

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA MASTEKTOMİ VE
AKSİLLER DİSSEKSİYON SONRASI
KLİNOPTİLOLİT (FROKSİMUN®) KULLANIMININ
SEROMA OLUŞUMUNA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cevdet Onur TUNK

İZMİR - 2011

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA MASTEKTOMİ VE
AKSİLLER DİSSEKSİYON SONRASI
KLİNOPTİLOLİT (FROKSİMUN®) KULLANIMININ
SEROMA OLUŞUMUNA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cevdet Onur TUNK

**Danışman Öğretim Üyesi
Yard.Doç. Dr. Ali İbrahim SEVİNÇ**

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum başta Ana Bilim Başkanı'mız Prof. Dr.İbrahim Astarçioğlu olmak üzere saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mehmet Füzün, Prof. Dr. Hüseyin Gülay, Prof. Dr. Seymen Bora, Prof. Dr. Serdar Saydam, Prof. Dr. Cem Terzi, Prof. Dr. Sedat Karademir, Prof. Dr. Selman Sökmen, Prof. Dr. Mehmet Ali Koçdor, Doç. Dr. Koray Atila, Yrd. Doç. Dr. Ali İbrahim Sevinç, Yrd. Doç. Dr. Tarkan Ünek, Yrd. Doç. Dr. A. Emre Canda, Yrd. Doç. Dr. Mücahit Özbilgin ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında emekleri geçen, öncelikle değerli danışman hocam Yrd.Doç. Dr. Ali İbrahim Sevinç, Prof. Dr. Tülay Canda, Doç. Dr. Ali Rıza Şişman, Uzm. Dr.Merih Güray Durak, Dr.Mehlika Bilgi Kırmacı, Dr Baha Arslan, Dr Özgür İbiş, Dr Edip Gönüllü ve deney hayvanları laboratuvarı personeline ayrıca minnettarım.

Asistanlık dönemim boyunca sabır ve özveriyle beni destekleyen sevgili annem, babam sonsuz teşekkürler...

Dr. C.Onur Tunk

Ekim -2011

İÇİNDEKİLER

TABLolar	II
RESİMLER	III
KISALTMALAR	IV
ÖZET	1
İNGİLİZCE ÖZET	3
GİRİŞ- AMAÇ	5
GENEL BİLGİLER	7
Seroma	26
Yara İyileşmesi	29
Modern Tıp Ve Zeolitler	31
Klinoptilolit	33
GEREÇ VE YÖNTEM	35
BULGULAR	40
TARTIŞMA	48
SONUÇ VE ÖNERİLER	54
KAYNAKLAR	55

TABLÖLAR

Tablo 1: Meme kanseri TNM evrelemesi.....	19
Tablo 2: Çalışma grubu seroma volumleri	40
Tablo 3 : Kontrol grubu seroma volumleri	40
Tablo 4 : Ortalama seroma volumleri.....	41
Tablo 5 : Kontrol ve çalışma grubuna ait histopatolojik bulguların skorlanması	41
Tablo 6: Biyokimyasal sonuçlar	43
Tablo 7: Kontrol grubu total protein değerleri	44
Tablo 8: Çalışma grubu total protein değerleri.....	44
Tablo 9: Ortalama total protein değerleri	44
Tablo 10: Çalışma grubu albumin değerleri.....	45
Tablo 11: Kontrol grubu albumin değerleri	45
Tablo 12: Ortalama albumin değerleri	45
Tablo 13: Çalışma grubu LDH değerleri	46
Tablo 14: Kontrol grubu LDH değerleri.....	46
Tablo 15: Ortalama LDH değerleri	46
Tablo 16 : Çalışma grubu beyaz küre değerleri.....	47
Tablo 17: Kontrol grubu beyaz küre değerleri	47
Tablo 18: Ortalama beyaz küre değerleri.....	47

RESİMLER

Resim 1: Memenin lateral kesiti	7
Resim 2: Memenin lenfatik dolaşımı	12
Resim 3: Memenin arterleri	13
Resim 4: MRM diseksiyon alanı	21
Resim 5: Aksiller diseksiyon sınırları.....	21
Resim 6. Basit mastektomide insizyon ve diseksiyon sahası.....	22
Resim7: Sentinel Lenf Nodu Biopsisi	24
Resim 8: Elektrik yanığı sonrası uygulanan klinoptilolit ve yara iyileşmesi.....	34
Resim 9: Ciltaltı hematoma-açık yaraya uygulanan klinoptilolit ile hematoma absorbsiyonu ve yara iyileşmesi	34
Resim 10: Diabetik ayak yarasının klinoptilolit ile tedavi edilmesi	34
Resim11: Ameliyat öncesi cilt görünümü	36
Resim 12: Flep diseksiyonu sonrası görünüm	36
Resim 13: Aksiler diseksiyon tamamlandıktan sonraki görünüm	37
Resim 14: Cilt kapatıldıktan sonraki görünüm	37
Resim 15: Çalışma grubu (x100 büyütme histopatolojik görüntü)	42
Resim 16: Kontrol grubu (x100 büyütme histopatolojik görüntü)	43
Resim 17: Postoperatif 10. gün insizyon açılmadan önceki görüntü	52
Resim 18: İşlem sonrası granülom formasyonu görünümü	53

KISALTMALAR

LDH	Lactate Dehydrogenase	Laktat Dehidrogenaz
CRP	C reactive protein	C reaktif protein
MD	Medical Doctor	Tıp Doktoru
MRM		Modifiye Radikal Mastektomi
MKC		Meme Koruyucu Cerrahi
mm	Milimeter	Milimetre
M.Ö.		Milattan Önce
M.S.		Milattan Sonra
Yy		Yüzyıl
RM		Radikal Mastektomi
PoRT		Postoperatif Radyoterapi
AD		Aksiler diseksiyon
SLNB		Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi
AJCC	American Joint Commission on Cancer	Amerikan Birleşik Kanser Komisyonu
UICC	International Union Against Cancer	Kansere Karşı Uluslararası Birlik
TNM	Tumor,Nodes,Metastasis	Tümör,Nod,Metastaz
DKIS		Duktal Karsinoma in situ
LKIS		Lobuler Karsinoma in situ
GRM		Genişletilmiş Radikal Mastektomi
TM		Total Mastektomi
BRCA1	Breast Cancer Susceptibility Gene 1	Meme Kanseri Etkilenen Gen 1
BRCA2	Breast Cancer Susceptibility Gene 2	Meme Kanseri Etkilenen Gen 2
Dk		Dakika
Tc	Technetium	Teknesyum
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
IL-1	Interleukin 1	İnterlökin 1
TNF	Tumor Necrosis Factor	Tümör Nekroz Faktörü
TGF	Transforming Growth Factor	Dönüşüm Büyüme Faktörü
FGF	Fibroblast Growth Factor	Fibroblast Büyüme Faktörü
PDGF	Platelet Derived Growth Factor	Trombosit kökenli Büyüme Faktör
NO	Nitric Oxide	Nitrik oksit
MPO	Myeloperoxidase	Myeloperoksidaz
INOS	Inductible Nitric Oxide Synthase	İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
MMP	Matrix Metalloproteinase	Matriks Metalloproteinaz

PGE2	Prostaglandine E2	Prostaglandin E2
LTA4	Leucotriene A4	Lökotrien A4
LTB4	Leucotriene B4	Lökotrien B4
KGF	Keratynocyte Growth Factor	Keratinosit Büyüme Faktörü
cm ²	Centimeter Square	Santimetrekaare
g	Gram	Gram
DEUTF		Dokuz Eylül Üniversitesi
		Tıp Fakültesi
He	Hematoxylin Eosin	Hematoksilen Eosin
dl	Deciliter	Desilitre
Mg	Miligram	Miligram
L	Liter	Litre
U	Unit	Ünite
mm ³	Milimeter Cube	Milimetreküp
cc	Cubic Centimeter	Kübik santimetre

ÖZET

Ratlarda Mastektomi ve Aksiller Disseksiyon Sonrası Klinoptilolit (Froksimun®) Kullanımının Seroma Oluşumu Üzerine Etkisi

Dr. Cevdet Onur Tunk

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
İnciraltı, İzmir - TÜRKİYE

Tel: 0 232 4122901

GSM: 0 505 9382178

E-mail: onurtunk@yahoo.com

Amaç: Seroma, meme kanseri cerrahisi sonrası en sık görülen komplikasyondur (%10-50).

Doku diseksiyonu ya da doku eksizyonu ile oluşan ölü boşluğa lenfovasküler sıvı kaçağı sonucu ortaya çıkar. Güncel tedavilere göre, uzamış enflamatuvar yanıt veya yara iyileşmesinin ilk fazının uzaması sonucu gelişen anormal eksuda vasıflı sıvı lokülasyonu seroma oluşumunda en önemli etkidir. Seroma, yara yeri enfeksiyonu, abse, doku nekrozu ve sepsis gibi ciddi komplikasyonlara sebep olabilmektedir. Klinoptilolit(Froksimun®) kullanıldığı yüzeyi kaplayarak, açık yaralarda hemostatik, absorban, antiviral, antifungal, antibakteriyel özellikleriyle yara iyileştirici ve sızıntıyı önleyici etki yapmaktadır. Bu tedavide amaç, Klinoptilolitin lenfovasküler sızıntıyı engelleyerek ve sağladığı antisepsi sayesinde yara iyileşmesini hızlandırarak seroma oluşumunu azaltabileceğini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada ortalama 200-250 g ağırlığında genç, dişi Wistar ratlar kullanıldı. Kontrol ve tedavi grupları yedişer rattan oluşturuldu. Ratlara sağ mastektomi ve aksilla disseksiyonu uygulandı. Ameliyat sonrası kontrol grubuna herhangi bir uygulama yapılmazken, tedavi grubuna ameliyat sonrası lokal klinoptilolit uygulandı. Operasyondan 10 gün sonra mastektomi kavitesinden steril enjektör ile seromalar aspire edildi, miktarları ölçüldü ve laboratuvar parametreleri (total protein, albumin, Laktat dehidrogenaz (LDH), total kan hücre sayımı, C reaktif protein (CRP)) incelendi. Ratlar anestezi altında sakrifiye edilerek operasyon lojundan doku örnekleri alındı, patolojik değerlendirmeleri yapıldı. Örnekler, damar proliferasyonu, fibrin miktarı, ödem, nekroz, konjesyon, mikroorganizma, polimorfonükleer lökosit, fibroblast, lenfosit, makrofaj ve fibröz doku artışı, granülasyon dokusu oluşumu açısından değerlendirildi.

Bulgular: Değerlendirmeler sonunda, tedavi grubunda seroma, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha az meydana geldi ($p= 0,02$). Tedavi grubu ve kontrol grubu karşılaştırılarak istatistiksel analizleri yapılan biyokimyasal beyaz küre, LDH, albumin ve total protein değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Patolojik incelemelerde ise granülasyon dokusu oluşumu tedavi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu($p=0,006$).

Sonuç: Bu çalışmada, klinoptilolit mikrogözenekli kafes oluşturan absorban yapısıyla, mastektomi ve aksiller diseksiyon sonrası ortaya çıkan lenfatik ve vasküler sızıntıları engellediği, bunun yanı sıra kullanıldığı yüzeyde gösterdiği aseptik özellikleri ve granülasyon dokusunu arttırıcı etkisi olması nedeniyle yara iyileşme sürecini de hızlandırarak seroma oluşumunu azalttığı sonucuna varılmıştır. Klinoptilolit iyileşme sürecinde granülom formasyonu oluşturması ve bu yapının uzun dönem eliminasyonu uzun soluklu çalışmalarla ortaya konulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Seroma, mastektomi, klinoptilolit, yara iyileşmesi

SHORT HEAD AND SUMMARY

Effects of Clinoptilolite (Froximun®), on Seroma Forming After Mastectomy and Axillary Dissection in Rats

Cevdet Onur Tunk, MD

Dokuz Eylul University School of Medicine, Department of Surgery,
İnciraltı, İzmir - TÜRKİYE

Phone: 0 232 4122901

GSM: 0 505 9382178

E-mail: onurtunk@yahoo.com

Purpose: Seroma is the most common complication of breast surgery (%10- 50) . It arises due to the dead-space after tissue dissection or excision. Recent studies show abnormal exudative fluid due to elongated inflammatory response and/or elongated first phase of wound healing is the most important factor constituting seroma. Seroma may cause serious complications such as wound infection, abscess, tissue necrosis and sepsis. As used, Klinoptilolite covers the surface of open wound area and with hemostatic, absorbant, antiviral, antifungal, antibacterial specialities, effects on wound healing and vascular leakage . Purpose of this study is to show klinoptilolite can block lymphovascular leakage and accelerate wound healing and decrease seroma forming.

Material and Method: Young female Wistar rats at the average weight of 200- 250 g were used. Both control and study groups were involving 7 rats each. Right mastectomy and axillary dissection was performed and postoperatively control group had no applications beside local clinoptilolite was administered to study group. On postoperative day 10, seroma fluid was aspirated with steril injectors from mastectomy cavity and amount of fluid, laboratory parameters (total protein, albumin, Lactat dehydrogenas (LDH), hemogram, C reactive protein (CRP)) were measured. Under anesthesia rats were sacrificed. Tissue samplings of operation area and pathological examinations were performed. Specimens were examined to confront vascular proliferation, amount of fibrin, edema, necrosis, congestion, microorganisms, polymorphonuclear leucocyts, fibroblasts, lymphocyts, macrophages and increase of fibrous tissue.

Results: In control group seroma was observed significantly less ($p= 0,02$). Biochemical parameters, as WBC, LDH, albumin and total protein values compared for both study and control groups with statistical analyses and no difference were found. Histopathological analyses show that granulation formation accelerated in study group more than control group ($p=0,006$).

Conclusion: In this study it is shown that clinoptilolite blocks the lymphatic and vascular leakage after mastectomy and axillary dissection due to effects of its microphorus and absorbant structure as well as accelerating wound healing with its aseptic and doing granulation formation thereby decreases seroma incidence. In this study it is shown that clinoptilolite causes granuloma formation on wound area like a mass while wound healing. New and longterm studies must observe the elimination of this formation.

Key Words: Seroma, mastectomy, wound healing, clinoptilolite

GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri günümüzde kadınlarda en çok görülen kanser türüdür. Kanser ölümlerinde, akciğer kanserinden sonra ikinci sıradadır (%15). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmaya göre, 80 yaşına kadar yaşayan bir kadının ömür boyu meme kanseri olma riski %12,8 dir ve her sekiz kadından birinde meme kanseri gelişme riski vardır (1,2).

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 (3). 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 (4).

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 (5). Bu komplikasyonlar içinde en sık rastlanan seroma olup görülme sıklığı % 10-50 arasında değişmektedir (6,7,8,9).Seroma, cilt flepleri kaldırılarak yapılan herhangi bir cerrahi işlem sonrası da ortaya çıkabilir. Doku diseksiyonu ya da doku çıkarılması ile oluşturulan ölü boşluğa lenfatik ve vasküler sıvı kaçağı sonucu meydana gelir (7,10). Mastektomi için yapılan ameliyatlarda cilt fleplerinin altında ya da aksillada seroma oluşabilir (6,12,11). 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 (12).

Seroma, genellikle birkaç hafta süren aspirasyonlar ile gerilediği için, birçok cerrah tarafından diğer ciddi komplikasyonlara göre daha kabul edilebilir görülmektedir (13). Ancak seroma yara enfeksiyonu, lenfödem, flep nekrozu, uzamış hastanede kalım süresi, sepsis ve adjuvan tedaviye başlama süresinde gecikme gibi ciddi komplikasyonlara sebep olabilmektedir.(6,12,14). Seromanın engellenmesinde günümüze kadar; ölü boşluğu yok etme

üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Lokal fibrozisi artırmaya yönelik sıgır trombini, fibrin tutkalı, talk, traneksamik asit, Corynebacterium Parvum, tetrasiklin ve çeşitli antineoplastikler gibi ajanlar denenmiş ancak hiçbirinde anlamlı etkinlik bulunmamıştır (10, 14).

