



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ
ANABİLİM DALI

MEME CERRAHİSİ SONRASI SEROMA GELİŞİMİNDE NÜTRİSYONUN ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Berke MANOĞLU

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Aykut SOYDER

AYDIN 2013

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ
ANABİLİM DALI

MEME CERRAHİSİ SONRASI SEROMA GELİŞİMİNDE NÜTRİSYONUN ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Berke MANOĞLU

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Aykut SOYDER

AYDIN 2013

TEŞEKKÜR

Gerek uzmanlık eğitimimde gerekse tezimin tüm aşamalarında bana sonsuz destek olan, katkı sunan ve sabır gösteren Sayın Yrd. Doç. Dr. Aykut SOYDER'e;

Tezimin laboratuvar çalışmalarını yürüten Prof. Dr. Çiğdem YENİSEY'e ve patoloji değerlendirme kısmını yürüten Prof. Dr. Muhan ERKUŞ'a;

Asistanlık eğitimim süresince her zaman bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım Sayın Prof. Dr. Ahmet Ender DEMİRKIRAN, Sayın Prof. Dr. Şükrü BOYLU, Sayın Prof. Dr. Hedef ÖZGÜN, Sayın Prof. Dr. M. Hakan ÇEVİKEL, Sayın Prof. Dr. Serdar ÖZBAŞ, Sayın Prof. Dr. Ali Doğan BOZDAĞ, Sayın Prof. Dr. Pars TUNÇYÜREK, Sayın Doç. Dr. Hakan ERPEK ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Nazmi SAYIM'a;

Tezimin uygulama aşamasında yardımını esirgemeyen, karşılıklı sevgi ve saygı ile birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma;

Ve en önemlisi bugüne kadar desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen aileme ve eşime içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Berke MANOĞLU

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	vii
RESİM LİSTESİ	viii
KISALTMALAR	ix
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
1. Meme kanseri	3
1.1. Meme anatomisi, fizyolojisi	
1.2. Meme kanserinde epidemiyoloji, etiyoloji	
1.3. Meme kanserinde cerrahi tedavinin gelişimi	
1.4. Meme kanserinde evreleme	
2. Meme kanserinde cerrahi teknikler	11
2.1. Erken Evre Hastalarda Primer Cerrahi Yaklaşımlar ve Öneriler	
2.1.1. Modifiye Radikal Mastektomi (MRM)	
2.1.2. Total Mastektomi	
2.1.3. Meme koruyucu cerrahi	
2.1.4. Aksiller diseksiyon	
2.1.5. Sentinel lenf nodu ve biyopsisi	
2.1.6. Rekonstrüktif cerrahi	
3. Duktal karsinoma insitu (DKİS)' da cerrahi tedavi	17
4. Meme kanserinde diğer cerrahi tedaviler	18
4.1. Radikal mastektomi	
4.2. Tuvalet mastektomisi	
4.3. Subkutan mastektomi	
5. Meme cerrahisi komplikasyonları	19
5.1. Mortalite	
5.2. Yara Enfeksiyon	
5.3. Cilt nekrozu	
5.4. Hematom	
5.5. Sinir yaralanmaları	
5.6. Lenfödem	

5.7. Seroma	
SEROMA	21
1. Seroma Gelişiminde Risk Faktörleri	22
1.1. Hasta ve tümöre bağlı özellikler	
1.2. Drenler	
1.3. Mastektomi genişliği	
1.4. Cerrahi araçlar	
1.5. Sütür ile flep tespiti	
1.6. Radyoterapinin ve Neoadjuvan kemoterapinin etkisi	
1.7. Diğer etkenler	
2. Seromanın Önlenmesi İçin Önerilen Yöntemler	24
2.1. Fibrin Glue	
2.2. Tetrasiklin HCL	
2.3. Talk (Pudra)	
2.4. Corynebakterium Parvum (CP)	
2.5. Florourasil (5FU)	
YARA İYİLEŞMESİ	27
1. Faz 1: Hemostaz ve İnflamasyon	28
2. Faz 2: Proliferasyon	30
3. Faz 3: Remodeling (Olgunlaşma ve Yeniden yapılanma)	30
4. Yara iyileşmesi ve Beslenme	31
GEREÇ VE YÖNTEM	34
1. Deneysel Model	34
2. Çalışma Grupları	34
3. Cerrahi İşlem	35
4. Biyokimyasal İnceleme Yöntemleri	38
5. Histopatolojik İnceleme Yöntemleri	38
6. İstatistiksel Yöntemler	39

BULGULAR	40
1. Makroskopik Bulgular	40
2. Biyokimyasal Bulgular	40
3. Histopatolojik Bulgular	41
3.1. Damar Proliferasyonu	
3.2. Fibrin	
3.3. Kanama	
3.4. Ödem	
3.5. Konjesyon	
3.6. PMNL(Polimorf Nüveli Lökosit)	
3.7. Fibroblast	
3.8. Lenfosit	
3.9. Makrofaj	
3.10. Fibröz doku artışı	
TARTIŞMA	49
SONUÇLAR	52
ÖZET	53
ABSTRACT	56
KAYNAKLAR	59

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: AJCC Meme kanseri evre grupları

Tablo 2: Meme koruyucu cerrahi endikasyonları

Tablo 3: Seromaya ilişkin yapılmış çalışmalar ve sonuçları

Tablo 4: Yara iyileşmesiyle ilişkili hemostatik ve trombosit kaynaklı faktörler

Tablo 5: Gruplardaki ortalama seroma miktarları

Tablo 6: Gruplardaki ortalama VEGF, IL-1, Albümin değerleri

Tablo 7: Gruplardaki damar proliferasyonu değerleri

Tablo 8: Gruplardaki fibrin değerleri

Tablo 9: Gruplardaki kanama değerleri

Tablo 10: Gruplardaki ödem değerleri

Tablo 11: Gruplardaki konjesyon değerleri

Tablo 12: Gruplardaki PMNL değerleri

Tablo 13: Gruplardaki fibroblast değerleri

Tablo 14: Gruplardaki lenfosit değerleri

Tablo 15: Gruplardaki makrofaj değerleri

Tablo 16: Gruplardaki fibröz doku artışı değerleri

RESİM LİSTESİ

Resim 1: Meme anatomisi

Resim 2: Aksiller lenf nodlarının 3 düzeyde incelenmesi

Resim 3: MRM' de insizyon ve diseksiyon sahası

Resim 4: Aksiller diseksiyon sınırları

Resim 5: Basit mastektomide insizyon ve diseksiyon sahası

Resim 6: AD' da klasik ve alternatif kesiler

Resim 7: Mavi boyanmış sentinel lenf nodu

Resim 8: Yara iyileşmeleri

Resim 9: Denek hayvanının göğüs bölgesinin hazırlanması

Resim 10: Flep diseksiyonu sonrası pektoral kas görünümü

Resim 11: Pektoralis major kası eksize edilmiş, aksiler diseksiyon tamamlanmış. Brakial pleksus, torakodorsal sinir ve aksiler ven görünmekte

Resim 12: Damarlarda proliferasyon ve belirgin lenfositler ile arada fibroblastlar (HE x 100)

Resim 13: Ödem, damarlarda proliferasyon, lenfositler ile arada makrofajlar (HE x 100)

Resim 14: Kanama, damarlarda proliferasyon, fibroblastlar (HE x 100)

Resim 15: Ödem, damarlarda proliferasyon, yer yer fibroblastlar ile lenfositler (HE x 100)

Resim 16: Damar Proliferasyonu, yer yer fibroblast ve makrofaj (HE x 200)

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

MRM: Modifiye Radikal Mastektomi

RM: Radikal mastektomi

MKC: Meme koruyucu cerrahi

TM: Total mastektomi

SLNB: Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

AD: Aksiller lenf nodu diseksiyonu

T: Tümör

N: Lenf Nodu

M: Metastaz

RT: Radyoterapi

Yy: Yüzyıl

DKİS: Duktal karsinoma insitu

LKİS: Lobuler karsinoma insitu

VNPI: Van-Nuys prognose index – Van-Nuys prognostik sınıflaması

5-FU: 5-Florourasil

FG: Fibrin Glue

HCL: Hidroklorik Asit

SF: Serum Fizyolojik

Cp: Cornybacterium Parvum

T.C: Türkiye Cumhuriyeti

BRCA-1: Breast cancer 1, early onset

BRCA-2: Breast Cancer Type 2 susceptibility protein

M.Ö: Milattan önce

M.S: Milattan sonra

AJCC: American Joint Comission on Cancer

SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results

TRAM: Transvers Rektus Abdominis Myokutan

LDH: Lactate dehydrogenase – laktat dehidrogenaz

IL-1: Interleukin 1- interlökin 1

TNF: Tumor necrosis factor – tümör nekroz faktörü
TNF- α : Tumor necrosis factor alfa– tümör nekroz faktörü alfa
TNF- β : Tumor necrosis factor beta– tümör nekroz faktörü beta
TGF: Transforming growth factor – dönüşüm büyüme faktörü
TGF- α : Transforming growth factor alfa – dönüşüm büyüme faktörü alfa
TGF- β : Transforming growth factor beta – dönüşüm büyüme faktörü beta
FGF: Fibroblast growth factor – fibroblast büyüme faktörü
PDGF: Platelet-derived growth factor – trombosit kökenli büyüme faktörü
PMNL: Polymorphonuclear leukocytes – polimorf nüveli lökositler
LTB4: Leukotriene B4 – lökotrien B4
KGF: Keratinocyte Growth Factor – keratinosit büyüme faktörü
EGF: Epidermal growth factor – epidermal büyüme faktörü
IL-6: Interleukin 6 - interlökin 6
PAF: Platelet activating factor-Trombosit aktive edici faktör.
IFN- α : Interferon alfa
CSF: Koloni sitimüle edici faktör
PF-4: Platelet factor 4 – trombosit faktörü 4
mg: Miligram
kg: Kilogram
HE: Hemotoxylen-eosin – hematoksilen-eozin
IL-1 β : Interleukin-1 beta – İnterlökin-1 beta
VEGF: Vascular endothelial growth factor – vasküler endotelial büyüme faktörü
ECM: Ekstraselüler matriks
pg: Pikogram
ml: Mililitre
cm: Centimeter - santimetre
gr: Gram
IU: International ünit
Vit-A: Vitamin A
CD-4: T lenfosit subgrup
CD-8: T lenfosit subgrup
iv: İntravenöz

Ark: Arkadaşları

K: Kontrol

M: Malnütrisyon

P: Preop proteinden zengin beslenen

PP: Preop ve postop proteinden zengin beslenen

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 (11,14).

Meme kanserine yönelik cerrahi girişimlerin yapıldığına ilişkin bilgilere antik çağlardan kalan yazılarda bile rastlanmıştır. Ne var ki 19.yüzyıl'ın ortalarına kadar meme kanserinin standart cerrahi tedavisi tümörün lokal eksizyonundan ibaret kalmış ve hastalığın lokal rekürrensi çok yüksek (%75-82) oranlarda görülmüştür (15). Uzun yıllar Halsted ve Meyer'in enblok standart mastektomisi, meme kanserli olgularda uygulanan tek tedavi olmuştur. Cheyne, Handley ve daha sonra Patey'in araştırmaları pektoralis major kası infiltre olmadığı zaman bu kasın korunarak benzer tarzda enblok girişim yapılabileceğini göstermiş, hastaların takibinde hemen hemen aynı lokal nüks ve sürvi oranı ile daha iyi kozmetik ve fonksiyonel sonuçlar vermiştir. Patey'in tanıttığı bu yöntem, modifiye radikal mastektomi (MRM) olarak tüm dünyadaki cerrahlar arasında kısa zamanda popülerite kazanmıştır (16). Günümüzde MRM hala geçerliliğini korumakla beraber, uygun vakalarda meme koruyucu cerrahi (MKC) yöntemler tercih edilmektedir. Ancak memeye yönelik cerrahi girişimlerin tümünde bir takım komplikasyonlar görülebilmektedir. Özellikle mastektomi ve aksiller diseksiyon sonrası daha sık olmakla beraber bu komplikasyonlar özetle, mortalite, yara enfeksiyonu, hematoma, seroma, sinir yaralanmaları, lenfödemdir (9). Bu komplikasyonlar içinde en sık rastlanan seroma olup görülme sıklığı % 10-50 arasında değişmektedir (1, 2, 3, 4). Seroma, cilt flepleri kaldırılarak yapılan herhangi bir cerrahi işlem sonrası da ortaya çıkabilir. Doku diseksiyonun da doku çıkarılması ile oluşturulan ölü boşluğa lenfatik ve vasküler sıvı kaçağı sonucu meydana gelir (2, 7).

Mastektomi için yapılan ameliyatlarda cilt fleplerinin altında ya da aksillada seroma oluşabilir (1, 5, 6). 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 (20). Ancak

seroma yara enfeksiyonu, lenfödem, flep nekrozu, uzamış hastanede kalım süresi, sepsis ve adjuvan tedaviye başlama süresinde gecikme gibi ciddi komplikasyonlara sebep olabilmektedir (1, 5, 19).

Seromanın engellenmesinde günümüze kadar; ölü boşluğu yok etme üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Lokal fibrozisi artırmaya yönelik sığır trombin, fibrin tutkalı, talk, traneksamik asit, *Corynebacterium Parvum*, tetrasiklin ve çeşitli antineoplastikler gibi ajanlar denenmiş ancak hiçbirinde anlamlı etkinlik bulunmamıştır (7, 19).

Seroma oluşumunda, peroperatuar lenfatik ve kapiller damarların zedelenmesine bağlı sızıntılar ve fleplerin göğüs duvarına yapışmasındaki zorluklar nedeniyle iyileşme sürecinin uzaması sorumlu tutulmuştur (7, 16). Geleneksel olarak sıvı koleksiyonu meme ve aksilladaki lenf drenajına bağlanmıştır (1, 6, 7). 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 (1, 5, 6, 21).

Seroma içeriğini lenf ve plazma ile kıyaslayan bir çalışmada, protein, albümin, globülin ve LDH gibi büyük moleküler ağırlıklı proteinlerin seroma da anlamlı ölçüde daha yüksek oranlarda olduğu saptanmıştır (1).

Sonuçta; seroma uzamış enflamatuar sürecin yol açtığı eksuda ve lenfovasküler kaçağın yol açtığı sıvı koleksiyonunun tümüdür (7,16).

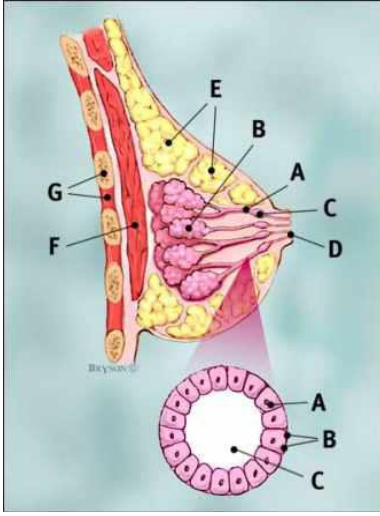
Bu çalışmada nütrisyonun seroma üzerine etkisi araştırılmaktadır. Proteinden zengin diyetle beslenmenin, kandaki albümin ve prealbümin değerlerini arttıracığı; yara iyileşme sürecini hızlandıracığı ve bu mekanizmlarla, seroma volümünü azaltacağı düşünülmüştür.

GENEL BİLGİLER

1. Meme kanseri

1.1. Meme anatomisi, fizyolojisi

Meme göğüs ön duvarında ikinci ile altıncı interkostal aralıklar arasında, medialde sternum lateral kenarıyla lateralde ön aksiller çizgi arasında, aksillaya doğru uzantısı olan, kendisini çevreleyen deri ile pektoralis major kası ve fasyası ile birlikte anatomik bir bütündür (8,9).



Resim 1: Meme anatomisi (10)

Meme profili:

- A) Duktus
- B) Lobül
- C) Laktifer sinüs
- D) Meme ucu
- E) Yağ
- F) Pektoralis majör kası
- G) Göğüs duvarı/ kaburga

Büyütülmüş Şema:

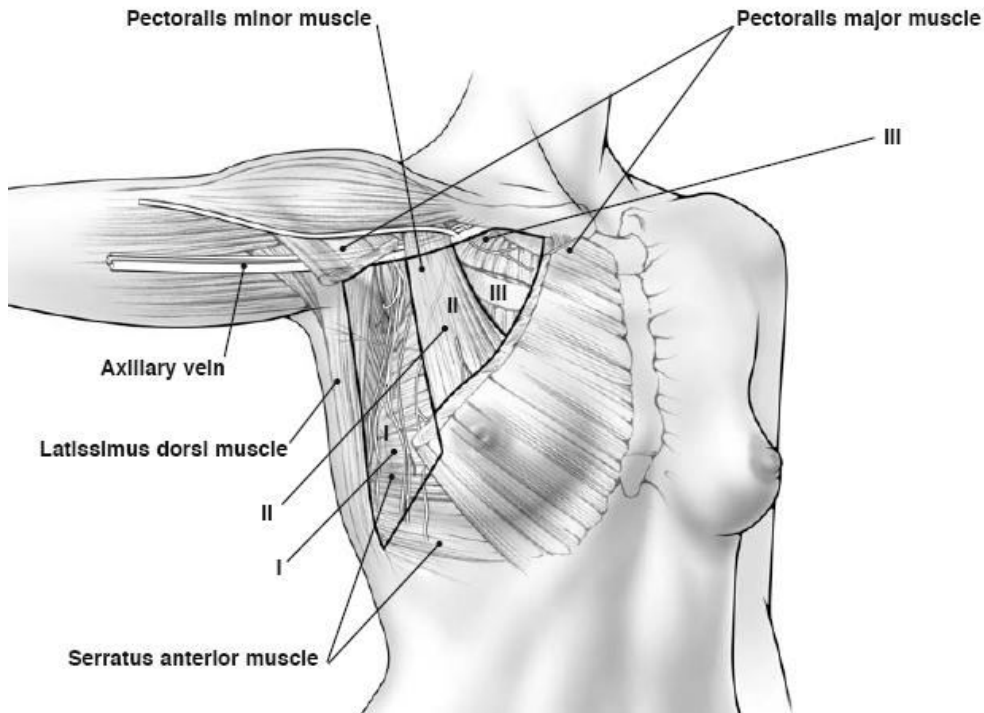
- A) Normal duktus hücreleri
- B) Bazal membran
- C) Lümen (duktusun iç)

Gelişmiş meme; asinüsler, duktuslar ve stroma elemanlarından oluşmuştur. Asinüsler, memenin salgı yapan birimidir. Asinüsler bir araya gelerek lobülleri, lobüllerde lobları oluşturur. Her meme 15-20 lobdan meydana gelir. Her asinüsün bir kanalı vardır. Bunlar birleşerek lobüllerin kanallarını, lobüllerin kanalları da lobların kanallarını meydana getirir.

