawson F. Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics, and vasoactive eicosanoids. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;289:735-41.
- 98- Bayramiçli M. Laboratuvar sıçanının anatomisi. *Deneysel Mikrocerrahi. İstanbul Nobel Tıp Kitabevi*, 2005, 1. baskı. 119-184.
- 99- Bland I, Vezeridis I. Breast. In: S. Schwartz (Ed). *Principles of Surgery*, 7. baskı, McGraw-Hill Book Company, Newyork, 1999, s: 533-599.
- 100- Chen C, et al. The effect of a pressure garment on post surgical drainage and seroma formation. *Singapore Med J* 1998;39:412-5.
- 101- Urist MM, Maddox W. A, Kennedy JE, Balch CM. Patient risk factors and surgical morbidity after regional lymphadenectomy in 204 melanoma patients. *Cancer* 1981; 51:2152-2156.
- 102- Shoufani A. Samuelov R. Vacuum assisted closure- a new method for wound control and treatment. *Harefuah* 2003; 142:837-840.
- 103- Gilly F, et al. Prevention of lymphorrhea by means of fibrin glue. *Eur Surg Res* 1998;30:439-43.
- 104- Mustonen P, et al. The effect of fibrin sealant combined with fibrinolysis inhibitor on reducing the amount of lymphatic leakage. *Scand J Surg* 2004;93:209-12.
- 105- Ball C. Talc poudrage. *AORN J*. 1995 Sep;62(3):333-4.
- 106- Kennedy L, Vaughan LM, Steed LL, Sahn SA *Chest*. 1995 Apr;107(4):1032-4.
- 107- Sitzmann J, et al. The use of sclerotherapy for treatment of postmastectomy wound seromas. *Surgery* 1983;93:345-7.
- 108- Trockmorton AD, et al. Sclerotherapy for the treatment of postmastectomy seroma. *Am J Surg* 2008;196:541-4.

- 109- Langer S, et al. Does fibrin sealant reduce drain output and allow earlier removal of drainage catheters. *Am Surg* 2003;69:77–81.
- 110- Paccosi S, Musilli C, Mangano G, Guglielmotti A, Parenti A. The monocyte chemotactic protein synthesis inhibitor bindarit prevents mesangial cell proliferation and extracellular matrix remodeling. *Pharmacol Res.* 2012 Sep 13. pii: S1043-6618(12)00170-3.
- 111- Linke C, Siemens N, Oehmcke S, Radjainia M, Law RH, Whisstock JC, Baker EN, Kreikemeyer B. The extracellular protein factor Epf from streptococcus pyogenes is a cell-surface adhesin that binds to cells through an N-terminal domain containing a carbohydrate-binding module. *J Biol Chem.* 2012 Sep 12.
- 112- Wesley R. Legant , Christopher S. Chen and Viola Vogel. Force-induced fibronectin assembly and matrix remodeling in a 3D microtissue model of tissue morphogenesis. *Integr. Biol.*, 2012,1039.
- 113- Al-Alao BS, Parissis H, Rychlik IJ, Graham A, McGuigan J. Prognostic factors in malignant pleural mesothelioma: role of talc pleurodesis. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2012 Aug;20(4):443-9.
- 114- Nasreen N, Mohammed KA, Dowling PA, Ward MJ, Galffy G and Antony VB. Talc induces apoptosis in human malignant mesothelioma cells in vitro. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(2 Pt 1): 595–600.
- 115- Yildirim H, Metintas M, Ak G, Erginel S, Alatas F, Kurt E, et al. Increased pleural fluid adenosine deaminase levels in patients with malignant pleural effusions: a potential predictor of talc pleurodesis . Sterilization of talc for pleurodesis. Available techniques, efficacy, and cost analysis.outcome. *Lung* 2007; 185: 349–354.
- 116- Shannon C. Lehr, MD and Alan L. Schuricht, MD. A Minimally Invasive Approach For Treating Postoperative Seromas After Incisional Hernia Repair. *JLS.* 2001 Jul–Sep; 5(3): 267–271.
- 117- C. Tunk Ratlarda Mastektomi ve Aksiller Disseksiyon Sonrası Klinoptilolit Kullanımının Seroma Oluşumu Üzerine Etkisi. Uzmanlık Tezi. DEUTF, Genel Cerrahi AD. İzmir 2011.