Seroma oluşumunda, peroperatuar lenfatik ve kapiller damarların zedelenmesine bağlı sızıntılar ve fleplerin göğüs duvarına yapışmasındaki zorluklar nedeniyle iyileşme sürecinin uzaması sorumlu tutulmuştur (4,10). Geleneksel olarak sıvı kolleksiyonu meme ve aksilladaki lenf drenajına bağlanmıştır (6,10,11). 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 (6,11,12,15). Seroma içeriğini lenf ve plazma ile kıyaslayan bir çalışmada, protein, albumin, globulin ve LDH gibi büyük moleküler ağırlıklı proteinlerin seromada anlamlı ölçüde daha yüksek oranlarda olduğu saptanmıştır (6). Sonuçta; seroma uzamış enflamatuar sürecin yol açtığı eksuda ve lenfovasküler kaçağın yol açtığı sıvı kolleksiyonunun tümüdür (4,10).

Klinoptilolit volkanik tüflerden elde edilen silikat ailesinden doğal yapılu bir zeolittir ve açık yaralarda hemostatik, absorban, sızıntı önleyici ve aseptik özellikleriyle yara iyileştirici özelliktedir. Açık yaralarda granülasyon dokusunu arttırarak daha hızlı yara kapanmasına olanak sağlamaktadır. Klinoptilolit silikat ve alüminyum tetrahedronlu üç boyutlu çerçevelerden oluşmaktadır. Hidratlı doğal mikro gözenekli olup 8-10 halkalı kristallere sahiptir. Pozitif veya negatif biyolojik aktiviteye sahip ve tamamen nontoksindir. Hidratize ve dehidratize olabilir. Klinoptilolit bir kafes olarak hareket eder ve molekülün çeşitli iyon ve bileşkeleri hapsedmesine olanak sağlar. Klinoptilolit antiviral, antibakteriyel, antifungal, absorban özelliktedir. Klinoptilolitin uygulandığı alanda yüzeyi bir örtü gibi örtterek sızıntıyı absorbe ettiği ve platelet konsantrasyonu ve koagülasyon faktörlerini arttırarak hemostatik özellik gösterdiği saptanmıştır.

Bu tedavi de klinoptilolitin seroma oluşumu üzerine etkisi araştırılmıştır. Klinoptilolitin lenfatik ve vasküler kaçağı hemostatik ve absorban özellikleriyle azaltacağı, aseptik alan yaratması nedeniyle yara iyileşme sürecini hızlandıracağı ve bu mekanizmalarla, seroma volümünü azaltacağı düşünülmüştür.

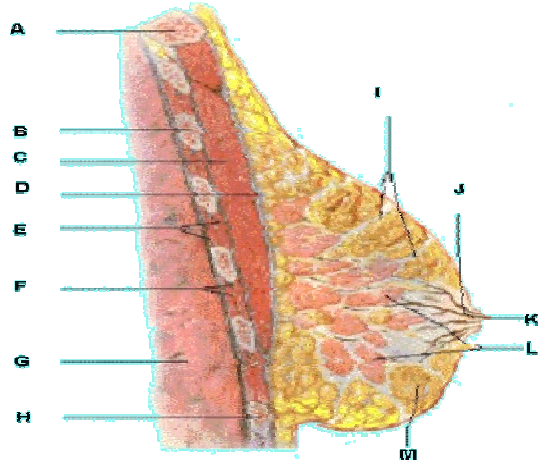
GENEL BİLGİLER

Anatomi ve Fizyoloji

Meme göğüs ön duvarında ikinci interkostal 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 bu kasın fasyası arasında yerleşmiş, modifiye bir apokrin ter bezidir. (3,5)

Memeler erkeklerde, görev yapmayan yapılar olarak sessiz kalırlar. Kadınlarda ise memeler ön hipofiz ve overlerin etkisi altında gelişir ve aktivite gösterirler. Adetlerin başlamasından itibaren, gebelikte, laktasyonda ve menopoz sonrası dönemlerde memelerde önemli fonksiyonel ve patolojik değişiklikler olur (5).

Meme embriyonel hayatta ektoderm kaynaklı süt çizgisinden gelişir. Süt çizgisi fetal yaşamın erken dönmlerinde her iki taraflı olarak aksilladan pubise daha doğrusu kalça eklemi düzeyine kadar uzanır. İnsanda birinci trimesterin sonunda bu süt çizgisinin pektoral bölge dışında kalan kısmı atrofiye uğrar ve daha sonraki intrauterin gelişim sürecinde, pektoral bölgedeki meme tomurcuğundan meme gelişir. Meme başını örten ektodermin içe doğru ilerlemesi sonucu, memenin lobülleri ve süt kanalları oluşur (3,5).



Resim 1: Memenin lateral kesiti A: Klavikula, B:2. kot, C: Pektoralis major kası, D: Pektoral fasya, E: İnterkostal kas, F: İnterkostal damar sinir, G: Akciğer, H: 6.Kot, I: Suspansör Ligament, J: Ampulla, K: Süt kanalları, L:Lobüller, M: Yağ dokusu (87).

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

Meme başı genellikle 4. kosta hizasında bulunur. Meme başı sinir uçlarından çok zengindir, yağ ve ter bezleri de bulunur. Kıl follikülü bulunmaz. Areola 15-60 mm çapında olup pigmentedir. Areolanın periferine yakın Montgomery Bezleri'nin açıldığı Morgagni Tüberküller'i bulunur. Montgomery Bezleri süt de salgılayabilen sebaceöz bezlerdir (3).

Pektoral fasyanın yüzeysel ve derin katları memeyi çevreler. Bu iki kat arasında memeye cinse has şeklini veren fibröz bantlar bulunur. Bunlara Cooper' in suspansuar ligamenleri denir (3).

Erişkin bir kadında memenin boyutları, dolgunluğu ve nodularitesi kişinin şişmanlığına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Memelerde çok miktarda yağ dokusu bulunduğundan, şişmanlarda memeler daha büyük ve dolgundurlar. Menstrüel siklus süresince seks hormonları düzeyinde olan siklik değişiklikler memelerin morfolojisini etkiler. Östrojen salgısındaki artış meme kan akımını ve meme volumünü artırır. İnterlobüler ödem olur (3). Menstruasyonla birlikte seks hormonlarının seviyesi hızla düşer, epitelin sekretuar aktivitesi ve doku ödemi geriler. Adet görmeden sonraki 5-7. günlerde minimum meme volumü gözlenir (3). Gebelikte memelerde değişiklikler hemen gözlenir. Korpus luteum ve plasentanın hormonları, plasentadan salgılanan prolaktin ve korionik gonadotropinlerin etkisi sonucu memenin duktuslarında, lobüllerinde ve alveollerinde belirgin büyüme olur. Gebelik sırasında memelerde olan bu büyüme epitelyum proliferasyonuna, alveollerin klostrumla gerilmesine miyoepitelyal hücrelerin, bağ ve yağ dokularının hipertrofisine bağlıdır. Memeler gebeliğin 16. haftasından itibaren yeterli laktasyonu sağlayabilirler (5).

Doğumdan sonra, prolaktinin meme epiteli üzerine olan etkilerini antogonize eden plasenta hormonlarının etkisi kalkar. Prolaktin sekresyonu doğumdan hemen sonra normalin 5-10 katı artar, sonra birkaç hafta içinde normale döner ya da hafifçe artmış prolaktin seviyelerinde de laktasyon devam eder.

AKSİLLER BÖLGENİN ANATOMİSİ

Aksilla, üst ekstremité ve klavikula ile toraks duvarı arasında üçgen piramid biçiminde bir boşluktur. Piramidin tabanını; deri ve fasya aksillaris yapar. Apeks servikoaksiller kanaldan boyundaki posterior üçgene uzanan bir açıklıktır. Servikoaksiller kanal, önde klavikula, arkada skapula, medialde 1. kosta ile çevrilidir. Boyundan gelen damar ve sinirler bu kanaldan geçerler. Ön duvar; pektoralis major ve minör ile bunları saran fasya klavipektoralis'den oluşur. Arka duvar; subskapüler kas ve kısmen de teres major ve latissimus dorsi kaslarından oluşmaktadır. İç duvar; kaburgalar ve interkostal kaslar ile bunları örten M. serratus anteriordan oluşmuştur. Dış duvar ise ön ve arka duvar kaslarının yapıştığı humerusun intertuberküler sulkusu ile korakobrakialis ve biceps kaslarından meydana gelmiştir (16,17). Aksillada göğüs duvarı ve kola giden damarlar, aksiller arter ve ven ile bunların dalları, sinirler, brakial pleksusun infraklaviküler bölümü ve dalları, bazı interkostal sinirlerin lateral dalları, lenf düğümleri, yağ dokusu ve gözele doku bulunur. Damar ve sinirler; aksiller kılıf denilen kalın bağ dokusundan yapılmış bir kılıf içindedirler.

Bu kılıf boyundan başlayarak ilerler, sinir ve damarlar dallara ayrılıp distale ilerledikçe yavaş yavaş ortadan kalkar. Vena subklavia 1. kosta üzerinden geçerken vena aksillaris adını alır. Bu noktada fasya klavipektoralis'in bir yaprağı 1 . kosta ile klavikula arasında uzanarak ligamentum kostaklavikulare'yi (ligamentum kostakondralis = Halsted ligamanı) oluştururlar. Burası aksiller diseksiyonun en üst noktasını oluşturur. Aksiller arter ve ven, bu ligaman ile latissimus dorsi tendonu arasında uzanır. Fasya klavipektoralis 2 tabaka halinde pektoralis major ve minor kaslarını önden ve arkadan sarar. Yüzeysel olanı pektoral fasyadır. Pektoralis major ve bu fasya birlikte kesilip çıkarılırsa, altta ikinci bir fasya tabakası görülür. Bu tabakaya kosta korakoid fasya denilir. Üstte klavikuladan başlar, iki yaprak halinde hemen klavikulanın altında bulunan ve ona paralel subklavius kasını içine alır. Sonra subklavius kası ile pektoralis minör arasındaki boşluğu örter. Burası aksillanın apikal veya Level- III lenf düğümü bölgesinin ön kısmıdır; burada sefalik ven, lateral pektoral sinir ve torakoakromial arterin bazı dalları fasyayı delerek yüzeye çıkarlar. Bundan sonra klavipektoral fasya yeniden iki yaprağa ayrılıp pektoralis minörün üstten bir kısmını içine alır; burada aksillanın orta bölümünün veya Level-II lenf düğümü bölgesinin ön duvarını oluşturur. Tekrar tek yaprak halinde aşağıya doğru iner ve aksilla tabanını oluşturan aksiller fasyaya yapışır. Burası da Level-I lenf düğümü bölgesinin ön kısmıdır. Klavipektoral fasyanın üst bölümüne kostakorakoid fasya, alt bölümüne korakoaksiller fasya da denilmektedir (17-18).

Memenin Lenfatikleri:

Meme lenf akımının %75'i aksillaya, %25'i internal mammarian lenf nodlarına olmakta ve memedeki lenfatik akım sentrifugal olmaktadır. Superfisyal lenfatikler meme derisinin hemen altında bulunurlar ve seroma oluşumundan en çok sorumlu lenfatiklerdir. Retromammarian aralığa oradan da pektoralis major fasyası ve lifleri arasından aksillaya uzanan vertikal lenfatiklerde bulunur. Aksilla lenf düğümlerinin sayısı 20-35 arasında değişir (19, 20). Buradaki lenf düğümleri genel olarak 6 grupta toplanmıştır (Rouviere sınıflandırması) .

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

2. Subskapular lenf düğümleri: 6-7 lenf düğümlüdür. Aksillanın arka duvarının alt kenarında, toraks yan duvarı ile latissimus dorsi arasında, subskapular damarlar boyunca uzanırlar. Bu grubun üst bölümündeki lenf düğümleri arasından interkostobrakial ve torakodorsal sinirler geçer. Efferentleri santral ve apikal aksiller lenf düğümlerine gider.

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

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

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

6. Subklaviküler lenf düğümleri: Sayıları 6-12 arasında değişmektedir. Bir kısmı pektoralis minörün üst bölümünün arkasında, bir kısmı da pektoralis minörün üst kenarının üstündedirler; aksiller venin medial kenarı boyunca apekse doğru uzanırlar. Bu bölgeye aksiller lenf düğümlerinin efferentleri dökülürler. Buranın kendi efferentleri ise birleşerek trunkus subklavius oluşturur. Yaklaşık 3 cm olan bu büyük lenf damarı ya v. jugularis interna ile v.subklavia'nın birleşme yerine, ya juguler lenfatik trunkusa ya da sol tarafta duktus torasikusa açılırlar. Birkaç efferent de alt derin servikal lenf düğümlerine gider (20).

Metastatik yayılımın derecesini ve anatomopatolojik yapıyı belirlemek için aksilla lenf düğümleri pektoralis minör kasına göre 3 düzeye ayrılmıştır (Berg sınıflandırması). dallara ayrılıp distale ilerledikçe yavaş yavaş ortadan kalkar. Vena subklavia 1. kosta üzerinden geçerken vena aksillaris adını alır. Bu noktada fasya klavipektoralis'in bir yaprağı 1. kosta ile klavikula arasında uzanarak ligamentum kostaklavikulare'yi (ligamentum kostakondralis = Halsted ligamanı) oluştururlar. Burası aksiller diseksiyonun en üst noktasını oluşturur. Aksiller arter ve ven, bu ligaman ile latissimus dorsi tendonu arasında uzanır. Fasya klavipektoralis 2 tabaka halinde pektoralis major ve minor kaslarını önden ve arkadan sarar. Yüzeysel olanı pektoral fasyadır. Pektoralis major ve bu fasya birlikte kesilip çıkarılırsa, altta ikinci bir fasya tabakası görülür. Bu tabakaya kosta korakoid fasya denilir. Üstte klavikuladan başlar, iki yaprak halinde hemen klavikulanın altında bulunan ve ona paralel subklavius kasını içine alır. Sonra subklavius kası ile pektoralis minör arasındaki boşluğu örter. Burası aksillanın apikal veya Level- III lenf düğümü bölgesinin ön kısmıdır; burada sefalik ven, lateral pektoral sinir ve torakoakromial arterin bazı dalları fasyayı delerek yüzeye çıkarlar. Bundan sonra klavipektoral fasya yeniden iki yaprağa ayrılıp pektoralis minörün üstten bir kısmını içine alır; burada aksillanın orta bölümünün veya Level-II lenf düğümü bölgesinin ön duvarını oluşturur. Tekrar tek yaprak halinde aşağıya doğru iner ve aksilla tabanını oluşturan aksiller fasyaya yapışır. Burası da Level-I lenf düğümü bölgesinin ön kısmıdır. Klavipektoral fasyanın üst bölümüne kostakorakoid fasya, alt bölümüne korakoaksiller fasya da denilmektedir (17-18).

Level I

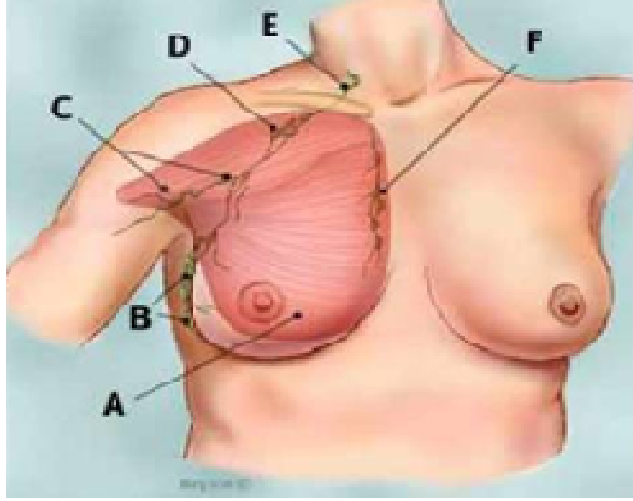
M. pectoralis minor dış kenarı ile M.latissimus dorsi tendonu arasındaki lenf nodlarını içerir. Bu bölgede santral, subskapular nodlar ile aksiller ven lenf nodlarının bir kısmı bulunur.