Her lob meme başına ayrı ayrı açılır. Açılmadan önce areola altında laktifer sinüsler denilen genişlemeler yapar (8,9) (Resim-1).

Meme başı genellikle 4. kosta hizasında bulunur. Meme başı sinir uçlarından çok zengindir, yağ ve ter bezleri de bulunur. Kıl folikülü bulunmaz (9).

Meme kanserleri, metastazlarını genellikle lenf yolları ile yaptığından meme lenf sisteminin ayrıntılı olarak bilinmesi gerekir (8). Meme lenf akımının %75'i aksillaya %25'i de internal mamaria lenf nodüllerine olur. Memenin her bölgesinden hem aksillaya hem de internal mammariaya lenf akımı olabilir. Aksiller lenf nodu sistemi, çoğu mikroskopik çapta 30 ila 50 adet lenf nodüllerinden oluşan bir bütündür (8,9). Metastatik yayılım ve anotomopatolojik yapıyı belirlemek için lenf nodülleri düzey 1 (pektoralis minör kasının lateralinde), düzey 2 (arkasında) ve düzey 3 (medial kenarının medialinde) olarak üçe ayrılırlar (Resim-2).



Resim 2: Aksiller lenf nodlarının 3 düzeyde incelenmesi

1.2. Meme kanserinde epidemiyoloji, etiyoloji

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen tümördür (11). Sıklığı her geçen yıl artmaktadır (8). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl 215.990 kadın yeni tanı almaktadır (11). Ülkemizde kadınlarda meme kanseri T.C. (Türkiye Cumhuriyeti) Sağlık Bakanlığı 1997 Sağlık istatistiklerine göre 1995'te %23.5 olarak ilk sırada yer almaktadır (13).

Majör risk faktörleri aile öyküsü, erken menarş (<12 yaş), geç menopoz (>50 yaş), 50 yaş üzeri olmak, atipik hiperplazi, BRCA-1 (breast cancer type 1, early onset) ve BRCA-2 (breast cancer type 2 susceptibility protein) genlerinde mutasyon; minör risk faktörleri olarak; nulliparlık veya ilk doğumu 30 yaş üzeri yapmak, sigara-alkol kullanma, şişmanlık, daha önce meme kanseri öyküsü olması, östrojen maruziyeti olarak sıralanabilir (12).

Meme kanseri günümüzde kadınlarda en çok görülen kanser türüdür. Kanser ölümlerinde, akciğer kanserinden sonra ikincidir (%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 (11,14). Coğrafi karşılaştırmalara bakıldığında Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika' da olasılığın Asya, Afrika, ve Güney Avrupa' ya göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Japon kadınlarda çok az görülürken, Eskimolar' da neredeyse hiç rastlanmamaktadır. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre meme kanseri görülme sıklığı %12,07 olarak bildirilmiştir. Meme kanseri 20 yaş ve altında bile görülebilmekle birlikte, 30 yaşından sonra menopoza kadar görülme sıklığı artmaktadır (14,15). Meme kanseri etiyolojisi multifaktöriyeldir. Genetik mutasyonlar, herediter sendromlar, coğrafi ve çevresel etmenler, hastalığın gelişiminde rol oynamaktadır. Örnek olarak, ileri yaş, ailede meme kanseri öyküsü, diğer memede meme kanseri öyküsü, erken menarş, geç menopoz, hiç gebe kalmamış olmak, ya da geç yaşta gebe kalmak, memenin benign proliferatif değişiklikleri gibi durumlar meme kanseri için göreceli olarak artmış risk teşkil eder (11,14,15,16) İstatistiksel değerlendirmelere göre, meme kanserinin % 10'unda herediter genetik faktörler ve % 20-25'inde de ailesel yatkınlık saptanmışken, diğer olgular sporadiktir. Bu durum genetik yapı dışındaki faktörlerin de hastalık oluşumunda önemli katkısı olduğunu düşündürmektedir (9,15). Farelerde yapılan deneysel çalışmalarda, puberteden önce ooforektomi yapılması ile meme kanseri görülme sıklığının önemli ölçüde düştüğü gösterilmiştir. Buna karşılık, erkek farelerde kastrasyon

sonrası östrojen verilmesi ile yüksek oranda meme kanseri olduğu gözlenmiştir. Bu bilgiler meme kanserinde kromozomal faktörlerden çok hormonal faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir (15,16).

1.3. Meme kanserinde cerrahi tedavinin gelişimi

Meme, göz ve elle ulaşılması en kolay organlardan biri olduğundan bu organda ortaya çıkan patolojik değişiklikler ilk çağlardan beri insanların ve hekimlerin dikkatini çekmiş ve önemli gözlemlerin yapılmasını sağlamıştır (8). Meme hastalıkları ile ilgili ilk yazılı kayıtlara eski Mısır'da rastlanmıştır. Teb şehrinde 1862 yılında, Edwin Smith tarafından bulunan papiruslar M.Ö. 3000 yılına aittir. Bu papirusların ünlü rahip, mimar ve hekim olan İmhotep tarafınca yazıldığı tahmin edilmektedir. 48 vaka içeren papiruslarda abse, travma, enfekte yaralar ve tümör hakkında bilgiler verilmiştir. Vakaların 8'i tümörü düşündürmektedir. Bu vakalar sert dokunulduğunda soğuk, sıvı içermeyen, bu nedenle abse ve inflamasyondan ayrılanlar olarak tarif edilmiş, tedavi olanağının da bulunmadığı belirtilmiştir. Yalnız bir hastada yanan bir odunla koterizasyon denenmiştir (8,17).

Hipokrat (M.Ö.460-370) kanserlerdeki biyolojik davranış farklılıklarını tanımlamış, ancak diğer kanserlerde olduğu gibi meme kanserinin de cerrahiden yarar görmeyeceğini savunmuştur (8,18). İskenderiye' li cerrah Leonides (M.Ö. 100), İmhotep' ten beri kullanılan koterizasyon ve damar bağlama yöntemlerini geliştirmiş ve tarihte ilk defa meme kanserini mastektomi ve aksiller diseksiyon ile tedavi eden hekim olmuştur (8).

Milattan sonra (M.S.) 130 yılında Bergama' da doğmuş ve İskenderiye' de eğitim görmüş olan Galen, Hipokrat' tan etkilenmiş, ortaya attığı teoriler ile tüm Roma tıbbına ve gelecekte 1500 yıl boyunca Avrupa tıbbına hakim olmuştur. Galen' de Hipokrat gibi vücudun 4 ana maddeden oluştuğunu (kan, flegm, sarı safra, kara safra) savunmuş ve meme kanserinin vücuttaki kara safranın birikmesiyle oluştuğunu savunmuştur. Bu nedenle tümör çıkarıldıktan sonra kanamanın durdurulmaması gerektiğini savunmuştur (8). 16.yüzyıl (yy.) başlarında yaşamış, dönemin en büyük cerrahı olarak kabul edilen Ambrose Pare yüzeysel ve küçük tümörlerin sadece eksizyon ile tedavi edilebileceğini ancak daha büyük tümörlere kurşun plakalar koyarak dolaşımının yavaşlatılması gerektiğini bildirmiştir. Aksilladaki lenf

nodüllerinin tümör nedeniyle büyüdüğünü fark ederek, bunların çıkarılması gerektiğini belirtmiştir (8).

16 yy. sonlarında W.Fabry ve J.Schultes, yazdıkları kitaplarda meme ameliyatının bütün teknik safhalarını detaylı bir şekilde anlatmışlardır. Paris'te bu dönemde J.L.Petit, B.Perilhe, ve R.Wiseman memeyi aksiller lenf bezlerini ve pektoral kası birlikte çıkaran ve yarayı primer olarak kapatan cerrahlardır (8).

Tarihte meme kanserinde günümüze değin uzanan modern cerrahinin Sir William Halsted (1852-1922) ile başladığı kabul edilir (18). Halsted Alman cerrahların meme ameliyatlarını yakından incelemiş, Lister' in antisepsi çalışmalarından etkilenmiş ve 1894'de Baltimor Johns Hopkins Hastanesi' nde oluşturduğu ameliyathanesinde radikal mastektomi (RM) ameliyatlarını uygulamaya başlamıştır (8).

Prensip olarak meme, üzerini örten cilt, majör ve minör pektoral kaslar, ve aksiller doku bir bütün olarak çıkarılmakta ve cilt defekti greft ile kapatılmaktadır (8). Haagensen Halsted tekniğini uzun yıllar boyu uygulamış, meme kanserinde Columbia Evrelendirme' sini tanımlamış, bu evrelemeye göre inoperabilite kriterleri ortaya koyarak lüzumsuz mastektomilere de engel olmuştur.

Dahl – Iverson radikal mastektomi ile birlikte internal lenf nodu diseksiyonunun birlikte uygulamış, ancak yüksek morbiditenin yanı sıra, sağkalıma da etkisi olmadığı anlaşılmıştır (18). Daha sonra Urban, özellikle santral ve iç kadranda lokalizasyonundaki evre 1 ve 2 tümörlerde olmak üzere RM tekniği ile mammaria interna lenf nodları diseksiyonunu denemiştir. Oluşan geniş doku, defekti, fasya lata, marlex mesh, kas flebi ve deri ile kapatılmaya çalışılmıştır (18).

Yirminci yüzyılın başlarında meme kanseri tanı ve tedavisinde devrim niteliğinde iki buluş gerçekleşmiştir. Bunlardan birisi X ışınlarının keşfi, diğeri ise hormonların tanımlanmasıdır. 1896 da C.Roentgen X ışınlarının dokuya penetre olduğunu ve kanser hücrelerini öldürdüğünü saptamıştır. Pierre ve Marie Curie tarafınca radyumun keşfedilmesinden sonra, operabl meme kanserli olgularda ameliyat öncesi ve sonrası iyonize radyasyon ile tedavilere başlanmıştır. Ayrıca 1896 da G.T. Beatson meme kanserli 3 olguda ooforektomi sonrası tümörlerin gerilediğini bildirmiş ve birçok ülkede meme kanserinde, mastektomiye ooforektomi de ilave edilmiştir. Zamanla hormonların daha iyi tanımlanması, östrojen yapımını ve etkilerini azaltan preparatlar üretilmiş ve hormon ablatif ameliyatların yerini almışlardır (8). Yıllar içinde radikal veya geniş radikal girişimlerin beklenen yararı

sağlamaması, uzun ve zahmetli operasyon teknikleri ve ayrıca ortaya çıkan kötü kozmetik sonuçlar; cerrahları tekniklerin revizyonuna ve küçültmeye itmiştir. İlk defa D.H.Patey ve R.S.Handley, invazyon dışında major pektoral kasın eksize edilmemesini önermiş ve RM tekniğini modifiye etmişlerdir. Bu görüş ile modifiye radikal mastektomi (MRM) tekniği başlamış sayılmaktadır. Ancak ameliyatı bugünkü şekline tam anlamıyla modifiye edenler, Auchincloss ve Daison' dur. Auchincloss ve Daison 1962 yılında, minör pektoral kasını da koruyarak sadece major pektoral kasın fasyasının çıkartılmasıyla ameliyatı bugün uygulanan şekliyle tanımlamıştır (8,18). MRM daha önceki tekniklere göre kolda ödem ve hareket kısıtlılığını daha az olması, insizyonun transvers olması nedeniyle skar oluşumunun daha az olması ve erken rekonstrüksiyona daha uygun olmasından dolayı daha çok tercih edilir hale gelmiştir (18). Danimarka'dan Kaae ve Johansen, Edinburg' dan McWhirter basit mastektomi+aksiller ışınlamayı savunmuşlardır. Cleveland Clinic'den G.Crile ise geniş cerrahi girişimlerin ölüm oranlarını azaltmadığını ileri sürerek sadece tümör ve aksiller lenf bezlerinin çıkarılması esasına dayanan meme koruyucu cerrahiye (MKC) savunmuş ve uygulamıştır (8).

1973 yılında B.Fischer meme kanserinin sistemik bir hastalık olduğu ve yardımcı tedavi yöntemleriyle cerrahi tedavinin sınırlandırılabilceği görüşünü ortaya atmıştır. Bu görüş ile meme kanserinde kemoterapinin önü açılmıştır (8,18).

Veronesi 1973- 1980 yılları arasında yürüttüğü çalışmada iki santimetreye (cm) kadar olan meme tümörlerinde kadrantektomi şeklinde geniş eksizyon ve aksiller diseksiyon uygulamasına postoperatif radyoterapi (RT) eklenmesinin, MRM' ye eşdeğer sağkalım oranları olduğunu bildirmiştir. MKC ve RT' nin hastalıklı ya da hastalıksız sağkalım bakımından MRM' ye benzer sonuçlar verdiği birçok çalışmada gösterilmiştir (18).

Aksiller diseksiyon (AD) uygulamasına bağlı gelişen seroma, enfeksiyon, unilateral ekstremitede parestezi, zayıflık, hareket kısıtlılığı, kol ödemi gibi komplikasyonlar sentinel lenf nodu biyopsisini (SLNB) gündeme getirmiştir. Bu uygulama ile gereksiz lenf nodu diseksiyonu ve buna ilişkin artmış morbiditenin giderilmesi hedeflenmiştir. İlk olarak 1922 de Morton tarafından erken evre malign melanomda kullanılan yöntem, meme kanserinde ise ilk defa Giuliano tarafınca 1994'de uygulanmıştır. SLNB, aksillanın değerlendirilmesi için yaygın şekilde kullanılmaktadır (18).

Günümüzde meme kanserinin modern tedavisi cerrah, medikal onkolog, radyasyon onkoloğu, radyolog ve patologdan oluşmuş bir ekibin multidisipliner çalışmasıyla

yürütülmektedir. Genetik ve moleküler bilimdeki gelişmeler meme kanseri biyolojik davranışının daha iyi anlaşılmasını sağlamakta ve tedavide yenilikler için umut vermektedir.

1.4. Meme kanserinde evreleme

AJCC (American Joint Comission on Cancer)-02 TNM evreleme sistemi şu şekildedir:

Primer Tümör (T)

Tx Primer tümör değerlendirilememiş

To Primer tümöre ait kanıt yok

Tis Karsinoma in situ : Intraduktal karsinoma, lobüler karsinoma *in situ* veya meme başının tümör içermeyen Paget's hastalığı

T1 Tümör 2 cm veya daha az büyüklükte

T1mic En büyük çapı 0.1 cm veya daha küçük mikroinvazif tümör

T1a 0.5 cm veya daha küçük tümör

T1b 0.5 cm' den büyük ama 1 cm' den küçük veya 1 cm tümör

T1c 1 cm' den büyük, ama 2 cm' den küçük veya 2 cm tümör

T2 2 cm' den büyük ama 5 cm' den küçük veya 5 cm tümör

T3 Tümör 5 cm'den büyük

T4a Pektoralis major kası dışında göğüs duvarına yayılım

T4b Meme cildinde ödem (portakal kabuğu görünümü) veya ülserasyon yada aynı memeyle sınırlı satellit cilt nodülleri

T4c T4a ve T4b' nin ikisi birden

T4d İnflamatuvar karsinom

Bölgesel Lenf Nodları (N)

Nx Bölgesel lenf nodları değerlendirilememiş (örneğin daha önceden çıkarılmış olabilir)

No Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 Mobil, ipsilateral aksiller nod(lar)a metastaz

N2 Birbirine yada diğer yapılara fikse ipsilateral aksiller nod(lar)a metastaz veya aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak görülebilen ipsilateral İM nodal metastaz

N2a Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı

N2b Aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak görülebilen ipsilateral İM nodal metastaz

N3 İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı veya klinik ve radyolojik olarak görülebilen ipsilateral İM lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı veya supraklaviküler lenf nodu metastazı

N3a İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı

N3b Klinik + Radyolojik İpsilateral İM metastazı + Aksiller lenf nodu metastazı

N3c Supraklaviküler lenf nodu metastazı

Uzak Metastaz (M)

Mx Uzak metastazın varlığı değerlendirilememiştir

Mo Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz [ipsilateral supraklaviküler lenf nod(ları)na metastaz dahil] var

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1 / Tmic	N0	M0
Evre IIA	T0-1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T0-2	N2	M0
	T3	N1-2	M0
Evre IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre IIIC	T1-4	N3	M0
Evre IV	Herhangi T	herhangi N	M1

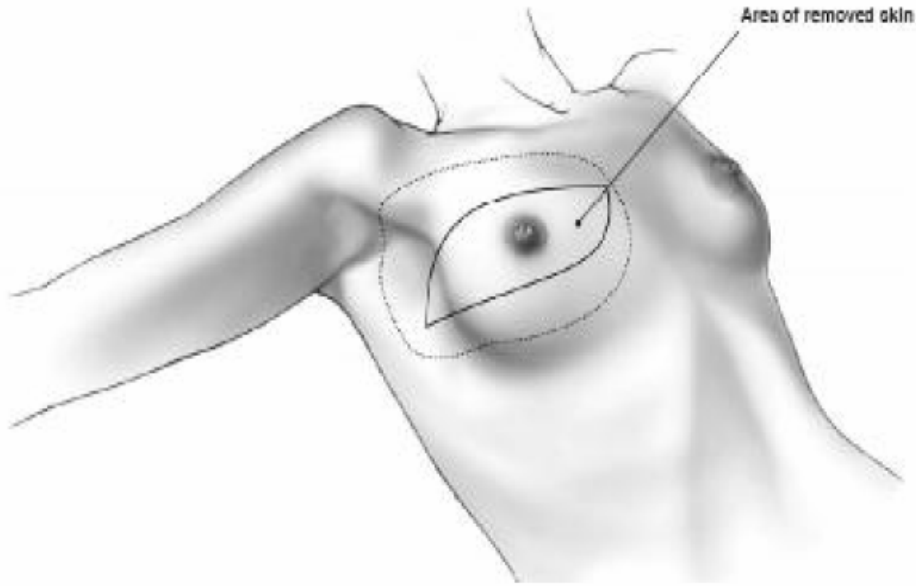
Tablo 1: AJCC Meme kanseri evre grupları (11)

2.Meme kanserinde cerrahi teknikler

2.1.Erken evre hastalarda primer cerrahi yaklaşımlar ve öneriler

2.1.1. Modifiye Radikal Mastektomi (MRM)

Modifiye Radikal Mastektomi, meme glandının meme başı-areola yapısının, güvenli sağlam dokusuyla birlikte tümörünün, meme glandı ile birlikte çevresindeki yağlı gözeli dokunun, meme derisinin, major pektoral kas fasyasının; aksiller fossada düzey 1 ve 2 lenfatiklerinin tek parça halinde (en-blok) eksize edildiği bir girişimdir. (Resim-3). İnsizyon sınırlarının daha sonraki tedavinin devamı olarak yapılacak olan radyoterapi uygulaması içerisinde olmasına özen gösterilmelidir (8,11,23).



Resim 3: MRM’ de insizyon ve diseksiyon sahası

Cerrahi diseksiyon sınırları, medialde sternum ortası, inferiorda rektus abdominis kasının başlangıcı, süperiorda kosto-klaviküler ligaman, lateralde ise latissimus dorsi kasının medial yüzeyidir.

