

**T.C.**

**SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**CERRAHİ ONKOLOJİ BİLİM DALI**

**RATLARDA MASTEKTOMİ VE AKSİLLER DİSEKSİYON SONRASI  
FLEP FİKSASYON TEKNİĞİ, LOKAL STERİL TALK, FİBRİN GLUE,  
TETRASİKLİN VE ALKOL İYOT UYGULAMALARININ  
POSTOPERATİF SEROMA VE YARA İYİLEŞMESİNE ETKİLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**DR. OKTAY KARAKÖSE**

**DANIŞMAN: PROF.DR. HASAN EROL EROĞLU**

**ISPARTA - 2015**

## İÇİNDEKİLER

Özet .....	i
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1. Meme embriyolojisi.....	3
2.2. Meme anatomi ve fizyolojisi.....	3
2.2.1. Memenin damarları .....	6
2.2.2. Memenin sinirleri .....	6
2.2.3. Memenin lenfatikleri.....	6
2.3. Aksilla anatomisi.....	7
2.4. Meme kanseri .....	9
2.4.1. Meme kanserinde tedavi.....	10
2.4.2. Ameliyat ve seroma oluşumu .....	12
2.5. Seroma etyolojisi, fizyopatolojisi, patogenezi.....	13
2.5.1. Seroma patofizyolojisi.....	14
2.5.2. Seroma gelişiminde risk faktörleri .....	15
2.6. Yara iyileşmesi .....	16
2.7. Fibrin glue .....	20
2.8. Tetrasiklin HCl .....	21
2.9. Talk (Pudra).....	21
2.10. Alkol iyot.....	21
2.11. Sütürle flep tesbiti.....	22
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b> .....	23
3.1. Deney hayvanları ve gruplar .....	23
3.2. Ameliyat tekniği.....	24
3.3. Histopatolojik inceleme.....	27
3.4. Biyokimyasal inceleme yöntemleri .....	28
3.5. İstatistiksel yöntemler.....	28
<b>4. BULGULAR</b> .....	29
4.1. Makroskobik bulgular .....	29
4.2. Biyokimyasal bulgular.....	29
4.3. Histopatolojik bulgular .....	30
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	34
<b>6. KAYNAKLAR</b> .....	39

## ÖZET

**Amaç:** Meme kanseri cerrahisi sonrası en sık görülen komplikasyon seromadır. Seroma doku diseksiyonu ya da doku çıkarılması ile oluşturulan ölü boşluğa lenfatik ve vasküler sıvı kaçağı sonucu meydana gelir. Yara yeri enfeksiyonu, abse, doku nekrozu ve adjuvan tedabiye başlama süresinde gecikme gibi ciddi sorunlara neden olabilmektedir. Seromanın engellenmesi için; sütürle flep tespiti gibi ölü boşluğu yok etme üzerine çeşitli çalışmalar ve lokal fibrozisi artırmaya yönelik trombin, fibrin glue, talk, traneksamik asit, tetrasiklin ve çeşitli antineoplastik ajanlar denenmiştir. Bu çalışmada, mastektomi ve aksiller diseksiyon sonrası oluşan seromayı daha önceki çalışmalarda azalttığı gösterilmiş olan lokal fibrin glue, tetrasiklin, talk ve flep fiksasyon tekniği ile; skatrizan özelliği nedeniyle faydalı olabileceğini düşündüğümüz alkol iyotun etkisini değerlendirmeyi amaçladık. Aynı çalışmada etkinlik düzeylerini ortaya koyarak; seroma oluşabilecek operasyonlarda bunlar arasından kullanılabilir en uygun yöntemi bulmak istedik.

**Materyal ve Metod:** Bu deneysel çalışmada ortalama ağırlığı 200–250 gr. olan 12-16 haftalık; onarlı altı gruba ayrılan, toplam 60 adet dişi Wistar Albino cinsi rat kullanıldı. Tüm ratlara tek taraflı mastektomi ve aksiller diseksiyon uygulandı. Ameliyat sonrası lokal olarak fibrin glue, tetrasiklin, talk ve alkol iyot uygulananlar dört grubu oluştururken; diğer iki grubu flep fiksasyon tekniği uygulanan ve herhangi bir uygulama yapılmayan kontrol grubu oluşturdu. Ameliyat sonrası 10.günde tekrar anestezi uygulanarak seromalar aspire edilip, miktarları kaydedildi. Seroma sıvısında laboratuvar parametrelerinden interlökin 1- $\beta$ , vasküler endotelyal growth faktör ve C reaktif protein çalışıldı. Diseksiyon alanında bulunan ciltten, aksilla ve toraks duvarından doku örnekleri alınarak, histopatolojik inceleme ile yara iyileşmesi değerlendirildi.

**Bulgular:** Flep fiksasyonu ve tetrasiklin grubunda seroma volumu kontrol grubuna göre daha düşük iken, alkol iyot ve talk grubunda daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Fibrin glue grubu ile kontrol grubu arasında fark yoktu. En iyi yara iyileşmesi değerleri tetrasiklin ve flep fiksasyonu gruplarında görüldü. Bu iki grup arasında istatistiksel fark olmadığı bulundu ( $p=0.20$ ). Diğer gruplardan daha iyi yara iyileşmesi skorlarına sahip oldukları görüldü ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Mastektomi modelinde lokal olarak uygulanan alkol iyot ve talk maddelerinin yara yeri problemlerini ve postoperatif seromayı artırdığı görüldü. Fibrin glue yara yeri problemlerine neden olmamakla beraber seromayı artırdığı bulundu. Bu üç maddenin postoperatif seroma üzerine faydasız olduğuna karar verildi. Lokal tetrasiklin uygulaması ve flep fiksasyon tekniğinin postoperatif seromayı azalttığı ve yara iyileşmesine olumlu yönde katkı yaptığı ortaya çıktı.

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri günümüzde kadınlarda en çok görülen kanser türüdür. Kanser ölümlerinde, akciğer kanserinden sonra ikinci sıradadır (%15). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmaya göre, 80 yaşına kadar yaşayan bir kadının ömür boyu meme kanseri olma riski %12,8 dir ve her sekiz kadından birinde meme kanseri gelişme riski vardır (1).

Meme kanseri cerrahisinde uygun hastalarda öncelikle meme koruyucu cerrahi (MKC) yöntemler tercih edilmekle birlikte, MKC yapılamayanlarda modifiye radikal mastektomi (MRM) hala geçerliliğini korumaktadır. Ancak memeye yönelik cerrahi girişimlerin tümünde bir takım komplikasyonlar görülebilmektedir. Yara enfeksiyonu, hematoma, seroma, sinir yaralanmaları, lenfödem bunların başlıcaları olup; mastektomi ve aksiller diseksiyon sonrası daha sık görülmektedirler (2). Bu komplikasyonlar içinde en sık rastlanan seroma olup görülme sıklığı % 10-50 arasında değişmektedir(3).

Seroma, cilt flepleri kaldırılarak yapılan herhangi bir cerrahi işlem sonrası da ortaya çıkabilir. Doku diseksiyonu ya da doku çıkarılması ile oluşturulan ölü boşluğa lenfatik ve vasküler sıvı kaçağı sonucu meydana gelir (3,4). Mastektomi için yapılan ameliyatlarda cilt fleplerinin altında ya da aksillada seroma oluşabilir. Literatürde seromanın net bir tanımı bulunmasa da, mastektomi sonrası hastada ağrılı, fluktuasyona ve gerginliğe yol açan, sonuçta iğne aspirasyonu gereksinimi yaratan bir durum olarak tanımlanabilir(5).

Seroma, genellikle birkaç hafta süren aspirasyonlar ile gerilediği için, birçok cerrah tarafından diğer ciddi komplikasyonlara göre daha kabul edilebilir görülmektedir (6). Ancak seroma yara enfeksiyonu, lenfödem, flep nekrozu, uzamış hastanede kalım süresi, sepsis ve adjuvan tedaviye başlama süresinde gecikme gibi ciddi komplikasyonlara sebep olabilmektedir (5,7).

Seroma oluşumunda, peroperatuar lenfatik ve kapiller damarların zedelenmesine bağlı sızıntılar ve fleplerin göğüs duvarına yapışmasındaki zorluklar nedeniyle iyileşme sürecinin uzaması sorumlu tutulmuştur (4,7). Geleneksel olarak sıvı kolleksiyonu meme ve aksilladaki lenf drenajına bağlanmıştır (4). Ancak, son zamanlarda yapılan çalışmalar seromanın lenf sıvısından farklı yapıda ve daha çok "enflamatuar eksuda" niteliğinde olduğunu göstermiştir. Uzamış bir enflamatuar yanıt veya yara iyileşmesinin uzamış ilk fazı olarak değerlendirilmiştir (5,8). Seroma içeriğini lenf ve plazma ile kıyaslayan bir

çalışmada, protein, albumin, globulin ve LDH gibi büyük moleküler ağırlıklı proteinlerin seromada anlamlı ölçüde daha yüksek oranlarda olduğu saptanmıştır (9). Sonuçta; seroma uzamış enflamatuvar sürecin yol açtığı eksuda ve lenfovasküler kaçağın yol açtığı sıvı kolleksiyonunun tümüdür (4,7).

Seromanın engellenmesi için; sütürle flep tespiti (flep fiksasyon tekniği) gibi ölü boşluğu yok etme üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Lokal fibrozisi artırmaya yönelik sığır trombin, fibrin glue, talk, traneksamik asit, tetrasiklin ve çeşitli antineoplastik ajanlar denenmiştir (4,7).

Bu çalışmada, mastektomi ve aksiller diseksiyon sonrası oluşan seromayı daha önceki çalışmalarda azalttığı gösterilmiş olan lokal fibrin glue, tetrasiklin, talk uygulamaları ve flep fiksasyon tekniği ile; skatrizan özelliği nedeniyle faydalı olabileceğini düşündüğümüz alkol iyotun etkisini değerlendirmeyi amaçladık. Aynı çalışmada etkinlik düzeylerini ortaya koyarak; seroma oluşabilecek operasyonlarda bunlar arasından kullanılacak en uygun yöntemi bulmak istedik.

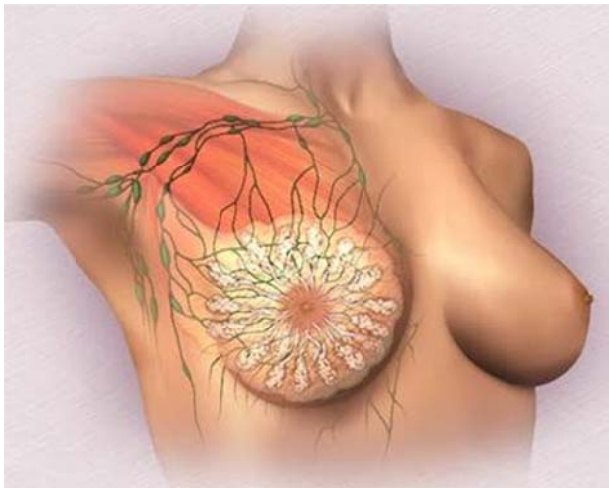
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Meme embriyolojisi

Meme; ektodermin içe doğru gelişerek, alveol ve duktusları oluşturması ile ortaya çıkan çok gelişmiş bir ter bezidir. Destekleyici damarlar ve bağ dokusu ise mezenkimden gelişmektedir. Fötal gelişimin beş ya da altıncı haftasında embriyoda kalınlaşmış ektodermin oluşturduğu iki ventral bant (süt çizgisi) belirgin hale gelir. Memelilerin çoğunda bu süt çizgilerinden bir çift bez gelişir ve ön kol tabanından (daha sonra aksilla) kasık bölgesine (inguinal bölge) kadar uzanır. Bu hatlar insan embriyosunda kısa bir süre sonra kaybolur; sadece pektoral bölgede küçük bir kısım kalabilir. Normal gerileme olmazsa süt hattında aksesuar meme bezleri (polimasti), veya aksesuar meme başları (politeli) oluşabilir. Her meme glandı ektodermin bir içe girintisi ile alttaki mezenkimin içinde bir primer tomurcuk olarak oluşur. Her primer tomurcuktan 15-20 sekonder tomurcuk gelişir. Göğüste sekonder tomurcuktan epitelyal kordonlar gelişir ve toraks duvarının bağ dokusu içine ilerler. Bu kordonların lümenleri oluşur ve dalları olan laktofer duktuslara dönüşür. Doğumda laktofer kanallar meme çukuru adı verilen yüzeysel bir epitelyal çöküntüye açılır. İnfantlarda bu çöküntü yükselir ve mezenkim proliferasyonu ile meme başı oluşur. Bu çukurun deri yüzeyini geçecek şekilde yükselmesi gerçekleşmezse; %4 oranında görülen ters meme başı ortaya çıkar (10).

### 2.2. Meme anatomi ve fizyolojisi

Meme; göğüs ön duvarında ikinci interkostal aralıktan altıncı interkostal aralığa uzanır. Transvers olarak medialde sternum lateral kenarı ile lateralde ön aksiler çizgi arasında; aksillaya doğru uzantısı olan, kendisini çevreleyen deri ile pektoralis major kası ve bu kasın fasyası arasında yerleşmiş, modifiye bir apokrin ter bezidir (Şekil 1) (2,10,11).



Şekil 1. Memenin anatomik yerleşimi

Memeler erkeklerde, görev yapmayan yapılar olarak sessiz kalırlar. Kadınlarda ise memeler ön hipofiz ve overlerin etkisi altında gelişir ve aktivite gösterirler. Adetlerin başlamasından itibaren; gebelikte, laktasyonda ve menopoz sonrası dönemlerde memelerde önemli değişiklikler olur (2).

Kızlarda puberte; 10-12 yaşları arasında hipotalamus kökenli gonadotropin salgılatıcı hormon etkisiyle başlar. Folikül stimülan hormon (FSH), primordial over follüküllerinin mature follüküllere dönüşmesini sağlar. Bu follüküller tarafından salgılanan östrojen; memelerin büyüme ve maturasyonunu başlatır. Duktal epitelin ve duktusların boyuna büyümesini sağlar. Terminal duktuslarda, ileriki dönemde meme lobüllerini yapacak olan tomurcuklar oluşur. Aynı zamanda periduktal bağ dokusunda damarlanma ve yağ dokusunda artışla, hacim ve elastisite artışı olur (2,11).

Overlerde matür follüküllerden ovulasyon olunca korpus luteumdan progesteron salgılanır. Östrojen ve progesteron birlikte meme dokusundan duktusların, lobül ve alveollerin gelişmesini sağlar.

Memenin çocukluk döneminden erişkin dönemine geçişini Tanner beş evreye ayırır;

**Evre I (Puberte):** Meme dokusu palpe edilemez; areolada pigmentasyon artışı yoktur.

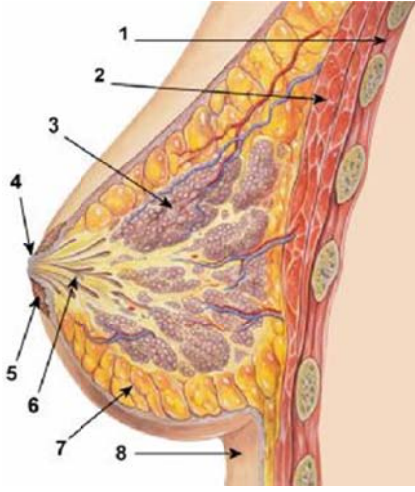
**Evre II (11.1 yaş ± 1.1 yıl):** Meme ve meme başı, göğüs duvarında tek bir kabarıklık halindedir. Areola altında meme dokusu ele gelir.

**Evre III (12.1 yaş ± 1.09 yıl):** Meme dokusu artar; fakat meme ile meme başı halen tek bir kabarıklık halindedir. Areola altında meme dokusu ele gelir.

**Evre IV (13.1 yaş ± 1.5 yıl):** Meme başı ve areola, ikinci bir kabarıklık şeklinde memenin üzerinde belirginleşir. Areola çapı ve pigmentasyonu artar.

**Evre V (15.3 yaş ± 1.7 yıl):** Meme başı ve areolanın yaptığı çıkıntının kaybolduğu, adölesan tip düzgün biçimli meme dokusu ele gelir (2).

Erişkin memesi aksillaya doğru Spence'in aksiler kuyruğu adıyla uzanır. Memeler nulliparlarda konik biçimde, multiparlarda nispeten daha sarkıktırlar. Meme dokusu 15-20 segmentten oluşur. Segmentleri boşaltan toplayıcı duktuslar 1-2 mm çapında olup; 2-5 mm çapındaki subareolar süt sinuslarına ve meme başına açılırlar. Her duktus 20 ila 40 lobulden oluşan lobu drene eder (Şekil 2). Her lobülde 10-100 adet alveol ya da tübüler sakküler sekresyon ünitesi bulunur (2).



Şekil 2. Memenin şematik anatomisi.

1. Göğüs duvarı
2. Pektoral kas
3. Lobüller
4. Meme başı
5. Areola
6. Laktifer kanalları
7. Yağ Dokusu
8. Cilt

Meme başı; genellikle 4. kosta hizasında bulunur. Sinir uçlarından çok zengin olup, yağ ve ter bezleri de içerir. Kıl follikülü içermez. Areola 15-60 mm çapında olup pigmentedir. Areolanın periferine yakın Montgomery bezlerinin açıldığı Morgagni tüberkülleri bulunur. Montgomery bezleri süt de salgılayabilen sebaceöz bezlerdir (11).