Level II

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

Level III

M. pectoralis minor kasının medialinde bulunan apikal lenf nodlarından oluşur .



Resim 2: Memenin lenfatik dolaşımı

A---Pektoralis major kası

B---Level I

C---Level II

D---Level III

E---Supraklaviküler lenf nodları

F---İnternal mamarian lenf nodları(73)

Memenin Arterleri:

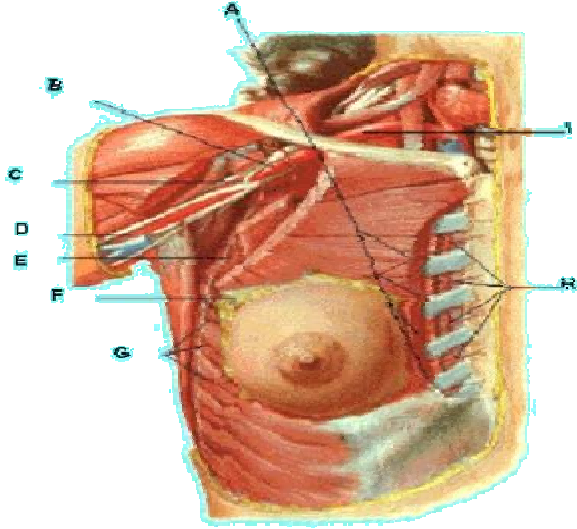
Meme dokusunun üst dış bölümünü a. torasika lateralis, santral ve medial bölümünü ise internal mammarial arterin perforan dalları besler (Resim 3). Ayrıca a. torasika akromialisin pektoral dalı ve 3,4,5. interkostallerin lateral dalları ve a. subskapularis ile a. torasika dorsalisten kanlanmaktadır.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

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

İkinci bölüm (Level II): Bu bölgede ise pektoralis minor kasının medial kenarına yakın torakoakromiyal ve lateral kenarına yakın lateral torasik arterleri verir. A.torakoakromiyalis, 4 dala, akromiyal, klaviküler, deltoid ve pektoral dallarına ayrılır. A. torakoakromialis ayrıca Level III lenf nodlarının lateral sınırını oluşturmaktadır. A. torasika lateralis ise göğüs yan

duvarında m. serratus anterior üzerine yaslanmıştır. Bu arter ise Level I lenf nodlarının medial sınırını oluşturmaktadır.

Üçüncü bölüm (Level I): Aksiller arter bu bölgede ise aksilladaki en büyük dalı olan ve m.subskapularis üzerinde yer alan a. subskapularis'i ve kolun üst kısmını besleyen ve omuz çevresindeki kollateral dolaşıma katılan a.circumflexia humeri anterior ve posterior dallarını verir.



Resim 3: Memenin Arterleri:

- A: İnternal Torasik Arterin Orta Meme Dalı
- B: Aksiller Arter
- C: Brakial Pleksus
- D: Brakial Arter
- E: Lateral Torasik Arter
- F: Lateral Torasik Arterin Lateral Meme Dalı
- G: Posterior İnterkostal Arter ve Dallarını (73)

Memenin Venleri:

Memenin süperfisyal subkutanöz venleri, süperfisyal fasyanın hemen altında bulunurlar. Bunlar iki ayrı biçimde dizilim gösterirler. Transvers biçimde dizilenler, sternum kenarında birbirlerine yaklaşır, birleşerek vena torasica internaya boşalır. Longitudinal biçimde dizilenlerse sternal çentiğe doğru birbirlerine yaklaşır birleşirler ve boyun alt bölümündeki süperfisyal venlere boşalır. Memenin derin venleri üç ana gruba ayrılır.

1. Memeden kanı taşıyan en büyük venler internal torasik venin 1,2 ve 3. interkostal aralıklardaki perforan dallarıdır. Bu venöz yolla akciğerlere venöz metastatik embolilere neden olur.

2. Memenin arterlerine eşlik eden venler aksiller vene boşalırlar.

3. Memenin venöz kanının bir bölümü, vertebral venöz pleksusdan arka uç dallarını alan üst interkostal venlerine, onlar da vena kava superiora boşalırlar.

Batsmon, vertebral venlerin sadece vertebraları drene etmediklerini, pelvisi, femurun üst bölümünü, omuz kemiklerini, humerusun üst ucunu ve kafayı da drene ettiklerini göstermiştir. Bu sistemde kapak bulunmaz. İleri, geri, her iki yönde kan akımı olabildiği gibi stazda gelişebilir. Bu nedenle kan sistemik dolaşıma girmeden vertebralarda, pelviste ve kafa kemiklerinde venöz metastazlar olabilir. Ayrıca özofagus alt ucu ve epigastrik bölgedeki portal ve sistemik venler vasıtasıyla karaciğerde venöz metastazlar gelişebilir (3).

Memenin Sinirleri

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

Meme Kanserinde Epidemiyoloji ve Etyoloji

Meme kanseri günümüzde kadınlarda en çok görülen kanser türüdür. Kanser ölümlerinde, akciğer kanserinden sonra ikincidir (%15). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir tedaviye göre, 80 yaşına kadar yaşayan bir kadının ömür boyu meme kanseri olma riski %12,8 dir ve her sekiz kadından birinde meme kanseri gelişme riski vardır (1,2). 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 nerdeyse 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 (1,3).

Meme kanseri etyolojisi multifaktöriyeldir. Genetik mutasyonlar, herediter sendromlar, coğrafi ve çevresel etmenler, hastalığın gelişiminde rol oynamaktadır. 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 (3, 5).

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 susceptibility protein, early onset) ve BRCA-2 (breast cancer type 2 susceptibility protein) genlerinde mutasyon; minör risk faktörleri olarakta; nulliparlık veya ilk doğumu 30 yaş üzeri yapmak, sigara-alkol kullanma, şişmanlık, daha önce meme kanseri öyküsü olması, östrojen maruziyeti olarak sıralanabilir (21).

Meme kanserinde cerrahi tedavinin gelişimi

Meme kanseri ile ilgili ilk kayıtlar M.Ö. (milattan önce) 3000 yılına ait İmhotep papirüslerinde bulunmuştur. Burada memenin kanseri ve ülserinden ayrıntılı olarak bahsedilmiştir (22). Daha sonra ise Mısırda M.Ö. 1600 yıllarına dayanan ilk tedaviden bahsedilmektedir. Edwin Smith papirüslerinde "ateş matkabı" adı verilen bir aletle koterizasyonla tedavi edilen sekiz kanser vakasından bahsedilmektedir. Bu yazılarda hastalığın tedavisinin mümkün olmadığından bahsedilmiştir. Hipoccrates (M.Ö. 460-370) tümörlerdeki biyolojik davranış farklılıklarını gözlemlemiş ve meme kanserinde cerrahi tedavinin önemini vurgulamıştır. İskenderiyeli Leonides M.S. (milattan sonra) 90 yıllarında kesi ve koterizasyonla sağlam meme dokusu ile birlikte tümörü çıkarmıştır. Ebu Kasım, Mondeville ve Lanfranc ise Leonides'in tekniğini geliştirmiştir (9). 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 (23). Onaltıncı 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 çıkararak ve yarayı primer olarak kapatan cerrahlardır (23). Onyedinci yüzyılda dolaşım sisteminin daha iyi anlaşılması ile hekimlerin meme kanseri ile lenf nodları arasında bir bağın olduğu anlaşılmıştır (24). Fransız cerrah Jean Louis Petit (1674-1750) ve İskoç cerrah Benjamin Bell (1749-1806) meme kanserini tedavi etmek amacı ile meme dokusunu, lenf nodlarını ve göğüs duvarı kaslarını ilk çıkararak hekimlerdir (23). Tarihte meme kanserinde günümüze değin uzanan modern cerrahinin Sir William Halsted (1852-1922) ile başladığı kabul edilir (25).

Halsted Alman cerrahların meme ameliyatlarını yakından incelemiş, Lister'in antisepsi tedavilerinden etkilenmiş ve 1894'de Baltimor Johns Hopkins Hastanesi' nde oluşturduğu ameliyathanesinde radikal mastektomi (RM) ameliyatlarını uygulamaya başlamıştır (23). Prensip olarak meme, üzerini örten cilt, majör ve minör pektoral kaslar, ve aksiller doku bir

bütün olarak çıkarılmakta ve cilt defekti greft ile kapatılmaktadır (23).

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 disseksiyonunun birlikte uygulamış, ancak yüksek morbiditenin yanı sıra, sağ kalıma da etkisi olmadığı anlaşılmıştır (25). Daha sonra Urban, özellikle santral ve iç kadran lokalizasyonundaki evre 1 ve 2 tümörlerde olmak üzere RM tekniği ile mammaria interna lenf nodları disseksiyonunu denemiştir. Oluşan geniş doku, defekti, fasya lata, marlex mesh, kas flebi ve deri ile kapatılmaya çalışılmıştır (25).

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 ooferektomi sonrası tümörlerin gerilediğini bildirmiş ve birçok ülkede meme kanserinde, mastektomiye ooferektomi de ilave edilmiştir. Zamanla hormonların daha iyi tanımlanması, östrojen yapımını ve etkilerini azaltan preparatlar üretilmiş ve hormon ablatif ameliyatlarn yerini almışlardır (23). 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 (23,25).

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 (25). 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 (23). 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 (23,25).

Veronesi 1973- 1980 yılları arasında yürüttüğü tedavida iki santimetreye (cm) kadar olan meme tümörlerinde kadrantektomi şeklinde geniş eksizyon ve aksiller diseksiyon uygulamasına postoperatif (po) radyoterapi (RT) eklenmesinin, MRM' ye eşdeğer sağkalım oranları olduğunu bildirmiştir. MKC ve RT' nin hastalıklı ya da hastaliksız sağkalım bakımından MRM' ye benzer sonuçlar verdiği birçok çalışmada gösterilmiştir (25).

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 (25).

Hastalığın biyolojisinin daha iyi anlaşılması, eğitim, toplumsal bilinçlendirme ve son yıllarda geliştirilen tarama programlarıyla daha küçük tümörlerin tesbit edilmesi, yardımcı tedavi yöntemlerinin gelişmesi ve daha sınırlı cerrahi girişimlerle tedavi sonuçlarının değişmemesi, son 20 yıl içerisinde meme kanserinin lokal tedavisine yaklaşımı köklü bir biçimde değiştirmiştir. Bugün, meme kanserindeki tedavi; cerrah, radyasyon onkoloğu, medikal onkolog, plastik cerrah, radyolog ve patoloji uzmanının ortak hareket etmesini ve multidisipliner bir çalışmayı gerektirmektedir (23).

Meme kanserinde evreleme

Meme kanserinde, American Joint Comission on Cancer (AJCC) ve International Union Against Cancer (UICC) tarafınca benimsenen TNM (tumor, nodes, metastasis) 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 memeye 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 1	T1/Tmic	N0	M0
EVRE 2A	T0-1	N1	M0
	T2	N0	M0
EVRE 2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
EVRE 3A	T0-2	N2	M0
	T3	N1-2	M0
EVRE 3B	T4	N0-1-2	M0
EVRE 3C	T1-4	N3	M0
EVRE 4	Herhangi T	Herhangi N	M1

Tablo 1: Meme kanseri TNM evrelemesi (2,3)

Meme kanseri tedavisinde cerrahi teknikler

- **Radikal mastektomi (RM)**
- **Genişletilmiş radikal mastektomi (GRM)**
- **Modifiye radikal mastektomi (MRM)**
- **Total mastektomi (TM)**
- Basit mastektomi
- Koruyucu mastektomi
- Salvage (kurtarma) mastektomi
- Subkutan mastektomi
- **Meme koruyucu cerrahi (MKC)**
- Aksiller diseksiyon(AD)
- Sentinel lenf nodubiyopsisi(SLNB)
- Rekonstrüktif cerrahi

a)Radikal mastektomi (RM) (Halsted ameliyatı):

İlk defa Halsted tarafından 1894 yılında uygulanmıştır. Modifiye radikal mastektomide çıkarılanlara ek olarak m.pectoralis 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 (23,26).

b)Genişletilmiş radikal mastektomi (GRM)

Radikal mastektominin yetersiz kalmasını, meme lenfatiklerinin tamamen çıkarılamamasına bağlayan bazı cerrahlar (Haagensen, Urban), RM' ye ilave olarak internal mammaia lenf nodlarını ve klavikula üstü lenf nodlarını da diseke etmişlerdir. Yüksek mortalite ve sağkalıma etkisi olmaması nedeniyle, GRM de RM gibi terk edilmiştir (23).

c) Modifiye radikal mastektomi (MRM)

1949' da Patey in tarif ettiği MRM tekniği, Halsted' in RM' sinin major pektoral kasın yerinde kalması şeklinde modifikasyonudur. Bu teknikle, tüm meme dokusu, büyük pektoral kasın fasyası, küçük pektoral kas ve koltuk altı lenf dokusu çıkarılır. 1960' lı yıllarda ise Auchincloss ve Madden her iki kası da yerinde bırakarak sadece büyük pektoral kasın fasyasını çıkarmakla yetinmiş ve günümüze kadar meme kanserinde en çok yapılan ve yapılmakta olan ameliyatı uygulamaya sokmuşlardır. Bu girişim aslında basit mastektomi + aksiller diseksiyon olarak tanımlanabilir (23). Deri insizyonu meme başı ve areolayı da içine alacak şekilde Stewart İnsizyonu olarak da bilinen transvers ve eliptik bir şekilde uygulanır. Cerrahi diseksiyon sınırları, medialde sternum ortası, inferiorda rektus abdominis kasının başlangıcı, süperiorda klavipektoral ligaman, lateralde ise latissimus dorsi kasının medial yüzeyidir (Resim 4). Eğer meme biyopsili ise, insizyon biyopsinin ve ele gelen tüm tümörlerin kenarından en az 4 cm mesafe, cerrahi sınır olarak bırakılmalıdır. Kesi sınırlarının, daha sonra tedavinin devamı olarak yapılacak RT' ye engel olmayacak şekilde planlanmasına dikkat edilmelidir (3,23).

Aksiller diseksiyonda sınırlar; süperiorda aksiller ven, inferiorda meme başından geçen yatay çizginin aksiller izdüşümüdür. Aksilla diseksiyonu üç düzeyde yapılır. Diseksiyonda, aksillanın lenfatik drenaj alanları göz önüne alınmaktadır.

1.Düzye diseksiyon

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

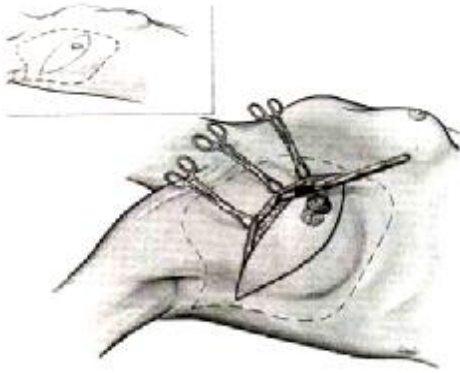
2.Düzye diseksiyon

Minör pektoral kasın altındaki aksiller ven boyunca olan gangliyonların çıkarılmasıdır.