Aksiller diseksiyonun sınırları süperiorda aksiller ven, inferiorda meme başından geçen yatay çizginin aksiller izdüşümüdür. Diseksiyon üç düzeyde yapılır.

1.Düzey diseksiyon;

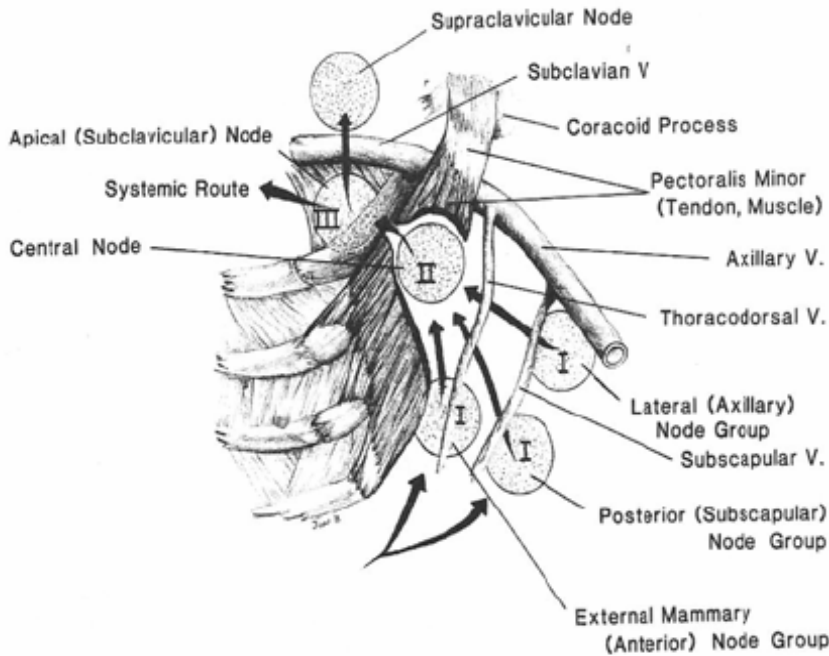
Aksiller venin altındaki minör pektoral kasın dış yanından latissimus dorsi kasına kadar uzanan gangliyonlar çıkarılır. Gizli yayılma riski taşıyan kanserleri olan hastalar için uygundur.

2. Düzey diseksiyon;

Minör pektoral kasın altında aksiler ven boyunca olan gangliyonların çıkarılmasıdır. Bu işlemi yapabilmek için kas yukarı ve ortaya doğru çekilir.

3. Düzey diseksiyon;

Minör pektoral kasın iç yanından aksiler venin tepesine kadar olan gangliyonların çıkarılmasıdır ki; lenf gangliyonları klinik veya patolojik olarak hastalığa iştirak ediyorsa uygulanır. Ayrıca bu işlemi uygulamak için minör pektoral kasın çıkarılması (Patey) veya bölünmesi gerekir.

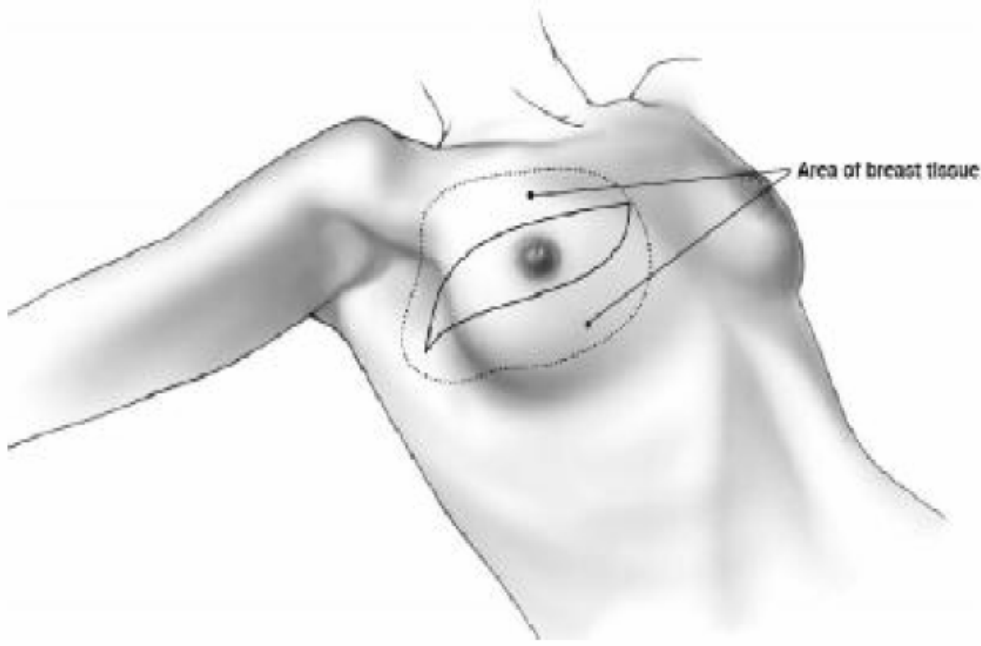


Resim 4: Aksiler diseksiyon sınırları (22)

Günümüzde standart uygulama; düzey 1-2 lenf nodlarının, aksiler yağ dokusu ve mastektomi spesmeni ile en-blok çıkarılmasıdır (8,23).

2.1.2. Total mastektomi (TM)

Tüm meme glandının çıkartılmasıdır. Basit (simple) mastektomi olarak da isimlendirilir. Bu ameliyatta, tümüyle meme ve büyük pektoral kasın fasyası çıkarılır(Şekil 6). Aksilla ve memenin altındaki kaslara dokunulmaz. TM genellikle erken veya ameliyat edilebilir meme kanserlerinde primer tedavi olarak, meme koruyucu ameliyat yapılanlarda gelişen nüksler veya yeni oluşan kanserlerde, yaygın DKIS ve LKIS olgularında, ciltte ülserle yol açmış ya da olma ihtimali olan lezyonlarda yaşam kalitesini artırmak için (tuvalet mastektomisi) veya bazı olgularda proflaktik amaçla yapılabilir. Kanser öncüsü sayılan bazı selim meme hastalıklarında, yüksek kanser riski taşıyanlarda (BRCA1, BRCA2 pozitif olgular), fizik ve mamografik muayenede ciddi mastopatisi olanlarda uygulanan basit mastektomi “koruyucu mastektomi” olarak tanımlanır. Daha önceden koruyucu meme ameliyatı yapılan evre 1 ve 2 tümörlerde, beş yıl içinde lokal nüks %5, evre 3’te %23 oranındadır. Bu durumda hastalara “kurtarma mastektomi” yapılır (8). Subkutan mastektomi ise estetik görünüm için, meme derisi ve meme başı areola kompleksinin bırakılarak, sadece derialtı meme dokusunun meme alt kıyısından girilerek çıkarıldığı bir ameliyattır (15). Aynı seansta meme rekonstrüksiyonu da uygulanmaktadır.



Resim 5: Basit mastektomide insizyon ve diseksiyon sahası

2.1.3. Meme koruyucu cerrahi

Meme koruyucu cerrahilerin segmental mastektomi, geniş lokal eksizyon, kısmi mastektomi, lumpektomi, kadranektomi, tümörektomi ve tilektomi gibi birçok ismi vardır ve standardize edilmemişlerdir.

MKC' nin amacı, erken evredeki meme kanseri hastalarına mastektomiye alternatif kozmetik bir seçenek sunmaktır. Bu ameliyatların ortak hedefi, primer tümörü tamamen çıkartıp aynı zamanda memeyi kozmetik açıdan kabul edilebilir durumda bırakmaktır. Tümör çevresindeki cerrahi sınırlar, histolojik olarak kansersiz olmalıdır. Ameliyatta geniş eksizyonla birlikte çoğu kez, ayrı bir insizyonla aksilla diseksiyonu yapmak ve ameliyat sonrası memeye RT uygulamak gerekir. Özetle MKC, konservatif geniş eksizyon artı aksiller diseksiyon artı kanserli memenin geri kalan kısmının radyoterapisi demektir (8).

Tablo 2: Meme koruyucu cerrahi endikasyonları (8,11)

- Hasta tercihi ve onamı olmalı
- Daha önce göğüs bölgesine RT almamış olmalı
- Kadın olmalı
- Hamile olmamalı
- Meme/tümör oranı kozmetiğe uygun olmalı
- Mamografide yaygın mikrokalsifikasyonlar olmamalı
- İpsilateral birden çok kadranda tümöre olmamalı
- Aşırı büyük ve sarkık memeli olmamalı
- Kollajen doku hastalığı olmamalı
- Van-Nuys skoru 9 ve altında olmalı

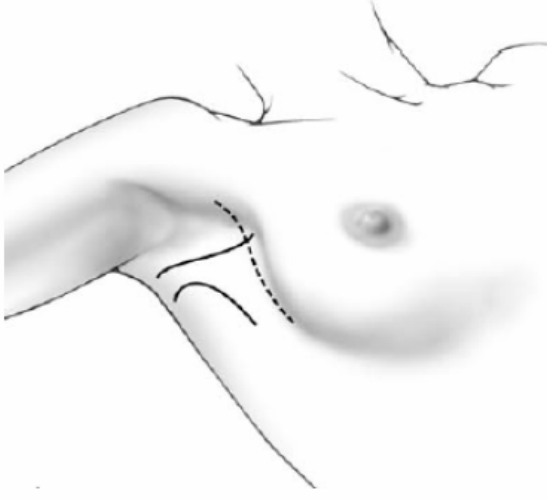
2.1.4. Aksiller Diseksiyon (AD)

Meme kanserini doğru olarak evrelendirilmesi ve cerrahiden sonra adjuvan kemoterapi ve radyoterapinin gerekli olup olmadığını kararlaştırmada, aksiller lenf nodlarında kanser hücrelerinin varlığı ve varsa yaygınlık durumu bilinmelidir. Bu nedenle aksilla boşluğundaki lenf nodlarını ve çevrelerindeki dokuları çıkarmak yani aksiller diseksiyon klasik radikal, modifiye radikal ve meme koruyucu cerrahilerin ana ögesidir (8,15).

Aksiller diseksiyon için genellikle aksiller ven trasesine paralel, aksiller kıl çizgisinin hemen altından transvers bir kesi yapılır. Bazı cerrahlar, pektoralis major kasına paralel alternatif kesi kullanabilmektedir. (Resim 5)

Diseksiyonda sınırları, süperiorda aksiller ven ve brakial pleksus, inferiorda meme başından geçen yatay çizginin aksiller iz düşümü, medialde pektoralis major kası ve korakobrakial kas, lateralde latissimus dorsi kası oluşturur (21). Düzey 1 ve 2 lenfatik diseksiyon standarttır (8,9,24).

Doğru patolojik evreleme için en az on lenf nodu diseke edilmelidir (18). Diseksiyon sırasında torakodorsal sinir, uzun torasik sinir ve ikinci interkostal aralıktan çıkan, interkostabrakial sinir korunmalıdır (8,24)



Resim 6: AD’ da klasik ve alternatif kesiler

2.1.5. Sentinel lenf nodu ve biyopsisi:

Sentinel lenf nodu malign bir tümörün ulaştığı ilk bölgesel lenf nodudur ya da başka bir deyişle malign bir tümörden gelen lenfatik akımı alan ilk lenf nod istasyonudur. Bu nodun metastaz açısından negatif olması çok büyük olasılıkla bölgesel diğer lenfatiklerinde negatif olması anlamına gelmektedir. Doğru belirlendiği zaman ve uygun incelendiğinde bölgesel yayılımı doğru evreler ve böylece tümöre ilişkin gereksiz bölgesel lenfatik diseksiyon ve buna ilişkin morbidite önlenabilir. Sentinel lenf nodu tekniğinde yeterli deneyim sahibi olduğunda lenfatik metastaz, klasik aksilla diseksiyonu kadar doğru belirlenir (8,9,11) (Resim 6). Sentinel lenf nodu uygulama prensipleri açısından vital boyama ve gamma dedeksiyon adı verilen iki farklı yöntemle belirlenir. Sentinel lenf nodunu saptama bakımından her iki yönteminde belirli ve değişken duyarlılıkları vardır. Artan deneyim ile bu iki yöntemi birleştirmenin duyarlılığı arttırdığı ve yanlış negatiflik oranlarını azalttığı görülmüştür (11).



Resim 7: Mavi boyanmış sentinel nod

2.1.6. Rekonstrüktif cerrahi

Mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonu, psikolojik morbiditeyi azaltır, hastanın kendine güven duygusunu geliştirir ve cinsel aktiviteyi olumlu yönde etkiler. Bu amaçla hemen ve geciktirilmiş rekonstrüksiyon ameliyatlari uygulanabilmekte ve her ikisi de iyi estetik sonuçlar vermektedir (8,9). Rekonstrüksiyon işlemleri; latissimus dorsi flebi, transversus abdominis myokutan (TRAM) flebi ve sentetik protezlerle yapılan rekonstrüksiyonlar olarak sıralanabilir. Burada önemli nokta rekonstrüksiyon için onkolojik cerrahi ilkelerinden taviz verilmemesi ve adjuvan tedavilerin bu nedenle geciktirilmemesidir (8,9).

3. Duktal karsinoma insitu (DKİS)' da cerrahi tedavi

Mammografik tarama programlarının yaygın kullanılmasıyla noninvaziv meme kanserinin teşhis oranı artmaktadır. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) verilerine göre, 20 yıllık süreçte DKİS %557 oranında artmıştır. Tarama programlarında DKİS ve LKİS (lobuler karsinoma insitu) sıklığı %20' lere ulaşmış görülmektedir (11). Mastektomi DKİS için uzunca bir süre geleneksel bir tedavi iken, günümüzde meme

koruyucu cerrahi ve radyoterapi de kullanıma girmiştir. Mastektomi sonrası tedavi şansı hemen hemen %100, rekürrensi %1-2 iken koruyucu cerrahi ve radyoterapi birlikteliği ile ise rekürrens oranları %4-25'dir (8,9,11). DKİS'lu olgularda cerrahi tedaviyi ve diğer adjuvan uygulamaları planlamak amacıyla ilk kez Silverstein tarafından önerilen Van Nuys sınıflaması (VNPI) prognoza etkili tüm parametreleri içermesi ve tedaviyi yönlendirmesi açısından yaygın şekilde kullanılmaktadır.(8,23,25)

4. Meme kanserinde diğer cerrahi tedaviler

4.1. Radikal mastektomi (RM) (Halsted Ameliyatı):

İlk defa Halsted tarafından 1894 yılında uygulanmıştır. Modifiye radikal mastektomide çıkarılanlara ek olarak m. pektoralis major da çıkarılır. Bu ameliyatta tüm aksiller lenfatikler, interpektoral lenf nodu (Rotter ganglionu) çıkarılır. Radikal mastektominin, tarihsel önemi dışında uygulama alanı hemen hemen hiç kalmamıştır (8,26).

4.2. Tuvalet mastektomi:

Ciltte ülserle yol açmış veya olma ihtimali olan lezyonlarda yaşam kalitesine arttırmak amacıyla uygulanan mastektomi biçimidir(8,9).

4.3. Subkutan mastektomi:

Multifokal hastalığı olanlarda profilaksi ve kozmezis amacıyla sadece meme dokusunun eksizyonunu hedefleyen bir operasyondur. Buna rağmen meme dokusunun genelde %80' i eksize edilebilmektedir (9,26).

5. Meme Cerrahisi Komplikasyonları

5.1. Mortalite:

Operasyon sonrası ilk 30 gün içinde olan mortalite % 0.5 altında bildirilmiştir. Mortalite nedeni doğrudan operasyona bağlı değildir. Hastanın yandaş hastalıkları ve özellikle de pulmoner emboli başta gelen ölüm nedenidir (9).

5.2. Yara enfeksiyonu:

Mastektomi sonrasında yara yeri enfeksiyonu % 4-12 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Genellikle etken deri kaynaklı S.aureus ve streptokoklardır. İleri yaş, diabetes mellitus, immünosüpresyon, cilt nekrozları ve kötü beslenme gibi durumlar yara enfeksiyonu riskini artırmaktadır (8,9).

5.3. Cilt nekrozu:

Cildin çok ince hazırlanması, sıkı bandajlama, vertikal kesiler, yara kenarlarının gergin dikilmesi gibi durumlarda cilt nekrozu gelişebilir. Daha çok üst flepte ve yara kenarlarında meydana gelmektedir. Tedavide eksizyon ve greftleme gerekebilir (8).

5.4. Hematom:

Kapalı emme drenaj sistemi uygulanması nedeniyle, hematom görülmesi beklenen bir komplikasyon değildir. Pektoral perforan damarların bağlanmasına özen gösterilmediği durumlarda gelişebilmektedir. Ayrıca şiddetli kanama ve drenaj kateterinde tıkanıklık olması da hematom oluşumuna yol açabilir. Tedavide, steril koşullarda biriken kan perkütan olarak aspire edilmelidir (8,9).

5.5. Sinir yaralanmaları:

Üst ekstremitelerde duyu ve tam motor kaybı olduğu bir nöropraksi görülme olasılığı %1'dir. Bunun nedeni ameliyat sırasında brakial pleksusun gerilmesidir ve birkaç hafta içinde tam olarak düzelme beklenir. Öte yandan, uzun torasik sinirde meydana gelen yaralanmalarda serratus anterior kasında paralizye ve skapulanın hipermobilizasyonuna neden olur. Buna “kanat skapula” denir. Torakodorsal sinirin yaralanması ise latissimus dorsi kasında paralizye neden olur. Bu kas humerusun internal rotasyon ve addüksiyon yapmasını sağlar ve sonuçta hastanın elini sırtından yukarı çıkarma hareketi kısıtlanır. Üst kolun iç kısmının duyunu sağlayan interkostabrakial sinir zedelenmesi durumunda da bu bölgede uyuşma ve disestezi ortaya çıkar (9).

5.6. Lenfödem:

Mastektominin en sık ve yaşam kalitesini en çok bozan komplikasyonlarından biridir. Görülme oranı yaklaşık % 15-20' dir. Kol lenfödem, kol lenfatiklerinin interstisyel aralıkta toplanan sıvıyı venöz sisteme aktarmasındaki zayıflıktan kaynaklanır. Bu zayıflığın nedeni de, AD yapılırken lenf damarlarının kesilmesi, ya da çıkarılmasıdır. AD' nin, aksiller venin 1 cm altından başlayarak yapılması önerilmektedir. Ameliyat öncesi dönemde dirseğin 10 cm altından ve üstünden yapılan ölçümlerde, ameliyat sonrası 2 cm' den fazla fark olması lenf ödem lehindir. Tedaviye mümkün olduğunca erken başlanmalıdır. Kolun yüksekte tutulması, masaj yapılması, elastik kompresyon, periyodik pnömotik kompresyon ve kol egzersizleri gibi yöntemler uygulanmalıdır (8).