Pektoral fasyanın yüzeysel ve derin katları memeyi çevreler. Bu iki kat arasında memeye kendine has şekli veren fibröz bantlar bulunur. Bu bantlara, Cooper'in suspansuar ligamenleri denir (11).

Erişkin bir kadında; memenin boyut, dolgunluk ve nodularitesi kişinin şişmanlığına bağlı olarak değişiklik gösterir. İçerdiği yağ dokusundan dolayı, şişmanlarda memeler daha büyük ve dolgundur.

Menstrüel siklus süresince seks hormonları düzeyinde olan siklik değişiklikler memelerin morfolojisini etkiler. Östrojen salgısındaki artış meme kan akımını ve meme volumünü artırır. İnterlobüler ödem olur. Menstruasyonla birlikte seks hormonlarının seviyesi hızla düşer, epitelin sekretuar aktivitesi ve doku ödemi geriler. Adet görmeden sonraki 5-7. günlerde minimum meme volumü gözlenir (11).

Gebelikte; korpus luteum ve plasentadan salgılanan prolaktin ve korionik gonadotropinlerin etkisi sonucu memenin duktuslarında, lobüllerinde ve alveollerinde belirgin büyüme olur. Gebelik sırasında oluşan epitel proliferasyonu, alveollerin klostrumla gerilmesi, miyoepitelyal hücreler ile bağ ve yağ dokuların hipertrofisi; memelerde büyümeye yol açar. Memeler gebeliğin 16. haftasından itibaren yeterli laktasyonu sağlayabilir (2). Doğumdan sonra,

prolaktinin meme epiteli üzerine olan etkilerini antogonize eden plasenta hormonlarının etkisi kalkar. Prolaktin sekresyonu doğumdan hemen sonra normalin 5-10 katı artar. Ardından birkaç hafta içinde normale döner.

## **2.2.1. Memenin damarları**

### **2.2.1.1. Arterler**

Memenin santral ve medial bölümlerini arteria mamma internanın ramus perforantesleri, üst dış bölümünü ise arteria thoracica lateralis besler. Meme ayrıca arteria thoracica acromialis'in pektoral dalından, 3,4 ve 5. interkostal arterlerin lateral dalları ile arteria subscapularis ve arteria thoracodorsalisden köken alır (10,11).

### **2.2.1.2. Venler**

Memenin süperfisyel subkutanöz venleri, süperfisyel fasyanın hemen altında bulunurlar. Bunlar iki ayrı biçimde dizilim gösterirler. Transvers biçimde dizilenler; sternum kenarında birbirlerine yaklaşır, birleşerek vena thoracica internaya boşalır. Longitudinal biçimde dizilenlerse, sternal çentiğe doğru birbirlerine yaklaşır birleşirler ve boyun alt bölümündeki süperfisyel venlere boşalır.

Memenin derin venleri üç ana gruba ayrılır:

1. Memeden kanı taşıyan en büyük venler internal torasik venin 1,2 ve 3. interkostal aralıklardaki perforan dallarıdır. Bu venöz yolla akciğerlere venöz metastatik embolilere neden olur.
2. Memenin arterlerine eşlik eden venler aksiller vene boşalır.
3. Memenin venöz kanının bir bölümü, vertebral venöz pleksusdan arka uç dallarını alan üst interkostal venlerine, onlar da vena kava superiora boşalır.

Batson; vertebral venlerin vertebralara ilave olarak, femurun üst bölümü, omuz kemikleri, humerusun üst ucu ve kafayı da drene ettiğini göstermiştir. Bu sistemde kapak bulunmaz. İlerigeri, her iki yönde kan akımı olabildiği gibi stazda gelişebilir. Bu nedenle kan sistemik dolaşıma girmeden vertebralarda, pelviste ve kafa kemiklerinde venöz metastazlar olabilir. Ayrıca özofagus alt ucu ve epigastrik bölgedeki portal ve sistemik venler vasıtasıyla karaciğerde venöz metastazlar gelişebilir (10,11).

## **2.2.2. Sinirleri**

Meme başı ve areolanın dermisinde çok sayıda çok dallı sinir uçları bulunur. Areola ve meme derisinde ise çok sayıda Ruffini ve Krause cisimcikleri bulunur. Bunlar meme başının ereksiyonunu ve süt akımını sağlarlar. Memenin üst bölümü, servikal pleksusun 3 ve 4. dallarından innerve olur. Memenin alt bölümünü ise; interkostal sinirlerin lateral ve anterior dalları innerve ederler (10,11).

## **2.2.3. Lenfatikleri**

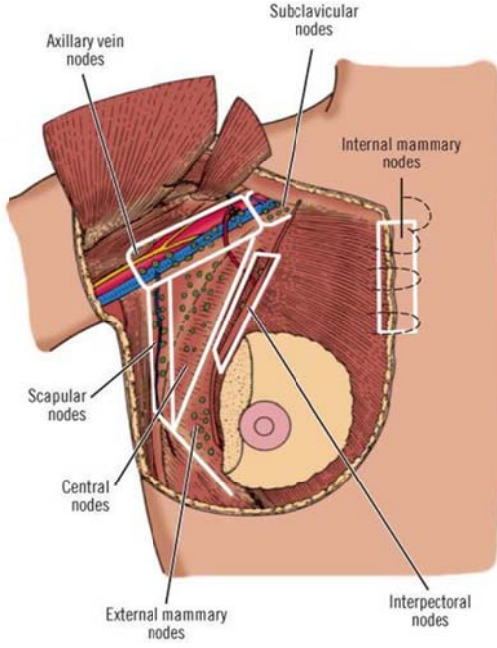
Memenin süperfisyel lenfatikleri meme dokusunun hemen altında bulunur. Memenin her bölümünde akım sentrifugaldır. Lenf akımının % 75'i aksillaya, % 25'i internal mammaria lenf nodüllerine olur. Memenin her bölgesinden hem aksillaya hem de internal mammariaya lenf akımı olabilir (2,11).

### **2.3. Aksilla anatomisi**

Aksilla, meme ile yakın komşuluğu ve lenf nodu metastazları açısından meme kanseri cerrahisinde büyük önem taşımaktadır. Toraks ile kolun birleşme noktasında, fossa aksillarisin tabanını oluşturan derinin üst kısmında ve omuz ekleminin altında bulunan piramid şeklinde bir yapıdır. Aksillanın, tepesi, tabanı ve üç tanesi kastan oluşan dört duvarı vardır. Tepesi, boyundan fossa aksillaris giriş yeridir. 1. kosta, klavikula ve m.subscapularisin üst kenarı arasındadır. Arterler, venler, lenfatikler ve sinirler boyundan aksillaya doğru servikoaksiller kanaldan geçerek kola girerler. Tabanı, koldan toraks duvarına doğru uzanan fasya aksillaris, deri altı dokusu ve deri tarafından oluşur. Ön duvarı; m.pektoralis major, m.pektoralis minör ve kaslarla komşu olan fasya klavipektoralis tarafından oluşur. Aksillanın arka duvarı esas olarak skapula ve ön yüzündeki m.subscapularis, daha altta ise m.teres major ile m.latissimus dorsidir. Medial duvarı 1- 4 kosta ile m.interkostalisleri içeren toraks duvarı ve üzerindeki m.serratus anterior tarafından oluşturulur. Lateral duvarı, humerusun sulcus intertubercularisidir. Aksillanın içinde aksiler damarlar (a. aksillaris, v. aksillaris), lenf damarları, lenf nodları ve boyundan üst ekstremiteye geçen brachial pleksusun fasikül ve dalları bulunur. Aksiller lenf nodu diseksiyonu sırasında iki sinir zedelenebilir. N.thoracicus longus; musculus serratus anterioru innerve eder ve hasarı sonucu "kanat skapula" adı verilen durum ortaya çıkar. Diğer yandan nervus toracodorsalis ise; m.latissimus dorsiye innerve eder ve hasarlanması sonucu ön kolun medial rotasyonu ve adduksiyonu zayıflar ancak deformite yaratmaz. Bu nedenle cerrahi sürecinde bu sinirler bulunmalı ve korunmalıdır (2,10,11)

Memenin arka yüzünde, retromammarian aralığa oradan da pektoralis major fasyası ve lifleri arkasından uzanan vertikal lenfatikler de bulunur. Bu nedenle memenin üzerini örten derisi, pektoralis major kası ve fasyası memenin lenfatik anatomisinin ayrılmaz birer parçasıdır. Aksiler lenf nodu sistemi, çoğu mikroskopik çapta 30 ila 50 adet lenf nodüllerinden oluşan bir bütündür. Aksiller lenf nodu sistemi;

1. Mammaria eksterna lenf nodülleri
2. Skapular lenf nodülleri
3. Santral lenf nodülleri
4. İnterpektoral lenf nodülleri
5. Aksiller ven lenf nodülleri
6. Subklavikular lenf nodülleri, olmak üzere altı bölgeye ayrılabilir (Şekil 3).



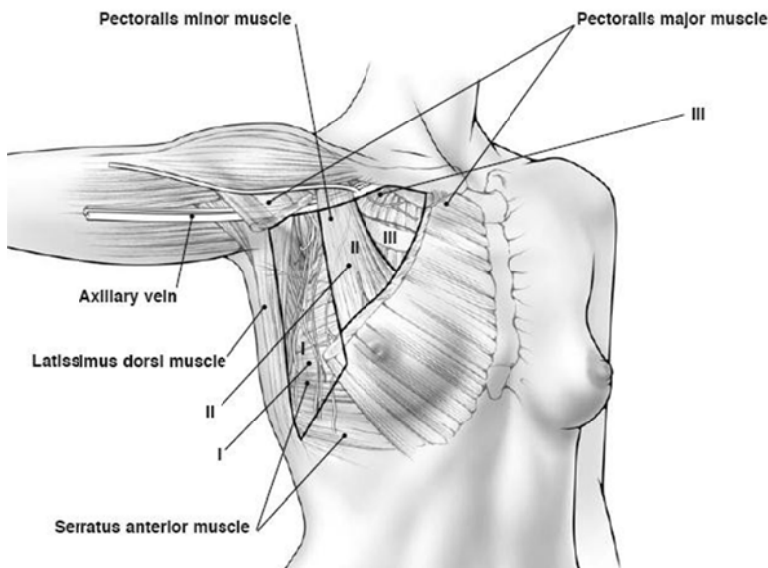
**Şekil 3.** Memenin lenf nodülleri

Metastatik yayılım ve anatomopatolojik yapıyı belirlemek için kullanılan bir diğer yöntemde, aksiller lenf nodları pektoralis minor kasına göre yerleşimleri göz önüne alınarak 3 düzeye ayrılırlar;

Düzye I lenf nodülleri; pektoralis minör kasının lateral kenarının lateralinde bulunan lenf nodülleri'dir.

Düzye II lenf nodülleri; pektoralis minör kasının arkasında bulunan lenf nodülleri'dir.

Düzye III lenf nodülleri; pektoralis minör kasının medial kenarının medialinde bulunan lenf nodülleri'dir (Şekil 3).



**Şekil 4.** Aksiller lenf nodlarının üç düzeyde incelenmesi

Mammaria interna lenf nodüller, parasternal bölgede interkostal aralıklarda ekstra plevral yağ dokusu içinde thoracica interna damarları çevresinde bulunurlar. Mammaria interna lenf trunkusu, diafragmanın üst anteriorunda bulunan preperikordiyal lenf nodüllerinden başlar. Buraya ligamentum falciforme hepatis vasıtasıyla karaciğerin anterosuperiorundan gelen lenfatikler, diafragmanın anterior bölümü lenfatikleri, rektus abdominis kasının üst bölümünün lenfatikleri ile memenin alt uç bölümünün lenfatikleri boşalırlar. Parasternal bölgede lenfatik trunkus yukarıya doğru çıkarken, memenin arka yüzünden gelen lenfatikler interkostal perforan damarlar boyunca pektoralis major kasını geçip interkostal aralıkta trunkusa açılırlar. Lenf nodülleri, 1. ve 2. interkostal aralıklarda mammaria interna damarlarının genellikle medialinde; 3. interkostal aralıkta ise lateralinde 1 ila 3 adet, bazen daha çok sayıda, ortalama 1-2 mm, bazen de 5-6 mm çapında olmak üzere bulunurlar (2).

Mammaria interma lenfatik trunkusu solda duktus torasikusa, sağda ise sağ lenfatik duktusa boşaldığı gibi her iki yanda boynun derin lenfatiklerine, bazen de doğrudan subklavyen- juguler ven bileşimine açılırlar.

Metastazlar sonucu lenfatik akımda obstrüksiyon olursa lenf akımının yönü değişir. Retromammarian lenfatiklere, substernal, mammaria interna; lateral interkostal lenfatiklere ve mediastene doğru lenf akımı olur. Rektus abdominis kası ve kılıfı aracılığıyla subdiafragmatik ve retroperitoneal pleksuslar yoluyla karaciğer ve retroperitoneal lenf nodüllerine direkt metastazlar olur (2).

#### **2.4. Meme kanseri**

Meme kanseri özellikle gelişmiş ülkelerde kadınlarda en sık görülen kanser tipidir. Dünyada her yıl 250.000 kadın meme kanseri tanısı almaktadır (12).

Meme kanseri etyolojisinde pek çok predispozan faktör vardır. Bir memedeki kanser varlığı karşı memedeki primer kanser gelişme riskini 3-4 kat artırmaktadır. Ailede meme kanseri hikayesi, erken menarş yaşı (<12 yaş), ilk doğumun geç yaşta yapılması, geç menapoz yaşı (>50 yaş), 40 yaşından önce ooferektomi olması, radyasyona maruziyet meme kanseri olasılığını arttırmaktadır (10). Ayrıca memede duktal atipi varlığı, intraduktal papillomatozis, proliferatif değişiklikler, atipik hiperplazi ve kromozomal faktörler meme kanseri için risk faktörleridir (2,10). Meme kanserinde heredite ve genetik geçiş önemlidir. Herediter meme kanseri olan ailelerde BRCA-I ve BRCA-II geçişi saptanmıştır (10). Meme kanseri etiyolojisinde beslenmede önemlidir. Ulusal Bilimler Akademisi'nin Diyet Beslenme ve Kanser Komitesi, diyetteki yağ oranı ile meme kanseri riski arasında nedensel bir ilgi olduğunu ileri sürmüştür.

Kızarmış yağlı yiyecekler ile meme kanseri riski yaklaşık iki kat artmaktadır. Ayrıca obez kadınlarda meme kanseri gelişme riski 1,5-2 kat fazla bulunmuştur. Alkol ve meme kanseri ilişkisini inceleyen araştırmalarda alkol ve meme kanseri arasında zayıf ilişki tespit edilmiş, alkol tüketiminin meme kanserine neden olabileceği göz önünde bulundurulmuştur (10).

#### **2.4.1. Meme kanserinde tedavi**

Son 10 yılda primer meme kanserinin tedavisi büyük değişikliğe uğramıştır. Evre I ve II meme kanserlerinde geniş eksizyon, tümörektomi veya kadranektomi ile birlikte aksiller diseksiyon etkin bir tedavi şekli olarak giderek yaygınlaşmaktadır. Bu tip operasyonlardan sonra frozen-section ile örneğin cerrahi sınırları değerlendirilerek cerrahi sınırdaki tümör saptanırsa ek rezeksiyon veya daha agresif bir girişim yapılmalıdır. Çeşitli merkezlerde Evre I ve II meme kanseri bulunan kadınlara yapılan modifiye radikal mastektomi ile Halsted tipi radikal mastektomi karşılaştırıldığında 10 yıllık nüks ve yaşam süresinin benzer olduğu belirtilmiştir (13). Modifiye radikal mastektomiden sonra kolun tam hareket edebilmesi, belirgin lenf ödem bulunmaması, ve özellikle rekonstrüktif girişim arzu edenlerde kozmetik yönden tatminkar sonuç elde edilmesi bu ameliyatın pozitif yönlerini oluşturmaktadır.

Meme koruyucu cerrahi lumpektomi, aksiller örnekleme ve aynı tarafta kalan meme dokusuna radyoterapi yapılması şeklinde tanımlanır. Bunun için tümör transvers çapı 4 cm'den küçük olması, klinik olarak negatif aksiller lenf nodu olması ve radyoterapiye uygun meme volümünün geride kalması gerekmektedir. Eğer rezeksiyon periferinde meme parankimi içerisinde canlı kanser hücreleri kalırsa bunlar skar oluşumunun desmoplastik reaksiyonuna iştirak ederler ve oksijenizasyon azalır. Bu şekilde zayıf oksijenlenen ve skar dokusu içerisinde sıkışmış olan tümör hücreleri radyoterapi ile yok edilemezler. Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu Radyoterapi grubunun memede karsinoma insitusu olan olgularda yapmış olduğu bir çalışmada 10 yıllık takipte lokal eksizyona ek olarak radyoterapi uygulanan olgularda lokal nükslerin ek radyoterapi uygulanmayan olgulara göre azaldığı saptanmıştır (14). Meme koruyucu cerrahi ve radyoterapinin mastektomi ile aynı sağkalım oranlarını sağlayabilmesi, bu iki yöntem arasındaki tercihin başka konularda tartışılmasına neden olmuştur. Meme koruyucu ameliyatın avantajı memenin estetik görünümünü korumasıdır (15). Dezavantajı ise zaman alması ve özellikle de hasta tedavi merkezinden uzakta yaşıyorsa, pahalı ve zorlukları olan radyoterapi gerektirmesidir. Ayrıca radyoterapinin şişlik, ağrı, deride pigmentasyon ve meme dokusunda fibrozis gibi yan

etkileri de mevcuttur (16).