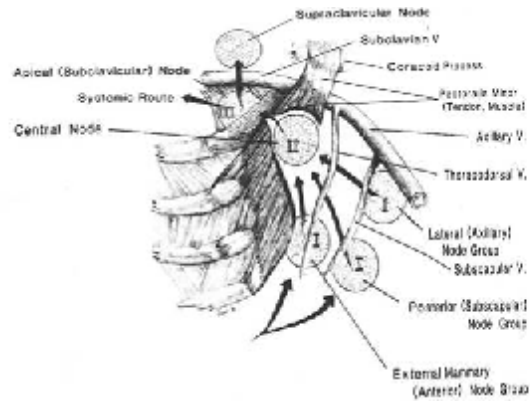
Bu işlemin yapılabilmesi için, kas yukarı ve ortaya doğru çekilmelidir. İnvaziv kanseri olan olgularda, en azından 1. ve 2. düzeyi içeren lenf gangliyonu diseksiyonu yapılmalıdır.

3.Düzye diseksiyon

Minör pektoral kasın iç yanından, aksiller venin tepesine kadar olan gangliyonların çıkartılmasıdır ki; bu, şayet lenf gangliyonları klinik veya patolojik olarak hastalığa iştirak diyorsa uygulanır. Ancak bu işlemin yapılması için minör pektoral kas çıkarılmalı ya da bölünmelidir. 1. ve 2. düzeyin çıkarılmasında alt aksiller (kısmi) diseksiyon, düzey 1,2,3 'ün tümüyle çıkarılmasında ise total aksiller diseksiyondan söz edilir. Diseksiyon ilerledikçe, torakodorsal sinir ve damarlar görülmeye başlar. N.torasikus longus göğüs duvarı boyunca görülebilir. Bu yapılar diseksiyon sırasından tanınmalı ve korunmalıdır. Günümüzde standart uygulama, düzey 1 ve 2 lenf nodüllerinin aksiller yağ dokusu ve mastektomi spesmeni ile en blok çıkarılmasıdır (23,25).



Resim 4: MRM diseksiyon alanı(27)



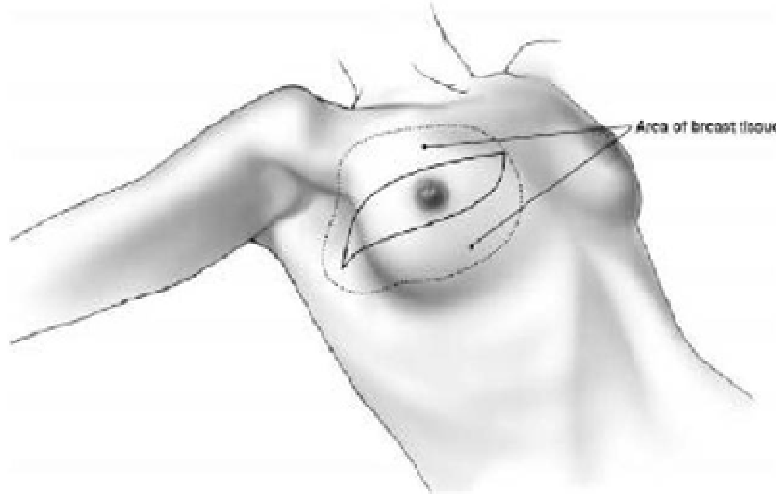
Resim 5: Aksiller diseksiyon sınırları(27)

Total mastektomi (TM)

Tüm meme glandının çıkartılmasıdır. Basit (simple) mastektomi olarak da isimlendirilir. Bu ameliyatta, tümüyle meme ve büyük pektoral kasın fasyası çıkarılır. (Resim 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 (23). Subkutan mastektomi ise estetik görünüm için, meme derisi ve meme başı areola kompleksinin bırakılarak, sadece derialtı meme dokusunun meme alt kısmından girilerek çıkarıldığı bir ameliyattır (3). Aynı seansta meme rekonstrüksiyonu da uygulanmaktadır.



Resim 6. Basit mastektomide insizyon ve diseksiyon sahası

Meme koruyucu cerrahi (MKC)

Meme koruyucu cerrahilerin segmental mastektomi, geniş lokal eksizyon, kısmi mastektomi, lumpektomi, kadranektomi, tümörektomi ve tilektomi gibi bir çok ismi vardır ve standartize 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 (23).

Meme koruyucu cerrahi endikasyonları(2,23)

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

Aksiller diseksiyon:

Erken evre tümörlerin (koruyucu cerrahi veya mastektomi) definitif tedavisinde standart bir uygulamadır. Koruyucu cerrahi uygulamada MRM'de uygulanan aksiller diseksiyonla aynı prensipler kullanılır. Aksiller diseksiyon için vertikal ya da transvers olarak yapılan ayrı bir insizyon uygulanarak sadece Spence kuyruğunda yerleşim gösteren sınırlı olgularda tek bir insizyondan geniş eksizyon ve aksilla diseksiyonu uygulanabilir. Aksilla diseksiyonunun sınırları süperiorde aksiller ven inferiorde meme başından geçen yatay çizginin aksiller izdüşümüdür. medialde pektoralis major kası ve korakobrakial kas , lateralde latissimus dorsi kası oluşturur Düzey 1 ve 2 lenfatik diseksiyon standart uygulamadır. Doğru patolojik evreleme için en az on lenf düğümü disseke edilmelidir. Diseksiyon sırasında torakodorsal sinir, uzun torasik sinir ve ikinci interkostal aralıktan çıkan interkostobrakial sinir mümkünse korunmalıdır (2,23).

Aksiller diseksiyon uygulama amaçları;

- 1.Lenf nodu metastazlarının varlığı ve sayısını belirlemek
- 2.Tümörü evrelemek
- 3.Adjuvan tedavileri planlamak
- 4.Prognozu belirlemek
- 5.Lenf nodu pozitif olgularda iyi bir aksiller kontrolsağlamak
- 6.Sınırlı olgularda sağ kalım avantajı elde etmektir

Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB)

AD'den sonra uzamış lenfatik drenaj, seroma oluşumu, enfeksiyon, sinir lezyonları, lenfödem, omuz ekleminde hareket kısıtlılığı ve ağrı gibi komplikasyonlar AD nin

büyüteç altına alınmasına yol açmıştır (5,23). SLNB, 1992 yılında Morton ve arkadaşları tarafınca erken evre melanomda kullanılmıştır. Aynı işlem 1994 de Giuliano tarafınca meme kanserinde uygulamıştır. Teknik; tümörün 1 cm kadar uzağına, parankim içine verilen mavi boyanın yaklaşık 10 dakika (dk) aksiller lenf nodlarına ulaşması beklendikten sonra aksillaya yapılan küçük bir kesi ile maviye boyanmış lenf nodunun eksize edilerek patolojik incelemesi şeklindedir.(Resim 7)

Sentinel nod genellikle tek olmakla birlikte, 2-3 tane de olabilmektedir. Sonuçta sentinel nodun patolojik incelemesi sonucunda tümör saptanmazsa, aksillada metastaz yok kabul edilir ve aksiller diseksiyon yapılmaz. 1993'de, Krag mavi boya yerine radyoaktif madde (Tc 99 m sülfür kolloid) kullanmış ve başarılı olmuştur. SLNB her iki teknikle yapılabilmektedir. Albertini ve arkadaşları mavi boya ile % 92, lenfosintigrafi ile ise % 100 oranında sentinel nod tespit ettiklerini bildirmişlerdir.Bu konuda uzmanlaşmış merkezlerde başarı oranı %93-98dolaylarındadır(5,23).



Resim7: Sentinel Lenf Nodu Biopsisi

SLNB endikasyonları

- Kinik olarak negatif aksillası olan T1-2 tümörler
- Mastektomi planlanan duktal karsinoma insitu hastaları
- Erkek meme kanseri
- Lokal ileri evre bulguları göstermeyen
- Tümörü aksillaya yakın
- Kullanılacak radyofarmosötik ve vital boyalara karşı alerjisi olmayan
- Gebe olmayan hastalar olarak sıralanabilir.

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 ameliyatları uygulanabilmekte ve her ikisi de iyi estetik sonuçlar vermektedir (5,23). 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 (5,23).

Cerrahiye bağlı komplikasyonlar

a)Mortalite: Operasyon sonrası ilk 30 gün içinde olan mortalite %0.5'in altında bildirilmiştir. Mortalite nedeni doğrudan operasyona bağlı değildir. Hastanın yandaş hastalıkları ve özellikle de pulmoner emboli başta gelen ölüm nedenidir (5,23).

b)İnfeksiyon: Mastektomi sonrası yara enfeksiyonu %4-12 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. En sık görülen etkenler streptokoklar ve S.aureus' dur. İnfeksiyona hazırlayıcı etkenler olarak; ileri yaş, diyabet, immünosüpresif tedavi, cilt nekrozları, uzun süren drenajlar, kötü beslenme sayılabilir (5,23).

c)Cilt nekrozu: Nekrozlar daha çok üst flepte ve yara kenarlarında görülmektedir. Nekrozun genişliğine göre zaman zaman eksizyon ve greftleme gerekebilir (5,23).

d)Hematom: Kapalı vakumlu drenaj uygulandığı için pek beklenen bir komplikasyon değildir. Steril koşullarda biriken kan perkütan olarak aspire edilmelidir (5,23).

e)Sinir yaralanmaları: Üst ekstremitede duyu ve tam motor kaybın olduğu tipte bir nöropraksi %1 oranında görülür. Bunun nedeni ameliyat sırasında brakial pleksusun gerilmesidir. Birkaç hafta içinde tam düzelme olur. Uzun torasik sinirde olan yaralanma serratus anterior kasının felcine ve 'kanat skapula' ya sebep olur. Torakodorsal sinirin zedelenmesi latissimus dorsi kasında paraliziyeye neden olur. İnterkostobrakial sinir hasarında ise üst kolun iç kısmında uyuşma ve dizestezi olur (5,23).

f)Donmuş omuz: Aksiller diseksiyondan sonra o taraftaki omuzda abdüksiyon geçici olarak bozular. Ameliyattan sonra uygun kol egzersizleri ve fizik tedavi ile birkaç hafta içinde omuz fonksiyonları normale döner (5,23).

g)Lenfödem: Aksiller diseksiyon yapılırken lenf damarlarının kesilmesi veya çıkartılması ve bu hastalarda lenfatik - venöz sistemin yetersiz oluşu ile kol ödemi görülebilir. Aksiller diseksiyonun aksiller venin bir cm altından başlayıp yapılması önerilmektedir. Ameliyat öncesi dirseğin 10 cm altından ve üstünden kol ölçülmelidir.

Ameliyat sonrası dönemlerde aradaki farkın iki cm'den fazla olması halinde lenfödem olduğu kabul edilir. Tedavisi mümkün olduğunca erken başlamalıdır. Kol yüksekte tutulmalı, uyurken kol altına yastık konulmalıdır. Masaj ve bandajlar faydalıdır (5,23).

h)Seroma: Seroma her tür mastektomiden sonra oluşabilecek minör fakat sık görülen komplikasyonlardandır. Bugün için seromanın oluşum mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Flepler altında seroma oluşumu fleplerin alttaki dokuya yapışmasını ve iyileşmesini engeller. Seromalar özellikle cilt nekrozlarına, enfeksiyona yara iyileşmesinin uzamasına ve bunun sonucu yapılacak ilave tedavilerin gecikmesine neden olabileceği için ciddiye alınmalıdır. Bugün için tedavi steril koşullarda tekrarlayan aspirasyonlardan ibarettir (5,23).

SEROMA

1)Seroma patofizyolojisi

Seromanın patogenezi henüz tam anlaşılabilmiş değildir. Seroma cerrahi travma ve yara iyileşmesinin akut fazına yanıt olarak oluşan akut inflamatuvar eksudat olarak kabul edilmektedir. Oertli ve ark. yaptıkları bir tedavide fibrinolitik aktivitenin seroma oluşumuna katkıda bulunduğunu iddia etmişlerdir (28). Petrek ve ark.'nın yaptığı prospektif randomize bir tedavide seroma oluşumunda en etkili faktör olarak aksiller lenf nodu oluşumlarının sayı ve büyüklüğü belirtilmiştir (29). Buna rağmen, Gonzales ve ark. ayrıca Hashemi ve ark. seroma görülme sıklığını etkileyen en önemli faktörün cerrahi teknik olduğunu söylemişlerdir (30,31). MKC ile aksiller diseksiyona oranla MRM'de daha fazla oranda seroma görüldüğü bildirilmiştir. Yeni bir görüş olarak adı geçen üç tedavide hastanın yaşı, obezite, tümör boyutu ve neoadjuvan terapinin seroma oluşumunu etkilemediğinden bahsedilmektedir. Seroma etyolojisindeki 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 (32). 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 lokositler 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 (35).

Seroma ile yapılan tedavilerle ilgili sonuçlara tarihsel olarak bakılacak olursa 1983 te Aitken seroma oluşumu için meme cerrahisinin geniş ölü boşluk oluşturduğunu,göğüs duvarının düzgün olmaması ve hareketli olmasının etyolojik etken olduğunu bildirmiştir.1987 de Tadych aspiratların lenf sıvısına benzediğini bildirmiştir.1989 da Watt ve Bolsen seroma sıvısının eksuda olduğunu,1999 da Bonnema seromanın fibrinojen içermemesi dışında periferik lenfatik sıvıya benzediğini savunmuştur.2000 de McCaul seroma sıvısı lenfatiklerden farklıdır ve enflamatuvar eksudaya benzemektedir şeklinde görüş belirtmiştir.2003 te Wu lokal VEGF artışının operatif travmaya sekonder bir fizyolojik cevap olduğunu,2004 te Jain ise seroma sıvısındaki yüksek LDH ve protein oranıyla eksuda vasfında olduğunu bildirmişlerdir.Zaman içerisinde ortaya atılan görüşler ile klasik düşünceye kısmen ters düşerek seromanın yara iyileşmesinde bazı aşamalarda aksamaya özelliklede uzamış inflamasyon fazına sekonder olabileceği düşüncesi doğmuştur (33,34,37,38,39).

Seroma gelişiminde risk faktörleri

Hasta ve tümöre bağlı özellikler

Yapılan tedavilerde; yaş (40) ve vücut kitle indeksi (41,42) ile seroma oluşumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış, bunun yanı sıra vücut ağırlığının artmasıyla seroma oluşumunun arttığı saptanmıştır (42,43). Bir başka tedavi ise hipertansiyonun seroma oluşumun artırdığını ileri sürmektedir (43). Hormon reseptör durumu ya da lenf nodu tutulum durumu ile seroma oluşumu arasında bir bağlantı bulunamamıştır (40). Anemi (44), diyabet (44), sigara (44), meme boyutu (44), tümör evresi (45),tümörün histolojik tipi (45), tümörün boyutu (45), spesmen ağırlığı veya boyutu, ve tümörün lokalizasyonu (43) ile seroma arasındaki ilişkiye yönelik tedavilerde anlamlı sonuçlar elde edilememiştir.

Drenler

Drenaj yapılmayan olgularda, drenaj yapılanlara göre seroma görülme sıklığı artmıştır (46). Negatif basıçlı drenaj ya da pasif drenaj (80,81,82) sistemleri arasında fark saptanmamıştır. Negatif basınçlı drenaj sistemlerinde emme basıncı yoğunluğu (41,83,84,85,86), ya da dren sayısının (48,87,88) seroma oluşumunda fark yaratmadığı görülmüştür. Drenlerin çekilme zamanının da seroma üzerine etkisi tartışmalıdır. Bazı tedavilere göre drenlerin erken çekilmesi seroma oluşumunu artırmakta (76,89), bazılarında göre ise anlamlı bir değişikliğe yol açmamaktadır (90). Parikh ve arkadaşları tarafından yapılan bir tedavide drenlerin postoperatif 3. günde ve 6. günde çekilmesinin, seroma oluşumu üzerine bir farklılığa yol açmadığı saptanmıştır (91).