5.7. Seroma:

Mastektomi sonrası görülen en sık komplikasyon olup, görülme sıklığı %10- 50 arasında değişmektedir. Her türlü mastektomi sonrası ortaya çıkabilir. Oluşum mekanizması tartışmalıdır. Seroma cilt nekrozu, enfeksiyon, yara iyileşmesini gecikmesi ve bunun sonucu olarak ek tedavilerin gecikmesine neden olabileceği için ciddiye alınması gereken bir komplikasyondur. Günümüzde tedavi steril koşullarda tekrarlayan aspirasyonlardan ibarettir (8,9).

SEROMA

Seroma, doku diseksiyonu ya da doku çıkarılması ile oluşan ölü boşluğa, lenfatik ve vasküler kaçak nedeniyle meydana gelen sıvı birikimini ifade eder. Cilt flepleri kaldırılarak yapılan herhangi bir cerrahi işlem sonrası gelişebilir (2,7). Seromanın patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Seroma cerrahi travma ve yara iyileşmesinin akut fazına yanıt olarak oluşan akut inflamatuvar eksudat olarak kabul edilmektedir. Oertli ve ark. Yaptıkları bir çalışmada fibronolitik aktivitenin seroma oluşumuna katkıda bulunduğunu iddia etmişlerdir (27). Petrek ve ark.'nın yaptığı prospektif randomize bir çalışmada seroma oluşumunda etkili faktör olarak aksiller lenf nodu oluşumlarının sayı ve büyüklüğü belirtilmiştir (28). Buna rağmen, Gonzales ve ark. ayrıca Hashemi ve ark. seroma görülme sıklığını etkileyen en önemli faktörün cerrahi teknik olduğunu söylemişlerdir (29,30). MKC ile aksiller diseksiyona oranla MRM'de daha fazla oranda seroma görüldüğü bildirilmiştir. Yeni bir görüş olarak adı geçen üç çalışmada hastanın yaşı, obezite, tümör boyutu ve neoadjuvan terapinin seroma oluşumunu etkilemediğinden bahsedilmektedir. Seroma etiolojisindeki 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 (31). 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 (33,34). Histamin, prostaglandin ve adenozin inflamasyon ve vazodilatasyondan sorumludur. Bu hücrel medyatörler ile sahaya polimorf nükleer nüveli lökositler ve makrofajlar göç ederken, vazokonstriksiyon ile kapanmış olan vasküler uçlar açılarak sıvı akımına katkıda bulunurlar.

Bu sıvının akut inflamasyona ait hücrel komponentleri içeren, eksuda niteliğinde bir sıvı olduğu belirtilmiştir (32).

1983 Aitken	Meme cerrahisinin geniş ölü boşluk oluşturmaması, göğüs duvarının düzgün olmaması ve hareketli olması etkindir
1987 Tadych	Aspiratlar lenf sıvısına benzemektedir
1989 Watt-Boolsen	Seroma sıvısı bir eksudadır
1999 Bonnema	Seroma fibrinojen içermemesi dışında periferik lenfatik sıvıya benzer
2000 McCaul	Seroma sıvısı lenfatikten farklıdır ancak inflamatuvar eksudaya benzemektedir
2003 Wu	Lokal VEGF artışı operatif travmaya sekonder fizyolojik bir cevaptır
2004 Jain	Seroma sıvıdaki yüksek LDH ve protein oranına göre bir eksudadır

Tablo 3: Seromaya ilişkin yapılmış çalışmalar ve sonuçları(35)

1. Seroma gelişiminde risk faktörleri

1.1. Hasta ve tümöre bağlı özellikler

Yapılan çalışmalarda; yaş (36) ve vücut kitle indeksi (37,38) ile seroma oluşumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış, bunun yanı sıra vücut ağırlığının artmasıyla seroma oluşumunun arttığı saptanmıştır (38,39). Bir başka çalışma ise hipertansiyonun seroma oluşumun artırdığını ileri sürmektedir (39). Hormon reseptör durumu ya da lenf nodu tutulum durumu ile seroma oluşumu arasında bir bağlantı bulunamamıştır (36). Anemi, diyabet, sigara, meme boyutu (40), tümör evresi (41), tümörün histolojik tipi (42), tümörün boyutu (41), spesmen ağırlığı veya boyutu ve tümörün lokalizasyonu (39) ile seroma arasındaki ilişkiye yönelik çalışmalarda anlamlı sonuçlar elde edilememiştir.

1.2. Drenler

Drenaj yapılmayan olgularda, drenaj yapılanlara göre seroma görülme sıklığı artmıştır (43). Negatif basınçlı drenaj ya da pasif drenaj (44,45,46) sistemleri arasında fark saptanmamıştır. Negatif basınçlı drenaj sistemlerinde emme basıncı yoğunluğu (37,47,48,49,50), ya da dren sayısının (51,52,53) seroma oluşumunda fark yaratmadığı görülmüştür. Drenlerin çekilme zamanının da seroma üzerine etkisi tartışmalıdır. Bazı

alışmalara göre drenlerin erken çekilmesi seroma oluşumunu artırmakta (54,57), bazılarına göre ise anlamlı bir değişikliğe yol amamaktadır (55). Parikh ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada drenlerin postoperatif 3. günde ve 6. günde çekilmesinin, seroma oluşumu üzerine bir farklılığa yol açmadığı saptanmıştır (56).

1.3. Mastektominin genişliği

Yapılan iki çalışmada genişletilmiş radikal mastektominin basit mastektomiye oranla seroma oluşumunu arttırdığı gözlemlenmiştir(40,58). Bir başka çalışmada MRM' yi takiben eşzamanlı rekonstrüksiyonla seroma oluşumunun azaldığı görülmüştür (60). Ancak pektoral fasyanın çıkarılması veya bırakılması ile seroma oluşumu arasında bir bağ (57) ve RM ile MRM karşılaştırıldığında fark bulunamamıştır (40,58). Aksiller diseksiyonla ilgili olarak ise eksize edilen lenf nodu sayısının seroma oluşumunu etkilemediği gözlemlenmiştir (36,38,41,61). Ancak Purushotham ve ark., sentinel lenf nodu biyopsisinin konvansiyonel aksiller diseksiyona oranla tahmin edildiği üzere daha az seroma oluşumuna sebep olduğunu göstermişlerdir(59).

1.4. Cerrahi araçlar

Diseksiyonda lazer bıçak (63), ultrasonografik bıçak(64) ve argon diyatermi (62), kullanımının seroma oluşumuna belirgin bir etkisi saptanmamıştır. Ancak Porter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada elektrokoter kullanımının seroma oluşumunu artırıcı yönde etkisi olduğu ortaya konmuştur (65).

Lumachi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ultrasonik makas kullanımının seroma oluşumunu azalttığı belirtilmiştir (28).

1.5. Sturla flep tespiti

Amaç l boşluğu azaltmaktır. Purushotham ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise bu teknik uygulandıktan sonra dren kullanılmamasının seroma oluşumunu arttırmadığı saptanmıştır(67). Coveney ve arkadaşları bu teknikle seroma oluşumunun azaldığını göstermişlerdir (66).

1.6. Radyoterapinin ve neoadjuvan kemoterapinin etkisi

Prospektif randomize bir çalışmada neoadjuvan kemoterapinin seroma oluşmasına etki olmadığı gösterilmiştir(68). Say ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada radikal mastektomi yapılan hastalarda preop ve postop dönemde radyoterapi uygulanmasının seroma üzerine etkisinin olmadığını göstermişler(40).

1.7. Diğer Etkenler

Yapılan çalışmalarda ameliyat sırasında kan transfüzyonu (39), anestezinin şekli(20) ya da memeden daha önce biyopsi alınması (50,51) seroma oluşumuyla ilişkili bulunmamıştır. Ameliyat sonrası omuz hareketlerinin erken başlatılması; Schultz, Abe ve Shambley' in çalışmalarında seroma oluşumunu artırmışken, Petrek, Jansen ve Zavotsky'nin çalışmalarında bir değişikliğe yol açmamıştır. Pansumanın baskılı yapılması O'Hea ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada seroma oluşumunu arttırdığı, Say ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise baskılı pansuman uygulamanın seroma oluşumu üzerinde anlamlı bir değişikliğe yol açmadığı öne sürülmüştür (20).Ameliyat süresinin uzaması ve mastektomi amacıyla yapılan diagonal insizyonlar vertikal insizyonlara kıyasla seroma oluşumunu arttırmaktadır (40).

2. Seromanın Önlenmesi İçin Önerilen Yöntemler

2.1. Fibrin Glue (FG)

Cerrahi girişim yapılan birçok bölgede yararlı olarak bulunmuş biyolojik doku yapıştırıcısıdır. FG aynı zamanda vasküler tıkaçıcı hemostatik bir ajandır(69). FG' nun etki mekanizması; koagülasyon sürecinin son basamağına benzer. Kalsiyum iyonları varlığında fibrinojen ve faktör 13, trombin tarafından aktive edilir ve fibrinojen fibrine çevrilir. FG' nun adeziv özelliği fibrinojen içeriği ile orantılıdır. Fibrinojenin yüksek konsantrasyonu maksimal gerilebilir gücü sağlar. FG' nun kullanım alanları; mikrocerrahi sinir anastomozu, nöroşirurji, hemostazis, plastik cerrahi, lenfatik cerrahi, göğüs kalp damar cerrahisi, genitoüriner cerrahi, jinekoloji, ortopedik cerrahi, otorinolaringoloji, oral ve maksillofasial cerrahi ve oftalmolojidir. Genel cerrahide ise sızıntı tipi kanamalarda, travma, parsiyel rezeksiyonlar

sonrası, özellikle karaciğer ve dalak yaralanmalarında kullanılmaktadır (70,71) FG' nun son dönemlerde seroma üzerine etkisi araştırılmaktadır.

Hatta Vaxman ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü bir diğer çalışma, fibrin tutkalının seroma oluşumunu arttırdığını ileri sürmüştür (77).

2.2. Tetrasiklin HCL

Tetrasiklin HCL' nin etki mekanizması fibroblastlar için growth faktör benzeri aktivite göstererek plevral mezotelyal hücreleri stimüle ettiği sanılmaktadır. Bu fenomen tetrasiklinin meydana getirdiği plevral fibroziste önemli rol oynamaktadır (72). Drenajlı yapılan çalışmalarda MRM sonrası 100-150cc SF içerine 2gr Tetrasiklin konularak intraket yardımıyla flep altına verilip, 45 dakika beklitilmiş, ardından aspire edilerek 24 saatlik negatif basınçlı dren ile drenaj yapılmıştır. Drenajsız yapılan çalışmalarda tetrasiklinin hafif ağrı ile tolere edilebildiği ve seromayı başarılı bir şekilde yok ettiği lenfatik kaçakları engellediği görülmüştür. Tetrasiklinin, analjeziğe cevap vermeyen derecede şiddetli ağrı oluşturmaması, skleroterapiye katkıda bulunmaması, gibi yan etkilerin bildirildiği çalışmalar mevcuttur (72,73).

Rice ve arkadaşları yapmış oldukları randomize çalışmada lokal tetrasiklinin mastektomi sonrası seroma oluşumu üzerine etkisini saptamamışlardır. (74)

2.3. Talk (Pudra)

Talk sklerozis tekniği; 5 gr. laik + 3 gr tymol iyodine tozun 50 cc SF ile karıştırılarak plevral boşluğa veya mastektomize seröz kolleksiyon olan poşa verilmesiyle gerçekleştirilir. Daha plevral efüzyon tedavisinde kullanılan talk, birkaç çalışmada seroma için 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 (75).

2.4. Corynebacterium Parvum (Cp)

MRM sonrası pektoral, aksiller flep altında toplanan seröz kolleksiyonda malign hücre bulunma olasılığı nedeniyle Cp' nin antitümoral etkinliği de burada fibrozis ve sklerozi oluşturabilme özelliği dışında ayrı bir avantaj sağlamaktadır. Cp preparatları, %0.01'lik thiomersalate içinde formalinle öldürülmüş ml başına 7mg kuru ağırlık şeklinde hazırlanmaktadır. 7 mg kuru ağırlık 1ml ile sulandırılıp 20 ml' ye dilue edilerek enjekte edilir. Cp' ye reaksiyon olarak bulantı, kusma, ateş ve enjeksiyon bölgesinde ağrı olabilmektedir. Cp makrofaj ve natürel killer lenfosit stimülasyonu ile sekonder fibrinozis ve sklerozise neden olmaktadır. Cp enjekte edilen malign ve benign seröz koleksiyonlarda, makrofajları stimüle ederek bölgeye bol miktarda PNL migrasyonuna yol açar ve vasküler dilatasyon ile şiddetli lokal inflamasyona neden olur (16).

2.5. 5 Florourasil (5FU)

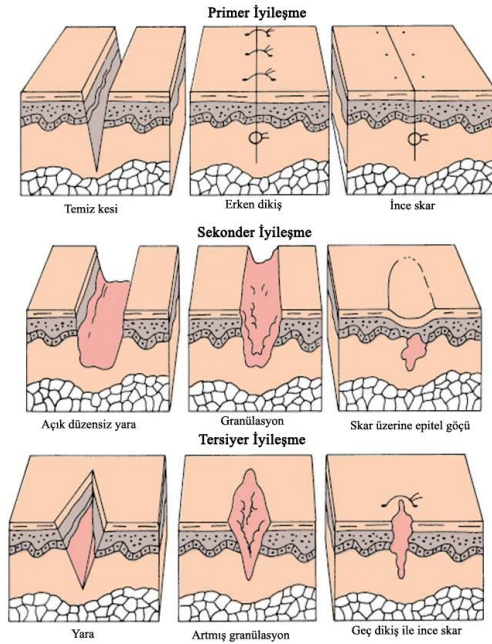
5-FU seroma formasyonunun engellenmesinde etkisini akut inflamasyon ve anjiogenezi azaltarak yapmaktadır. Koçdor ve ark. yapmış oldukları deneysel çalışmada seroma oluşumundan korunmak için 5-FU lokal olarak kullanmışlardır. Akut inflamasyonun şiddeti, damarlanma, lökosit ve fibroblast infiltrasyonunu 5-FU kullanan grupta kontrol grubundan düşük saptamışlardır. Ayrıca doku kollajen fraksiyonu ve total seroma kollajen içeriği bakımından benzerlikler saptamışlardır. 5-FU seroma formasyonunun oluşumunun önlenmesinde altta yatan mekanizmalar, muhtemelen lokal fibrotik süreçten ziyade anjiyogenez ve inflamasyonda azalma ile ilişkilidir (76).

YARA İYİLEŞMESİ

Doku yaralanması sonrası gelişen bir dizi olay, doku bütünlüğünü yeniden sağlamayı amaçlar (78). Memelilerde bu olaylar dizisi kemik ve bazı durumlarda karaciğer dokusu dışında skar ve fibrozis oluşumuyla sonlanır (79).

Yara iyileşmesi genel olarak primer ve sekonder iyileşme olarak ikiye ayrılır. Primer iyileşmede, doku kaybı olmaksızın yara kenarları karşılıklı getirilerek dikilmesiyle oluşan iyileşmelerdir. Sekonder iyileşmede, doku kaybı olduğundan granülasyon dokusu oluşumu ve epitelial migrasyon ile oluşan ve daha uzun sürede gelişen yara iyileşmesidir. Tersiyer iyileşme ise gecikmiş primer kapama yöntemidir. Başlangıçta çok ileri derecede kontamine olduğundan primer kapatılamayan ancak dört veya beş günlük açık bırakmadan sonra iyi kanlanabilen dokularda uygulanır (Resim-8). Bu yöntem, yara yatağındaki inflamatuvar süreci, bakteri konsantrasyonunu en aza indirmek için zaman tanır. Daha sonra genellikle primer kapama (dikiş) uygulanır (80).

Resim 8: Yara İyileşmeleri



Yara iyileşmesi hemostaz ve inflamasyon, proliferasyon (fibroplazi) ve remodeling (olgunlaşma ve yeniden yapılanma) safhalarını içerir. İnflamatuar fazda hemostaz sağlanır ve bunu inflamatuvar maddenin bölgeye göçü izler. Proliferasyon fazında, fibroplazi, granülasyon, kontraksiyon ve epitelizasyon gerçekleşir. Remodeling safhası, skar matürasyonu olarak da bilinir.

1. Faz 1: Hemostaz ve inflamasyon

Hemostaz ve inflamasyon doku hasarına karşı verilen ilk cevaptır. Önce o bölgede yerel vasküler spazm, sonra vazodilatasyon olur. Kan damarlarından salgılanan norepinefrin ve trombosit ile mast hücrelerinden salınan serotonin damarların vazokonstrüksiyonundan sorumludur (81, 82). Hemostaz inflamasyondan hemen önce gerçekleşmektedir.

Akut doku yaralanması sırasında kan damarlarının hasar görmesiyle trombositler subendotelial kollajen ile (Tip IV ve Tip V) karşılaşır. Bu durum, trombositlerin agregasyonu ve koagülasyonun aktivasyonuna neden olur (83). Trombositlerin intrinsek koagülasyon kaskadını aktive etmesiyle oluşan pıhtı kollajen, trombositler, trombin ve fibronektinden oluşur. Bunlar inflamasyonu tetikleyen sitokin ve büyüme faktörlerinin salınmasına neden olurlar (84). 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 sekonder gecikmiş yara iyileşmesi ile sonuçlanır (85).

Fibrinojenden pıhtılaşma sırasında üretilen fibrin, trombosit tıkaçına bağlanır ve geçici matriksi oluşturur. Trombositlerin bu kompleks oluşumlarla teması sonucunda; trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforming growth faktör-beta (TGF- β) gibi büyüme faktörleri ve sitokinler trombositlerin α granüllerinden salınır (86).

İnflamasyon fazında yüksek vasküler permeabilite, kan hücrelerinin yara ortamına kemotaksisi, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin lokal salınımı ile karakterizedir (87). İnflamasyon fazında yaralanma bölgesine ilk gelen hücreler nötrofillerdir. Nötrofil göçünü uyaran faktörler; damar geçirgenliğinin artması, kompleman faktörler, IL-1, TNF- α , TNF- β , PF-4 ve bakteriyel yıkım ürünleridir (88, 89). Nötrofiller (polimorfonükleer lökositler) yaraya hemen ulaşır, 24 saat içinde büyük sayılara ulaşır (90). Nötrofillerin ana görevi, yara

yüzeyindeki yabancı cisim ve bakterilerin fagositozu ve proteaz salınımıyla zarar gören hücre kalıntılarının temizlenmesidir. Nötrofiller görevlerini yaptıktan sonra dolaşım sisteminden gelen makrofajlar tarafından fagosite edilirler. Maksimum sayıya iki günde ulaşırlar ve yara temizlendikten sonra ikinci, üçüncü günlerde sayıları azalır (91). Monositler nötrofilleri izler ve yaralanmadan 48–72 saat sonra yarada gözlenir (83, 92).