Fisher ve arkadaşları (17) yapmış oldukları klinik çalışmada cerrahi yonteme, hastanın yaşına ve tümörün özelliklerine bağı olarak radyoterapi sonrasında, 6 - 15 yıl içinde hastaların % 3 ile 11'inde lokal nüks ya da aynı memede ikinci bir kanser geliştiğini göstermişlerdir. Bu oran, sadece mastektomi ile tedavi edilenlerin göğüs duvarında görülen nüks riski ile karşılatırılabilir düzeydedir. Oysa günümüzde kemoterapi kullanımının artmasıyla birlikte bu oran düşmüştür. NSABP (National Surgical and Adjuvant Breast Project)'nin B-13 protokolüyle yapılan çalışmada, nüks oranının metotreksat ve 5-florurasil'in (5-FU) kullanılmasıyla % 13'ten % 2.6'ya; B-19 protokolüyle yapılan çalışmada ise bu ikiliye siklofosfamid (CMF) eklendiğinde %0.6'ya düştüğü tespit edilmiştir (16). Östrojen reseptörü (ER) pozitif olan hastalarda, tamoksifen lokal nüks oranlarında benzer düşüşler sağlamıştır (18). Bütün bu tespitlerin yanında, adjuvan tedavi kullanımının da artmasıyla beraber lumpektomi ve RT'nin lokal kontrolü uzun bir süre sağlayabileceği düşünülebilir. Öte yandan meme kanserinin lokal nüksü, psikolojik olarak stresli ikinci ve daha geniş bir eksizyonu hatta mastektomiyi gerektirir. Bu olasılığı önlemek amacıyla cerrah yine hasta için stresli olan mastektominin ilk seçenek olarak uygulanması fikrini iyi tartmalıdır. Yapılacak tercih genellikle hastanın ve doktorun kişisel tercihinine dayanmaktadır. Ancak bazı koşullarda mastektomiyi tercih etmek gereklidir.

Mastektomi gerektiren özel nedenler:

Lokal nüks riskini artıran faktörlerin varlığı; mammogramda yaygın multisentrik malign karakterli kalsifikasyonların görülmesi ya da ameliyatta tümörsüz sınıra ulaşamaması.

Radyoterapi uygulanmasına engel olacak derecede düz yatamayan ya da kolu abdüksiyona getiremeyen fiziksel rahatsızlığı olan hastalar.

Gebelik ya da önceden memeye radyoterapi verilmesi gibi radyoterapinin kesin kontrendike olduğu durumlar ya da sistemik lupus eritematozus ve skleroderma gibi kısmen kontrendikasyon oluşturan nedenler.

Meme boyutlarına oranla tümör boyutunun büyük olması.

Hastanın kesin olarak mastektomi istemesi.

Yeni tanı konulmuş meme kanseri olan olgularda prognozu belirleyen en önemli iki faktör tümörün büyüklüğü ve/veya aksiller lenf nodlarına metastaz varlığıdır (20,21). Sentinel lenf nodu, tümörün lenfatik drenajını toplayan ilk lenf nodudur.

Meme kanseri üzerine yapılan sistematik çalışmalar göstermiştir ki, kanser diğer aksiller lenf nodlarına yayılmadan önce bir veya birkaç sentinel lenf noduna yayılır (20). Dolayısıyla eğer sentinel lenf nodunda histopatolojik olarak metastatik hücre yoksa, distalindeki lenf nodlarında da metastaz bulunma olasılığı çok düşüktür. Ancak eğer sentinel lenf nodu biyopsisi pozitif ise, yani metastaz varsa, daha yüksekteki nodlarda da pozitiflik riski mevcuttur (21). Bu nedenle T1 ve T2 meme kanserlerinde aksiller evreleme için sentinel lenf nodu biyopsisi, aksiller lenf nodu diseksiyonu yerine kullanılabilir uygun bir teknik olarak kabul edilir (22). Bu gruptaki hastalarda yapılan aksiler lenf nodu diseksiyonu sonrası histopatolojik incelemelerin yaklaşık %70'inde nodlarda metastaz saptanmamaktadır (23). Bu nedenle, sentinel lenf nodu biyopsisi uygulaması ile hastaların yaklaşık 2/3'ünde gereksiz aksiller diseksiyondan kaçınılmış olunur. Sentinel lenf nodu biyopsisinin başlıca avantajı; ağrı, lenfödem, hareket kısıtlılığı ve parestezi gibi aksiler lenf nodu diseksiyonuna bağlı postoperatif komplikasyonların çok daha az görülmesidir (24). Sentinel lenf nodu biyopsisinde komplikasyon oranı çok düşük olup olguların %7'sinde seroma ve %1'inde yara enfeksiyonu ortaya çıkmaktadır. Bugün için sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmasını engelleyen başlıca nedenler; hastalığın lokal olarak ileri evrede olması, gebelik, emzirme halinde olunması, daha önceden geçirilmiş aksilla diseksiyonu varlığıdır. Sentinel lenf nodu biyopsisi tekniğinin başarısında deneyim önemli rol oynamaktadır. Kabul edilebilir başarı oranlarına ulaşabilmek için cerrah, nükleer tıp uzmanı ve sitopatologdan oluşan ekibin belli bir öğrenim/deneyim süreci geçirmeleri gerekmektedir (22,25). Bu girişimlerin modifiye radikal mastektomi ile yakın sonuçlar verdiğini gösteren yayınlar mevcuttur. Ancak halen yüksek risk grubundaki hastalarda veya yaygın lezyon bulunan kimselerde modifiye radikal mastektomi tercih edilen ameliyat şeklidir (26).

#### **2.4.2. Ameliyat ve seroma oluşumu**

Meme kanseri ameliyatları sonrası kanama, enfeksiyon, seroma, lenfödem gibi komplikasyonlar görülebilir. Aksiller diseksiyonu takiben oluşan seroma, modifiye radikal mastektomi ve meme koruyucu cerrahinin ortak bir komplikasyonudur (27-31). Seroma oluşumu için yüksek insidansa sahip diğer prosedürler abdominoplasti, insizyonel herni, yüz gerdirme, latissimus dorsi flepleri ve serratus anteriorun çıkartılması gibi cerrahi operasyonlardır (32). Meme ameliyatlarını takiben oluşan seroma, pektoral ve aksiller flepte iskemi, nekroz, enfeksiyon ve yara ayrılmasına neden olabilmektedir. Seromanın tedavisi ile ilgili pek çok cerrahi ve tıbbi uygulama

geliştirilmiştir (25,28,32,33). Deri flebinin pektoralis major kasına dikilmesi ve ölü boşlukların suture edilmesi, aspiratif drenaj yapılması, geciktirilmiş omuz hareketleri, fibrin yapıştırıcıların kullanılması gibi yöntemler aksiller drenajın miktarını azaltmaktadır (33).

Komplikasyonlar ve özellikle seromaların varlığı hastaların uzun süreli hastanede kalışına sebep olarak maliyeti artırmakta, adjuvan tedavinin gecikmesine neden olmakta ve hastalar üzerinde iyileşememeye bağlı psikolojik birtakım etkilere neden olarak yaşam konforlarını bozmaktadır. Tekrarlayan effüzyonlu hastaların tedavisinde en ideal metod basit, ucuz efektif olmalı ve hastanın konforunu bozmamalıdır. Son yıllarda seroma oluşumunu azaltmak amacı ile fibrin doku yapıştırıcısı, tetrasiklin, albumin-glutaraldehit, flo-ro-urasil gibi çeşitli ajanlar ile deneysel ve klinik çalışmalar yapılmıştır (7,28,34-39).

## **2.5. Seroma etyolojisi, fizyopatolojisi, patogenezi**

Seroma, doku diseksiyonu ile yaratılan potansiyel boşluğa cilt flebinin dekolmanı ve diseksiyonu sırasında lenfatik ve vasküler kanallarda ayrışma ile bu tip cerrahi prosedürler sonrası potansiyel boşluğa bir birikim olarak tanımlanır. (7).

Anatomik olarak lenfatik ağın yoğunluğuna göre ve diseksiyon tekniklerine göre vücudun farklı bölgelerinde ki girişimlerde farklı miktarlarda seroma oluşmaktadır. Örneğin aksiller diseksiyonda %27, servikal lenfadenektomide %10 oranında seroma görülmektedir. Seroma meme kanseri nedeniyle yapılan cerrahi girişimler sonrası, pektoral ve aksiller flepler ile pektoral kas ve toraks ön duvarı arasında oluşmaktadır ve %85 gibi yüksek oranlara kadar görülebilmektedir (7,40). Meme kanseri sonrasında yapılan meme rekonstrüksiyonlarında da rektus abdominis muskulokutanoz flepler ile %3, doku ekspanderleri veya implante protezlerde %8 oranında seroma insidansı tesbit edilmiştir (41,42).

Postmastektomi seromasının orjin ve natürünü araştırmak için dren sıvıları ve seroma aspiratlarında granülosit, sitotoksik lenfosit, lökosit sayısı, IgG konsantrasyonları mastektomi sonrası hastalarda çalışılmış ve seromanın bir eksuda olduğu tespit edilmiştir. Eksudanın yara iyileşmesinin ilk fazındaki akut inflamatuvar reaksiyonun bir elemanı olduğu ve seromanın bu fazın uzamasına neden olduğu düşünülmektedir. (43).

Yara iyileşmesinin ilk fazının yoğunluğuna ve süresine etki eden faktörler dikkate alınarak seroma oluşumunu azaltmak mümkün olabilmektedir. Seroma oluşması,

operasyondan sonraki 3-4. günde başlamakta, 7-8. günlerde pik yapmaktadır. Eğer seroma inatçı değilse operasyondan sonraki 16 ile 20. günlere kadar devamlı olarak azalmaktadır (44).

### **2.5.1. Seroma patofizyolojisi**

Seroma cerrahi travma ve yara iyileşmesinin akut fazına yanıt olarak oluşan akut inflamatuvar eksudat olarak kabul edilmektedir. Oertli ve ark. yaptıkları bir çalışmada fibrinolitik aktivitenin seroma oluşumuna katkıda bulunduğunu iddia etmişlerdir (45). Petrek ve ark.'nın yaptığı prospektif randomize bir çalışmada seroma oluşumunda en etkili faktör olarak aksiller lenf nodu oluşumlarının sayısı ve büyüklüğü belirtilmiştir (46). Gonzales ve ark. ayrıca Hashemi ve ark. seroma görülme sıklığını etkileyen en önemli faktörün cerrahi teknik olduğunu söylemişlerdir (30,47). MKC ile aksiller diseksiyona oranla MRM'de daha fazla oranda seroma görüldüğü bildirilmiştir. Seroma etiyojisindeki klasik düşünce, aksiller lenf nodu diseksiyonu sonrası lenfatik kanal ayrılması ve kapiller yataktan oluşan sızma tarzındaki kanamaların sonucu oluştuğudur. MRM'deki geniş diseksiyon ile birçok kan ve lenfatik damar hasarı ve buralardan daha sonra oluşan kan ve lenfatik sızıntı seromaya yol açmaktadır (10). İnflamasyon sonucu bölgeye fagositlerin hakim olduğu kan akışı ile bölgedeki çözünür partikül konsantrasyonu değişir. Seroma içindeki partikül konsantrasyonunun çevredekenden fazla olması durumunda ozmotik basınç farkı oluşur. Buna göre partikül konsantrasyonları eşitlenene kadar bölgeye sıvı girişi olur (48). Histamin, prostaglandin ve adenozin inflamasyon ve vazodilatasyondan sorumludur. Bu hücrel medyatörler ile sahaya polimorf nükleer nüveli lokositler ve makrofajlar göç ederken, vazokonstrüksiyon ile kapanmış olan vasküler uçlar açılarak sıvı akımına katkıda bulunurlar. Bu sıvının akut inflamasyona ait hücrel komponentleri içeren, eksuda niteliğinde bir sıvı olduğu belirtilmiştir(44).

Yara iyileşmesinin erken fazında (enflamatuvar faz) histamin ve bradikinin etkisiyle ortaya çıkan enflamatuvar hücreler, yapısal moleküller, sitokinler ve büyüme faktörlerinden zengin eksuda, çeşitli nedenlerle yara iyileşmesinin aksaması ve bundan dolayı iyileşmenin enflamatuvar fazının tamamlanamaması sonucu kontrolsüz bir hal alır ve yara iyileşmesini olumsuz etkiler. Buna göre; uzamış enflamatuvar yanıt ya da yaranın kronikleşmesi kronik eksudasyona, primer kapatılmış yaralarda da seroma oluşumuna yol açmaktadır (5,6,9,49). Seroma içeriğini lenf ve plazma ile kıyaslayan bir çalışmada, protein, albumin, globulin gibi büyük moleküler ağırlıklı proteinlerin seromada anlamlı ölçüde daha yüksek oranlarda olması enflamatuvar eksuda görüşünü desteklemektedir

(9). Sonuç olarak seroma gelişiminde, uzamış enflamatuvar sürecin yol açtığı eksuda ve lenfovasküler sıvı kaçakları rol oynamaktadır.

## **2.5.2. Seroma gelişiminde risk faktörleri**

### **2.5.2.1. Hasta ve tümöre bağlı özellikler**

Yapılan çalışmalarda; yaş (50) ve vücut kitle indeksi ile seroma oluşumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış, bunun yanı sıra vücut ağırlığının artmasıyla seroma oluşumunun arttığı saptanmıştır (27,51). Bir başka çalışma ise hipertansiyonun seroma oluşumun artırdığını ileri sürmektedir (51). Hormon reseptör durumu ya da lenf nodu tutulum durumu ile seroma oluşumu arasında bir bağlantı bulunamamıştır (50). Anemi, diyabet, sigara, meme boyutu, tümör evresi (28), tümörün histolojik tipi (52), tümörün boyutu (28), spesmen ağırlığı veya boyutu, ve tümörün lokalizasyonu (51) ile seroma arasındaki ilişkiye yönelik çalışmalarda anlamlı sonuçlar elde edilememiştir.

### **2.5.2.2. Mastektominin genişliği**

Genişletilmiş radikal mastektominin, basit mastektomiye oranla seroma oluşumunu arttırdığı saptanmıştır (53). Diğer bir çalışmada MRM'yi takiben eş zamanlı rekonstrüksiyon yapılmasının seroma oluşumunu azalttığı belirtilmiştir. Pektoral fasyanın çıkartılması ya da bırakılması seroma oluşumunda anlamlı bir fark yaratmazken (54), MRM ve RM karşılaştırılarak yapılan çalışmalarda da seroma açısından fark bulunmamıştır (53). Aksiller diseksiyon uygulanan hastalarda, eksize edilen lenf nodu sayısı ile seroma oluşumu arasında ilişki saptanmamıştır (27,28,50). Sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan olgularda aksiller diseksiyona oranla seroma oluşumunun daha az olduğu gösterilmiştir (55).

### **2.5.2.3. Drenler**

Drenaj yapılmayan olgularda, drenaj yapılanlara göre seroma görülme sıklığı artmıştır (24). Negatif basıçlı drenaj ya da pasif drenaj (56) sistemleri arasında fark saptanmamıştır. Negatif basınçlı drenaj sistemlerinde emme basıncı yoğunluğu (57,58), ya da dren sayısının (59-61) seroma oluşumunda fark yaratmadığı görülmüştür. Drenlerin çekilme zamanının da seroma üzerine etkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalara göre drenlerin erken çekilmesi seroma oluşumunu artırmakta (54,62), bazılarına göre ise anlamlı bir değişikliğe yol açmamaktadır (63). Parikh ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada drenlerin postoperative 3. günde ve 6. günde çekilmesinin, seroma oluşumu üzerine bir farklılığa yol açmadığı saptanmıştır (64).

#### **2.5.2.4. Cerrahi araçlar**

Diseksiyonda argon diyatermi (65), lazer bıçak (66) ve ultrasonografik bıçak (67) kullanımının seroma oluşumuna belirgin bir etkisi saptanmamıştır. Ancak Porter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada elektrokoter kullanımının seroma oluşumunu artırıcı yönde etkisi olduğu ortaya konmuştur (68). Ayrıca Lumachi ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ise ultrasonik makas kullanımının seroma oluşumunu azalttığı belirtilmiştir(28).