Cerrahi araçlar

Diseksiyonda argon diyatermi (93), lazer bıçak (94) ve ultrasonografik bıçak (95) kullanımının seroma oluşumuna belirgin bir etkisi saptanmamıştır. Ancak Porter ve arkadaşlarının yaptığı tedavide elektrokoter kullanımının seroma oluşumunu artırıcı yönde etkisi olduğu ortaya konmuştur (96). Ayrıca Lumachi ve arkadaşlarının yaptığı tedavi ise ultrasonik makas kullanımının seroma oluşumunu azalttığı belirtilmiştir (45).

Sütürle flep tesbiti

Bu yöntemde amaç, flep ve altındaki doku arasında meydana gelen ölü boşluğu azaltmaktır. Genel olarak çok uygulanan bir teknik olmamakla birlikte, Coveney ve arkadaşları bu teknikle seroma oluşumunun azaldığını göstermişlerdir (11). Ayrıca Purushotham ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise bu teknik uygulandıktan sonra dren kullanılmamasının seroma oluşumunu arttırmadığı saptanmıştır (97).

Diğer etkenler

Bazı çalışmalara göre ameliyat süresinin uzaması ve mastektomi amacıyla yapılan diagonal insizyonlar vertikal insizyonlara kıyasla seroma oluşumunu arttırmaktadır (99). Diğer yandan memeden daha önce biyopsi alınması (14,86), ameliyat sırasında kan transfüzyonu (43), ya da anestezinin şekli (lokal ve ya genel) seroma oluşumuyla ilişkili bulunmamıştır (13). Ameliyat sonrası omuz hareketlerinin erken başlatılması Schultz, Abe ve Shambley' in tedavilerinde seroma oluşumunu artırmışken, Petrek, Jansen ve Zavotsky'nin çalışmalarında bir değişikliğe yol açmamıştır. Pansumanın baskılı yapılması Say ve arkadaşlarının yaptığı tedavide seroma üzerinde anlamlı bir değişikliğe yol açmazken, O'Hea ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise baskılı pansuman uygulamanın seroma oluşumunu arttırdığı öne sürülmüştür (13).

Cerrahi dışı etkenler

Say ve arkadaşları, RM yapılan hastalarda preoperatif veya postoperatif radyoterapi uygulamasının seroma oluşumuna etkisinin olmadığını savunmuştur (44). Randomize kontrollü bir diğer çalışmada, neoadjuvan kemoterapinin seroma oluşumunu etkilemediğini göstermiştir (100).

Seromanın engellenmesi için önerilmiş olan yöntemler

Seromanın engellenmesinde günümüze kadar; ölü boşluğu yok etme üzerine çalışmalar yapılmıştır. Özellikle de lokal fibrozisi arttırmak amaçlanarak, sığır trombini, fibrin tutkalı, talk, tranexamik asit, Corynebacterium Parvum, tetrasiklin, çeşitli antineoplastikler gibi ajanlar denenmiş ancak çoğunda anlamlı etkinlik bulunamamış ya da kullanım zorluğu veya yüksek yan etkileri nedeniyle rutin kullanıma girememiştir (4,10,14).

YARA İYİLEŞMESİ

1)Yara iyileşmesinin tanımı

Yara iyileşmesi geleneksel tarifle birbirinden bağımsız inflamasyon, proliferasyon ve remodeling aşamalarından oluşur (Şekil-1) (108). Her fazda hücreler ve biyokimyasal maddeler arasında organize etkileşimler gerçekleşir. Ancak klasik tanıma ters olarak günümüzde bu üç fazın birbirinden kesin sınırlarla ayrılmadığı bilinmektedir (53).

Hemostaz; yara iyileşmesinin temeli ve başlangıç aşamasıdır. İnflamasyon vazodilatasyon ve artmış vasküler permeabilite ile sonuçlanır. Ancak organizmanın yaraya verdiği ilk yanıt kanamayı durdurmak şeklindedir. Trombositlerin intrinsek koagülasyon kaskadını aktive etmesiyle oluşan pıhtı kollajen, trombositler, trombin, ve fibronektinden oluşur. Bunlar inflamasyonu tetikleyen sitokin ve büyüme faktörlerinin salınmasına neden olurlar (109). 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 (110). Pıhtı oluşuktan sonra nötrofil yanıtını doğuran hücrel sinyaller başlar. İnflamatuar medyatörler biriktikçe, prostaglandinlerin etkisiyle oluşan bölgesel vazodilatasyon sonucu interlökin 1 (IL-1), tümör nekroz faktör alfa (TNF-a), transforming growth faktör (TGF) ve bakteri yan ürünleri yardımıyla olay yerine nötrofiller gelmeye başlar (53). Yara bölgesine ilkgöç eden ve miktarı ilk 24 saat içinde zirveye ulaşan immün hücreler nötrofillerdir.

Yaralanmadan 48-96 saat sonra bölgeye daha sonra makrofaja dönüşecek olan monositler gelir. Aktive makrofajlar proliferatif faza geçiş için önemlidir. Ayrıca aktive makrofajlar, vasküler endotelyal growth faktör (VEGF), fibroblast growth faktör (FGF), TNF-a, platelet derived growth faktör (PDGF), IL-1 ve nitrik oksit (NO) sentezleyerek anjiogenez sağlar (111). Bakteri, hücrel debrisler ve yabancı maddeler nötrofillerden salınan kostik enzimlerle temizlenir. Nötrofiller hedefe göre değişen çeşitli proteazlar içerirler (örneğin myeloperoksidaz (MPO)). Bunların tümü yara bölgesindeki ekstraselüler matrikse zarar verir. İnflamatuar yanıtın büyüklüğü ile orantılı olan proteaz salınımı ile bu hasar değişir. Yaralanmamış doku matriksi proteaz inhibitörleri ile korunur.

Günümüzde henüz tam olarak aydınlatılamamış bir mekanizmayla, nötrofiller apoptoza uğrar ve yerlerini makrofajlar almaya başlar. Makrofajların MPO aktivitesi yoktur, ancak NO üreterek ve salarak patojenleri öldürmeye devam ederler. TNF-a ve IL-1'in makrofajlarda bulunan indüklenebilir nitrik oksit sentazı (iNOS) uyarması ile peroksit ve

serbest oksijen radikalleri ile reaksiyona girip ortama çok daha toksik olan peroksinitrit ve hidroksil radikallerinin salınmasına neden olan bol miktarda NO üretimi olur (112). Hasarlanmış ekstraselüler matrisin temizlenmesi ayrıca TNF-a' ya yanıt olarak keratinosit, fibroblast, monosit ve makrofajlardan açığa çıkan matris metalloproteinaz (MMP) tarafından da gerçekleşir. Yıllarca enflamatuar fazın eksojen sinyaller bittiğinde kendini sınırlayıp bitirdiği görüşü hakim olmuştur (113). Daha sonra ise inflamasyon fazının kontrolörleri olarak kabul edilen prostaglandin, prostosiklin, tromboksan, lökotrienler ve lipoksinler gündeme gelmiştir (113,114). Lipoksinler ve aspirin tetikli lipoksinler inflamasyonu durdurucu sinyal olarak kabul edilirler (53). Klinik ve deneysel yara sahası tedavileri inflamasyon sahasında lökotrienler ve prostaglandinlerin ortaya çıkış zamanı ile nötrofil göçü zamanının örtüştüğünü göstermiştir (53). Eikozanoid sentezinde nötrofillerin prostaglandin E₂'ye (PGE₂) maruz kalması ile polimorfonükleer lökosit göçünü durduran lökotrien B₄'den (LTB₄), lökotrien A₄'e (LTA₄) değişim olur. Görevleri birbirinden kesin sınırlarla ayrılmış bu lipid medyatörler, yara eksudasını değişime uğratmak için değişime uğrarlar (113). Ayrıca prostaglandin ürünlerinin inhibisyonu rezolüsyon süresini değiştirebilir (53). Epitelizasyon, anjiyogenez ve geçici matris oluşumu aşamalarından oluşan proliferasyon fazında (4-14. günler) epitelyal hücreler sıvı kaybı ve bakteri invazyonunu engellemek için yeniden koruyucu bir bariyer oluşumu başlatırlar. Aktive makrofaj ve trombositlerden salgılanan, EGF ve TGF ile epitelyal proliferasyon başlar. Epitelizasyon yaralanma ile başlar ve ilk olarak inflamatuvar sitokinler olan IL-1, TNF-a ve fibroblastlardaki keratinosit growth faktörü (KGF) tarafından uyarılır (114).

Daha sonra fibroblastlar tarafından sentezlenip salınan KGF-1, KGF-2 ve IL-6 tarafından diğer fibroblastların farklılaşması ve sahaya göçü uyarılır (115). Proliferasyonun fazının baskın hücreleri fibroblastlar ve endotel hücreleridir. VEGF tarafından ise sağlam venüllerde lokalize endotel hücrelerinin uyarılması ile anjiyogenez başlar.

Kollajen sentezinin başlaması ve proliferasyon için fibroblastlar yaralı dokunun etrafındaki sağlam dokudan gelip, aktive olurlar. Trombosit ve makrofajlardan üretilen PDGF ve epidermal büyüme faktörü (EGF) fibroblastlar için ana sinyaldir. Otokrin ve parakrin sinyallerde PDGF salınımı arttırılır. PDGF ye yanıt olarak fibroblastlar tip III kollajen, glikozaminoglikan ve fibronektinden oluşan geçici matris sentezine başlarlar (53). TGF fibroblastların tip III kollajen sentezini uyarır, MMP üretimini azaltır, doku inhibitörlerinin üretimini uyarır ve hücre adezyon moleküllerinin üretimini arttırır (112). Bu fazı durduran sinyalin fibroblastları inhibe eden interferon indüklenmiş proteinden geldiği düşünülmektedir (117). Sekonder iyileşme ile iyileşen yaralar, yara kontraksiyonu ve epitelizasyonu sağlayan

TGF tarafından yönetilir (118). 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 (53). İlk olarak matrikste fibrin ve fibronektin bulunur. Daha sonra fibroblastlar tarafından glikozaminoglikanlar, proteoglikanlar ve diğer proteinler sentezlenir. Bu geçici matriksin yerini kollajenden oluşan daha sağlam ve organize bir matriks alır. Sağlam dokudaki kollajen oranı % 80-90 tip I ve % 10-20 tip III şeklindedir. Granülasyon dokusunda kollajen tip III %30'lara ve olgun skar dokusunda ise % 10'lara düşer. Erken aşamada oluşan ve artmış tip III kollajenin görevi tam olarak bilinmemektedir. Yara iyileşmesinin başlarında matriks fibroblast, nötrofil, lenfosit ve makrofaj hareketlerini sağlamak için ince ve yumuşak kıvamdadır. Daha kalın ve güçlü kollajen fibrilleri ile daha katı hale gelir (53). Mekanik gerilmenin ortadan kalkması azalmış kollajen sentezine neden olur ve düzgün bir skar meydana gelir. Devam eden mekanik gerilim/yük; uzamış kollajen sentezi ile hipertrofik skar oluşumuna neden olur (53). 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 (119). 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 (119).

Yapılan güncel tedaviler sonucu; seromanın eksuda özelliğinde bir sıvı olduğu ve yara iyileşmesinin ilk fazı olan enflamasyon fazındaki uzama nedeniyle meydana geldiği ortaya konmuştur. Buna göre; yara iyileşmesinin özellikle ilk fazında olmak üzere olumlu yönde etkilenmesi ya da bu sürecin hızlandırılması seroma gelişiminin azalacağını düşündürmektedir. Literatürde doğal yapılı zeolitlerinden klinoptilolitin, yara iyileşmesi üzerine çeşitli yollarla olumlu etkisi olduğunu belirten tedaviler mevcuttur.

Modern tıp ve zeolitler

Doğal yapılı zeolitler geniş medikal kullanım alanlarında araştırılmışlardır. Bu uygulamaların bazıları zeolitlerin emme ve iyon alışverişi özelliklerinden

yararlanmaktadır(57,68).Örneğin bir üraz-zeolit mühtahzarı üremili hastalarda kandaki üreyi atmak için oral yoldan kullanılmaktadır(68).Zeolitler ayrıca hemodiyaliz sırasında NH₄⁺ alışverişi için bir filtre aracı olarak kullanılmaktadır(68).Medikal uygulamada umut vadeden zeolitler arasında klinoptilolitin ülserli hastalar için etkili ve güvenli bir asit giderici olduğu ve gadolinyum zeolitin ise manyetik rezonans görüntüleme gastrointestinal pasajda kontrast madde olarak faydalı olduğu saptanmıştır(68).Sentetik zeolit A'nın in vitro tedavilerinde osteoblastik hücrelerin çoğalmasını ve osteoblastik hücre aktivasyonunu teşvik ettiği görülmüştür.Bu bilgiler osteoporoz tedavisinde etkili bir ajan olabileceği görüşünü desteklemektedir(68).Oral olarak verilen doğal klinoptilolitin güçlü bir antioksidan olduğu saptanmıştır(68).Küba'da atlarda ve çiftlik hayvanlarında gelişen tropik yaraların tedavi edilmesinde yaygın olarak klinoptilolit kullanılmaktadır(68).Zeolitler kanıtlanmış antibakteriyel ve antifungal özelliklerinden dolayı idrar yolu enfeksiyonunda ve diş hekimliği alanında diş plağı oluşumunu engelleme amacıyla kullanılmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir(68). Yine farelerle yapılan diyabet üzerine zeolitlerin etkisini araştıran tedavilerde zeolit verilen farelerde diyabet başlangıcının geciktiği, siklofosfamid verilen diyabetli farelerde gelişebilecek beta hücre hasarının,birlikte zeolit kullanımıyla neredeyse tamamen ortadan kalktığı kanıtlanmıştır(68).Ayrıca klinoptilolitin diyabetli farelerde polinöropati gelişmesini önlediği yönünde çalışmalar mevcuttur(68).Doğal yapılı zeolitler kanser hastalarında antioksidan ve immünmodülatör özellikleri nedeniyle yardımcı tedavide yer almaktadır(60,64,65,121). Bağırsaktan amonyağı kendisine bağlayarak atılmasını sağladığını savunan yayınlarda özellikle karaciğer sirozlu hastalarda ensefalopati gelişiminin önlenmesinde ve tedavi sürecinde önemli katkı yapabileceği vurgulanmaktadır. Topikal kullanımında akne üzerine tedavi edici etkisini gösteren yayınlar bulunmaktadır.Sıvı absorpsiyon yeteneği sayesinde antidiyaretik olarak da kullanılmaktadır ve yayınlarla bu etkisi desteklenmiştir.

Sayılan özellikleri ile doğal yapılı zeolitlerin modern tıpta yaygın kullanımı olmasa da çeşitli hastalıklarda etkili bir ajan olduğu gösterilmiştir.Bu durum medikal tedaviler arasında doğal yapılı zeolitlerin ilerleyen zaman içinde kendine gerek primer gerek yardımcı tedaviler anlamında yer edineceğinin göstergesi olarak kabul edilmektedir.

KLİNOPTİLOLİT (Froximun®)

Kimyasal yapısı, etki mekanizması ve özellikler

Volkanik kayalardan elde edilen bir zeolit türü olan klinoptilolit etken maddeli Froximun Pudra ® klinoptilolit silikat ve alüminyum tetrahedronlu üç boyutlu çerçevelerden oluşmaktadır. Hidratlı doğal mikro gözenekli olup 8-10 halkalı kristallere sahiptir(57,68).Pozitif veya negatif biyolojik aktiviteye sahip ve tamamen nontoksindir. Hidratize ve dehidratize olabilir(57,68).Klinoptilolit bir kafes olarak hareket eder ve molekülün çeşitli iyon ve bileşkeleri hapsedmesine olanak sağlar. Klinoptilolit antiviral(54), antibakteriyel(55), antifungal(56), absorban(57) özelliktedir.