Yaralanmadan sonra üçüncü günde baskın hücre tipini makrofajlar oluşturur. Makrofajlar fagositik hücreler olup, yara temizliği yanında proliferatif fazda granülasyon dokusunun oluşumu ve yayılması için çok sayıda sitokin de salgırlar. Bunlar; kollajenöz, TNF, IL-1, IL-6, CSF, PAF, IFN- α (Makrofaj kaynaklı), TGF- α ve β , araşidonik asit metabolitleri ve PDGF’ dir. Fibroblastlar perivasküler bağ dokusundan kaynaklanır ve fibrin lifleri boyunca ilerleyerek yara bölgesine ulaşır. PDGF, FGF (fibroblast growth faktör), EGF (epidermal growth faktör) gibi büyüme faktörleri de fibroblast proliferasyonunda etkilidir. Prolifere olan fibroblastlar dördüncü ve altıncı günlerden itibaren kollajen üretmeye başlar. Lenfositler yaraya en son giren hücrelerdir ve yaralanmanın beşinci ve yedinci günlerinde yarada gözlenir. İyileşmede ki rolü tam olarak bilinmemekle birlikte CD 4 stimulan ve CD 8 inhibitör hücre popülasyonları ve mast hücreleri de inflamatuvar fazın son bölümünde görülür (83).

Tablo 4: Yara iyileşmesiyle ilişkili hemostatik ve trombosit kaynaklı faktörler

Hemostatik Faktör	Fonksiyon
F XIII	Kemotaksis, yapışma
Kompleman	Antimikrobiyal aktivite, kemotaksis
Fibrin, Fibronektin	Koagülasyon, kemotaksis, hücre göçü
Trombosit Kaynaklı Faktörler	
Fibronektin	Matriks oluşumu, trombosit agregasyonu
Trombosit aktive edici faktör (PAF)	Trombosit agregasyonu
Serotonin	Vasküler geçirgenlik, nötrofil, kemotaksisi
Sitokin, Büyüme Faktörleri	Kemotaksis, mitogenez, fibroplazi
Trombosit aktive edici faktör (PAF)	Trombosit agregasyonu

2. Faz 2: Proliferasyon

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 oluşumunu başlatırlar. Aktive makrofaj ve trombositler tarafından salgılanan EGF ve TGF ile epitelyal proliferasyon başlar. Epitelizasyon; yaralanma ile başlar ve ilk olarak inflamatuvar sitokinler olan IL-1, TNF ve fibroblastlardaki KGF (keratinosit büyüme faktörü) tarafından uyarılır (93).

Fibroblastlar yara bölgesine çevre dokulardan gelir, endotelial hücreler ise yara kenarındaki sağlam venüllerden veya anjiogenez sonucu oluşan yeni kapillerden ortaya çıkar. Yeni kan damarı oluşması yara iyileşmesinin en önemli bölümlerinden biridir (94). Sitokinler ve büyüme faktörleri; trombosit ve aktive makrofajlardan kaynaklanıp fibroblast ve endotelial hücrelerin proliferasyonundan sorumludur. Makrofajların uyarısıyla çoğalan fibroblastlar hücre bölünmesi için gereken protein sentezini arttıırırlar. Başlangıçta yara matriksi geçicidir ve fibrin, glikozaminoglikanlar ile hyalüronik asitten meydana gelir. Kollajenler fibroblastların etkisiyle fibronektin ve glikozaminoglikanların üzerine depo edilir. Yara onarımının ana yapı elemanı olan dermal kollajen, fibroblastlar tarafından sentez edilir ve ekstrasellüler alana salgılanır (95). Epitelizasyon derinin alt katmanlarında bölünerek çoğalması ve granülasyon dokusunun üzerini örtmesidir. Epitelizasyon yaralanmadan 24 saat sonra başlar. Ekstrasellüler matriks, büyüme faktörleri ve yaranın oluşturduğu elektriksel alandaki değişiklikler epitelial hücrelerin migrasyonunda uyarıcı etki gösterirler (95).

3. Faz 3: Remodeling (Olgunlaşma ve Yeniden yapılanma)

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 (96).

Klinik bakış açısıyla matriks oluşumunun kalite ve miktarı skar dokusunun gücünü belirleyeceği için olgunlaşma fazı yara iyileşmesinin en önemli fazıdır. Yara matürasyonu, klinik olarak, yara kontraksiyonu, kızarıklık ve yara kalınlığında azalma, yara kuvvetinde

artma ile karakterizedir. Yara kontraksiyonu, yaralanmayı takiben dördüncü, beşinci günde başlar (79, 95,97).

Yara kontraksiyonu, myofibroblastlar sayesinde sağlanır. Myofibroblastlar, hücre içi aktin filamentleri içeren fibroblastlardır ve kontraksiyon özelliklerine sahiptirler. Myofibroblastlar, üzerlerindeki integrin molekülleri sayesinde ekstraselüler matriks (ECM) 'e tutunurlar. Bu faz sırasında yoğun hücrel ve yüksek vaskülaritesi olan daha az hücre ve damardan oluşan skar dokusu oluşur. Fibroblast ve makrofajlar kaybolur. Kollajen birikimi yaralanmadan iki hafta sonra en yüksek değere ulaşır. Yeniden yapılanma döneminde kollajen sentezi ve yıkımı devam eder, ama kollajen miktarı değişmez (98).

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 hidroksilasyona uğraması nedeniyle daha ince boyutta fibrin oluşturmaya bağlanmıştır (99). 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 (99).

4. Yara iyileşmesi ve beslenme

Yara iyileşmesinde beslenmenin önemi Hipokrat zamanından beri bilinen bir gerçektir. Beslenme eksikliği içerisinde bulunan hastalarda yara iyileşmesi tam olmaz, gecikir ve bu kimselerin enfeksiyonlara karşı savunma mekanizmaları yeterli olmadığından yara enfeksiyonu gelişmesi riski yüksektir. Deney hayvanlarında normal beslenmenin %60 oranında kısıtlandığı durumlarda bir hafta içinde kollajen çapraz bağlarında bozulma, 4 ay içinde de kollajen sentezinde azalma tespit edilmiştir (100). Protein eksikliği (malnütrisyon veya Kwashiorkor), yara iyileşmesinin gecikmesinde önemli bir rol oynar (101). Üstelik yara iyileşmesinin tüm boyutları bu durumda aksar.

Normal protein sentezi ve hücre Proliferasyonu uygun amino asitler olmayınca sağlanamaz. Nitekim proteinsiz bırakılan deney hayvanlarında fibroplazi, matriks

formasyonu, anjiogenez ve yara örnekleme defekt gösterir (101). Protein eksikliğinde konakçının hücresel ve humoral bağışıklık sistemleri de bozulur. Ayrıca Hipoalbuminemiye bağlı olarak gelişen ödem, normal yara çevresinde de blokajlar yaratır. Karbonhidrat ve yağ metabolizmasındaki anormallikler ise, yara iyileşmesini direkt veya endirekt mekanizmalarla bozar. Endojen olarak sentezlenmeyen, bazı doymamış yağ asitleri, yeni hücre membranının oluşumunda ve prostaglandinlerin sentezindeki temel yapı taşlarıdır. Karbonhidrat ve yağ gereksinimleri yeterli olmadığı durumlarda enerji kaynağı olarak aminoasitler oksitlenir. Ve zamanla, amino asitlerin tüketimi sekonder protein eksikliğine neden olur. Genelde tek basına protein eksikliği (malnütrisyonu) nadir görülür. Hastaların çoğunluğu kombine enerji ve protein malnütrisyonu olarak karsımıza çıkar (101). Vitamin, iz elementler ve mineral eksiklikleri de yara iyileşmesinin spesifik boyutlarını bozabilir. Keratinizasyon ve fibroblast maturasyonuna olan etkilerinden dolayı, A- vitamini epitelizasyonu, kollajen sentezini ve stabilitesini uyarır. Ayrıca makrofajların çoğalma ve aktivasyonunu da sağlar. A- vitamini eksikliğinde yara epitelizasyonu ve kontrakturu gecikir. Enfeksiyon riski artar. A- vitamini takviyesinin kortikosteroidler, siklofosfamid, radyasyon tedavisi, diabetes ve tümör gibi uygulamalara bağlı istenmeyen etkileri baskıladığı bildirilmektedir (102). Vit-A 25.000 IU/gün dozlarında, kanserli hastalarda da 100.000 IU/gün kullanımı tavsiye edilmektedir (101). Vitamin-C (askorbik asit) demir ve oksijenle beraber kollajen sentezi sırasında, lizin ve prolinin hidrolizasyonu için gereklidir. C-vitamini eksikliğinde kollajen demetler anstabil ve kolay degrade olduklarından derinin gerginliği ve kapiller frajilite azalır. A vitamini gibi, C-vitamini de inflamatuvar cevabı uyarır ve eksikliğinde konakçının enfeksiyonlara direnci düşer. Vitamin eksikliği olmayan hastalarda bu vitaminin ek olarak verilmesi yara iyileşmesinde hızlanmaya neden olmaz (102). Ancak özellikle ağır yanık yaralarında günde 1-2gr. C-vitamini verilmesi yaygın bir pratik uygulamadır (101). K- vitamini pıhtılaşma faktörlerinin üretiminde önemli bir unsur olduğundan, eksikliğinde yetersiz hemostazdan dolayı hematoma oluşumu kaçınılmazdır. Diğer vitaminlerin yara iyileşmesindeki rolleri belirgin değildir. B kompleks vitaminleri farklı metabolik yollarda kofaktör olarak görev yaparlar. Hayvan çalışmalarında protein ve kollajen sentezini azaltabilirler (100). E vitamini takviyesinin etkileri ise çelişkilidir. Ancak eksikliği yara iyileşmesinde aktif bir rol oynamaz. İz elementler ve mineraller iyileşmede etkili enzimler için kofaktörlerdir. Çinko metalloenzimler, serbest oksijen radikallerini parçalayan süperoksit dismutaz ve protein sentezi ile hücre bölünmesini sağlayan DNA ve RNA polimerazları içerirler. Çinko ayrıca

hücre membranını stabilize eder ve retinol taşıyan proteinlerle A-vitaminin transportunu kolaylaştırır. Çinko eksikliğinde, fagositoz ve hücrel humoral bağışıklık inhiye olur. Diğer elementlerden bakır, kollajenin çapraz bağlanmasını sağlayan lizil oksidaz içinde bulunur. Demir ise, eritrositlerin oksijen taşımalarında gereklidir (103). Vitamin ve minerallerin aşırı yüklenmesi de bazen yara iyileşmesini geciktirebilir. Nitekim aşırı çinko kemotaksis ve fagositozu bozar ve kollajen sentezi tam sağlanamaz (103).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma; Adnan Menderes Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda Şubat – Mart 2013 tarihleri arasında Üniversite Yerel Hayvan Etik Kurulu onayı alınarak yapıldı (*B.30.2.ADÜ.0.00.00.00/050.04/2012/100*). Çalışmanın tüm safhalarında yerel etik kurulun 13 Kasım 2012 tarihli yönergelerine uygun hareket edildi.

1. Deneysel model

Çalışmada Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD deneysel cerrahi laboratuvarında üretilmiş, ağırlığı 300-350 gr arasında değişen, 40 adet dişi Wistar-Albino tipi sıçan kullanıldı. Deney süresince sıçanlar 12/12 saat aydınlık ve karanlık ışıklandırması olan, ısı $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ve nem oramı %45–50 arasında değişen otomatik olarak ayarlanmış odalarda yaşatıldılar. Benzer deneylere başlangıç koşullarına uygunluk sağlanması amacıyla tüm hayvanlar deney öncesinde bir hafta süre ile ortam koşullarına adaptasyon sürecine bırakıldı. Adaptasyon sürecinde sıçanlar polikarbonat şeffaf kafeslerde standart sıçan yemi ve çeşme suyu ile beslendi.

Ratlar, onar hayvandan oluşan toplam dört gruba ayrıldı. Çalışmada 1.grup kontrol grubu olup preoperatif 7 gün boyunca ve postop 10 gün boyunca normal rat gıdasıyla beslendi. 2. grup preoperatif 7 gün boyunca ve postop 10 gün boyunca kontrol grubunun %70' i kadar beslendi, malnütrisyon yapıldı. 3. grup 7. gün boyunca preop proteinden zengin diyetle beslendi. 4. grup preoperatif 7 gün, postop 10 gün boyunca proteinden zengin diyetle beslendi.

2. Çalışma grupları

Grup I- Kontrol grubu (K): Preoperatif 7 gün boyunca normal rat gıdasıyla beslendi, 7. gün pektoral major kas eksizyonu ve aksiler diseksiyon yapıldı. Sonraki 10 gün boyunca normal rat gıdasıyla beslendi ve 10. gün seroma ve kan örnekleri alındı.

Grup II- Malnütrisyon grubu (M): Preoperatif 7 gün boyunca kontrol grubunun %70' i kadar beslendi, 7. gün pektoral major kas eksizyonu ve aksiler diseksiyon yapıldı. Sonraki 10 gün boyunca kontrol grubunun %70' i kadar beslendi ve 10. gün seroma ve kan örnekleri alındı.

Grup III- Preop proteinden zengin diyetle beslenen grup (P): 7. gün boyunca preop proteinden zengin diyetle beslendi, 7. gün pektoral major kas eksizyonu ve aksiler diseksiyon yapıldı. Sonraki 10 gün boyunca normal rat gıdasıyla beslendi ve 10. gün seroma ve kan örnekleri alındı.

Grup IV- Preop + Postop proteinden zengin diyetle beslenen grup (PP): 7 gün boyunca preop proteinden zengin diyetle beslendi, 7. gün pektoral major kas eksizyonu ve aksiler diseksiyon yapıldı. Sonraki 10 gün proteinden zengin diyetle beslendi ve 10. gün seroma ve kan örnekleri alındı.

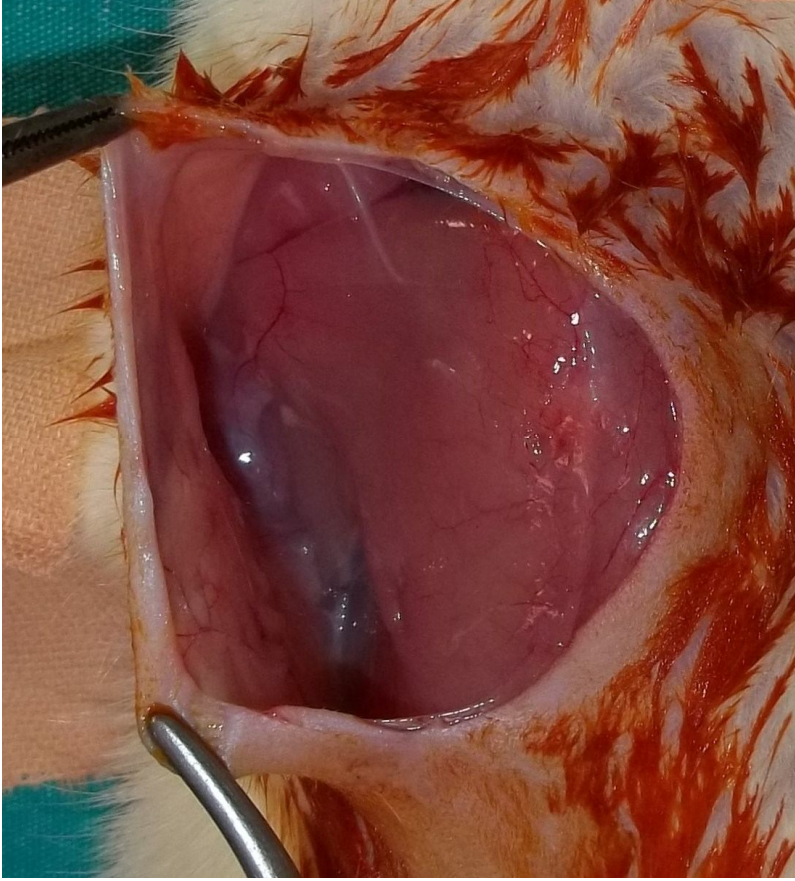
3. Cerrahi işlem

Anestezi: Anestezi uygulaması öncesinde ratlar tartıldı. Ortalama 310 gram gelen ratlara; 30 mg/kg ketamin hidroklorür (*Alfamin, Egevet Hayvancılık San. ve Tic. Ltd. Şti*) ve 8 mg/kg xylazin (*Alfazin, Egevet Hayvancılık San. ve Tic. Ltd. Şti*) karışımı intraperitoneal enjeksiyon yolu ile uygulandı.

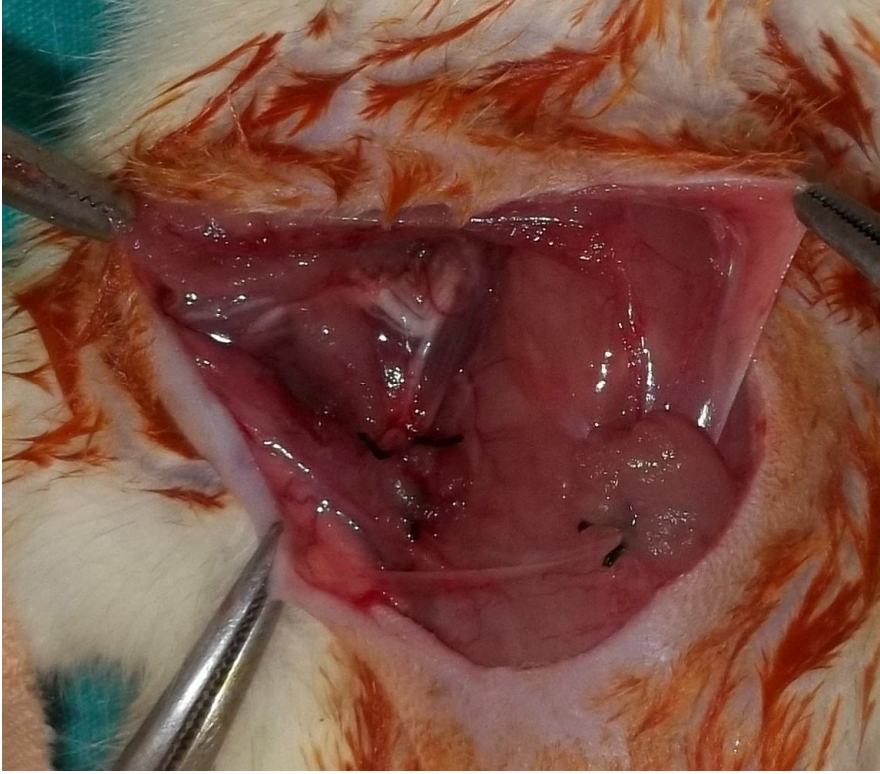


Resim 9: Denek hayvanının göğüs bölgesinin hazırlanması.