#### **2.5.2.5. Sütürle flep tesbiti**

Bu yöntemde amaç, flep ve altındaki doku arasında meydana gelen ölü boşluğu azaltmaktır. Genel olarak çok uygulanan bir teknik olmamakla birlikte, Coveney ve arkadaşları bu teknikle seroma oluşumunun azaldığını göstermişlerdir (31). Ayrıca Purushotham ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise bu teknik uygulandıktan sonra dren kullanılmamasının seroma oluşumunu arttırmadığı saptanmıştır (69).

#### **2.5.2.6. Diğer etkenler**

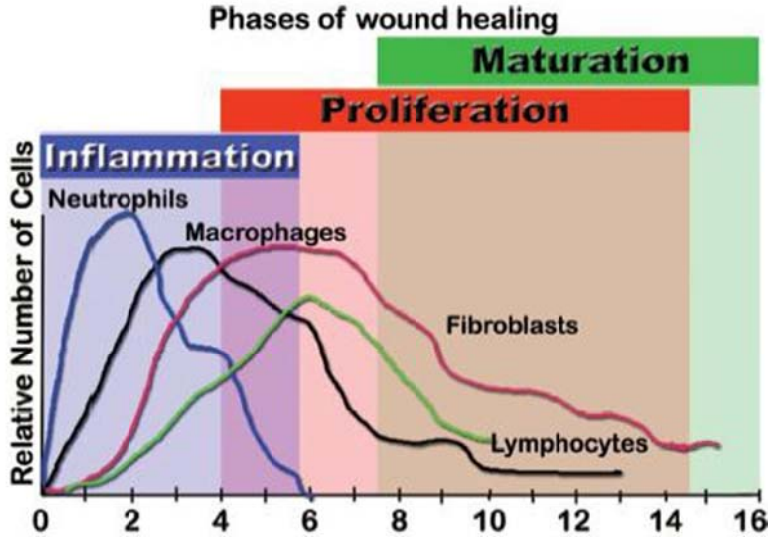
Bazı çalışmalara göre ameliyat süresinin uzaması ve mastektomi amacıyla yapılan diagonal insizyonlar vertikal insizyonlara kıyasla seroma oluşumunu arttırmaktadır (70). Diğer yandan memeden daha önce biyopsi alınması (59), ameliyat sırasında kan transfüzyonu (51), ya da anestezinin şekli seroma oluşumuyla ilişkili bulunmamıştır (6). Ameliyat sonrası omuz hareketlerinin erken başlatılmasının seroma oluşumunu arttırdığına ve değişikliğe yol açmadığına dair çalışmalar vardır. Aynı şekilde pansumanın baskılı yapılmasının seroma üzerinde anlamlı bir değişikliğe yol açmadığına ve seroma oluşumunu arttırdığına dair çalışmalar vardır(70).

#### **2.5.2.7. Cerrahi dışı etkenler**

Radikal mastektomi yapılan hastalarda preoperatif veya postoperatif radyoterapi uygulamasının seroma oluşumuna etkisinin olmadığı ve yine benzer şekilde neoadjuvan kemoterapinin seroma oluşumunu etkilemediğine dair çalışmalar mevcuttur (70).

#### **2.6. Yara iyileşmesi**

Yara iyileşmesi inflamasyon, proliferasyon ve remodeling aşamalarından oluşmaktadır. Bu fazlar birbirinden kesin sınırlarla ayrılmamakta, her fazda hücreler ve biyokimyasal maddeler arasında organize etkileşimler gerçekleşmektedir (71) (Şekil 5).



Şekil 5. Yara iyileşmesi fazları

Hemostaz, yara iyileşmesinin temeli ve başlangıç aşamasıdır. İnflamasyon, vazodilatasyon ve artmış vasküler permeabilite ile sonuçlanır. Ancak organizmanın yaraya verdiği ilk yanıt kanamayı durdurmak şeklindedir. Trombositlerin intrinsek koagülasyon kaskadını aktive etmesiyle oluşan pıhtı kollajen, trombositler, trombin ve fibronektinden oluşur. Bunlar inflamasyonu tetikleyen sitokin ve büyüme faktörlerinin salınmasına neden olurlar (72). Fibrin pıhtı ayrıca olay yerine hücum eden nötrofil, monosit, fibroblast ve endotel hücreleri için bir yapı iskelesi görevi üstlenir. Hemostazın önemi yetersiz pıhtı oluşumuna sebep olan durumlar ile daha iyi anlaşılır. Örneğin faktör XIII (fibrin stabilizatör) eksikliği, azalmış kemotaksis veya azalmış hücre adezyonuna yol açarak yara iyileşmesinde gecikmeye yol açar (73).

Pıhtı oluştuğundan sonra nötrofil yanıtını doğuran hücresel sinyaller başlar. İnflamatuar medyatörler biriktikçe, prostaglandinlerin etkisiyle oluşan bölgesel vazodilatasyon sonucu interlökin 1 (IL-1), tümör nekroz faktör alfa (TNF-a), transforming growth faktör (TGF) ve bakteri yan ürünleri yardımıyla olay yerine nötrofiller gelmeye başlar (71). Yara bölgesine ilk göçeden ve miktarı ilk 24 saat içinde zirveye ulaşan immün hücreler nötrofillerdir. Yaralanmadan 48-96 saat sonra bölgeye daha sonra makrofaja dönüşecek olan monositler gelir. Aktive makrofajlar proliferatif faza geçiş için önemlidir. Ayrıca aktive makrofajlar, vasküler endotelial growth faktör (VEGF), fibroblast growth faktör (FGF), TNF-a, platelet derived growth faktör (PDGF), IL-1 ve nitrik oksit (NO) sentezleyerek anjiogenezi sağlar (74). Bakteri, hücresel debrisler ve yabancı maddeler nötrofillerden salınan kostik enzimlerle temizlenir.

Nötrofiller hedefe göre değişen çeşitli proteazlar içerirler (örneğin myeloperoksidaz (MPO)). Bunların tümü yara bölgesindeki ekstraselüler matrikse zarar verir. İnflamatuar yanıtın büyüklüğü ile orantılı olan proteaz salınımı ile bu hasar değişir. Yaralanmamış doku matriksi proteaz inhibitörleri ile korunur.

Henüz tam olarak aydınlatılmamış bir mekanizmayla, nötrofiller apoptoza uğrar ve yerlerini makrofajlar almaya başlar. Makrofajların MPO aktivitesi yoktur, ancak NO üreterek ve salarak patojenleri öldürmeye devam ederler. TNF-a ve IL-1'in makrofajlarda bulunan indüklenebilir nitrik oksit sentazı (iNOS) uyarılması ile peroksit ve serbest oksijen radikalleri ile reaksiyona girip ortama çok daha toksik olan peroksinitrit ve hidroksil radikallerinin salınmasına neden olan bol miktarda NO üretimi olur (75). Hasarlanmış ekstraselüler matriksin temizlenmesi ayrıca TNF-a'ya yanıt olarak keratinosit, fibroblast, monosit ve makrofajlardan açığa çıkan matriks metalloproteinaz (MMP) tarafından da gerçekleşir. Yıllarca enflamatuar fazın eksojen sinyaller bittiğinde kendini sınırlayıp bitirdiği görüşü hakim olmuştur. Daha sonra ise inflamasyon fazının kontrolörleri olarak kabul edilen prostaglandin, prostosiklin, tromboksan, lökotrienler ve lipoksinler gündeme gelmiştir (76). Lipoksinler ve aspirin tetikli lipoksinler inflamasyonu durdurucu sinyal olarak kabul edilirler. Klinik ve deneysel yara sahası çalışmaları inflamasyon sahasında lökotrienler ve prostaglandinlerin ortaya çıkış zamanı ile nötrofil göçü zamanının örtüşüğünü göstermiştir (71).

Eikozanoid sentezinde nötrofillerin prostaglandin E<sub>2</sub>'ye (PGE<sub>2</sub>) maruz kalması ile polimorfonükleer lökosit göçünü durduran lökotrien B<sub>4</sub>'den (LTB<sub>4</sub>), lökotrien A<sub>4</sub>'e (LTA<sub>4</sub>) değişim olur. Görevleri birbirinden kesin sınırlarla ayrılmış bu lipid medyatörler, yara eksudasını değişime uğratmak için değişime uğrarlar (114). Ayrıca prostaglandin ürünlerinin inhibisyonu rezolüsyon süresini değiştirebilir (71).

Epitelizasyon, anjiyogenez ve geçici matriks oluşumu aşamalarından oluşan proliferasyon fazında (4-14. günler) epitelyal hücreler sıvı kaybı ve bakteri invazyonunu engellemek için yeniden koruyucu bir bariyer oluşumu başlatırlar. Aktive makrofaj ve trombositlerden salgılanan, EGF ve TGF ile epitelyal proliferasyon başlar. Epitelizasyon yaralanma ile başlar ve ilk olarak inflamatuvar sitokinler olan IL-1, TNF-a ve fibroblastlardaki keratinosit growth faktörü (KGF) tarafından uyarılır (77). Daha sonra fibroblastlar tarafından sentezlenip salınan KGF-1, KGF-2 ve IL-6 tarafından diğer fibroblastların farklılaşması ve sahaya göçü uyarılır (78). Proliferasyonun fazının baskın hücreleri fibroblastlar ve endotel hücreleridir. VEGF tarafından ise sağlam venüllerde lokalize endotel hücrelerinin uyarılması ile anjiyogenez başlar. Yara

iyileşmesinde anjiogenez aşamasında VEGF ailesi ürünleri; damar dışı plazma proteinleri ve endotelial hücre proteinleri arasında komplike etkileşimleri yönetir (117). Keratinositler IL-1, TNF-a, TGF-1 ve KGF tarafından VEGF oluşturmak için uyarılır. Hipoksiye sekonder olarak endotel hücrelerinde üretilen NO ile daha çok VEGF üretimi uyarılır. Ayrıca artan NO konsantrasyonu ile olan endotel vazodilatasyonu sayesinde yeni doku iskemi ve reperfüzyon hasarına karşı korunmuş olur (75).

Kollajen sentezinin başlaması ve proliferasyon için fibroblastlar yaralı dokunun etrafındaki sağlam dokudan gelip, aktive olurlar. Trombosit ve makrofajlardan üretilen PDGF ve epidermal büyüme faktörü (EGF) fibroblastlar için ana sinyaldir. Otokrin ve parakrin sinyallerde PDGF salınımı arttırılır. PDGF'ye yanıt olarak fibroblastlar tip III kollajen, glikozaminoglikan ve fibronektinden oluşan geçici matriks sentezine başlarlar (71). TGF fibroblastların tip III kollajen sentezini uyarır, MMP üretimini azaltır, doku inhibitörlerinin üretimini uyarır ve hücre adezyon moleküllerinin üretimini arttırır (75). Bu fazı durduran sinyalin fibroblastları inhibe eden interferon indüklenmiş proteinden geldiği düşünülmektedir (79). Sekonder iyileşme ile iyileşen yaralar, yara kontraksiyonu ve epitelizasyonu sağlayan TGF tarafından yönetilir (80).

Yara iyileşmesinin klinik olarak en önemli aşaması maturasyon ve remodeling aşamasıdır. Bu fazın en önemli aşaması kısmi organize bir ağ oluşturmak için varolan kollajen birikimidir. Matrikste birikimin problemlili olduğu durumlarda (çeşitli bağ dokusu hastalıkları veya diabete bağlı olarak) yara mukavemeti azalacaktır. Zıt olarak, aşırı kollajen sentezinin olduğu durumda ise hipertrofik skar veya keloid ortaya çıkar (71).

İlk olarak matrikste fibrin ve fibronektin bulunur. Daha sonra fibroblastlar tarafından glikozaminoglikanlar, proteoglikanlar ve diğer proteinler sentezlenir. Bu geçici matriksin yerini kollajenden oluşan daha sağlam ve organize bir matriks alır. Sağlam dokudaki kollajen oranı % 80-90 tip I ve % 10-20 tip III şeklindedir. Granülasyon dokusunda kollajen tip III %30'lara ve olgun skar dokusunda ise % 10'lara düşer. Erken aşamada oluşan ve artmış tip III kollajenin görevi tam olarak bilinmemektedir. Yara iyileşmesinin başlarında matriks fibroblast, nötrofil, lenfosit ve makrofaj hareketlerini sağlamak için ince ve yumuşak kıvamdadır. Daha kalın ve güçlü kollajen fibrilleri ile daha katı hale gelir. Mekanik gerilmenin ortadan kalkması azalmış kollajen sentezine neden olur ve düzgün bir skar meydana gelir. Devam eden mekanik gerilim/yük; uzamış kollajen sentezi ile hipertrofik skar oluşumuna neden olur

(71).

Yara iyileşmesinde kollajen sentezi 4-5 hafta sürer. Yaralanmış dokunun kollajeni daha incedir ve cilde paralel organize olur. Zamanla başlangıç aşamasındaki kollajen fibrilleri reabsorbe olur ve stres altındaki bölgelerde daha çok organize olurlar. Granülasyon dokusundaki kollajen biyokimyasal olarak da sağlam dokudakinden farklıdır. Bu durum; lizin rezidülerinin daha çok glikolizasyon ve hidrosilasyona uğraması nedeniyle daha ince boyutta fibrin oluşturmaya bağlanmıştır. Yaralanmadan bir yıl sonrasında bile skar dokusundaki kollajen sağlam dokudaki kadar organize değildir. Ayrıca yara mukavemeti hiçbir zaman % 100'e ulaşamaz. Bir hafta sonra % 3, üç hafta sonra % 30 ve 3 ay sonra en fazla % 80 civarındadır (81). Yapılan güncel çalışmalar sonucu; seromanın eksuda özelliğinde bir sıvı olduğu ve yara iyileşmesinin ilk fazı olan enflamasyon fazındaki uzama nedeniyle meydana geldiği ortaya konmuştur. Buna göre; yara iyileşmesinin özellikle ilk fazında olmak üzere olumlu yönde etkilenmesi ya da bu sürecin hızlandırılması seroma gelişiminin azalacağını düşündürmektedir.

## **2.7. Fibrin glue**

Cerrahi girişim yapılan birçok bölgede yararlı olarak bulunmuş biyolojik doku yapıştırıcısıdır. Fibrin glue aynı zamanda vasküler tıkaçıcı hemostatik bir ajandır (82). Fibrin glue, Human fibrinojen ve sığır trombin karışımı ile oluşturulan bir ajandır. Fibrin gluenin etki mekanizması; koagülasyon sürecinin son basamağına benzer. Kalsiyum iyonları varlığında fibrinojen ve faktör 13, trombin tarafından aktive edilir ve fibrinojen fibrine çevrilir. Fibrin gluenin adeziv özelliği fibrinojen içeriği ile orantılıdır. Fibrinojenin yüksek konsantrasyonu maksimal gerilebilir gücü sağlar. Fibrin gluenin kullanım alanları; mikrocerrahi sinir anastomozu, nöroşirurji, hemostazis, plastik cerrahi, lenfatik cerrahi, göğüs kalp damar cerrahisi, genitoüriner cerrahi, jinekoloji, ortopedik cerrahi, otorinolaringoloji, oral ve maksillofasial cerrahi ve oftalmolojidir. Genel cerrahide ise sızıntı tipi kanamalarda, travma, parsiyel rezeksiyonlar sonrası, özellikle karaciğer ve dalak yaralanmalarında kullanılmaktadır (83,84). Son yayınlarda fibrin gluenin mastektomi sonrası seroma formasyonu üzerine etkisini araştıran deneysel ve klinik çalışmalar yapılmıştır. Harada mastektomize ratlar üzerine yaptığı çalışmada, fibrin glue kullanarak seroma oluşumunu azalttığını belirtmiş (82), ancak fibrin glue ile yapılan diğer bir çok çalışmada seroma üzerine belirgin bir etkinlik saptanmamıştır (27,85,86). Hatta Vaxman ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü bir diğer çalışma, fibrin gluenin seroma oluşumunu arttırdığını ileri

sürmüştür (87). Fibrin glue ve fibrinoliz inhibitörünün birlikte, preoperatif veya postoperatif dönemde uygulanmasının da seroma oluşumunu azaltmadığı belirtilmiştir (45,85). Fibrinoliz inhibitörü kullanımı düşüncesi; serum ve lenfteki plazmin sisteminin fibrinolitik aktivitesinin, seroma oluşumuna katkısı olması hipotezine dayanmaktadır (45).

## **2.8. 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 (88). MRM'li birçok çalışma grubunda tetrasiklinin seroma üzerindeki etkinliği araştırılmıştır. Çalışma gruplarında seroma, yara yeri enfeksiyonu, flep nekrozu, lenf ödem, venöz staz insidansı düşük bulunmuştur. MRM sonrası seroma oluşan hastalarda seröz kolleksiyon boşaltıldıktan sonra 100-150 cc SF içine 1-2 gr tetrasiklin konularak intraket içinden potansiyel boşluğa verilip, 45 dakika bekletildikten sonra aspire edilmiş ve katater 24 saatlik negatif basınçlı drenaj sistemine bağlanmıştır. Drenajsız yapılan çalışmalarda tetrasiklinin hafif ağrı ile tolere edilebildiği ve seromayı başarılı bir şekilde yok ettiği lenfatik kaçakları engellediği görülmüştür. Tetrasiklinin, analjeziğe cevap vermeyen derecede şiddetli ağrı oluşturması, skleroterapiye katkıda bulunmaması, gibi yan etkilerin bildirildiği çalışmalar mevcuttur (35,88). Rice ve arkadaşları (36) yapmış oldukları randomize çalışmada lokal tetrasiklinin mastektomi sonrası seroma oluşumu üzerine etkisini saptamamışlardır.