Doğal zeolit yapılı hemostatik ajanlarla ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Domuz kullanılarak kasık bölgesinden yapılan insizyondan femoral arter ve vene yapılan bir termal hasar ile hemoraji modeli oluşturulan bir çalışmada, bölgeye uygulanan zeolit yapılı ajan sonucunda; maddenin sahayı bir örtü gibi örttüğü, sıvıyı absorbe ettiği ayrıca koagülasyon faktörleri ve platelet konsantrasyonunu arttırdığı saptanmıştır(66). Klinoptilolitin yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir. Bu etkisini antifungal, antiviral, antibakteriyel etkinliğinin yanı sıra sitokinler üzerine etkileriyle de gösterirler.Sınıf II MHC klinoptilolit parçacıklarıyla aktive edilirler (58,59,60,61). Böylece makrofaj ve diğer mononükleer fagositik hücreler aktive olur.IL-1 ve TNF-alfa faktör gibi proinflamatuvar sitokinler salınır(62).Aktivatör protein 1,nükleer faktör beta gibi transkripsiyon faktörlerinin salınımına ve böylece Hücre popülasyonununun %20 lere ulaşan oranda aktivasyonunu sağlar (63,64,65). Sitokin etkinlik ağı ile yaralanma sonrası kompleman oluşumu, trombosit agregasyonu,kan pıhtılaşması ve hemostaz,hücre aktivasyonu ve büyüme faktörlerinin salınması, neovaskülarizasyon,granülasyon dokusu oluşumu ve yara iyileşmesi gerçekleşmektedir(53,62).Açık yaralarda kullanılan klinoptilolitin toz formu özellikle granülasyon dokusu oluşumunu arttırarak yara iyileşmesini arttırmaktadır.



Resim 8:Elektrik yanığı sonrası uygulanan klinoptilolit ve yara iyileşmesi



Resim 9:Ciltaltı hematom-açık yaraya uygulanan klinoptilolit ile hematom absorpsiyonu ve yara iyileşmesi



Resim 10:Diabetik ayak yarasının klinoptilolit ile tedavi edilmesi

Literatürde seroma oluşumunu önlemek ve tedavi etmek amacıyla geliştirilen yöntemlerin genellikle ölü boşluğu ortadan kaldırmaya yönelik olduğu görülmektedir. Ancak ölü boşluğu dolduran sıvı koleksiyonunu gidermeye yönelik ajan kullanımı nadirdir. Oertli et al sıvı akümülyasyonunun plasmin aktivitesine bağlı olduğu ve vasküler yapılar etrafında yeterince fibrin kompleksler gelişmemesi düşüncesiyle, seromanın önlenmesi için bir fibrinolitik ajan olan traneksamik asiti kullanmış ancak sonuçlar anlamlı bulunmamıştır (28). Çin' de yapılan bir tedavide, aksiller ve inguinal bölgedeki malign lenf nodları eksize edilmiş ve transpozisyon flebi ile mikrogözenekli polisakkarit kürecikler kombine edilerek uygulanmıştır. Mikrogözenekli polisakkarit kürecikler uygulanan hastalarda seroma oluşumunun anlamlı ölçüde azaldığı savunulmuştur (72). 2009 da Egeli kullandığı mikrogözenekli polisakkarit kürecikler ile oluşturduğu ratlarda seroma modelinde; seroma oluşumunun anlamlı düzeyde azaltılabildiğini göstermiştir(122).

Bu tedavide klinoptilolitin seroma oluşumunu iki mekanizmayla engelleyebileceği öngörülmüştür. Bunlardan ilki, klinoptilolitin kullanıldığı yüzeyi bir örtü gibi örterek mikrogözenekli ve absorban yapısıyla lenfovasküler sızıntıyı önleyebilecek, böylece ölü

boşluğu dolduran sıvı volümü büyük ölçüde azalacaktır. İkincisi ise, klinoptilolit granülasyon dokusu oluşumunu hızlandırıcı ve asepsi yaratma etkisiyle yara iyileşme sürecini hızlandırması böylece seroma oluşumunda suçlanan, yara iyileşmesindeki gecikme ve uzamış enflamatuvar yanıtı azaltabileceği düşüncesidir.

GEREÇ ve YÖNTEM

I) Deneysel Hayvanları ve Gruplar

Bu deneysel tedaviye ortalama ağırlığı 200-250 gr. olan toplam 14 dişi Wistar rat kullanıldı. Tedavi için Deneysel Hayvanları Araştırmaları Etik Kurul'undan onay alındı.

(Toplantı tarihi: 27/05/2011, protokol no: 17/2011) ve ratlar Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Deneysel Hayvanları Laboratuvarı'ndan temin edildi. Tüm ratlar standart laboratuvar yemi ve su ile beslenip, 12 saatlik gece - gündüz aydınlatması ısı kontrolü sağlanmış (22±2 santigrad derece) izole ortamda izlendiler. Ameliyatlar Deneysel Hayvanları Laboratuvarı'nda steril olmayan, temiz koşullar sağlanarak gerçekleştirildi. Profilaktik antibiyotik uygulanmadı. Anestezik madde olarak intraperitoneal ketamin (Ketalar®, Parke Davis and Co. Inc., 50mg/kg) ve ksilazin (Rompun®, Bayer 5 mg/kg) uygulandı. Tüm ratlara Harada'nın tarif ettiği yöntem (67) ile tek taraflı (sağ) mastektomi ve aksiller disseksiyon uygulandı.

Ratlar iki gruba ayrıldı:

1. Grup (kontrol grubu) (n=6): Bu gruptaki ratlara operasyon sonrasında herhangi ek bir uygulama yapılmadan cilt kapatıldı. Kontrol grubunda kullanılmak üzere planlanan 7 rattan bir tanesinde anestezi işlemi sonrası exitus gözlenmesinden dolayı kontrol grubu 6 rattan oluşturulmuştur.

2. Grup(Klinoptilolit (Froximun®) grubu)(n=7):Bu gruptaki ratlara ise operasyon sonrasında cilt kapatılmadan önce lokal olarak klinoptilolit uygulandı. Ratlar ameliyat sonrasında 10 gün izlendi. Bu süreçte ratların canlılıkları, kol hareketleri, yara yeri iyileşme durumları, yara enfeksiyonu, flep nekrozu ve seroma oluşumları kaydedildi. Ameliyat sonrası 10.günde tekrar ketamin-ksilazin anestezi uygulaması sonrasında steril enjektörlerle seromalar aspire edildi ve miktarları kaydedildi. Ayrıca aspiratlar DEÜTF Biyokimya Ana Bilim Dalı Laboratuvarı'nda incelenmek üzere düz kan tüplerine konuldu.

Histopatolojik inceleme için disseksiyon alanında bulunan ciltten, aksilla ve toraks duvarından doku örnekleri alınarak % 10' luk formaldehid solüsyonuna konuldu. Tüm işlemler sonrasında ratlar yüksek eter anestezisi ile kurban edildi.

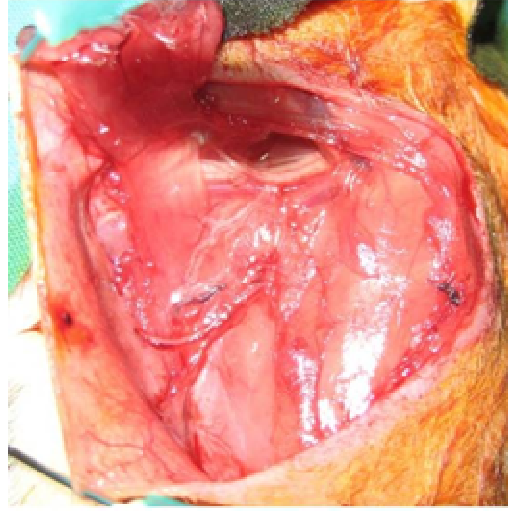
II) Ameliyat Tekniği

İntraperitoneal ketamin (Ketalar®, Parke Davis and Co. Inc., 50mg/kg) ve ksilazin (Rompun®, Bayer 5 mg/kg) anestezisi sonrasında ratlar flasterlerle tedavi masasına tesbit edildi. Ratların toraks ön duvarı ve sağ aksiller bölge bistüri ile traş edilerek % 10' luk povidon iyodin ile temizlendi. Sternal çentikten, ksifoide kadar uzanan orta hat insizyonu sonrası sağ taraf cilt, ciltaltı flebi toraks duvarından dekole edildi. Major pektoral kas toraks duvarından disseke edildi.

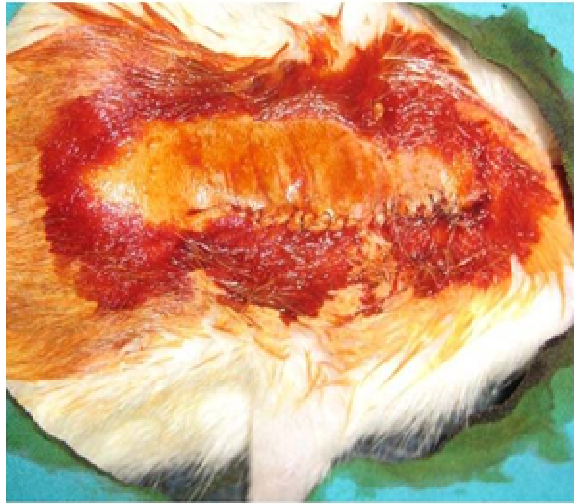
Bu aşamada brakial pleksus, aksiller ven aksiller arter görüldü. Bu oluşumlar korunarak aksiller fossadaki lenf nodülleri ve yağlı gözeli doku disseke ve eksize edildi. Daha sonra major pektoral kas bağlandığı yerden 4/0 ipek sütün ile bağlanıp eksize edildi. Hemostaz kontrolü sonrası, kontrol grubuna ek müdahale yapılmadı. Tedavi grubuna ise ameliyat sahasına klinoptilolit uygulandı. Cilt 2/0 keskin ipek sütün ile sürekli teknikle kapatıldı.



Resim11:Ameliyat öncesi cilt görünümü **Resim 12:** Flep diseksiyonu sonrası görünüm



Resim 13:Pectoralis major kası sternumdan ayrılmış, aksiller diseksiyon tamamlanmış, brakial pleksus,torakodorsal sinir ve aksiller ven görünmekte



Resim 14:Cilt kapatıldıktan sonraki görünüm

III) İncelemeler

1) Histopatolojik inceleme yöntemleri

Alınan doku örnekleri % 10' luk formaldehid solüsyonu içerisinde DEÜTF Patoloji Anabilim Dalı' na gönderildi. Dokuların tümü rutin işlemde geçirildi. Parafin bloklara gömüldükten sonra 5 mikrometrelik kesitler yapıldı ve hemotoksilen - eosin (he) ile boyandı..

Daha sonra ışık mikroskobu altında kalitatif olarak nekroz, granülasyon dokusu, fibröz doku, damarlanma özellikleri sekonder infeksiyonu yansıtan mikroorganizma popülasyonu incelemeye alındı.

Akut inflamasyon parametreleri olarak;

- 1)Fibrin
- 2)Kanama
- 3)Ödem
- 4)Damarlanma
- 5)Konjesyon
- 6)Polimorfonükleer lökositler semikantitatif olarak belirlendi.

Kronik inflamasyon, yara iyileşmesi parametreleri olarak;

- 1)Fibröz doku artışı
- 2)Fibroblast
- 3)Lenfosit
- 4)Makrofajlar
- 5)Granülasyon dokusu
- 6)Nekroz gelişimi değerlendirildi.

Enfekte yarayı saptayabilmek amacıyla

- 1)Mikroorganizma varlığı değerlendirildi.

Hücresel ve histopatolojik skorlama semikantitatif olarak 4 kademedede değerlendirildi.

Buna göre hücresel yoğunluk; 0: yok, 1:az, 2: orta, 3: çok şeklinde yorumlandı.

2) Biyokimyasal İnceleme Yöntemleri

Günümüzde seromannın enflamatuar vasıflı eksuda olarak kabul edilmesinden dolayı, alınan örneklerde eksudanın temel parametrelerinden total protein, albumin, LDH, inflamasyon açısından ise CRP ve beyaz küre miktarları incelendi.

Total protein biüret, albumin bromkrezol yeşili; LDH kinetik; CRP immünotürbidimetrik yöntemle Abbott ticari kitleri ile (Abbott Architect C 16000) otoanalizöründe çalışıldı. Saptama limitinin altında olan total protein (0.8 g/dL= 800 mg/dL) ve albumin (0.4 g/dL= 4000 mg/L) durumlarında her iki test içinde duyarlılığı daha yüksek olan aynı firmaya ait türbidimetrik yöntemler kullanıldı. Türbidimetrik yöntemde protein mg/dL, albumin mg/L olarak verildiği için protein ve albumin sonuçlarının hepsi bahsedilen birimlere çevrildi.

Çevirme faktörü

Protein: g/dL x 1000 = mg/dL

Albumin: g/dL x 10 000 = mg/L

Beyaz küre (Lökosit) Gen S (Beckman Coulter) hemogram cihazında analiz edildi.

Biyokimyasal testler ve birimleri

Total protein -----mg/dl

Albumin-----mg/L

LDH-----U/L

CRP-----mg/L

Beyaz küre-----X1000/ mm³

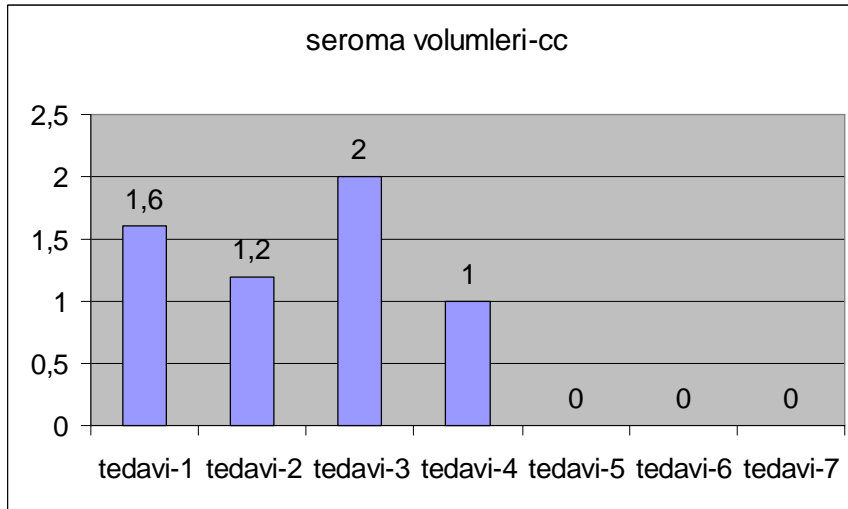
3)İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analizler SPSS Data Editör for Windows Version 16.0 programı ile yapıldı.Seroma volümleri ve biyokimyasal parametreler Mann-Whitney U Test ile histopatolojik skorlamalar ise Fisher'in Gerçeklik Testi ile değerlendirildi.Her iki analizde p<0,05 değeri anlamlı kabul edildi.