Cerrahi işlem: Karın cildi traş sonrası povidone iodine ile temizlendi. Sternal çentikten ksifoide uzanan orta hat insizyonu sonrası cilt, cilt altı flebi toraks duvarından dekole edilip, major pektoral kas toraks duvarından diseke edildi. Bu aşamada brakial pleksus, brakial ven ve aksiller arter görülerek korundu. Bu oluşumlar korunarak aksiller fossadaki lenf nodülleri ve yağlı gözeli doku diseke ve eksize edildi. Daha sonra major pektoral kas bağlandığı yerden 4/0 ipek sütürler ile bağlanıp eksize edildi. Ardından cilt 4/0 ipek süturlar ile primer kapatıldı.



Resim 10: Flep diseksiyonu sonrası pektoral kas görünümü



Resim 11: Pektoralis major kası eksize edilmiş, aksiler diseksiyon tamamlanmış. Brakial pleksus, torakodorsal sinir ve aksiler ven görünmekte.

Ratlara postoperatif 1. günden itibaren postoperatif 10. güne kadar 1. gruba normal rat gıdası (50gr/kg/gün), 2. gruba kontrol grubunun %70' i kadar normal rat gıdasıyla (50gr/kg/gün), 3. gruba preoperatif 7. gün proteinden zengin gıda (10gr protein/kg/gün) ve postop 10 gün normal rat gıdası ve 4. gruba preop 7. ve postop 10. gün boyunca proteinden zengin gıda (10gr protein/kg/gün) verildi, tüm işlemlerin sonrasında postoperatif 10. gün ratlar sakrifiye edilerek seromalar ve doku örnekleri alındı. Sonrasında seroma miktarları ölçüldü ve seroma sıvılarında inflamasyon parametrelerinden akut faz reaktanı olan IL-1 β ve damar proliferasyonu ve anjiyogenezin temel parametresi olan Vasküler Endotelial Growth Faktör (VEGF) incelendi. Alınan flep dokusu uzman bir patolog tarafından incelenip histopatolojik olarak; yara iyileşmesinin gösteren değerler nekroz, akut inflamatuvar granülasyon dokusu, fibröz doku, damarlanma özellikleri, sekonder enfeksiyonu yansıtan mikroorganizma popülasyonu incelendi. İntrakardiyak ortalama 5 ml kan alındı ve beslenmeyi gösteren albümin, prealbümin değerlerine bakıldı. Proteinden zengin gıda ratlarına su kabına

günlük olarak eklendi. 24 saatte tamamen bitirdikleri gözlemlendi. Kontrol grubundan 1 rat anestezi komplikasyonuna bağlı, malnütrisyon grubunda 2 rat yara yeri enfeksiyonuna bağlı, preop proteinden zengin beslenen grupta 1 ratın anestezi komplikasyonuna bağlı çalışma dışında bırakılması uygun görüldü.

4. Biyokimyasal inceleme yöntemleri

Alınan seroma sıvılarında inflamasyon parametrelerinden akut faz reaktanı olan IL-1 β ve damar proliferasyonu ve anjiyogenezin temel parametresi olan VEGF incelemesi yapıldı.

IL-1 β düzeyleri rat ELİSA kiti kullanılarak tespit edildi. (Bender MedSystems GmbH, Campus Vienna Biocenter 2 A-1030 Vienna, Austria), katalog numarası BMS630. Test sonuçları Bioelisa Reader Elx800 kullanılarak standart eğri hesaplanarak değerlendirildi.

VEGF düzeyleri rat ELİSA kiti kullanılarak tespit edildi. (Bender MedSystems GmbH, Campus Vienna Biocenter 2 A-1030 Vienna, Austria), katalog numarası BMS277/2CE. Test sonuçları Bioelisa Reader Elx800 kullanılarak standart eğri hesaplanarak değerlendirildi.

5. Histopatolojik inceleme yöntemleri

Alınan doku örnekleri %10'luk formaldehid solüsyonu içerisinde A.D.Ü Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gönderildi. Dokuların tümü rutin işleminden geçirildi. Parafin bloklara gömüldükten sonra 5 mikrometrelilik kesitler yapıldı ve hematoksilin-eosin (HE) boyası ile boyandı. Fibröz dokuyu daha iyi değerlendirebilmek amacıyla Masson-trikrom boyası uygulandı. Daha sonra ışık mikroskobu altında kalitatif olarak nekroz, akut inflamatuvar granülasyon dokusu, fibröz doku, damarlanma özellikleri, sekonder enfeksiyonu yansıtan mikroorganizma popülasyonu incelemeye alındı.

Akut inflamasyon parametreleri olarak fibrin, kanama, ödem, damarlanma konjesyon, pmnl semikantitatif olarak belirlendi. Kronik inflamasyon - yara iyileşme parametreleri olarak fibröz doku artışı, fibroblast, lenfosit ve makrofajlar değerlendirildi. Yaranın aktifliği açısından PMNL'ler değerlendirildi. Damarlarda; konjesyon, proliferasyon, yoğunluk parametrelerine bakıldı. Proliferasyon için damarların sayısal çokluğu ve lümenlerinin dar olması, konjesyon için ise lümenlerinin geniş olup olmamalarına bakıldı.

Hücresel ve histopatolojik skora semikantitatif olarak 5 kademede değerlendirildi. Buna göre hücresel yoğunluk; (-):yok, (+):minimal (%10' dan düşük), (++):%20-30, (+++):%50, (++++):%50' den fazla olarak yorumlandı.

6. İstatistiksel yöntemler

Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Nicel veriler normal dağılıma uygun olmadığı için gruplarda Kruskal Wallis testi kullanılarak analizler gerçekleştirildi ve grupların çoklu karşılaştırmaları yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler medyan (25-75 persantil) biçiminde gösterildi. Nitel verilerin analizinde ise Fisher kesin ki-kare testi kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikler frekans (yüzde) biçiminde gösterildi. $p < 0,05$ olduğu durumda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

1. Makroskopik bulgular

Makroskopik flep nekrozu: Deneklerden hiçbirinde makroskopik flep nekrozu görülmedi.

Kol hareket kısıtlılığı: Ratlarda postop 1 gün boyunca kol hareket kısıtlılığı görüldü, daha sonra hareketler normale döndü.

Enfeksiyon: Malnütrisyon grubunda 2 rat, kontrol grubundan 1 rat ve preop proteinden zengin diyetle beslenen grupta 1 rat yara yeri enfeksiyonu nedeniyle çalışma grubunun dışında bırakıldı.

Seroma: Saptanan seroma miktarları Tablo-5' de gösterilmiştir.

	K	M	P	PP	p
Seroma (ml)	1,5 (1,0-2,5)	1,5 (1,0-2,75)	1,0 (0,5-1,0)	0,75 (0,5-1,0)	0,001

Tablo-5: Gruplardaki ortalama seroma miktarları.

PP-Kontrol grupları arasında ($p=0,012$), **PP-M** grupları arasında ($p=0,011$), **P-M** grupları arasında ($p=0,047$) seroma düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Kontrol grubunun seroma miktarları ortancası 1,5 (1-2,5) ml, malnütrisyon grubunun seroma miktarları ortancası 1,5 (1-2,75) ml, preop proteinden zengin diyetle beslenen grubun seroma miktarlarının ortancası 1 (0,5-1) ml, preop, postop proteinden zengin diyetle beslenen grubun seroma miktarlarının ortancası 0,75 (0,5-1) ml olarak bulundu. Bu değerlere göre proteinden zengin diyetle beslenen grupların seroma volümleri anlamlı olarak düşük bulundu. ($p=0,001$)

2. Biyokimyasal bulgular

Biyokimyasal parametreler olarak VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü), IL-1 β (interlökin-1 beta) ve kanda albümin değerlendirildi. **K:** kontrol grubu, **M:** malnütrisyon grubu, **P:** preop proteinden zengin diyetle beslenen grup, **PP:** preop ve postop proteinden zengin diyetle beslenen grubu ifade etmektedir.

	K	M	P	PP	p
VEGF (pg/ml)	380,14 (353,89-399,60)	330,32 (298,00-374,78)	346,57 (305,67-363,89)	369,25 (328,26-414,51)	0,183
IL-1 (pg/ml)	874,66 (776,33-889,00)	890,66 (868,16-893,08)	836,66 (710,33-894,16)	721,00 (486,91-886,83)	0,194
Albümin (g/dl)	2,70 (2,65-2,80)	2,55 (2,40-2,67)	2,80 (2,7-2,85)	2,85 (2,70-2,92)	0,003

Tablo-6: Gruplardaki ortalama VEGF, IL-1, Albümin değerleri

VEGF: Gruplar arasında VEGF düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,183) (Tablo-6).

IL-1: Gruplar arasında VEGF düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,194) (Tablo-6).

Albümin: **M-P** grupları arasında (p=0,031), **M-PP** grupları arasında (p=0,002) albümin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (p=0,003) Proteinden zengin diyetle beslenen gruplarda; kan albümin düzeyleri malnütrisyon grubuna göre daha yüksek bulundu (Tablo-6).

3. Histopatolojik bulgular

3.1. Damar proliferasyonu

	K n (%)	M n(%)	P n(%)	PP n(%)	p
Damar proliferasyonu					
-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (40,0)	
1+	4 (44,4)	0 (0)	0 (0)	2 (20,0)	0,003
2+	3 (33,3)	3 (37,5)	2 (22,2)	3 (30,0)	
3+	2 (22,2)	5 (62,5)	6 (66,7)	0 (0)	
4+	0 (0)	0 (0)	1 (11,1)	1 (10,0)	

Tablo-7: Gruplardaki damar proliferasyon değerleri.

Gruplar arasında damar proliferasyonu oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (Fisher' in kesinlik testi $p=0,003$) (Tablo-7). **PP** grubunda diğer gruplara göre daha az oranda damar proliferasyonu görüldü.

3.2. Fibrin

	K n(%)	M n(%)	P n(%)	PP n(%)	P
Fibrin					
-	2 (22,2)	3 (37,5)	6 (66,7)	9 (90,0)	0,059
1+	1 (11,1)	2 (25,0)	2 (22,2)	0 (0)	
2+	1 (11,1)	1 (12,5)	1 (11,1)	0 (0)	
3+	4 (44,4)	1 (12,5)	0 (0)	1 (10)	
4+	1 (11,1)	1 (12,5)	0 (0)	0 (0)	

Tablo-8: Gruplardaki Fibrin değerleri.

Gruplar arasında fibrin oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Fisher'in kesinlik testi $p=0,059$) (Tablo-8).

3.3. Kanama

	K n(%)	M n(%)	P n(%)	PP n(%)	p
Kanama					
-	2 (22,2)	3 (37,5)	5 (55,6)	9 (90)	0,178
1+	3 (33,3)	1 (12,5)	1 (11,1)	0 (0)	
2+	3 (33,3)	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (10)	
3+	1 (11,1)	1 (12,5)	1 (11,1)	0 (0)	
4+	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Tablo-9: Gruplardaki Kanama değerleri.

Gruplar arasında kanama oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Fisher'in kesinlik testi $p=0,178$) (Tablo-9).

3.4. Ödem

	K n(%)	M n(%)	P n(%)	PP n(%)	p
Ödem					
-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,006
1+	0 (0)	2 (25)	2 (22,2)	0 (0)	
2+	9 (100)	2 (25)	3 (33,3)	8 (80)	
3+	0 (0)	4 (50)	4 (44,4)	2 (20)	
4+	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Tablo-10: Gruplardaki Ödem değerleri.

Gruplar arasında ödem oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (Fisher' in kesinlik testi $p=0,006$) (Tablo-10). **PP** grubunda ödem oranının en az olduğu belirlendi.

3.5. Konjesyon

	K n(%)	M n(%)	P n(%)	PP n(%)	p
Konjesyon					
-	4 (44,4)	0 (0)	8 (88,9)	10 (100)	<0,001
1+	2 (22,2)	2 (25)	1 (11,1)	0 (0)	
2+	3 (33,3)	5 (62,5)	0 (0)	0 (0)	
3+	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)	0 (0)	
4+	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Tablo-11: Gruplardaki Konjesyon değerleri.

Gruplar arasında konjesyon oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (Fisher' in kesinlik testi $p<0,001$) (Tablo-11). Proteinden zengin diyetle beslenen gruplarda konjesyon oranının diğer gruplara göre daha az olduğu saptandı.

3.6. PMNL(Polimorf Nüveli Lökosit)

	K n(%)	M n(%)	P n(%)	PP n(%)	p
PMNL					
-	5 (55,6)	4 (50)	8 (88,9)	9 (90)	0,063
1+	0 (0)	2 (25)	0 (0)	0 (0)	
2+	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)	1 (10)	
3+	1 (11,1)	2 (25)	0 (0)	0 (0)	
4+	2 (22,2)	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)	

Tablo-12: Gruplardaki PMNL değerleri.

Gruplar arasında PMNL oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Fisher' in kesinlik testi $p=0,063$) (Tablo-12).

3.7. Fibroblast

	K n(%)	M n(%)	P n(%)	PP n(%)	p
Fibroblast					
-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (60)	0,003
1+	4 (44,4)	3 (37,5)	1 (11,1)	1 (10)	
2+	3 (33,3)	3 (37,5)	1 (11,1)	1 (10)	
3+	2 (22,2)	2 (25,0)	7 (77,8)	2 (20)	
4+	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Tablo-13: Gruplardaki Fibroblast değerleri.

Gruplar arasında fibroblast oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (Fisher' in kesinlik testi $p=0,003$) (Tablo-13). **PP** grubunda diğer gruplara göre fibroblast oranının daha az olduğu saptandı.

3.8. Lenfosit

	K n(%)	M n(%)	P n(%)	PP n(%)	p
Lenfosit					
-	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)	8 (80)	<0,001
1+	8 (88,9)	4 (50)	7 (77,8)	2 (20)	
2+	0 (0)	1 (12,5)	2 (22,2)	0 (0)	
3+	0 (0)	3 (37,5)	0 (0)	0 (0)	
4+	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Tablo-14: Gruplardaki Lenfosit değerleri.

Gruplar arasında lenfosit oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (Fisher' in kesinlik testi $p<0,001$) (Tablo-14). PP grubunda diğer gruplara göre lenfosit oranının daha az olduğu saptandı.

3.9. Makrofaj

	K n(%)	M n(%)	P n(%)	PP n(%)	p
Makrofaj					
-	3 (33,3)	0 (0)	0 (0)	8 (80)	<0,001
1+	3 (33,3)	7 (87,5)	6 (66,7)	1 (10)	
2+	1 (11,1)	1 (12,5)	1 (11,1)	1 (10)	
3+	2 (22,2)	0 (0)	2 (22,2)	0 (0)	
4+	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Tablo-15: Gruplardaki Makrofaj değerleri.

Gruplar arasında makrofaj oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (Fisher' in kesinlik testi $p<0,001$)(Tablo-15). **PP** grubunda diğer gruplara göre makrofaj oranının daha az olduğu saptandı.

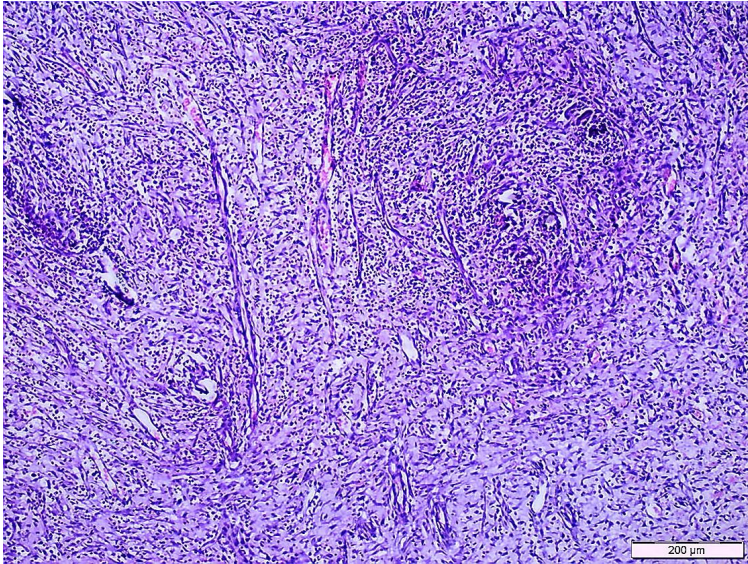
3.10. Fibröz doku artışı

	K n(%)	M n(%)	P n(%)	PP n(%)	p
Fibröz doku artışı					
-	7 (77,8)	6 (75)	8 (88,9)	10 (100)	0,083
1+	0 (0)	2 (25)	1 (11,1)	0 (0)	
2+	2 (22,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
3+	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
4+	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

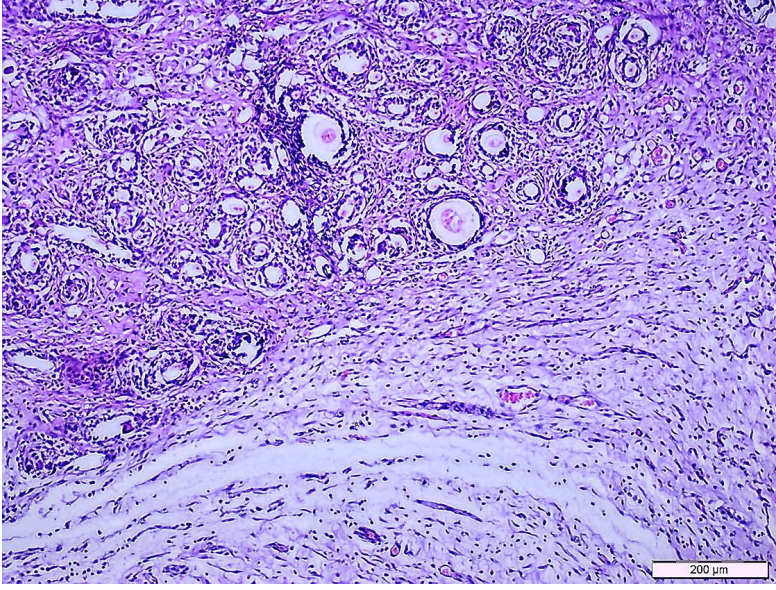
Tablo-16: Gruplardaki Fibröz doku artışı değerleri.

Gruplar arasında Fibröz doku artışı oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Fisher' in kesinlik testi $p=0,083$) (Tablo-16).