## **2.9. Talk (Pudra)**

Talk sklerozis tekniği, 5 gr. laik + 3 gr tymol iyodine tozun 50 cc SF ile karıştırılarak plevral boşluğa veya mastektomize seröz kolleksiyon olan poşa verilmesiyle gerçekleştirilir. Mastektomi sonrası seromalarda birkaç çalışma dışında denenmemiş olmasına rağmen plevral effüzyonlarda sıkça kullanılmıştır. Verilen talk plevral yapraklar arasında kimyasal plevritis yaratarak, adezyona neden olup sklerozis ve fibrozis oluşturmaktadır. Talk kullanılan hastalarda yabancı cisim reaksiyonları ve alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir (37).

## **2.10. Alkol iyot**

Cilt ve mukoza antiseptiği olarak kullanılan, povidon iyot %10 ve etil alkol %30 içeren çözeltidir. Her iki maddede lokal kullanımda proteinlerin yapısını bozarak etki

etmektedir. Seroma üzerine etkisi hakkında mevcut çalışma yapılmamıştır.

### **2.11. Sütürle flep tesbiti**

Bu konudan 2.5.2.5. başlığı altında yukarıda bahsedildi.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Deney hayvanları ve gruplar

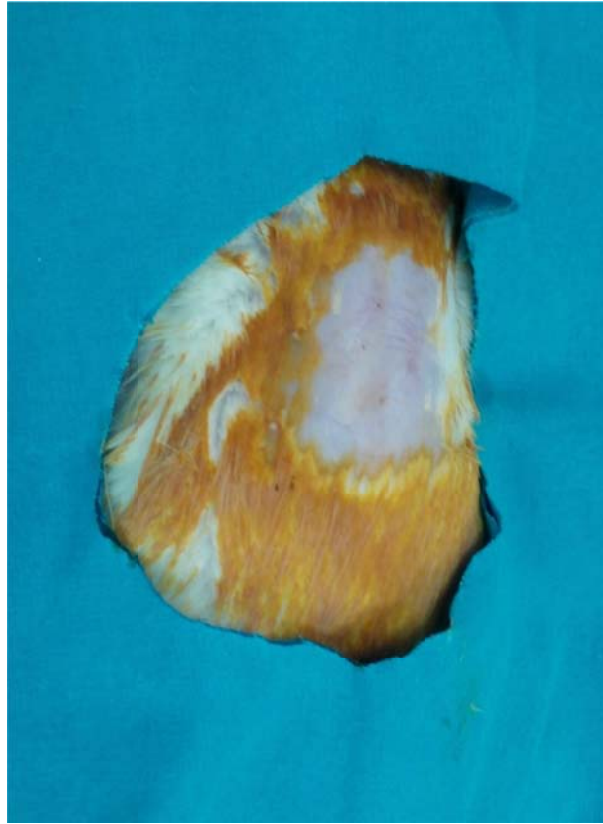
Bu deneysel çalışmada ortalama ağırlığı 200–250 gr. olan 12-16 haftalık toplam 60 adet dişi Wistar Albino cinsi rat kullanıldı. Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı'ndan onay alındı (Tarih: 05/06/2014, sayı: 21438139-149). Ratlar Süleyman Demirel Üniversitesi Deney Hayvanları ve Tıp Araştırmaları Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü'nden temin edildi. Tüm ratlar standart laboratuvar yemi ve su ile beslenip, 12 saatlik gece - gündüz aydınlatması ısı kontrolü sağlanmış ( $22\pm 2$  santigrad derece) izole ortamda izlendiler. Ameliyatlar Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda steril olmayan, temiz koşullar sağlanarak gerçekleştirildi. Proflaktik antibiyotik uygulanmadı. Anestezik madde olarak intraperitoneal ketamin (Ketalar®, Parke Davis and Co. Inc., 90mg/kg) ve ksilazin (Rompun®, Bayer 10 mg/kg) uygulandı. Tüm ratlara Harada'nın tarif ettiği yöntem (82) ile tek taraflı mastektomi ve aksiler disseksiyon uygulandı. Ratlar altı gruba ayrıldı:

1. Grup (kontrol grubu) (n=10): Bu gruptaki ratlara operasyon sonrasında herhangi ek bir uygulama yapılmadan cilt kapatıldı.
2. Grup (flep fiksasyon grubu) (n=10): Bu gruptaki ratlara operasyon sonrasında cilt kapatılmadan önce flep fiksasyon tekniği (flebin 4/0 vicryl ile altındaki kasa sütürasyonu) uygulandı.
3. Grup (fibrin glue grubu) (n=10): Bu gruptaki ratlara operasyon sonrasında cilt kapatılmadan önce lokal olarak fibrin glue uygulandı.
4. Grup (tetrasiklin grubu) (n=10): Bu gruptaki ratlara operasyon sonrasında cilt kapatılmadan önce lokal olarak tetrasiklin uygulandı.
5. Grup (alkol iyot grubu) (n=8): Bu gruptaki ratlara operasyon sonrasında cilt kapatılmadan önce lokal olarak alkol iyot uygulandı.
6. Grup (talk grubu) (n=10): Bu gruptaki ratlara operasyon sonrasında cilt kapatılmadan önce lokal olarak talk uygulandı.

Ratlar ameliyat sonrasında 10 gün izlendi. Bu süreçte ratların canlılıkları, kol hareketleri, yara yeri iyileşme durumları, yara enfeksiyonu, flep nekrozu ve seroma oluşumları kaydedildi. Ameliyat sonrası 10.günde tekrar ketamin-ksilazin anestezisi uygulaması sonrasında steril enjektörlerle seromalar aspire edildi ve miktarları kaydedildi. Ayrıca aspiratlar incelenmek üzere kan tüplerine konuldu. Histopatolojik inceleme için disseksiyon alanında bulunan ciltten, aksilla ve toraks duvarından doku örnekleri alınarak % 10'luk formaldehid solüsyonuna konuldu. Tüm işlemler sonrasında ratlar eksanguinasyon ile sakrifiye edildiler.

### 3.2. Ameliyat tekniği

İntraperitoneal ketamin (Ketalar®, Parke Davis and Co. Inc., 90mg/kg) ve ksilazin (Rompun®, Bayer 10 mg/kg) anestezisi sonrasında ratlar flasterlerle çalışma masasına tesbit edildi. Ratların toraks ön duvarı ve sol aksiller bölge bistüri ile traş edilerek % 10' luk povidon iyodin ile temizlendi. Sternal çentikten, ksifoide kadar uzanan orta hat insizyonu sonrası sol taraf cilt, ciltaltı flebi toraks duvarından dekole edildi. Major pektoral kas toraks duvarından disseke edildi. Bu aşamada brakial pleksus, aksiller ven aksiller arter göründü. Bu oluşumlar korunarak aksiller fossadaki lenf nodülleri ve yağlı gzeli doku disseke ve eksize edildi. Daha sonra major pektoral kas bağlandığı yerden 4/0 ipek sütür ile bağlanıp eksize edildi. Hemostaz kontrolü sonrası, kontrol grubuna ek müdahale yapılmadı. Flep fiksasyon grubunda, cilt flebi altındaki kas dokuya 4/0 vicryl ile tek tek tesbit edildi. Fibrin glue grubuna, lokal olarak operasyon lojunu kaplayacak şekilde fibrin glue uygulandı. Tetrasiklin grubunda, 150 cc serum fizyolojik içine 2 gr. tetrasiklin konularak hazırlanan içerikten 3 cc ile operasyon loju yıkandı. Talk grubunda, 100 cc serum fizyolojik içine 10 gr. talk karıştırılarak elde edilen homojen solusyondan 3 cc ile operasyon loju yıkandı. Alkol iyot grubunda, povidon iyot %10 ve etil alkol %30 içeren 3 cc zelti ile operasyon loju yıkandı. Cilt 3/0 keskin ipek veya prolen sütür ile kapatıldı.



**Resim 1.** Ameliyat ncesi cilt görünümü

Ameliyat sonrası 10.günde tekrar ketamin-ksilazin anestezi uygulaması sonrasında,

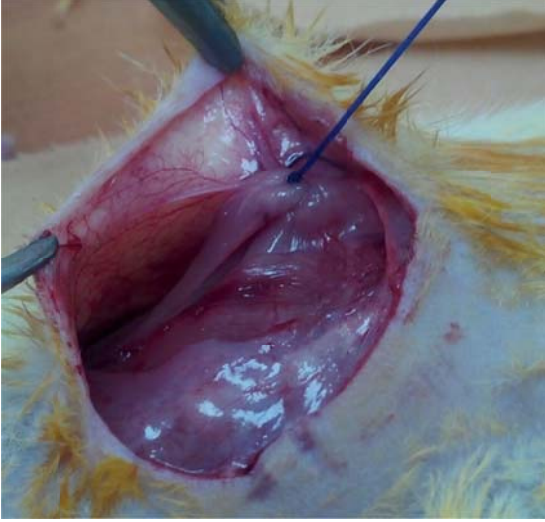
operasyon loju açıldı. Steril enjektörlerle seromalar aspire edilerek miktarları kaydedildi. Seroma sıvısında laboratuvar parametreleri (interlökin 1-beta (IL 1- $\beta$ ), vasküler endotelial growth factor (VEGF) ve C reaktif protein (CRP)) çalışılması için örnekler biyokimya tüplerine alındı. Histopatolojik inceleme için diseksiyon alanında bulunan ciltten, aksilla ve toraks duvarından doku örnekleri alınarak % 10' luk formaldehid solüsyonuna konuldu. Tüm işlemler sonrasında ratlar eksanguinasyon ile sakrifiye edildi.



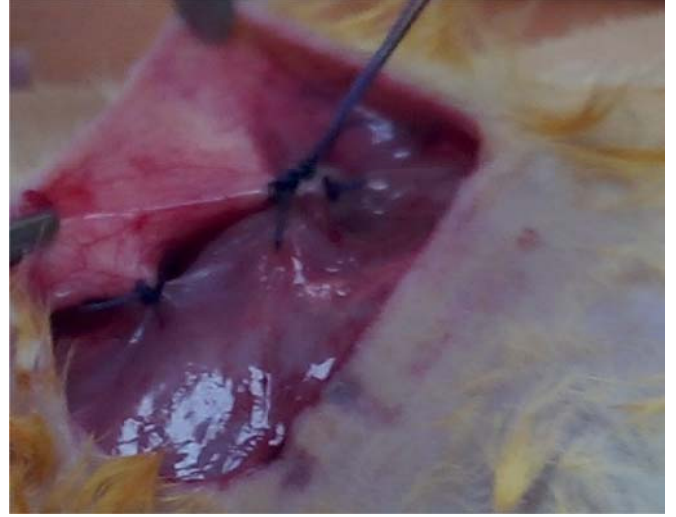
**Resim 2.** Pektoral kasın rezeksiyonu ve aksiller fossada yağlı gözeli dokunun görüntüsü.



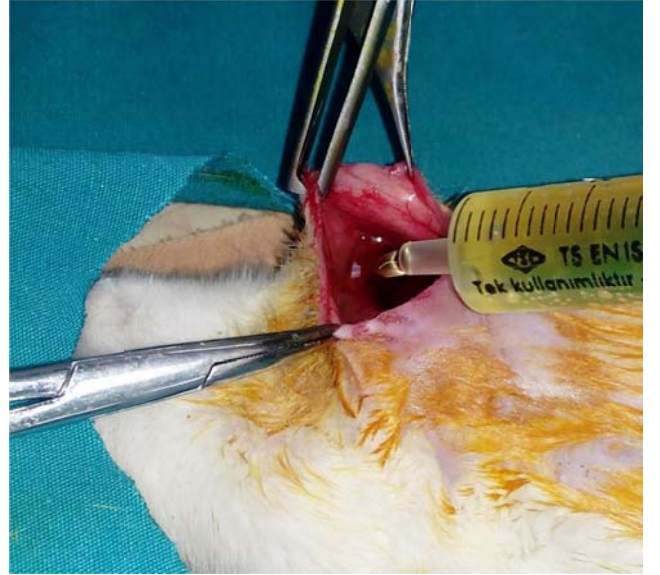
**Resim 3 .** Pektoral kasın rezeksiyonu sonrası aksiller fossadaki arter ven ve sinir yapılarının görüntüsü.



**Resim 4,5.** Flep fiksasyon sütürlerinin atılışı.



**Resim 6.** Loja fibrin glue uygulanışı.



**Resim 7.** Loja tetrasiklin uygulanışı.



**Resim 8.** Loja alkol iyot uygulanışı



**Resim 9.** Loja talk uygulanışı.



**Resim 10-11.** Operasyon lojunda oluşan seroma.

### 3.3. Histopatolojik inceleme

%10'luk formaldehid içerisinde fikse edilen ve tüm anastomoz hattını içeren segment parafine gömüldükten sonra 5 mikronluk seri kesitler alındı Hematoksilin-eozin ve erken kollajen içeriği tespiti için Masson Trikrom boyası ile boyandı ve Greenhalg'ın (89) tariflediği yöntemle yara iyileşmesi skoru belirlendi. Her bir anastomoz kesitindeki inflamatuvar hücre ve nötrofil infiltrasyonu, neovaskülarizasyon, fibroblastik aktivite ve kollajen bandı miktarı belirlendi. Patolog tarafından, bu hücrelerin varlığına göre yara iyileşmesi değerlendirilerek 1'den 5'e kadar olan değerlerde skorlandı. İnflamatuvar hücrelerin olmadığı, fibroblastik aktivitenin belirgin olduğu, yeni kollajen oluşumu ve neovaskülarizasyonun tam olduğu iyileşme çok iyi kabul edilirken; tam tersi durum çok kötü olarak değerlendirildi. İstatistiki açıdan karşılaştırmak için 1 çok kötü, 2 kötü, 3 orta, 4 iyi ve 5 çok iyi yara iyileşmesi skoru olarak kabul edildi.

**Tablo 1.** Yara iyileşmesi skorlaması

Skor	İnflamatuvar hücreler	Nötrofil	Fibroblastik aktivite	Neovaskülarizasyon	Kollajen bantları
1	+++	+++	-	-/+	-
2	+++	+++	+ /+++	+ /+++	-
3	++	+ /+++	+++	+++	+
4	+ /+++	- /+	++ /++++	+ /+++	++
5	- /+	- /+	+ /+++	+	+++

-:Yok, +:Hafif, ++:Orta, +++:Şiddetli anlamındadır

### **3.4. Biyokimyasal inceleme yöntemleri**

Alınan seroma sıvılarında inflamasyon parametrelerinden akut faz reaktanı olan olan IL-1 $\beta$  ve CRP; damar proliferasyonu ve anjiyogenezin temel parametresi olan VEGF incelemesi yapıldı.

Bu incelemeler, rat IL-1 $\beta$  elisa, rat CRP elisa ve rat VEGF elisa kitlerinde çalışıldı. VEGF ailesi ve reseptörleri vasküler endotelyal sistemin gelişimi ve büyümesinde görevlidir.

Biyokimyasal inceleme için aspire edilen seroma sıvıları 4000 devirde santrifüj edildi. Çalışma yapılacağı zaman kadar -70 °C de saklandı. Seroma sıvılarında inflamasyon parametreleri olan; akut faz reaktanlarından IL-1 $\beta$ , CRP ve VEGF rat spesifik kitleri ile ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemiyle incelendi.

### **3.5. İstatistiksel yöntemler**

Ölçümle elde edilen; seroma miktarı, IL-1 $\beta$ , CRP ve VEGF verileri Kolmogorov Smirnow ve Shapiro-Wilk testleriyle normal dağılıma uygunluğu açısından değerlendirildi. Bütün veriler normal dağılıma uyduğu için gruplar arası karşılaştırmalarda Varyans analizi Post Hoc Tukey HSD testi kullanıldı. Yara iyileşme skorları sınıflandırılmış veri olduğu için Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Veriler sürekli değişkenlerde ortalama  $\pm$  SS (standart sapma), kesikli değişkende ise median (minimum-maksimum) olarak sunuldu. Analizlerde,  $p < 0,05$  değeri anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Makroskobik bulgular

Çalışmaya alınan ratlardan; alkol iyot grubunda olan iki tanesi cerrahi işlem sonrası ilk saat içinde eksitus oldu. Alkol iyot ve talk grubundan ikişer ratta yara ayrışması oldu.

Grupların seroma miktarları (ortalama  $\pm$  ss) Tablo 2’de verildi.