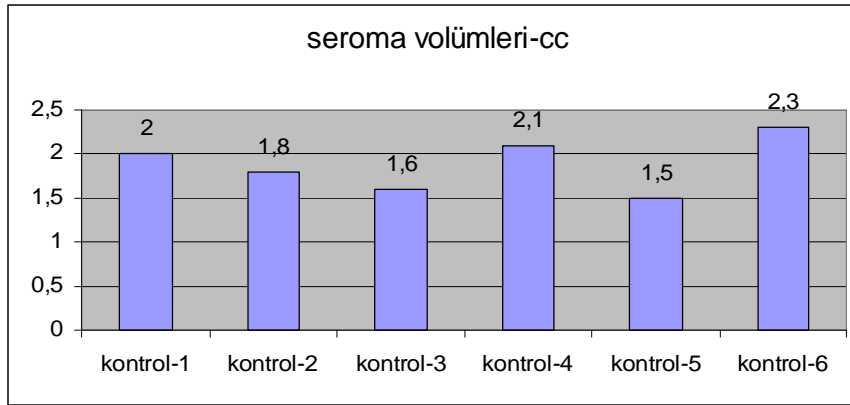
BULGULAR

D) Makroskopik Bulgular

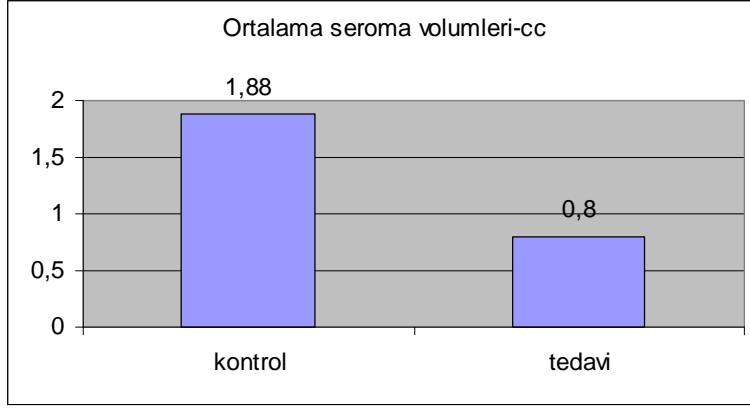
Tedaviya alınan ratlarda yara enfeksiyonu, yara ayrışması flep nekrozu gibi komplikasyonlar gelişmedi. Kontrol grubunda bir ratta anestezi uygulaması sonrası exitus gözlemlendi. Kontrol grubunda toplam altı rata işlem uygulandı. Kontrol grubunda tüm ratlarda seroma oluşumu saptanırken, tedavi grubunda 3 ratda seroma oluşumu gözlemlenmedi. Ortalama seroma volumü kontrol grubunda 1,88 cc, tedavi grubunda ise 0,8 cc olarak saptandı. Buna göre tedavi grubu seroma oluşumu anlamlı olarak düşük bulundu (**p= 0,02**). Ratlarda gelişen seroma volümleri ve ortalama değerleri grafiklerle ifade edilmiştir.



Tablo 2: Tedavi grubu seroma volümleri



Tablo 3: Kontrol grubu seroma volümleri



Tablo 4:Ortalama seroma volümleri (p=0,02)

II) Histopatolojik Bulgular

Hüresel ve histopatolojik skorklama tablo 5' de belirtilmiştir. Tabloda T, tedavi grubunu, K ise kontrol grubunu ifade etmektedir. Tablodaki, (0): yok, (1): az, (2): orta, (3): çok anlamında olup, histopatolojik yoğunluğu ifade etmektedir. İncelenen örneklerin hiçbirinde, mikroorganizma, ödem, kanama ve nekroz gözlenmedi. Diğer histopatolojik veriler açısından, iki grup Fisher'in Gerçeklik Testi ile değerlendirildi.

Tablo 5	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	K1	K2	K3	K4	K5	K6
Damar proliferasyonu	2	3	2	3	2	2	1	2	1	2	2	3	2
Fibrin	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Kanama	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ödem	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nekroz	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Konjesyon	1	1	1	2	2	1	2	0	1	2	2	3	0
Pnl	2	3	2	3	2	2	1	2	1	2	2	2	2
Fibroblast	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Lenfosit	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1
Makrofaj	0	1	1	0	2	1	2	1	1	1	2	1	1
Mikroorganizma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fibröz doku artışı	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Granülasyon dokusu	2	2	2	1	2	1	2	1	0	1	1	0	0

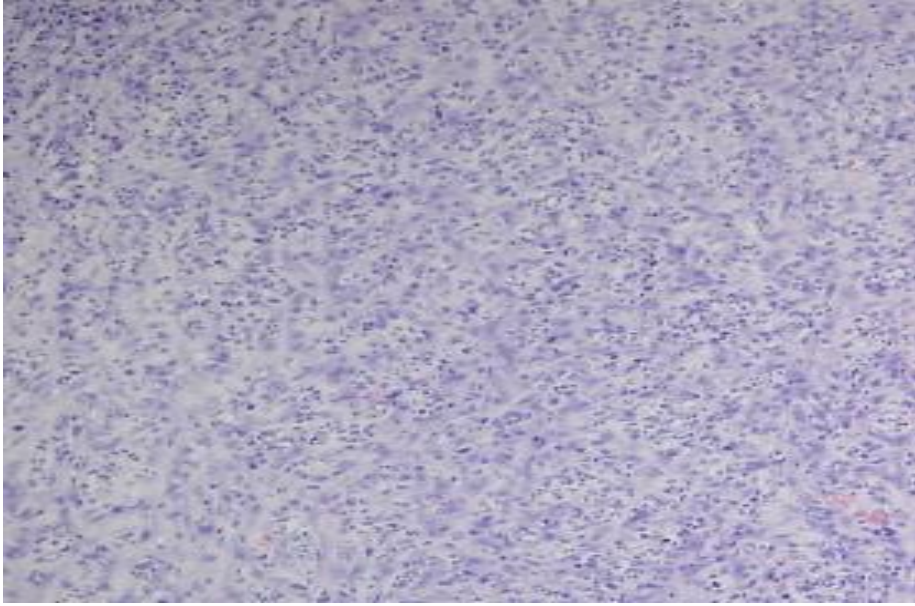
Tablo 5 : Kontrol ve tedavi grubuna ait histopatolojik bulguların skorlanması

(T:tedavi grubu,K:kontrol grubu)

Akut inflamasyon parametreleri olarak incelenen fibrin miktarı ($p= 0,62$), damar proliferasyonu ($p= 0,68$), konjesyon ($p= 0,87$), Polimorfonükleer lökosit ($p= 0,33$) parametrelerinde tedavi ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Diğer akut inflamasyon parametreleri olan kanama ve ödem gelişimi her iki grupta da saptanmamıştır.

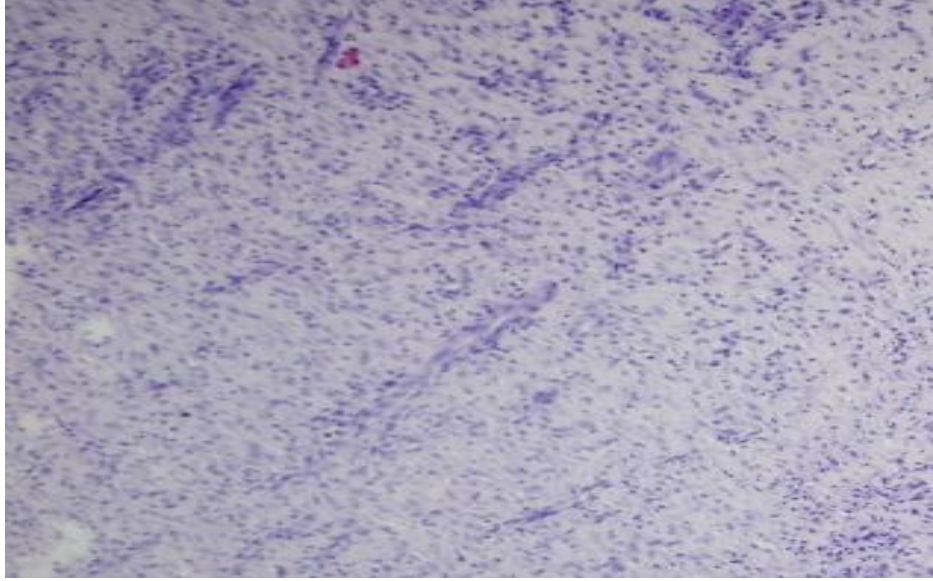
Kronik inflamasyon parametreleri olarak incelenen fibröz doku artışı ($p=1$), fibroblast ($p= 0,35$), makrofaj ($p= 0,68$), lenfosit ($p= 0,17$) parametrelerinde tedavi ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Nekroz gelişimi ise her iki grupta da saptanmamıştır. Granülasyon dokusu gelişimi açısından tedavi grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu bulunmuştur ($p=0,006$).

Enfekte yarayı saptayabilmek amacıyla mikroorganizma varlığı incelendi. Her iki grupta da mikroorganizmaya rastlanmadı.



Resim 15:Tedavi grubu (x100 büyütme histopatolojik görüntü)

Artmış selüler elemanlar ve kan damarları granülasyon dokusu gelişimini desteklemektedir.



Resim 16: Kontrol grubu (x100 büyütme histopatolojik görüntü)

Tedavi grubuna kıyasla daha az görülen selüler elemanlar ve kan damarları, kontrol grubunda granülasyon dokusunun daha az olduğunu desteklemektedir.

III)) Biyokimyasal bulgular

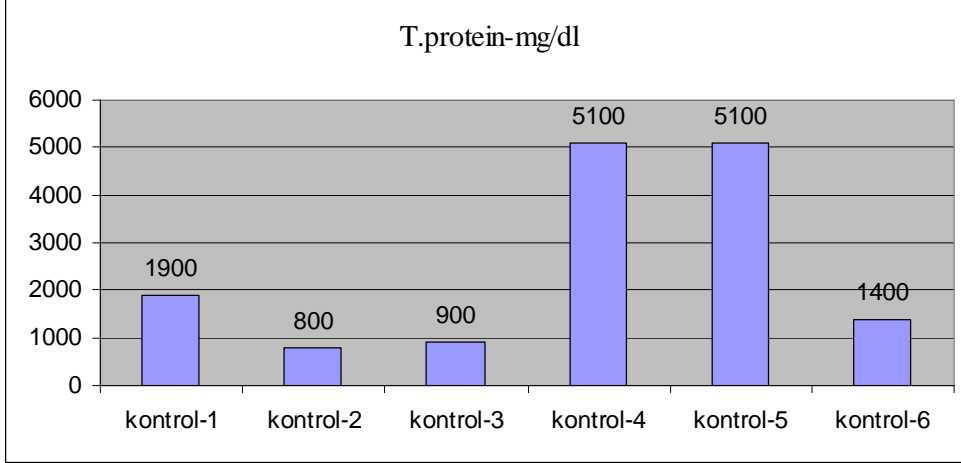
Biyokimyasal incelemelerde, kontrol ve tedavi gruplarındaki ratlardan elde edilen seroma aspiratlarındaki total protein, albumin, LDH, CRP, beyaz küre miktarları saptandı. Tedavi grubunda üç ratda seroma gelişmemesi nedeniyle, dört aspirat değerlendirmeye alındı. CRP değerleri her iki grupta ölçülemeyecek kadar çok düşük miktarda olduğu için tedavide kullanılmadı. Her iki gruba ait sonuçlar tabloda 6' da gösterilmiştir. Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak Mann-Whitney U Testi ile değerlendirildi

Örnekleme yapılan denek	T.protein (mg/dl)	Albumin (mg/L)	LDH (U/L)	Beyaz Küre (X1000/mm³)
K1	1400	7000	4489	16,6
K2	1900	10000	1532	11,5
K3	800	4000	1395	6,8
K4	900	50000	1418	7,9
K5	5100	24000	8508	10,8
K6	5100	27000	31197	171,6
T1	6200	29000	2766	5,4
T2	4900	26000	33279	122
T3	4300	25000	16422	15,5
T4	3200	3600	292,5	7,8

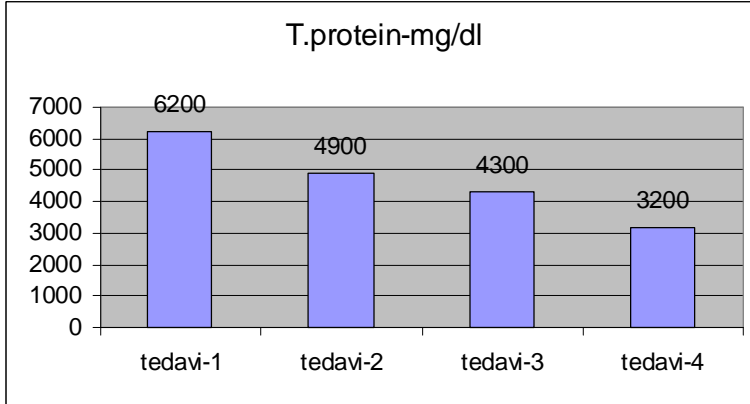
Tablo 6:Biyokimyasal sonuçlar

Total Protein:

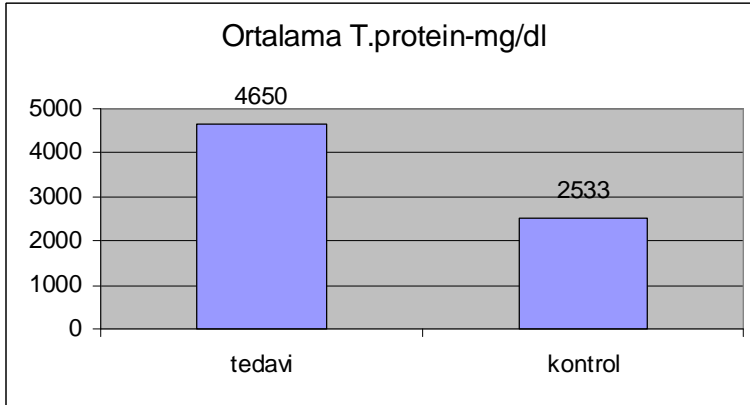
Tedavi grubuna ait total protein ortalama değeri, kontrol grubuna göre daha fazla saptanmış, ancak bu fazlılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,19$). Gruplara ait total protein değerleri ve ortalamaları grafik tablolarıyla ifade edilmiştir (Tablo 7,8,9).



Tablo 7:Kontrol grubu



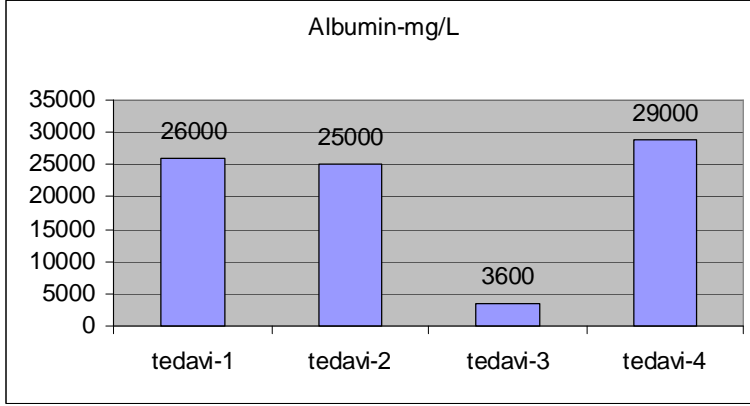
Tablo 8: Tedavi grubu



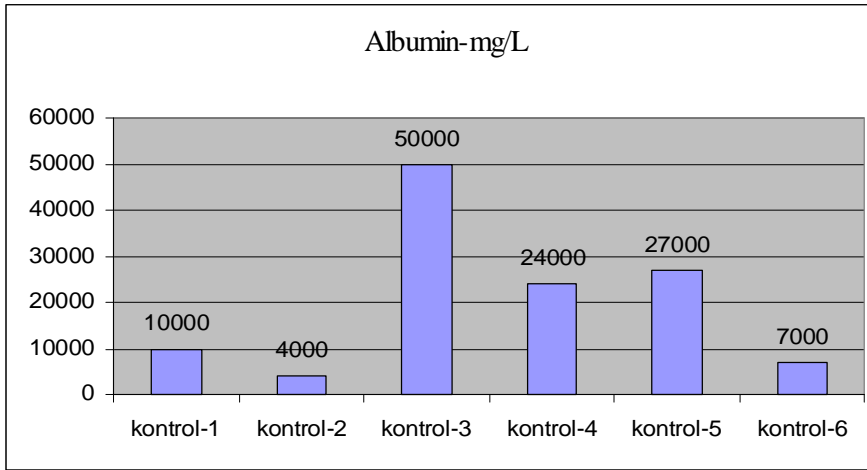
Tablo 9:Ortalama Total protein değerleri ($P=0,19$)

Albumin:

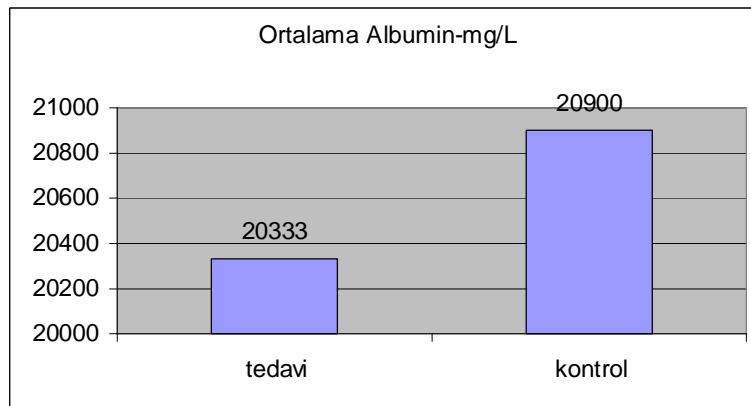
Tedavi ve kontrol grupları arasında albumin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p=0,83$).Gruplara ait albumin değerleri ve ortalamaları grafik tablolarıyla ifade edilmiştir(10,11,12).