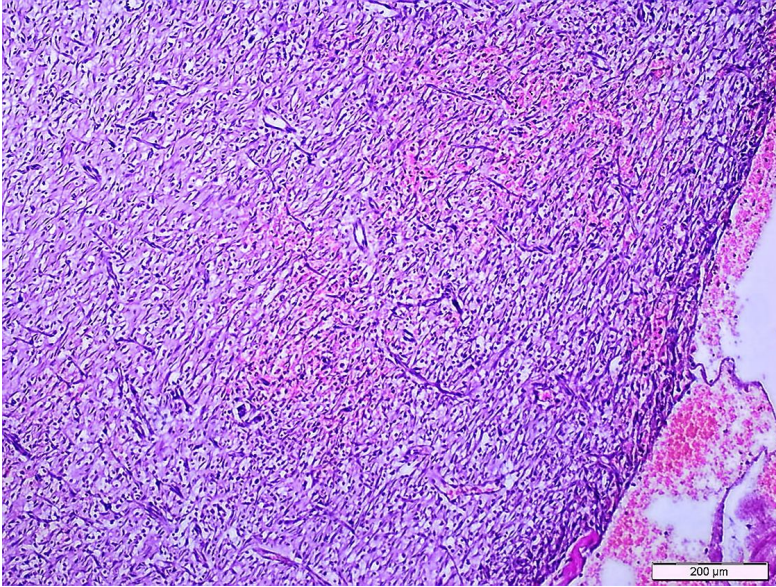
Grupların histopatolojik görüntüleri:



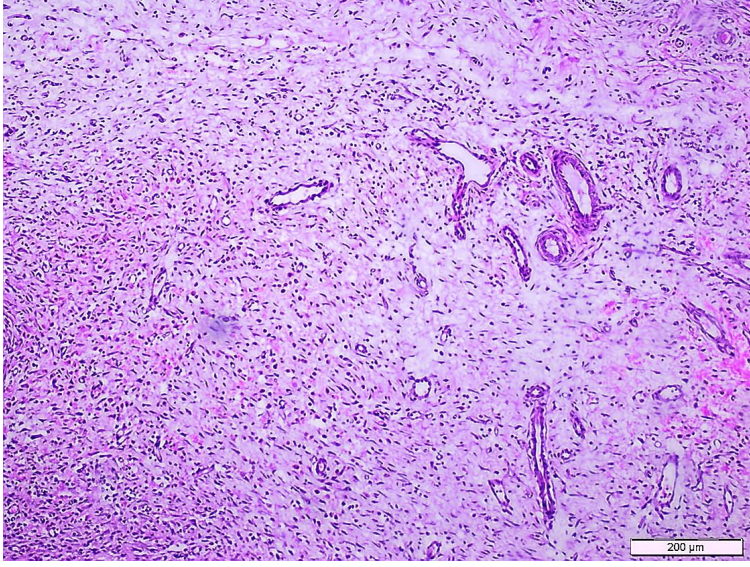
Resim 12: Damarlarda proliferasyon ve belirgin lenfositler ile arada fibroblastlar (HEEx 100)



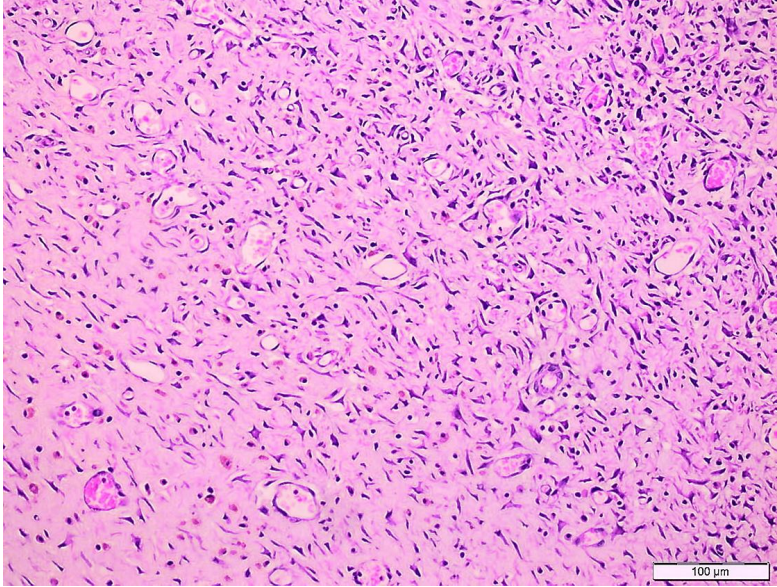
Resim 13: Ödem, damarlarda proliferasyon, lenfositler ile arda makrofajlar (HEx100)



Resim 14: Kanama, damarlarda proliferasyon, fibroblastlar (HEx 100)



Resim 15: Ödem, damarlarda proliferasyon, yer yer fibroblastlar ile lenfositler (HEx 100)



Resim 16: Damar Proliferasyonu, yer yer fibroblast ve yer yer makrofaj (HEx 200)

TARTIŞMA

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda seromanın patofizyolojisi net olarak aydınlatılamamıştır. Seroma, doku diseksiyonu ya da doku çıkarılması ile oluşan ölü boşluğa, lenfatik ve vasküler kaçak nedeniyle meydana gelen sıvı birikimini ifade eder. Cilt flepleri kaldırılarak yapılan herhangi bir cerrahi işlem sonrası gelişebilir (2,7). Seromanın patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Seroma cerrahi travma ve yara iyileşmesinin akut fazına yanıt olarak oluşan akut inflamatuvar eksuda olarak kabul edilmektedir. Oertli ve ark. Yaptıkları bir çalışmada fibronolitik aktivitenin seroma oluşumuna katkıda bulunduğunu iddia etmişlerdir (27).

Günümüze kadar yapılan çalışmalardan çıkan sonuçlarla ilgili verilecek örneklerle bakılacak olursa; Hatta Vaxman ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü bir diğer çalışma, fibrin tutkalının seroma oluşumunu arttırdığını ileri sürmüştür (77). Petrek ve ark.'nın yaptığı prospektif randomize bir çalışmada seroma oluşumunda en etkili faktör olarak aksiller lenf nodu oluşumlarının sayısı ve büyüklüğü belirtilmiştir (28).

Gonzales ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda, Hashemi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda seroma görülme sıklığını etkileyen en önemli faktörün cerrahi teknik olduğunu söylemişlerdir (29,30).

Rice ve arkadaşları yapmış oldukları randomize çalışmada lokal tetrasiklinin mastektomi sonrası seroma oluşumu üzerine etkisini saptamamışlardır. (74)

Ameliyat sonrası omuz hareketlerinin erken başlatılması; Schultz, Abe ve Shambley' in çalışmalarında seroma oluşumunu artırmışken, Petrek, Jansen ve Zavotsky' nin çalışmalarında bir değişikliğe yol açmamıştır. Pansumanın baskılı yapılması O'Hea ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada seroma oluşumunu artırdığı, Say ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise baskılı pansuman uygulamanın seroma oluşumu üzerinde anlamlı bir değişikliğe yol açmadığı öne sürülmüştür (20).

Parikh ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada drenlerin postoperatif 3. günde ve 6. günde çekilmesinin, seroma oluşumu üzerine bir farklılığa yol açmadığı saptanmıştır (56).

Purushotham ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise bu teknik uygulandıktan sonra dren kullanılmamasının seroma oluşumunu arttırmadığı saptanmıştır(67). Coveney ve arkadaşları bu teknikle seroma oluşumunun azaldığını göstermişlerdir (66).

MRM’ deki geniş diseksiyon ile birçok kan ve lenfatik damar hasarı ve buralardan daha sonra oluşan kan ve lenfatik sızıntı seromaya yol açmaktadır (31). 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 (33,34). Histamin, prostaglandin ve adenozin inflamasyon ve vazodilatasyondan sorumludur. Bu hücrel medyatörler ile sahaya polimorf nükleer hücreli lökositler ve makrofajlar göç ederken, vazokonstriksiyon ile kapanmış olan vasküler uçlar açılarak sıvı akımına katkıda bulunurlar.

Bu sıvının akut inflamasyona ait hücrel komponentleri içeren, eksuda niteliğinde bir sıvı olduğu belirtilmiştir (32). Birçok yol denense de seromayı önleyecek bir yol bulunamamıştır.

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 (1,5,6,21). Bu da seromanın yara iyileşmesindeki bir takım eksikliklere bağlı oluştuğunun bir göstergesidir.

Yara iyileşmesinde beslenmenin önemi Hipokrat zamanından beri bilinen bir gerçektir. Beslenme eksikliği içerisinde bulunan hastalarda yara iyileşmesi tam olmaz, gecikir ve bu kimselerin enfeksiyonlara karşı savunma mekanizmaları yeterli olmadığından yara enfeksiyonu gelişmesi riski yüksektir. Deney hayvanlarında normal beslenmenin %60 oranında kısıtlandığı durumlarda bir hafta içinde kollajen çapraz bağlarında bozulma, 4 ay içinde de kollajen sentezinde azalma tespit edilmiştir (100). Protein eksikliği (malnütrisyon veya Kwashiorkor), yara iyileşmesinin gecikmesinde önemli bir rol oynar (101). Üstelik yara iyileşmesinin tüm boyutları bu durumda aksar. Normal protein sentezi ve hücre Proliferasyonu uygun amino asitler olmayınca sağlanamaz. Nitekim proteinsiz bırakılan deney hayvanlarında fibroplazi, matriks formasyonu, anjiogenez ve yara örneklemesi defekt gösterir (101). Protein eksikliğinde konakçının hücrel ve humoral bağışıklık sistemleri de bozulur. Ayrıca Hipoalbuminemiye bağlı olarak gelişen ödem, normal yara çevresinde de blokajlar yaratır.

Bizim çalışmamızda proteinden zengin diyetle beslenen gruplar, normal beslenen gruplar ve malnütrisyonu uğratılan gruplarda postop oluşan seroma miktarları karşılaştırılmıştır.

Kontrol grubunun seroma miktarları ortancası 1.5ml (1ml-2,5ml), malnütrisyon grubunun seroma miktarları ortancası 1,5ml (1ml-2,75ml), preop proteinden zengin diyetle beslenen grubun seroma miktarlarının ortancası 1ml (0,5ml-1ml), preop, postop proteinden zengin diyetle beslenen grubun seroma miktarlarının ortancası 0,75ml (0,5ml-1ml) olarak bulundu. Bu değerlere göre proteinden zengin diyetle beslenen grupların seroma volümleri anlamlı olarak düşük bulundu. ($p=0,001$)

Preop dönmede proteinden zengin diyetle beslenen ve preop- postop dönemlerde proteinden zengin diyetle beslenen gruplarda; kan albümin düzeyleri malnütrisyon grubuna göre daha yüksek bulundu.

Histopatolojik değerlere baktığımızda; gruplar arasında damar proliferasyonu, ödem, fibroblast, lenfosit ve makrofaj oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Preop-postop proteinden zengin diyetle beslenen grupta diğer gruplara göre daha az oranda damar proliferasyonu, ödem, fibroblast, lenfosit ve makrofaj görüldü. Gruplar arasında konjesyon oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Proteinden zengin diyetle beslenen gruplarda konjesyon oranının diğer gruplara göre daha az olduğu saptandı.

Bunların sonucunda proteinden zengin diyetle beslenmenin yara iyileşmesini kolaylaştırdığı ve dolayısıyla seroma oranını düşürdüğü gözlenmiştir.

SONUÇ

Seromanın önlenmesi amacıyla günümüze kadar birçok farklı yöntem uygulansa da seroma, cerrahinin hala tam olarak çözümlenememiş problemlerinden biridir. Yeni tedavi yöntemlerine ihtiyaç göstermektedir. Bu çalışmada deneysel mastektomi, aksiller diseksiyon modelinde, preop ve postop dönemde proteinden yüksek diyetle beslenmenin seroma oluşumunu azalttığı sonucuna varılmıştır. Sadece preop proteinden yüksek diyetle beslenen grupta diğer gruplara göre anlamlı fark olmasada, preop ve postop proteinden zengin diyetle beslenen grupta seroma miktarında anlamlı düşüş saptanmıştır. Dolayısıyla seroma oluşumunun önlenmesinde preop ve postop beslenmenin önemli olduğunu görmekteyiz. Nutrisyonun seroma oluşumunun azaltıcı etkinliğinin desteklenmesi bakımından, çok sayıda ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Amaç: Meme cerrahisi sonrası seroma gelişiminde nütrisyonun öneminin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Yöntem ve Gereçler: Bu deneysel çalışmanın Adnan Menderes Üniversitesi veterinerlik fakültesi laboratuvarında, 300-350 gr ağırlığında erişkin Wistar Albino cinsi 40 rat kullanıldı. Anestezi amacıyla ketamin (30 mg/kg) ve xylazin (8 mg/kg) kullanıldı. Ratlar rastgele 10 arlı 4 eşit gruba bölündü. Sternal çentikten ksifoide uzanan orta hat insizyonu sonrası cilt, cilt altı flebi toraks duvarından dekole edilip, major pektoral kas toraks duvarından diseke edildi. Bu aşamada brakial pleksus, brakial ven ve aksiller arter görülerek korundu. Bu oluşumlar korunarak aksiller fossadaki lenf nodülleri ve yağlı gözeli doku diseke ve eksize edildi. Daha sonra major pektoral kas bağlandığı yerden 4/0 ipek sütürler ile bağlanıp eksize edilerek işlem tamamlandı. 1.grup kontrol grubu olup preoperatif 7 gün boyunca normal rat gıdasıyla beslendi ve 7. gün pektoral major kas eksizyonu ve aksiler diseksiyon yapıldı, 2. grup preoperatif 7 gün boyunca kontrol grubunun %70' i kadar beslendi ve 7. gün pektoral major kas eksizyonu ve aksiler diseksiyon yapıldı, 3. grup 7. gün boyunca preop proteinden zengin diyetle beslendi ve 7. gün pektoral major kas eksizyonu ve aksiler diseksiyon yapıldı, 3. grup 7. gün boyunca preop proteinden zengin diyetle beslendi ve 7. gün pektoral major kas eksizyonu ve aksiler diseksiyon yapıldı, 4. grup preoperatif 7 gün ve postop 10. gün boyunca proteinden zengin diyetle beslendi ve 7. gün pektoral major kas eksizyonu ve aksiler diseksiyon yapıldı. Ratlara postoperatif 1. günden itibaren postoperatif 10. güne kadar 1. gruba normal rat gıdası, 2. gruba kontrol grubunun %70' i kadar normal rat gıdasıyla, 3. gruba normal rat gıdası ve 4. gruba proteinden zengin gıda verilip, tüm işlemlerin sonrasında postoperatif 10. gün ratlar kurban edilerek seromalar ve doku örnekleri alındı. Daha sonra seroma miktarları ölçüldü ve seroma sıvılarında inflamasyon parametrelerinden akut faz reaktanı olan IL-1β ve damar proliferasyonu ve anjiyogenezin temel parametresi olan Vasküler Endotelial Growth Faktör (VEGF) incelendi.

Bulgular: PP-Kontrol grupları arasında ($p=0,012$), PP-M grupları arasında ($p=0,011$), P-M grupları arasında ($p=0,047$) seroma düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Kontrol grubunun seroma miktarları ortancası 1,5 (1-2,5) ml, malnütrisyon grubunun seroma miktarları ortancası 1,5 (1-2,75) ml, preop proteinden zengin diyetle beslenen grubun seroma miktarlarının ortancası 1 (0,5-1) ml, preop, postop proteinden zengin

diyetle beslenen grubun seroma miktarlarının ortancası 0,75 (0,5-1) ml olarak bulundu. Bu değerlere göre proteinden zengin diyetle beslenen grupların seroma volümleri anlamlı olarak düşük bulundu. ($p=0,001$) Gruplar arasında VEGF düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p=0,183$) Gruplar arasında VEGF düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p=0,194$) **M-P** grupları arasında ($p=0,031$), **M-PP** grupları arasında ($p=0,002$) albümin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ($p=0,003$) Proteinden zengin diyetle beslenen gruplarda; kan albümin düzeyleri malnütrisyon grubuna göre daha yüksek bulundu. Gruplar arasında damar proliferasyonu oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (Fisher' in kesinlik testi $p=0,003$). **PP** grubunda diğer gruplara göre daha az oranda damar proliferasyonu görüldü. Gruplar arasında fibrin oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Fisher' in kesinlik testi $p=0,059$) Gruplar arasında kanama oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Fisher' in kesinlik testi $p=0,178$) Gruplar arasında ödem oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (Fisher' in kesinlik testi $p=0,006$). **PP** grubunda ödem oranının en az olduğu belirlendi. Gruplar arasında konjesyon oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (Fisher' in kesinlik testi $p<0,001$) . Proteinden zengin diyetle beslenen gruplarda konjesyon oranının diğer gruplara göre daha az olduğu saptandı. Gruplar arasında PMNL oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Fisher' in kesinlik testi $p=0,063$) Gruplar arasında fibroblast oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (Fisher' in kesinlik testi $p=0,003$). **PP** grubunda diğer gruplara göre fibroblast oranının daha az olduğu saptandı. Gruplar arasında lenfosit oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (Fisher' in kesinlik testi $p<0,001$). **PP** grubunda diğer gruplara göre lenfosit oranının daha az olduğu saptandı. Gruplar arasında makrofaj oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (Fisher' in kesinlik testi $p<0,001$). **PP** grubunda diğer gruplara göre makrofaj oranının daha az olduğu saptandı. Gruplar arasında Fibröz doku artışı oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Fisher' in kesinlik testi $p=0,083$).

Sonuç: Çalışmamızda elde edilen veriler doğrultusunda; deneysel mastektomi, aksiller diseksiyon modelinde, preop ve postop dönemde proteinden yüksek diyetle beslenmenin seroma oluşumunu azalttığı sonucuna varılmıştır. Sadece preop proteinden yüksek diyetle beslenen grupta diğer gruplara göre anlamlı fark olmasada, preop ve postop proteinden zengin diyetle beslenen grupta seroma miktarında anlamlı düşüş saptanmıştır. Dolayısıyla seroma oluşumunun önlenmesinde preop ve postop beslenmenin önemli olduğunu görmekteyiz.

Nütrisyonun seroma oluşumunun azaltıcı etkinliğinin desteklenmesi bakımından, çok sayıda ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, seroma, nütrisyon

ABSTRACT

Aim: To determine the importance of nutrition in the development of seroma after breast surgery.

Materials and Methods: In this experimental study, 40 albino Wistar rats weighing 300-350 g were used at Faculty of veterinary laboratory, Adnan Menderes University.

Ketamine (30 mg / kg) and xylazine (8 mg / kg) used for anesthesia. 40 rats were chosen randomly to form 4 groups of 10 rats. Midline incision extending from the sternal notch in the skin after ksifoid, under the skin flap chest wall detachment, major pectoral muscle was dissected thoracic wall. At this stage, brachial plexus, brachial vein and the axillary artery was observed and preserved. These formations preserved and dissected axillary fossa was excised lymph nodes and fatty epithelium. Then the major pectoral muscle where it attaches to 4/0 silk sutures to connect with complete excision procedure. Group 1: As being Control Group they were fed with normal rat food for 7 days preoperatively and on 7th day pectoralis major muscle excision and axillary dissection was made. Group 2: This group was fed 70% of the control Group (Group1) and on 7th day pectoralis major muscle excision and axillary dissection was made. Group 3: This group was fed with protein rich diet and on 7th day pectoralis major muscle excision and axillary dissection was made. Group 4: his group was fed with protein rich diet 7 days before and 10 days after the operation and on 7th day pectoralis major muscle excision and axillary dissection was made. Group 1 was fed with normal rat diet, Group 2 was fed with 70% of the control group (Group 1) normal rat diet, Group 3 was fed with normal rat diet and Group 4 was fed with protein rich diet from the first day until the 10th day of post operation. After the 10th postoperative all transactions days the rats were sacrificed and tissue samples were seromas. Then seroma fluid was measured and seroma results acute phase reactant of inflammation and vascular proliferation and angiogenesis, IL- 1 β the basic parameters of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) were analyzed.