Grup	Seroma miktarı (cc)
Grup 1(Kontrol) n=10	1.39 $\pm$ 0.19
Grup 2(Flep fiksasyonu) n=10	0.67 $\pm$ 0.17
Grup 3(Fibrin glue) n=10	1.66 $\pm$ 0.39
Grup 4(Tetrasiklin) n=10	0.58 $\pm$ 0.18
Grup 5(Alkol iyot) n=8	2.11 $\pm$ 0.18
Grup 6(Talk) n=10	2.15 $\pm$ 0.18

**Tablo 2.** Grupların seroma miktarları (ortalama  $\pm$  ss).

Kontrol grubuyla olan karşılaştırmanın istatistiksel değerlendirilmesinde; flep fiksasyonu ve tetrasiklin grubunda seroma volumu anlamlı olarak daha düşük iken, alkol iyot ve talk grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ). Fibrin glue grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Grupların kendi aralarında yapılan karşılaştırmada; flep fiksasyonu ve tetrasiklin grupları arasında fark olmadığı bulunup ( $p = 0.96$ ); bu iki gruptaki seroma değerleri diğer gruplardan anlamlı olarak daha düşük bulundu (Tablo 7).

### 4.2. Biyokimyasal bulgular

Grupların seroma sıvısındaki VEGF değerleri (ortalama  $\pm$  ss) Tablo 3’de verildi.

Grup	VEGF değeri
Grup 1(Kontrol) n=10	232.49 $\pm$ 47.11
Grup 2(Flep fiksasyonu) n=10	277.79 $\pm$ 29.32
Grup 3(Fibrin glue) n=10	358.29 $\pm$ 59.67
Grup 4(Tetrasiklin) n=10	354.14 $\pm$ 55.74
Grup 5(Alkol iyot) n=8	373.60 $\pm$ 35.34
Grup 6(Talk) n=10	333.61 $\pm$ 83.83

**Tablo 3.** Grupların seroma sıvısındaki VEGF değerleri (ortalama  $\pm$  ss).

En düşük VEGF ortalaması kontrol grubunda bulundu. Cerrahi alana lokal olarak madde uygulanan grupların hepsinde VEGF ortalaması istatistiksel olarak anlamlı yüksek

bulundu ( $p<0.05$ ). Lokal madde uygulaması olmayıp cerrahi teknik uygulanan flep fiksasyonu grubu ile kontrol grubu arasında fark bulunmadı ( $p=0.45$ ). Gruplar arası değerlendirmede flep fiksasyonu grubunda; talk grubu hariç diğer gruplardan anlamlı düşük bulundu (Tablo 7).

Grupların seroma sıvısındaki CRP değerleri (ortalama  $\pm$  ss) Tablo 4’de verildi. İstatiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arası fark bulunmadı (Tablo 7).

Grup	CRP değeri
Grup 1(Kontrol) n=10	120.68 $\pm$ 20.11
Grup 2(Flep fiksasyonu) n=10	147.07 $\pm$ 46.92
Grup 3(Fibrin glue) n=10	131.34 $\pm$ 26.16
Grup 4(Tetrasiklin) n=10	128.43 $\pm$ 19.76
Grup 5(Alkol iyot) n=8	127.23 $\pm$ 20.97
Grup 6(Talk) n=10	145.57 $\pm$ 25.09

**Tablo 4.** Grupların seroma sıvısındaki CRP değerleri (ortalama  $\pm$  ss)

Grupların seroma sıvısındaki IL-1 $\beta$  değerleri (ortalama  $\pm$  ss) Tablo 5’de verildi. Bu değerlere göre yapılan gruplar arası istatiksel incelemede tetrasiklin grubunun ön plana çıktığı bulundu. En düşük IL-1 $\beta$  ortalaması bu grupta olup; fibrin glue, alkol iyot ve talk gruplarından anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Flep fiksasyonu grubu ile arasında fark olmadığı görüldü ( $p=0.44$ ) (Tablo 7).

Grup	IL-1 $\beta$
Grup 1(Kontrol) n=10	1019.97 $\pm$ 129.28
Grup 2(Flep fiksasyonu) n=10	1013.71 $\pm$ 96.67
Grup 3(Fibrin glue) n=10	1179.26 $\pm$ 162.88
Grup 4(Tetrasiklin) n=10	913.36 $\pm$ 117.62
Grup 5(Alkol iyot) n=8	1183.67 $\pm$ 105.54
Grup 6(Talk) n=10	1203.95 $\pm$ 101.76

**Tablo 5.** Grupların seroma sıvısındaki IL-1 $\beta$  değerleri (ortalama  $\pm$  ss).

### 4.3. Histopatolojik bulgular

Grupların histopatolojik skor değerleri Tablo 6’da verildi.

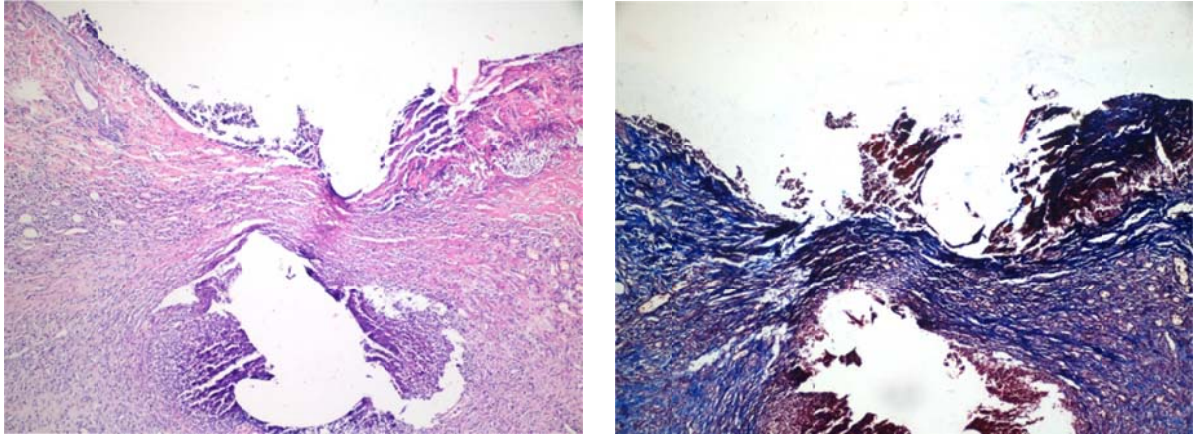
Talk grubunun incelemesinde; yabancı cisim reaksiyonu geliştiği ve yara iyileşme sürecinin oluşmadığı görüldü. Bu nedenle skora dışı bırakıldı.

En iyi yara iyileşmesi değerleri tetrasiklin ve flep fiksasyonu gruplarında görüldü. Bu iki grup arasında istatiksel fark olmadığı bulundu ( $p=0.20$ ). Diğer gruplardan anlamlı olarak daha iyi yara iyileşmesi skorlarına sahip oldukları görüldü ( $p<0.05$ ) (Tablo 7).

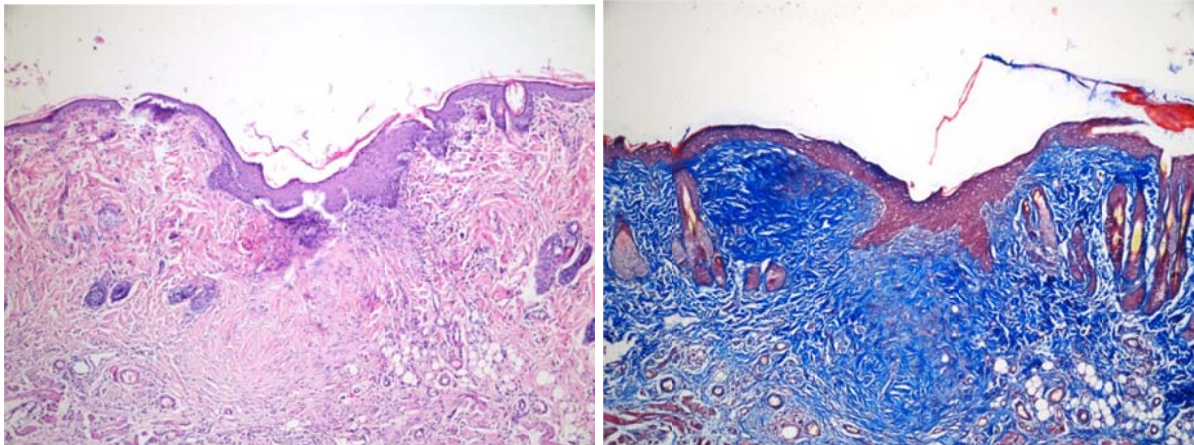
Grup	median(min-maks)
Grup 1(Kontrol) n=10	3 (2-4)
Grup 2(Flep fiksasyonu) n=10	4 (2-5)
Grup 3(Fibrin glue) n=10	2 (1-4)
Grup 4(Tetrasiklin) n=10	4 (2-5)
Grup 5(Alkol iyot) n=8	2 (1-2)

**Tablo 6.** Grupların histopatolojik skor değerleri.

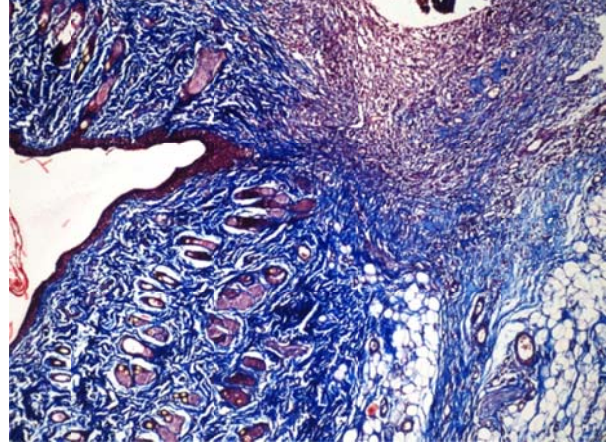
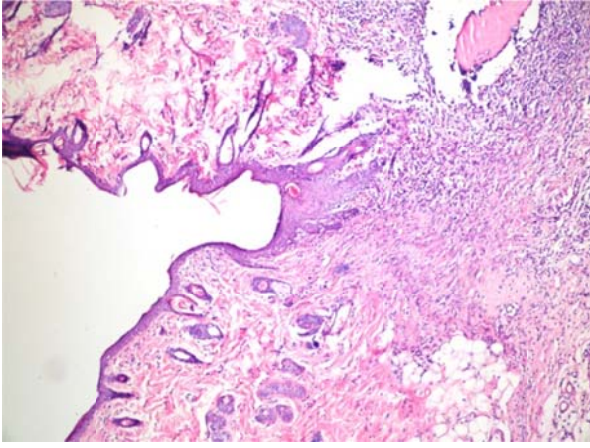
Resim12-17’de, gruplardan histopatolojik inceleme örnekleri yer almaktadır.



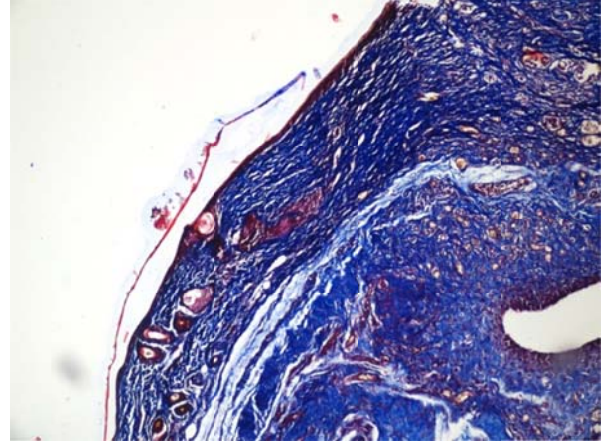
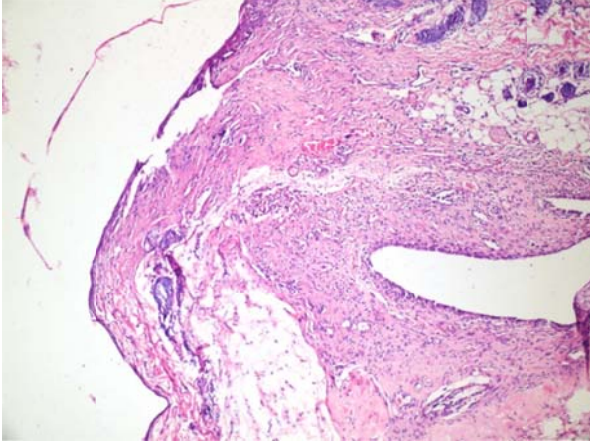
**Resim 12 A,B.** Kontrol grubunda iyileşmemiş (skor 2) yara görüntüsü (A: H&E x100, B: Masson Trikrom x100)



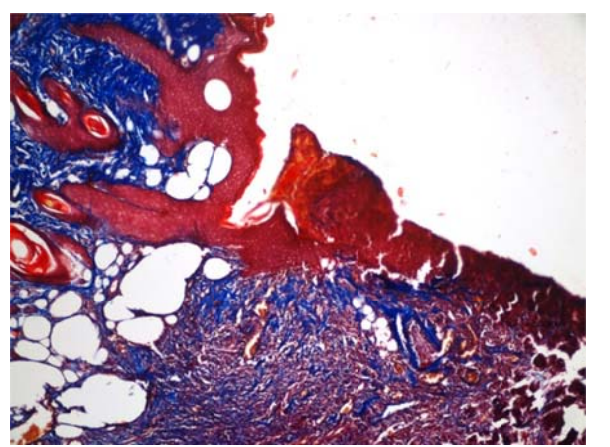
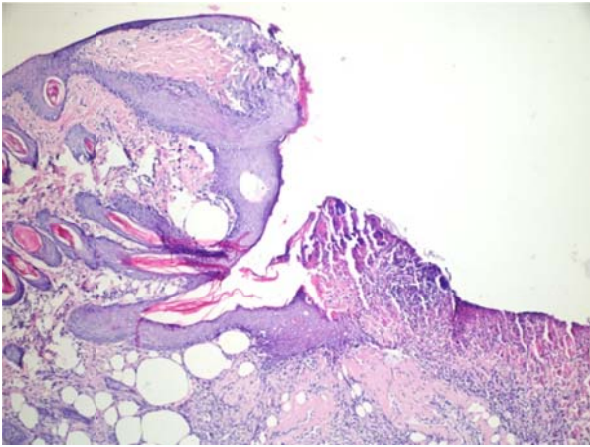
**Resim 13 A,B.** Flep grubunda belirgin kollajenizasyon içeren yara iyileşmesi (Skor 5) (A: H&E x100, B: Masson Trikrom x100).



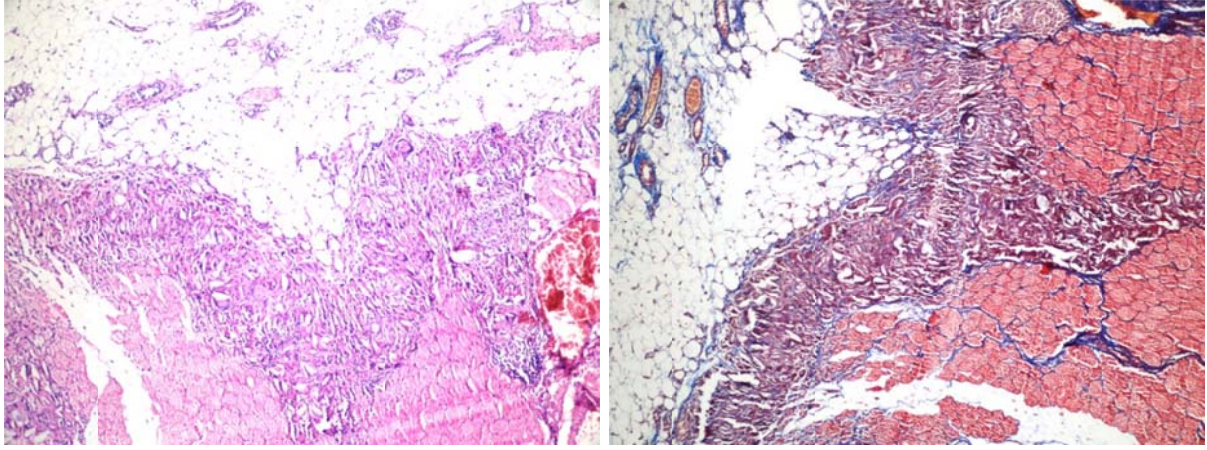
**Resim 14 A,B.** Fibrin glue grubunda belirgin fibroblastik aktivite ve hafif kollajenizasyon içeren yara iyileşmesi (Skor 3) (A: H&E x100, B: Masson Trikrom x100).



**Resim 15 A,B.** Tetrasiklin grubunda orta derecede kollajenizasyon içeren yara iyileşmesi (Skor 4) (A: H&E x100, B: Masson Trikrom x100).



**Resim 16 A,B.** Alkol grubunda iyileşmemiş (Skor 2)yara görüntüsü (A: H&E x100, B: Masson Trikrom x100).



**Resim 17 A,B.** Talk grubunda yabancı cisim reaksiyonu görüntüsü (A: H&E x100, B: Masson Trikrom x100).

Çalışmada değerlendirilen parametrelerin gruplar arası p değerleri Tablo 7’de verildi.

**Tablo 7.** Gruplar arası p değerleri.

Karşılaştırılan Gruplar*		Seroma miktarı	VEGF	CRP	IL-1B	Histopatolojik skor
1	2	<b>p&lt;0.05</b>	0.45	0.31	1.00	0.77
1	3	0.14	<b>p&lt;0.05</b>	0.95	0.05	0.44
1	4	<b>p&lt;0.05</b>	<b>p&lt;0.05</b>	0.99	0.37	<b>p&lt;0.05</b>
1	5	<b>p&lt;0.05</b>	<b>p&lt;0.05</b>	0.99	0.06	<b>p&lt;0.05</b>
1	6	<b>p&lt;0.05</b>	<b>p&lt;0.05</b>	0.37	<b>p&lt;0.05</b>	-
2	3	<b>p&lt;0.05</b>	<b>p&lt;0.05</b>	0.81	<b>p&lt;0.05</b>	<b>p&lt;0.05</b>
2	4	0.96	<b>p&lt;0.05</b>	0.68	0.44	0.20
2	5	<b>p&lt;0.05</b>	<b>p&lt;0.05</b>	0.68	0.05	<b>p&lt;0.05</b>
2	6	<b>p&lt;0.05</b>	0.23	1.00	<b>p&lt;0.05</b>	-
3	4	<b>p&lt;0.05</b>	1.00	1.00	<b>p&lt;0.05</b>	<b>p&lt;0.05</b>
3	5	<b>p&lt;0.05</b>	0.99	1.00	1.00	<b>p&lt;0.05</b>
3	6	<b>p&lt;0.05</b>	0.91	0.87	0.99	-
4	5	<b>p&lt;0.05</b>	0.97	1.00	<b>p&lt;0.05</b>	<b>p&lt;0.05</b>
4	6	<b>p&lt;0.05</b>	0.96	0.75	<b>p&lt;0.05</b>	-
5	6	0.99	0.65	0.74	0.99	-

\*1:Kontrol grubu; 2:Flep fiksasyonu grubu; 3:Fibrin glue grubu; 4:Tetrasiklin grubu; 5:Alkol iyot grubu; 6:Talk grubu

## 5. TARTIŞMA

Seroma, mastektomi sonrası cilt flebi altındaki, aksilladaki veya konservatif cerrahi sonrasında memedeki ölü boşlukta anormal seröz sıvı birikimi olup en sık görülen erken dönem yara yeri komplikasyonlarından biridir. Bu komplikasyon, iyileşme sürecini ve hastanede kalma süresini uzatmaktadır. (90). Seroma oluşumunun patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber en olası neden, aksilladaki lenfatik kanalların hasarlanması olarak düşünülmektedir (30). Ayrıca inflamatuvar süreç de önemlidir. Doku ve kanda histamin, prostoglandin, adozin gibi medyatörlerin artışı sonucu permeabilite artarak seröz kolleksiyon ortaya çıkar. İnflamasyon, lokal iyonik konsantrasyonları değiştirir ve interstisyel sıvı hücrelerinden daha fazla sıvı çekerek potansiyel boşlukta bir gradient oluşturur. Mastektomi ve aksiller diseksiyonu takiben operasyon bölgesinde fazla miktarda seroma oluşumuna neden olan 3 ana predispozan faktör mevcuttur. Bunlar 1; öncelikle lenfatik ve vasküler kanalların kesilmesinin cerrahi bölgeye sızan drenaj sıvısına geniş bir kaynak sağlaması, 2; bölgedeki dokunun diseksiyonu ile potansiyel ölü boşluğun yaratılması sonucu doku sıvısının birikmesi için bir rezervuar oluşturulması ve 3; deri flebinin kaldırılması ve genişletilmesi ile seroma birikimi hızlanmasıdır. Deri flebinin elevasyonunu takiben lokal inflamasyonla kemoatraktif ajanların salınımı artar ve inflamatuvar olaylar serisi de operasyon bölgesine seröz drenajı artırır (84). Petrek ve ark (46), aksiller lenf nodu tutulumunun genişliği ile oluşan seroma miktarının ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Modifiye radikal mastektomiyi takiben oluşan seroma miktarı meme koruyucu cerrahiye takiben oluşan seroma miktarından daha fazladır (30,62). Seroma oluşumunun engellenmesinde serum koleksiyonu içeren potansiyel boşluğun yok edilmesi, etkili hemostazın yapılması ve diseksiyon sırasında hasara uğramış lenfatik kanalların bağlanması gibi faktörler önemlidir. (40,45).

Genel olarak hastanelere yatan meme kanseri nedeniyle modifiye radikal mastektomi veya konservatif cerrahi uygulanan hastaların yaklaşık 1/3 ile 1/4'ünde seroma oluşmaktadır. Seroma oluşmayan hasta grubunun hastanede ortalama kalış süresi 4-7 gün iken, seroma oluşan hastaların ortalama yatış süreleri ise 10-14 gündür. Bu durum, hastane maliyetlerini ve hastalardaki memnuniyetsizliği arttırmakla beraber planlanan ek tedavilerin de gecikmesine yol açmaktadır.

Mastektomi sonrası seroma oluşumunu engellemek için birçok deneysel ve klinik çalışma yapılarak farklı cerrahi teknikler ve ajanlar denenmiştir. Ölü boşluğun kapatılması için fleplerin subkutan sütürler ile göğüs duvarına fikse edildiği flep

fiksasyon tekniği ile seroma oluşumu anlamlı oranda azalmaktadır (31). Chilson ve ark (52) aksiller ölü boşluğun kapatılması amacı ile flebi göğüs duvarına çok sayıda katmanlı sütürlerle yaklaştırmışlardır ve operasyon sonucunda oluşan seroma volümünün %38,6'dan %25'e düştüğünü göstermişlerdir. Kuroi ve ark (91) meme kanseri cerrahisi sonrasında seroma oluşumunu azaltmak amacı ile dıştan baskılı kompresyon ve fleplerin sütür ile tespiti tekniklerini kıyaslamışlar ve fleplerin sütür ile tespit edildiği hastalarda seroma oranının az olduğu ve hastaların daha erken taburcu edilebildiklerini, ancak mekanik olarak dıştan baskılı kompresyon uygulamasının fazla yararı olmadığını gözlemişlerdir. Benzer olarak O'Hea ve ark (92) meme kanseri nedeniyle aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılan olgularda baskılı kapamanın bir yararı olmadığını, hatta drenlerin alınmasını takiben baskılı kapama uygulanan olgularda daha fazla seroma oluştuğunu belirtmişlerdir. Schuijtvlot ve ark (93) mastektomi sırasında flepleri kapatırken destek sütürü konulan hastalarda seroma oranını %24, destek sütürü konulmayan hastalarda ise seroma oranını %51 düzeyinde tespit etmişlerdir. Aitken ve ark (53) kolun pektoral flep ve aksiller flebin sirkülasyonunu bozmaksızın fleplerin derin yapılara (göğüs ön duvarı, pektoralis major, latissimus dorsi, serratus anterior) sıkıca sütüre edilmesi ile seroma miktarının ve dolayısı ile seroma ile ilişkili komplikasyonların azaldığını belirtmişlerdir.

Seromanın önlenmesinde kapalı negatif basınçlı drenaj sistemi de yararlı olarak düşünölmektedir (94). Mastektomi sonrası seromalarda kapalı negatif basınçlı drenaj sisteminin kullanımı statik drenaj sistemlerine göre yara komplikasyonları açısından daha üstün olup kapalı negatif basınçlı drenaj sistemi seroma formasyonunu engellemektedir. Zavotsky ve ark. dren koydukları hastaların %8.3'ünde seroma oluşumu gözlerken dren konulmayan hastaların %50'sinde seroma geliştiğini ve dren yerleştirilen olgularda iyileşmenin daha hızlı olduğunu gözlemişlerdir (95). Chintamani ve ark (58), tam basınçlı kapalı negatif basınç sistemi (basınç =700 g/m<sup>2</sup>) ile yarım basınçlı kapalı negatif basınç sistemini (basınç=350 g/m<sup>2</sup>) karşılaştırmışlar ve gruplar arasında seroma oluşumu açısından fark bulmamakla beraber yarım basınçlı vakum uygulanan olgularda hastanede kalış süresinin ve mastektomi sonrası komplikasyonlarının daha az olduğunu bildirmişlerdir. Ancak Stehbins (96) mastektomi sonrasında kapalı negatif basınçlı drenaj sistemi uygulamasının yara yeri iyileşmesini geciktirebileceğini ve yara yerinde serum akümülyasyonuna neden olabileceğini belirtmiştir. Terrel ve Singer (60) modifiye radikal mastektomi yapılan olgularda bir gruba sonrası bir gruba sadece aksiller loja dren uygulamışlar, diğer gruba hem aksiller loja hem de pektoral loja dren koymuşlar ve gruplar arasında seroma miktarı

açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlar, hatta çift dren konulan olgularda flep nekrozu insidansının arttığını belirtmişlerdir. Dren konulan hastalarda drenin ölü boşlukta kalış süresi de önemlidir. Mastektomi sonrasında seroma drenajını sağlamak amacı ile yerleştirilen pasif drenlerin erken dönemde (4. gün) çıkarılması önerilmektedir (97). Ancak Barton ve ark (98) mastektomi sonrasında drenleri 2. gün alarak oluşan seroma miktarını değerlendirdiklerinde drenlerin erken dönemde alınmasının seroma oluşumunu arttırabileceğini, bu nedenle drenlerin cerrahi sonrasında 14. gün veya drenaj miktarı <30 ml/gün olduğunda alınmasının uygun olacağını belirtmişlerdir.

Drenaj sistemlerinin çekilmesini takiben seroma oluştuğu durumlarda, tekrarlayıcı aspirasyonlar hastanın konforunu bozduğu için sklerozan ajanların kullanımı gündeme gelmiştir (41). Değişik ajanların poş içine verilmesi ile meydana gelen adezyonun başarı oranı değişkendir. Seröz ve serohemorajik eksudatif kolleksiyonların düşük pH'da olması adezyonu kolaylaştırmaktadır. Bu ajanlardan biri fibrin glue olup seromanın azaltılmasında etkili olduğu bildirilmiştir (99). Lindsey ve ark (40) tarafından yapılan bir çalışmada, mastektomi ve aksiller diseksiyon yapılan ve perop fibrin glue kullanılan ratlarda % 15 oranında seroma izlenirken kontrol grubunda ise seroma oranı %90 olarak tesbit edilmiştir. Mustenon ve ark (85) ve Segura-Castillo'nun (100) yaptıkları prospektif randomize çalışmalarda modifiye radikal mastektomiye takiben aksiller fossada ve flep altında kullanılan fibrin doku yapıştırıcılarının seroma oluşumunu azalttığı bildirilmiştir.

Tetrasiklin seroma oluşumunu engellemek için kullanılan bir diğer ajandır. Fibroblastlar için growth faktör benzeri aktivite göstererek plevral mezotelyal hücreleri stimüle ettiği ve plevral fibrozise neden olmasıyla birlikte şiddetli ağrıya yol açtığı bildirilmiştir (84). Rice ve ark. yapmış oldukları randomize çalışmada lokal tetrasiklinin mastektomi sonrası seroma oluşumu üzerine etkisi olmadığını bildirmişlerdir (36). Yine son dönemlerde eritromisin ile yapılan bir çalışmada eritromisinin seroma oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (101). Ameliyat esnasında ve sonrasında traneksamik asit kullanılması da seroma oluşumunu azaltmaktadır (45). Corynebacterium parvum (CP) nonspesifik immunstimulan ve antitümoral aktiviteye sahip olmasının yanında güçlü bir sklerozan ajandır. Tekin ve ark (7) yaptıkları çalışmada CP'un rat mastektomi modelinde seroma oluşumunu azalttığını göstermişlerdir.

Klinikte malign plevral efüzyon tedavisinde kimyasal plöridez oluşturmak için kullanılan talk maddesi, seroma oluşumunu engellemek amacıyla da kullanılmıştır. Ağ

şeklindeki kristal kafes yapısı sayesinde absorban özelliği ile seromayı toplayıp ölü boşluğu azalttığı bildirilmiştir (102). Yine Usluer ve ark.larının (103) yaptığı çalışmada, lenf bezi diseksiyon alanlarında ve geniş flep diseksiyonunda flep altında seroma oluşumunu azaltmak amacıyla kullanılması önerilmektedir.

Seroma inflamasyonun akut fazında ortaya çıkmaktadır. Cerrahi sonrası oluşan potansiyel boşluk içinde inflamatuvar medyatörlerin birikimi permaabilityyi artırarak seröz koleksiyona neden olur. Steroid ve NSAİİ grubu ilaçlar inflamasyonun basamaklarını inhibe ederek, seroma oluşumunu engellemek amacıyla çeşitli çalışmalarda kullanılmışlardır (39).

Biz, çalışmamızda radikal mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılan ratlarda daha önceki çalışmalarla seromayı azaltmada faydalı olduğu görülen fibrin glue, tetrasiklin, talk maddesi ve flep fiksasyon tekniğinin postoperatif seroma üzerine etkilerini karşılaştırdık. Bunlara ilave olarak daha önce seroma üzerine etkisi incelenmemiş olmasına rağmen skatrizan etkisi nedeniyle faydası olabileceğini düşündüğümüz alkol iyotu kullandık. Aynı çalışmada değerlendirerek ne derece etkin olduklarını, birbirlerine üstünlüklerini görmek istedik.

Çalışmamızda grupların seroma miktarlarını değerlendirildiğinde; tetrasiklin ve flep fiksasyon tekniğinin seromayı istatistiksel olarak anlamlı azalttığı görüldü. Buna karşılık fibgrin glue, talk ve alkol iyot maddelerinin postopereatif seromayı artırdığı görüldü. Tetrasiklin ve flep fiksasyon tekniği arasında seromayı azaltma açısından istatistiksel fark olmayıp, kontrol grubu dahil diğer grupların hepsinden istatistiksel olarak daha iyi oldukları görüldü.

Grupların seroma sıvısındaki VEGF değerleri incelendiğinde; lokal madde uygulanmayan kontrol grubu ve flep fiksasyon tekniği grubunda en düşük değerler vardı. Bu iki grup arasında istatistiksel fark yoktu. Lokal madde uygulanan gruplarda bu gruplara göre anlamlı yüksek değerler ölçüldü. Ancak seroma miktarı ve yara iyileşmesi skoru ile uyumlu farklar olmadığı görüldü.

Grupların seroma sıvısındaki IL-1Beta değerleri incelendiğinde; flep fiksasyon tekniği ve tetrasiklin grubunda diğer gruplara göre daha düşük değerler olduğu görüldü. Bu değerler seroma miktarı ve yara iyileşmesi skorları ile uyumlu idi. İnflamasyonun uzaması nedeni ile seromanın daha çok olduğu gruplarda IL-1Beta değerleri daha yüksek ölçüldü. Flep fiksasyon tekniği grubu ve tetrasiklin grubunun değerleri; alkol iyot, talk ve fibrin glue gruplarından anlamlı olarak daha düşük bulundu.

Grupların seroma sıvısındaki CRP değerleri incelendiğinde; gruplar arasında herhangi bir istatistiksel fark yoktu. Yara iyileşmesini değerlendirme açısından faydası olmadığı görüldü.

Grupların Grupların histopatolojik skor değerleri incelendiğinde; en iyi yara iyileşmesinin flep fiksasyon tekniği ve tetrasiklin grubunda olduğu görüldü. Fibrin glue ve alkol iyot grubu median değeri kontrol grubundan düşük bulundu. Talk grubunun incelemesinde ise yabancı cisim reaksiyonu geliştiiği ve yara iyileşme sürecinin oluşmadığı görüldü. Bu nedenle skorlama dışı bırakıldı. Flep fiksasyon tekniği ve tetrasiklin grubunun diğer gruplardan istatistiksel olarak üstün olduğu görüldü.

Sonuç olarak; mastektomi modelinde lokal olarak uygulanan alkol iyot ve talk maddelerinin yara yeri problemlerini ve postoperatif seromayı artırdığı görüldü. Fibrin glue yara yeri problemlerine neden olmamakla beraber seromayı artırdığı görüldü. Bu üç maddenin postoperatif seroma üzerine faydasız olduğuna karar verildi. Lokal tetrasiklin uygulaması ve flep fiksasyon tekniğinin postoperatif seromayı azalttığı ve yara iyileşmesine olumlu yönde katkı yaptığı bulundu. Flep fiksasyon tekniği ve lokal tetrasiklin uygulamasının postoperatif seromayı azaltmak için kullanılmasını öneriyoruz.