Results: PP- control groups ($p = 0.012$), PP -M groups ($p = 0.011$), P-M between groups ($p = 0.047$) showed a statistically significant difference in terms of levels of seroma. The median amount of seroma in the control group, 1.5 (1-2.5) ml, the median amount of seroma malnutrition group 1.5 (1 to 2.75) ml, median preoperative protein-rich diet and the amount of seroma in group 1 (0.5 to 1) ml, preoperative, postoperative seroma amounts of protein-rich diet and the group median 0.75 (0.5-1) ml. According to these protein-rich diet and seroma

volumes were significantly lower in groups. ($p = 0.001$), there was no statistically significant difference between the groups in terms of levels of VEGF. ($p = 0.183$), there was no statistically significant difference between the groups in terms of levels of VEGF. ($p = 0.194$) in the MP group ($p = 0.031$), M -PP groups ($p = 0.002$) showed a statistically significant difference in albumin levels. ($p = 0.003$) groups fed diets rich in protein; blood albumin levels were significantly higher than those of malnutrition. Significant difference between the groups was in the ratio of vascular proliferation. (Fisher's exact test $p = 0.003$). PP vascular proliferation rate was lower than in the other groups. There was no significant difference between the groups in the ratio of fibrin. (Fisher's exact test $p = 0.059$) There was no significant difference between the groups in the rate of bleeding terms. (Fisher's exact test $p = 0.178$) in the ratio of edema was a significant difference between the groups. (Fisher's exact test $p = 0.006$). Payout ratio was lower in the PP group. I in terms of congestion, a significant difference between the groups in rate. (Fisher's exact test $p < 0.001$). Congestion rate of protein-rich diet fed groups were found to be less than the other groups. There was no significant difference between the groups in the ratio of PMNL. (Fisher's exact test $p = 0.063$) in the ratio of fibroblast significant difference between the groups was detected. (Fisher's exact test $p = 0.003$). PP group than the other groups were found to be less than the rate of fibroblasts. In terms of the proportion of lymphocytes significant difference was found between the two groups. (Fisher's exact test $p < 0.001$). PP group than the other groups were found to be less than the rate of lymphocytes. A significant difference between the groups in terms of the ratio of macrophages. (Fisher's exact test $p < 0.001$). PP group than the other groups were found to be less than the rate of macrophages. Increases of fibrous tissue between the two groups were not significantly different in terms of the ratio. (Fisher's exact test $p = 0.083$)

Conclusion: In accordance with the data obtained in this study, the experimental mastectomy, axillary dissection model, the preoperative and the postoperative period was concluded that high protein diet feeding reduces the formation of seroma. Only preoperative high protein diet fed group, although not significantly different than the other groups, preoperative and postoperative seroma in the amount of protein-rich diet fed group were significantly decreased. Therefore, preoperative and postoperative nutrition is important in the prevention of the formation of seroma. Effect of nutrition on reduction of seroma formation in terms of supporting the effectiveness of mitigation, numerous and extensive studies are needed.

Key Words: Breast Cancer, seroma, nutrition

KAYNAKLAR

1. J.A. McCaul, A. Aslaam, R. J. Spooner, I.Louden, T. Cavanagh, A. D. Purushotham. Aetiology of seroma formation in patients undergoing surgery for breast cancer. *The Breast* 2000;9:144-148.
2. Thomas L. Chung, DO, Luther H. Holton III, MD, Nelson H. Goldberg, MD, FACS, Ronald P. Silverman, MD, FACS. Mytilus edulis Seroma Prevention Using Protein in a Rat Mastectomy Model. *The Breast Journal* 2006;12(5):442-445.
3. Ernest A. Gonzalez, MD, Edward C. Saltzstein, MD, Carola S. Riedner, MD, Brian K. Nelson, MD. Seroma Formation Following Breast Cancer Surgery. *The Breast Journal* 2003;9(5):385-388.
4. Esmat Hashemi, Ahmad Kaviani, Masoume Najafi, Mandana Ebrahimi, Homeira Hooshmand, Ali Montazeri. Seroma formation after surgery for breast cancer. *World Journal of Surgical Oncology* 2004;2:44 .
5. Katsumasa Kuroi, Kojiro shimozuma, Tetsuya Taguchi, Hirohisa Imai, Hiroyasu Yamashiro, Shozo Ohsumi, Shinya Saito. Pathophysiology of Seroma in Breast Cancer. *Breast Cancer* 2005; 12(4):288-293.
6. C. J. Pogson, A. Adwani and S. R. Ebbs. Seroma following breast cancer surgery. *European Journal of Surgical Oncology* 2003;29:711-717.
7. Antony Gardner. Techniques in the prevention and management of breast seroma: An evaluation of current practice. *The Women's Oncology Review*, September 2005;5(3):135-143.
8. Kalaycı G., "Genel Cerrahi Cilt-1" 2002;41:533-630.
9. Sayek İ. "Temel Cerrahi" 2004 ; 75:895-897.
10. Can G. "Meme Anatomi ve Fizyoloji Meme Kanseri Epidemiyoloji, Etyoloji, Risk Faktörleri" İstanbul, 2002.
11. DEMTG (Dokuz Eylül Meme Tümörleri Grubu), "Meme Tümörlerinde Tanı ve Tedavi Protokolü" 2005;7-8.
12. Kathleen H. "Breast Cancer Awareness";Oct. 2005.
13. <http://saglik.gov.tr/istatistikler.html>, "T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık İstatistikleri", 1997.
14. Bilgel H. "Genel Cerrahi", 2007; 3:319-320.

15. Gülay H. “Temel ve Sistematiik Cerrahi Cilt-1” 2005; 5: 931-977.
16. Dr.Enver Tekin “Ratlarda Mastektomi ve Aksiller Disseksiyon Sonrası Oluşan Seromaların Corynebacterium Parvum ile Tedavisi”. Uzmanlık Tezi, DEÜTF, İzmir 1995.
17. Ünal H. “Meme kanserinin tanı ve tedavisinin tarihsel gelişimi”, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyumu, Meme kanseri, sempozyum no:54, Aralık 2006: 9- 13
18. Besler E. “Celecoxib’in mastektomi sonrasında gelişen seroma ve yara iyileşmesine etkisi” Uzmanlık tezi, DEÜTF 2007.
19. E.Tekin, M. A. Kocdor, S. Saydam, S. Bora, O. Harmancioğlu. Seroma Prevention by Using Corynebacterium parvum in a Rat Mastektomi Model. Eur Surg Res 2001;33:245- 248.
20. Katsumasa Kuroi, Kojiro Shimosuma, Tetsuya Taguchi, Hirohisa Imai, Hiroyasu Yamashiro, Shozo Ohsumi, Shinya Saito. Evidence –Based Risk Factors for seroma formation in Breast Surgery. Jpn J Clin Oncol 2006;36(4):197-206.
21. William E. Stehbens. Postmastectomy serous drainage and seroma: probable pathogenesis and prevention. ANZ J. Surg. 2003;73:877-880.
22. Balkan M. ”Meme Kanseri” Seminer,2003.
23. Kılıç D.”Mastektomi sonrası gelişen seromanın lokal 5-FU ile tedavisi” Uzmanlık Tezi D.E.Ü.T.F. 2002.
24. Carol E. H. Scott- Conner “Chassin’s Operative Strategy in General Surgery” 2001, Türkçe çevirisi, Özmen M. Sayek İ. “Genel Cerrahide Ameliyat Stratejileri” 2005;11:819- 860
25. Cengiz A. ”In Situ Meme Kanserinde Cerrahi Tedavi”, Meme Kanseri Sempozyum Dizisi No:54 Aralık 2006; 79 – 85.
26. Tarcan E. ”Meme Hastalıkları” http://www.geocities.com/meme_kanseri/etmeme.html
27. Oertli D. ”Perioperative and postoperative tranexamic acid reduces the local wound complication rate after surgery for breast cancer”. Br. J. Surg. 1994; 81: 856–9.
28. Petrek J.”Axillary lymphadenectomy. A prospective, randomized trial of 13 factors influencing drainage, including early or delayed arm mobilization”. Arch. Surg. 1990; 125: 378–82.
29. Gonzalez EA.”Seroma formation following breast cancer surgery”. Breast J. 2003; 9: 385–8.

30. Hashemi E. "Seroma formation after surgery for breast cancer". *World J. Surg. Oncol.* 2004; 2: 44.
31. Budd DC. "Surgical morbidity after mastectomy operations". *Am. J. Surg.* 1978; 135: 218–20.
32. Watt-Boolsen S. "Postmastectomy seroma. A study of the nature and origin of seroma after mastectomy". *Dan. Med. Bull.* 1989; 36: 487–9.
33. Wang JY, "Seroma prevention in a rat mastectomy model: use of a light-activated fibrin sealant". *Annals of Plastic Surgery*, 1996,37:400-405
34. Styblo TM. "Adjuvant chemotherapy in the node-negative breast cancer patient". *The Surg Clin Nor Am*, 1996:327-343
35. Kuroi K. "Pathophysiology of Seroma in Breast Cancer". *Breast Cancer* 12:288-293,2005.
36. 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.
37. Bonnema J. "A prospective randomized trial of high versus low vacuum drainage after axillary dissection for breast cancer". *Am J Surg* 1997; 173:76-79.
38. Burak WE. "Seroma formation following axillary dissection for breast cancer: risk factors and lack of influence of bovine thrombin". *J Surg Oncol* 1997; 64; 27-31.
39. Kumar S. "Post mastectomy seroma: a new look into the aetiology of an old problem". *JR Coll Surg Edinb* 1995; 40: 292- 294.
40. Say CC. "A biostatistical evaluation of complications from mastectomy". *Surg Gynecol Obstet* 1974; 138: 370-376.
41. Lumachi F. "Seroma prevention following axillary dissection in patients with breast cancer by using ultrasoun scissors: a prospective clinical study". *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 526-530.
42. Chilson TR. "Seroma prevention after modified radical mastectomy". *Am Surg* 1992;58:750-754.
43. Shamley DR. "Delayed versus immediate exercises following surgery for breast cancer: a systematic review". *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90: 263-71.
44. Morris AM. "A controlled trial of closed wound section". *Br J Surg* 1973; 60: 357- 359.
45. Bourke JB. "A comparison between suction and corrugated drainage after simple mastectomy: a report of a controlled trial". *Br J Surg* 1976; 63: 67-69.

46. Whitfield PC. “Suction versus siphon drainage after axillary surgery for breast cancer: a randomized trial”. *Br J Surg* 1994; 81; 547.
47. Britton BJ. “A comparison between disposable and non- disposable suction drainage units: a report of a controlled trial”. *Br J Surg* 1979; 66: 279-280.
48. Van Heurn LW. “Prospective randomized trial of high versus low vacuum drainage after axillary lymphadenectomy”. *Br J Surg* 1995; 82: 931-932.
49. Chintamani C. “Half versus full vacuum suction drainage after modified radical mastectomy for breast cancer- a prospective randomised clinical trial” *BMC Cancer* 2005; 5: 11.
50. Tejler G. “Complications and hospital stay after surgery for breast cancer: a prospective study of 385 patients”. *Br J Surg* 1985; 72; 542-544.
51. Petrek JA. “A prospective randomised trial of single versus multiple drains in the axilla after lymphadenectomy”. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175:405-409.
52. Terrell GS “Axillary versus combined axillary and pectoral drainage after modified radical mastectomy”. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175: 437-440.
53. Puttawibul P. “Mastectomy without drain at pectoral area: a randomized controlled trial”. *J Med Assoc Thai* 2003; 86: 325-331.
54. 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.
55. Yui 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.
56. 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.
57. Dalberg K. “A randomized study of axillary drainage and pectoral fascia preservation after mastectomy for breast cancer”. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30; 602-609.
58. Aitken DR. “Prevention of seromas following mastectomy and axillary dissection”. *Surg Gynecol Obstet* 1984;158:327–30.
59. Purushotham AD. “Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial”. *J Clin Oncol* 2005;23:4312–21.

60. Woodworth PA. "Seroma formation after breast cancer surgery: incidence and predicting factors". *Am Surg* 2000;66:444–50; discussion 450–1.
61. Medl M. "The application of fibrin glue after axillary lymphadenectomy in the surgical treatment of human breast cancer". *Anticancer Res* 1995;15:2843–5.
62. Kerin MJ. "Argon enhanced cutting and coagulation confers advantages over conventional electrocautery for mastectomy". *Eur J Surg Oncol* 1996; 22: 571-573.
63. Wyman A. "Randomised trials of laser scalpel for modified radical mastectomy". *Br J Surg* 1993; 80:871-873.
64. Galatius H. "Mastectomy using ultrasonic dissection: effect on seroma formation". *Breast* 2003;12: 338- 341.
65. Porter KA. "Electrocautery as a factor in seroma formation following mastectomy". *Am J Surg* 1998;176:8-11.
66. Coveney EC. "Effect of closing dead space on seroma formation after mastectomy: a prospective randomised clinical trial". *Eur J Surg Oncol* 1993; 19; 143-146.
67. Purushotham AD. "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.
68. Forouhi P. "Prospective randomized study of surgical morbidity following primary systemic therapy for breast cancer". *Br J Surg* 1995; 82:79-82.
69. Harada RN, Pressler VM, Mc Namara J.J. Fibrin glue reduces seroma formation in the rat after mastectomy. *Surgery, Gynecol and Obst* 1992;175:450-453.
70. Pricolo VE, Potenti F, Soderberg CH: Effect of perigraft seroma fluid on fibroblast proliferation in vitro. *Ann Vasc Surg* 1991;5:462-466.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. Rice DC, Morris SM, Sarr MG. Intraoperative topical tetracycline sclerotherapy following mastectomy, a prospective randomized trial. *J Surg Oncol* 2000;73:224-227.

75. Webb WR, Ozmen V, Moulder PV, Shabahang B, Breaux J. Iodized talc pleurodesis for the treatment of pleural effusions. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg* 1992;103:881-885.
76. Koçdor MA, Yıldız D, Kocdor H. Effects of locally applied 5-Fluorouracil on the prevention of postmastectomy seromas in a rat model. *Eur Surg Res*. 2008; 40: 256-262.
77. 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.
78. Gurtner G. Wound healing: Normal and abnormal; Grabb and Smith's Plastic Surgery. 6th edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 2007; 15-22.
79. Hunt T, Wound Healing. *Current Surgical Diagnosis & Treatment*'de. Ed: Way LW, Doherty GM. United States of America: McGraw Hill, 2004; 75-88.
80. Margaret K. Strecker-McGraw, MD. Soft Tissue Wounds and Principles of Healing *Emerg Med Clin N Am* 2007;25: 1-22.
81. Gogia PP. Physiology of wound healing: clinical wound healing. Thorofare (NY): Slack, Inc. ; 1995; 3.
82. Mackman N. Role of tissue factor in hemostasis, thrombosis, and vascular development. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1015-1022.
83. Derek A. Dubay, MD. Acute wound healing: the biology of acute wound failure. *Surg Clin N Am* 2003; 83: 463-481.
84. Witte, M. "General principles of wound healing". *Surg. Clin. North Am.* 77: 509, 1997.
85. Grinnell, F. "Fibroblast biology in three-dimensional collagen matrices". *Trends Cell Biol.* 13: 264, 2003.
86. Barbul A. Wound healing. In F. Charles Brunickardi et al editors. *Schwartz's Principles of Surgery*. 8 th ed. The McGraw-Hill Com. 2005.
87. Fine N.A, Thomas A. Wound healing. In Mulholland, Michael W. ; Lillemoe, Keith D. *Greenfield's Surgery: Scientific Principles And Practice*, Williams & Wilkins; 4th Edition, 2006.
88. TH Pohlman, KA Stanness, PG Beatty, HD Ochs, and JM Harlan. An endothelial cell surface factor(s) induced in vitro by lipopolysaccharide, interleukin 1, and tumor necrosis factor-alpha increases neutrophil adherence by a CDw18-dependent mechanism. *J. Immunol.* , 1986; 136: 4548 - 4553.

- 89.** Min-Ho Kim, Wei Liu, Dori L. Borjesson Dynamics of Neutrophil Infiltration during Cutaneous Wound Healing and Infection Using Fluorescence Imaging. *J Invest Dermatol.* 2008; 128: 1812-1820.
- 90.** Stephan Barrientos, Olivera Stojadinovic, MD, Michael S. Golinko, MD, Harold Brem. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Rep Reg* 2008;16 585–601.
- 91.** Charles H Thorne (Editor), Scott P Bartlett (Editor), Robert W Beasley. *Grabb and Smith's plastic surgery.* Lippincott Williams & Wilkins; 6 edition, 2006.
- 92.** Nicola J. Brown, Phda; Edward A. E. Smyth. Angiogenesis induction and regression in human surgical wounds. *Wound Rep Reg* 2002; 10: 245–251.
- 93.** Nathan, C. “Points of control in inflammation”. *Nature* 420: 846, 2002. 65
- 94.** Baum C, Arpey C. Normal cutaneous wound healing: Clinical correlation with cellular and molecular events; *Dermatol Surg* 2005; 31(6):674-86
- 95.** Broughton G, Janis J, Attinger C. Wound Healing: An Overview. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2006;117 (7s):1-32
- 96.** George Broughton. The Basic Science of Wound Healing. *Plast. Reconstr. Surg.* 117 (Suppl.):12S,2006
- 97.** JoAn L. Monaco, MS, MD, W. Thomas Lawrence. Acute wound healing An overview. *Clin Plastic Surg* 2003; 30: 1– 12
- 98.** Carrico TJ, Mehrhof Jr. Al, Cohen IK. Biology of Wound Healing. *Surg Clin North Am* 1984; 64: 721-33.
- 99.** Forrest L. “ Current concepts in soft connective tissue wound healing”. *Br J Surg* 1983;70: 133
- 100.** Reiser KM: Nonezymatic glycation and enzymatic crosslinking in a model of wound healing: The effects of aging, diet and modulating agents. *J. Ger. Dermatol.* 1993; 1: 90-99.
- 101.** Barbul A, Purtill WA Nutrition in wound healing *Clinics in Dermatology.* 1994; 12:133.
- 102.** Waldorf H, Fewkes J Wound Healing *Advances in Dermatology.*1995; 10: 77-96.
- 103.** David AJ. *Wound Management: A comprehensive guide to dressing and healing.* London, Punitz Publ. 1986; 32-33.