## 6. KAYNAKLAR

1. Bilgel H. Genel Cerrahi, 2007; 3:319-320.
2. Sayek İ. Temel Cerrahi 2004; 75:895-897
3. Thomas L. Chung, DO, Luther H. Holton III, Nelson H. Goldberg, Ronald P. Silverman. Mytilus edulis Seroma Prevention Using Protein in a Rat Mastectomy Model. The Breast Journal 2006;12:442-445.
4. Gardner A. Techniques in the prevention and management of breast seroma: An evaluation of current practice. The Women's Oncology Review 2005;5:135-143.
5. Kuroi K, Shimosuma K, Taguchi T, Imai H, Yamashiro H, Ohsumi S, Saito S. Pathophysiology of Seroma in Breast Cancer. Breast Cancer 2005;12:288-293
6. Kuroi K, Shimosuma K, Taguchi T, Imai H, Yamashiro H, Ohsumi S, et al. Evidence –based risk factors for seroma formation in breast surgery. Jpn J Clin Oncol 2006;36:197-206.
7. E.Tekin, M. A. Kocdor, S. Saydam, S. Bora, O. Harmancıoğlu. Seroma prevention by puUsing Corynebacterium parvum in a rat mastektomy model. Eur Surg Res 2001;33:245-248.
8. William E. Stehbens. Postmastectomy serous drainage and seroma: probable pathogenesis and prevention. ANZ J. Surg. 2003;73:877-880.
9. McCaul JA, Aslaam A, Spooner RJ, Loudon I, Cavanagh T, Purushotham AD. Aetiology of seroma formation in patients undergoing surgery for breast cancer. The Breast 2000;9:144-148.
10. Hunt KK, Newman LA, Copeland EM, Bland KI. TheBreast. In: Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE, editors. Schwartz's Principles of Surgery. 9th ed. McGraw-Hill; 2010.
11. Gülay H. Temel ve Sistematik Cerrahi. 2005; 5: 931-977.
12. Yazıhan N, Yılmaz HH. Türkiye’de meme kanseri: ekonomik etkinlik ve maliyet etkililik. İçinde: Tuncer M (Editör). Türkiye’de kanser kontrolü. Ankara, 2007:363-380.
13. Cotlar AM, Dubose JJ, Rose DM. History of surgery for breast cancer: radical to the sublime. Curr Surg 2003;60:329-37.
14. EORTC Breast Cancer Cooperative Group; EORTC Radiotherapy Group, Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, Van Hoorebeeck I, Julien JP, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. J Clin Oncol. 2006; 20:3381-3387.

15. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, D'Angelo T, Steinberg S, Pierce L, et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 1995;332:907-911.
16. Fisher B, Dignam J, Mamounas EP, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond C, et al. Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen receptor-negative tumors: Eight-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-13 and first report of findings from NSABP B-19 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil. *J Clin Oncol* 1996;14:1982-1992.
17. Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985;312:665-673.
18. Sakorafas GH, Farley DR, Peros G. Recent advances and current controversies in the management of DCIS of the breast. *Cancer Treat Rev* 2008;34:483-97.
19. Kaplan M, Salman B, Atabek N. Evre I ve II meme kanserli hastalarda mastektomi mi, meme koruyucu cerrahi mi? *Genel Tıp Dergisi* 2002;12:113- 121.
20. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel- node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546–553.
21. Jakub JW, Pendas S, Reintgen DS. Current Status of Sentinel Lymph Node Mapping and Biopsy: Facts and Controversies. *The Oncologist* 2003;8:59–68.
22. Akpınar AT. Erken evre meme kanserlerinde aksiller sentinel lenf nodlarının lenfosintigrafî ve intraoperatuar gama prob ile saptanması. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2006;32:109-112.
23. Trifirò G, Viale G, Gentilini O, Travaini LL, Paganelli G. Sentinel node detection in pre-operative axillary staging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:46–55.
24. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U (Consensus Conference Committee). Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast. Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2002; 94: 2542–51.
25. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Carcinoma- A Metaanalysis. *Cancer* 2006;106:4-16.
26. O'Brien W, Hasselgren PO, Hummel RP, Coith R, Hyams P, Kurtzman L, et al. Comparison of postoperative wound complications and early cancer recurrence between patients undergoing mastectomy with or without immediate breast reconstruction. *Am J Surg* 1993;166:1-5.
27. Burak W Jr, Goodman PS, Young DC, Ferrar WB. Seroma formation following axillary dissection for breast cancer, risk factors and lack of influence of bovine thrombin. *J Surg Oncol* 1997;64:27-31.

28. Lumachi F, Brandes A, Burelli P ve ark. Seroma prevention following axillary dissection in patients with breast cancer by using ultrasound scissors: a prospective clinical study. *EJSO the Journal of Cancer Surgery* 2004;30:526-530.
29. Boostrom SY, Throckmorton AD, Boughey JC, Holifield AC, Zakaria S, Hoskin TL, Degnim AC. Incidence of clinically significant seroma after breast and axillary surgery. *J Am Coll Surg* 2009;208:148-150.
30. Gonzalez EA, Saltzstein EC, Riedner CS, Nelson BK. Seroma formation following breast cancer surgery. *Breast J* 2003;9:385-8.
31. Coveney EC, O'Dwyer PJ, Geraghty JG, O'Higgins NJ. Effect of closing dead space on seroma formation after mastectomy--a prospective randomized clinical trial. *Eur J Surg Oncol.* 1993;19:143-6.
32. Menon NG, Downing S, Goldberg NH. Seroma prevention using an albumin- glutaraldehyde – based tissue adhesive in the rat mastectomy model. *Ann Plast Surg* 2003;50:639-643.
33. 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.
34. Ünal M, Ünal AE, Eryavuz Y, Atabekoğlu Ş. Meme kanserlerinde koltukaltı disseksiyonu. *Türkiye Klinikleri Cerrahi* 1996; 1: 23-35.
35. McCarthy PM, Martin JK Jr, Wells DC. An aborted prospective, randomized trial of sclerotherapy for prolonged drainage after mastectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1986;162:418-420.
36. Rice DC, Morris SM, Sarr MG. Intraoperative topical tetracycline sclerotherapy following mastectomy, a prospective randomized trial. *J Surg Oncol* 2000;73:224-227.
37. 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.
38. 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.
39. Hidar S, Soussi K, Bidi M. Ketoprofen'in radikal meme cerrahisi sonrasında drenaj hacmine etkisi. *Journal of the Turkish German Gynecological Association* 2007;8:71-75.
40. Lindsey WH, Masterson TM, Spotnitz WD, Wilhelm MC, Morgan RF. Seroma prevention using fibrin glue in a rat mastectomy model. *Arch Surg* 1990;125: 305-307.
41. Lissoni P, Borni S, Ardizzioia A, et al. Intracavitary administration of Interleukin-2, as palliative therapy for neoplastic effusions. *Tumor* 1992;78:118- 120.
42. Schusterman MA, Kroll SS, Miller MJ, Recce GP, Balduin BJ, et al. The free transverse rectus abdominis musculocutaneous flap for breast reconstruction. One Center 's Experience with 211. Consecutive Cases. *Annals of Plast Surg* 1994;32:234-240.
43. 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.

44. 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.
45. Oertli D, Laffer U, Haberthuer F, Kreuter U, Harder F. Perioperative and postoperative tranexamic acid reduces the local wound complication rate after surgery for breast cancer. *Br J Surg*. 1994;81:856–859.
46. Petrek J, Peters MM, Nori S, Knauer C, Kinne DW, Rogatko A. Axillary lymphadenectomy. A prospective, randomized trial of 13 factors influencing drainage, including early or delayed arm mobilization. *Arch Surg*. 1990;125:378–382.
47. Hashemi E, Kaviani A, Najafi M, Ebrahimi M, Hooshmand H, Montazeri A. Seroma formation after surgery for breast cancer. *World J Surg Oncol*. 2004;2:44.
48. Styblo TM. Adjuvant chemotherapy in the node-negative breast cancer patient. *The Surg Clin Nor Am*. 1996:327-343.
49. Pogson CJ, Adwani A, Ebbs SR. Seroma following breast cancer surgery. *European Journal of Surgical Oncology* 2003;29:711-717.
50. Somers RG. The use of closed section drainage after lumpectomy and axillary node dissection for breast cancer. A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1992; 215:146- 149.
51. Kumar S, Lal B, Misra MC.. Post mastectomy seroma: a new look into the aetiology of an old problem. *J R Coll Surg Edinb* 1995;40:292-294.
52. Chilson TR, Chan FD, Lonser RR, Wu TM, Aitken DR. Seroma prevention after modified radical mastectomy. *Am Surg* 1992;58:750-754.
53. Aitken DR, Hunsaker R, James AG. Prevention of seromas following mastectomy and axillary dissection. *Surg Gynecol Obstet* 1984;158:327-330.
54. Dalberg K, Johansson H, Signomklao T, Rutqvist LE, Bergkvist L, Frisell J, et al. A randomized study of axillary drainage and pectoral fascia preservation after mastectomy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:602-609.
55. Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB, Bobrow L, Millar K, Myles JP. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005;23:4312-4321.
56. Whitfield PC, Rainsbury RM. Suction versus siphon drainage after axillary surgery for breast cancer: a randomized trial. *Br J Surg* 1994;81:547.
57. Van Heurn LW, Brink PR. Prospective randomized trial of high versus low vacuum drainage after axillary lymphadenectomy. *Br J Surg* 1995; 82: 931-932.
58. Chintamani C, Singhal V, Singh J, Bansal A, Saxena S. Half versus full vacuum suction drainage after modified radical mastectomy for breast cancer- a prospective randomised clinical trial. *BMC Cancer* 2005;5:11.

59. Petrek JA, Peters MM, Cirrincione C, Thaler HT. A prospective randomised trial of single versus multiple drains in the axilla after lymphadenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1992;175:405-409.
60. Terrell GS, Singer JA. Axillary versus combined axillary and pectoral drainage after modified radical mastectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1992;175:437-440.
61. Puttawibul P, Sangthong B, Maipang T, Sampao S, Uttamakul P, Apakupakul N. Mastectomy without drain at pectoral area: a randomized controlled trial. *J Med Assoc Thai* 2003;86:325-331.
62. Kopelman D, Klemm O, Bahous H, Klein R, Krausz M, Hashmonai M, et al. Postoperative suction drainage of the axilla: for how long? Prospective randomised trial. *Eur J Surg* 1999;165:117-120; discussion 121-122.
63. Yii M, Murphy C, Orr N. Early removal of drains and discharge of breast cancer surgery patients: a controlled prospective clinical trial. *Ann R Coll Surg Eng* 1995;77:377-379.
64. Parikh HK, Badwe RA, Ash CM, Hamed H, Freitas R Jr, Chaudary MA, et al. Early drain removal following modified radical mastectomy: a randomised trial. *J Surg Oncol* 1992;51:266-269.
65. Kerin MJ, O'Hanlon DM, Kenny P, Kent PJ, Given HF. Argon enhanced cutting and coagulation confers advantages over conventional electrocautery for mastectomy. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22: 571-573.
66. Wyman A, Rogers K. Randomised trials of laser scalpel for modified radical mastectomy. *Br J Surg* 1993; 80:871-873.
67. Galatius H, Okholm M, Hoffmann J. Mastectomy using ultrasonic dissection: effect on seroma formation. *Breast* 2003;12:338-341.
68. Porter KA, O'Connor S, Rimm E, Lopez M. Electrocautery as a factor in seroma formation following mastectomy. *Am J Surg* 1998;176:8-11.
69. Purushotham AD, McLatchie E, Young D, George WD, Stallard S, Doughty J. Randomised clinical trial of no wound drains and early discharge in the treatment of women with breast cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 286-292.
70. Egeli T. Ratlarda mastektomi ve aksiller disseksiyon sonrası mikro gözenekli polisakarit kürecikler (arista) kullanımının seroma oluşumuna etkisi. Uzmanlık tezi. DEÜTF, Genel Cerrahi AD, İzmir, 2009.
71. Broughton G, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg*. 2006; 117(7 Suppl):12-34s.
72. Witte M, Barbul A. General principles of wound healing. *Surg Clin North Am*. 1997;77:509-528.

73. Grinnell F. Fibroblast biology in three dimensional collagen matrices. *Trends Cell Biol.* 2003; 13:264-269.
74. Witte M, Barbul A. A role of nitric oxide in wound repair. *Am J Surg.* 2002;183:406.
75. Goldman R. Growth factors and chronic wound healing: past, present and future. *Adv Skin Wound Care* 2004;17:24-35.
76. Serhan CN, Chiang N. Novel endogenous small molecules as the checkpoint controllers in inflammation and resolution entree for resolomics. *Rheum Dis Clin North Am.* 2004;30:69-95.
77. Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature* 2002;420:846-852.
78. Xia Y, Zhao Y, Marcus J, Jimenez PA, Ruben SM, Moore PA, et al. Effects of keratinocyte growth factor-2 (KGF-2) on wound healing in an ishchemiainpaired rabbit ear model and on scar formation. *J Pathol* 1999; 188:431.
79. Henry G, Garner WL Inflammatory mediators in wound healing. *Surg Clin North Am.* 2003;83: 483-507.
80. Yang CC, Lin SD, Yu HS. Effect of growth factors on dermal fibroblast contraction in normal skin and hypertrophic scar. *J Dermatol Sci.*1997;14:162.
81. Engin A: Yara iyileşmesi. Ed: Sayek İ.: Temel Cerrahi. Ankara Güneş Kitabevi. 2004.
82. Harada RN, Pressler VM, Mc Namara JJ. Fibrin glue reduces seroma formation in the rat after mastectomy. *Surgery Gynecol and Obst* 1992;175:450-453.
83. Jain PK, Sowdi R, Anderson AD, et al. Randomized clinical trial investigating the use of drains and fibrin sealant following surgery for breast cancer. *B J Surg* 2004;91:54-60.
84. Eroğlu E, Oral S, Ünal E. Reducing seroma formation with fibrin glue in animal mastectomy model. *European Journal of Surgical Oncology.* 1996;22:137-139.
85. Mustonen PK, Harma MA, Eskelinen MJ. The effect of fibrin sealant combined with fibrinolysis inhibitor on reducing the amount of lymphatic leakage after axillary evacuation in breast cancer. A prospective randomized clinical trial. *Scand J Surg* 2004; 93: 209-212.
86. Ulusoy AN, Polat C, Alvur M, Kandemir B, Bulut F. Effect of fibrin glue on lymphatic drainage and drain removal time after modified radical mastectomy: a prospective randomized study. *Breast J* 2003;9:393-396.
87. Vaxman F, Kolbe A, Stricher F, Zund D, Volkmar P, Gros D, et al. Does fibrin glue improve drainage after axillary lymph node dissection?. Prospective and randomized clinical study in humans. *Eur Surg Res* 1995; 27: 346-352.
88. Light RW, Wang NS, Despars JA, Gruer SE, Sassoon C, Vargas FS. Comparison of mitoxantrone and tetracycline as pleural sclerosing agents in rabbits. *Lung* 1996;174:373-81.
89. Greenhalgh DG, Sprugel KH, Murray MJ, Ross R. PDGF and FGF stimulate wound healing in the genetically diabetic mouse. *Am J Pathol* 1990; 136:1235.
90. Agrawal A, Ayantunde AA, Cheung KL. Concepts of seroma formation and prevention in breast cancer surgery. *ANZ J Surg* 2006;76:1088-1095.

91. Kuroi K, Shimozuma K, Taguchi T, Effect of mechanical closure of dead space on seroma formation after breast surgery. *Breast Cancer* 2006;13:260-265.
92. O'Hea BJ, Ho MN, Petrek JA. External compression dressing versus standard dressing after axillary lymphadenectomy. *Am J Surg* 1999;177:450-3.
93. Schuijtvlot M, Sahu AK, Cawthorn SJ. A prospective audit of the use of a buttress suture to reduce seroma formation following axillary node dissection without drains. *Breast* 2002;11:94-6.
94. Estes N.C, Glover JL. Use of vacutainer suction as a convenient method of resolving postmastectomy. *Surgery Gynecol and Obst* 1982; 155:561-562.
95. Zavotsky J, Jones RC, Brennan MB, Giuliano AE. Evaluation of axillary lymphadenectomy without axillary drainage for patients undergoing breast- conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 1998;5:227-231.
96. Stehbins WE. Postmastectomy serous drainage and seroma: probable pathogenesis and prevention. *ANZ J Surg* 2003;73:877-80.
97. Clegg-Lamprey JN, Dakubo JC, Hodasi WM. Comparison of four-day and ten- day post-mastectomy passive drainage in Accra, Ghana. *East Afr Med J* 2007;84:561-5.
98. Barton A, Blitz M, Callahan D. Early removal of postmastectomy drains is not beneficial. *Am J Surg* 2006;191:652-656.
99. Ruggiero R, Procaccini E, Piazza P, Docimo G, Iovino F, Antoniol G, et al. Effectiveness of fibrin glue in conjunction with collagen patches to reduce seroma formation after axillary phadenectomy for breast cancer. *Am J Surg* 2008;196:170-4.
100. Segura-Castillo JL, Estrada-Rivera O, Castro-Cervantes JM, Cortés-Flores AO, Velázquez-Ramírez GA, González-Ojeda A. Reduction of lymphatic drainage posterior to modified radical mastectomy with the application of fibrin glue. *Cir Cir* 2005;73:345-350.
101. Ali-Khan AS, Orlando A, Kenealy J. Erythromycin sclerotherapy in the management of seroma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009;62:e55-8.
102. Tunk C. Ratlarda mastektomi ve aksiller disseksiyon sonrası klinoptilolit kullanımının seroma oluşumu üzerine etkisi. Uzmanlık tezi. DEÜTF, Genel Cerrahi AD, İzmir, 2011.
103. Usluer A. İnguinal lenf bezi disseksiyonu uygulanan sıçanlarda local steril talk ve local nonsteroid antiinflamatuvar ilaç uygulamalarının postoperative seroma oluşumuna etkilerinin incelenmesi. Uzmanlık tezi. Celal Bayar ÜTF, Plastik rekonstrüktif ve estetik cerrahi kliniği. Manisa,2012.