Tablo 10: Tedavi grubu



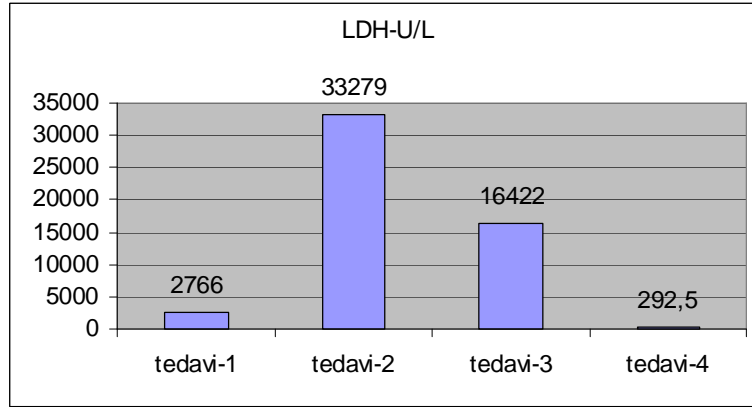
Tablo 11: Kontrol grubu



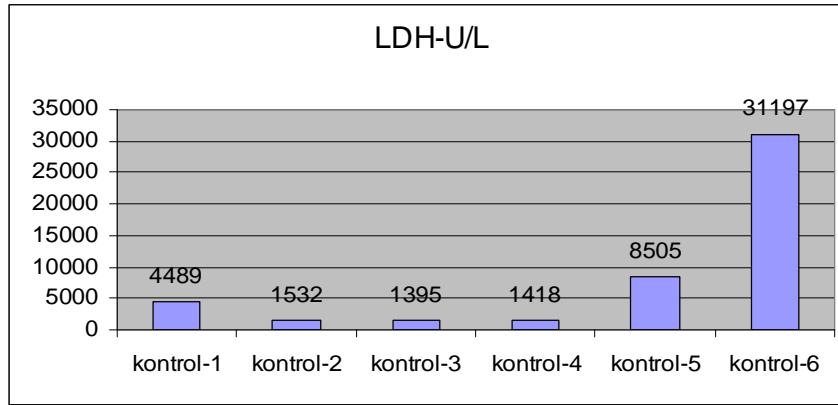
Tablo 12: Ortalama albumin değerleri ($p=0,83$)

Laktat dehidrogenaz (LDH)

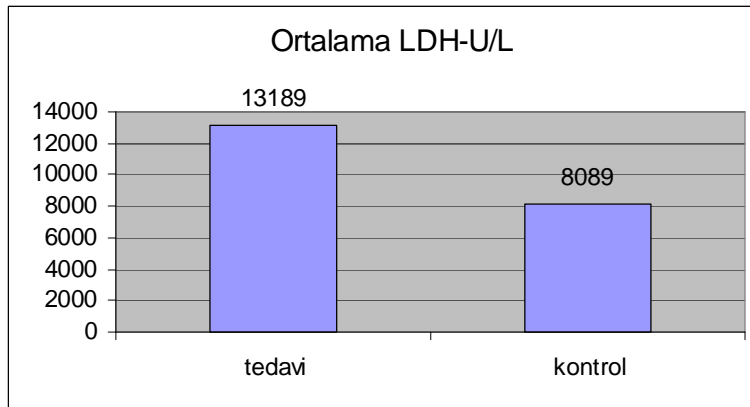
Tedavi ve kontrol grupları arasında LDH değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p=0,67$). Gruplara ait LDH değerleri ve ortalamaları grafik tablolarıyla ifade edilmiştir(13,14,15).



Tablo 13: Tedavi grubu



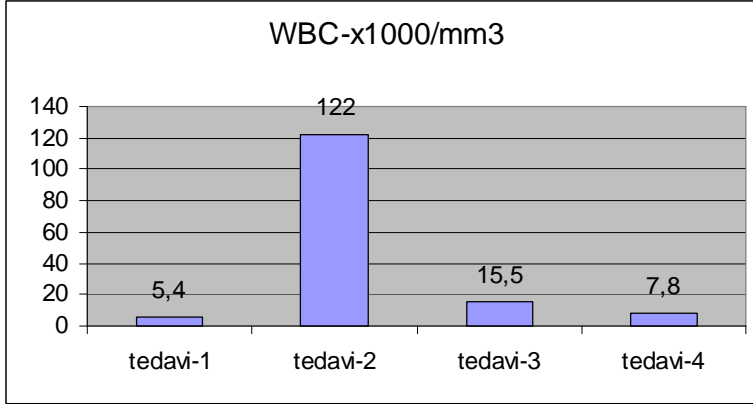
Tablo 14 : Kontrol grubu



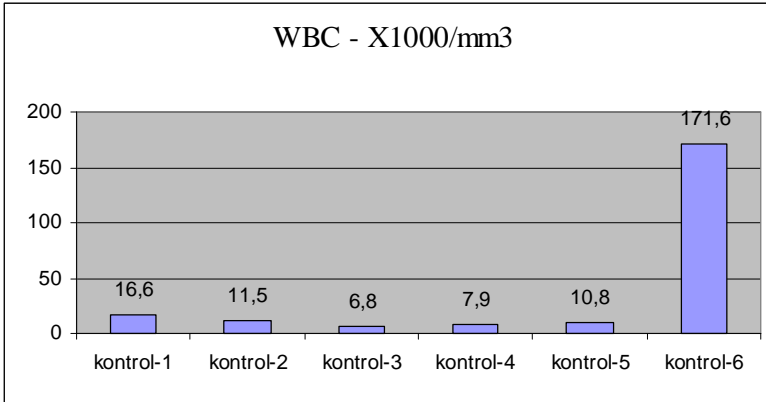
Tablo 15:Ortalama LDH değerleri ($p=0,67$)

Beyaz Küre (WBC)

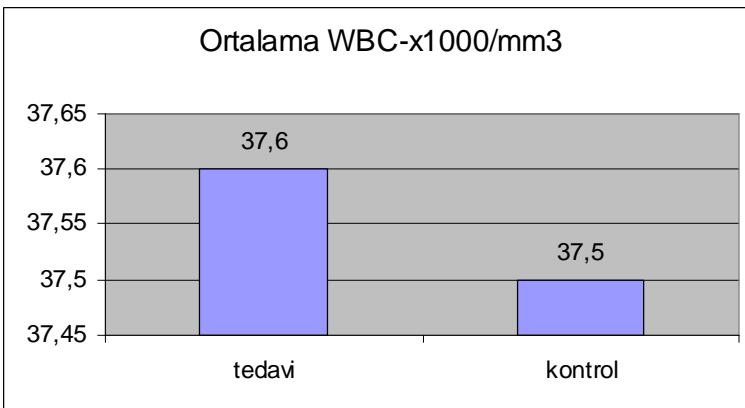
Tedavi ve kontrol grupları arasında WBC değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p=0,67$).Gruplara ait beyaz küre değerleri ve ortalamaları grafik tablolarıyla ifade edilmiştir(16,17,18).



Tablo 16 : Tedavi grubu



Tablo 17: Kontrol grubu



Tablo 18: Ortalama WBC değerleri ($p =0,67$)

TARTIŞMA

Günümüzde, meme kanseri cerrahi tedavisi sonrası en sık görülen komplikasyon seromadır (% 10-50) (6,7,8,9). Ameliyat sonrası genellikle 7. ve 14. günlerde hastada ağrılı, fluktuasyon ve gerginliğe yol açan, sonuçta iğne aspirasyonu ile tedavi gereksinimi yaratan bir durum olarak ortaya çıkar (12). Genellikle birkaç hafta süren aspirasyonlar ile gerilediği için, birçok cerrah tarafından diğer ciddi komplikasyonlara göre daha kabul edilebilir görülmektedir. Ancak, flep nekrozu, lenfödem, yara enfeksiyonu, sepsis, uzamış hastanede kalım süresi ve adjuvan tedavinin gecikmesi gibi komplikasyonlara yol açması nedeniyle ciddiye alınması gereken önemli bir klinik problemdir. Geçmişten bugüne önlenmesi amacıyla birçok araştırma yapılmasına rağmen, etkinliği üzerinde fikir birliğine varılmış ve rutin kullanıma girmiş bir yöntem ya da ajan yoktur. Bu nedenle, cerrahi alanında hala çözüm bekleyen bir problemdir.

Seroma, doku diseksiyonu ya da rezeksiyonu sırasında, lenfatik ve vasküler hasarlanma sonucu meydana gelen doku sızıntılarının, yine bu müdahaleler sonucu oluşan potansiyel boşlukta birikimi olarak tanımlanabilir. Mastektomi ve aksiller diseksiyon sonrası sık olarak görülmekle birlikte, cilt flepleri kaldırılarak yapılan tüm cerrahi işlemler sonrasında ortaya çıkabilmektedir (7,10). Zedelenmiş küçük vasküler yapılarda etkin hemostazın sağlanamaması ve hasarlanmış lenfatik kanalların bağlanmaya elverişsiz olması gibi faktörler seroma oluşumuna katkıda bulunmaktadır (4).

Seroma oluşumundaki patofizyolojik değişiklikler hala netlik kazanmamıştır (12,14). Geleneksel olarak sıvı koleksiyonu meme ve aksilladaki lenfatik drenaja bağlanmış (6,10,11), ancak son zamanlarda yapılan tedaviler seromanın lenf sıvısından farklı yapıda ve daha çok enflamatuar eksuda niteliğinde olduğunu göstermiştir. Enflamatuar eksuda, yara iyileşmesinin aksaması sonucu gelişir. İyileşmenin erken fazında (enflamatuar faz) meydana gelen bir aksama, histamin ve bradikinin etkisiyle ortaya çıkan enflamatuar hücreler, yapısal moleküller, sitokinler ve büyüme faktörlerinden zengin eksudanın kontrolsüz salınımına yol açar. Bu kontrolsüz eksudasyon da seroma ile sonuçlanır. Seromanın kendisi de yara iyileşmesini olumsuz etkileyen bir faktördür (4). Seroma içeriğini lenf ve plazmayla kıyaslayan bir çalışmada, protein, albumin ve globülin gibi büyük moleküler ağırlıklı proteinlerin seromada anlamlı ölçüde yüksek olarak saptanması, enflamatuar eksuda vasfında olduğu görüşünü desteklemektedir(6).

Mastektomi ve aksiller diseksiyon sonrası yara iyileşmesinin aksamaya uğraması, ameliyat sonrası fleplerin aksillaya ve toraks ön duvarına yapışmamasından ileri gelmektedir

(4,10). Toraks ve aksillanın yapışmaya anatomik olarak uygunsuzluğu, solunum nedeniyle toraksın sürekli hareketliliği, omuz ve kol hareketliliği gibi faktörler flebin yapışmasını zorlaştırıcı etkenlerdir. Flebin toraks ön duvarı ve aksillaya yapışmasındaki bu zorluklar yara iyileşme sürecinde aksamaya, dolayısıyla seromaya yol açmaktadır. Üstelik oluşan seroma flep ve göğüs duvarı arasında yapışmayı daha da zor hale getirerek bir kısır döngüye yol açmaktadır. Fleplerin göğüs duvarına yapışması amacıyla 1913' de Halsted, fleplerin göğüs duvarına sütürasyonunu tarif etmiş ve seromayı azaltıcı sonuçlar elde etmiştir. Benzer şekilde Aitken ve Coveney de fleplerin dolaşımını bozmadan göğüs ön duvarına derin sütürlerle tespit edilmesi ile seroma miktarının azaldığını bildirmişlerdir (13). Ancak bu tedaviler kozmetik olarak iyi sonuç vermemeleri, artmış morbidite ile suçlanmaları ve diğer çalışmalarla destek görmemeleri nedeniyle geçerli olamamışlardır. Bunun yanı sıra ölü boşluğun giderilmesi ve flebin göğüs ön duvarına yapışmasını sağlamak amacıyla, lokal fibrozisi artırıcı ajanlar kullanılmıştır. Bu amaçla; sıgır trombini, fibrin tutkalı, talk, traneksamik asit, Corynebacterium Parvum, tetrasiklin, çeşitli antineoplastikler denenmiş ancak hiçbirinde anlamlı etkinlik bulunmamıştır (10,14). Aynı amaçlar doğrultusunda profilaktik amaçlı kullanılan mirogözenekli polisakarit kürecikler ile yapılan çalışmada istisnai olarak seroma oluşumunun azaltılmasına yönelik olumlu sonuçlar elde edilmiştir(122).

Çalışmada kullanılan Klinoptilolit (Froksimun®), birçok klinik tedaviyle etkinliği kanıtlanmış hemostatik, absorban özellikleri olan ve kullanıldığı yüzeylerde antiseptik özellik gösteren bir ajandır(51,55,56,57,66). Klinoptilolit silikat ve alüminyum tetrahedronlu üç boyutlu çerçevelerden oluşmaktadır. Hidratlı doğal mikro gözenekli olup 8-10 halkalı kristallere sahiptir(57,68). Toz formdadır ve tamamen nontoksindir(68). Hidratize ve dehidratize olabilir(32). Klinoptilolit bir kafes olarak hareket eder ve molekülün çeşitli iyon ve bileşikleri hapsedmesine olanak sağlar(68).Doğal zeolit yapılı hemostatik ajanlarla ilgili çeşitli tedaviler yapılmıştır. Deneysel olarak;domuzun kasık bölgesinden yapılan insizyondan,femoral arter ve venine yapılan bir termal hasar ile hemoraji modeli ile oluşturulan bir tedavida, bölgeye uygulanan zeolit yapılı ajan sonucunda;maddenin sahayı bir örtü gibi örttüğü,sıvıyı absorbe ettiği ayrıca koagülasyon faktörleri ve platelet konsantrasyonunu arttırdığı saptanmıştır (66). Sızıntıyı engelleyebileceğini düşündürmüştür.

Klinoptilolitin yara iyileşmesini de hızlandırdığı gösterilmiştir. Bu etkisini antifungal,antiviral,antibakteriyel etkinliğinin yanı sıra sitokinler üzerine etkileriyle de gösterirler.Sınıf II MHC klinoptilolit parçacıklarıyla aktive edilirler(58,59,60,61).Böylece makrofaj ve diğer mononükleer fagositik hücreler aktive olur.IL-1 ve TNF-alfa faktör gibi proinflamatuvar sitokinler salınır(62).Aktivatör protein 1,nükleer faktör beta gibi

transkripsiyon faktörlerinin salınımına ve böylece Thücre popülasyonunun %20 lere ulaşan oranda aktivasyonunu sağlar(63,64,65). Sitokin etkinlik ağı ile yaralanma sonrası kompleman oluşumu,trombosit agregasyonu,kan pıhtılaşması ve hemostaz,hücre aktivasyonu ve büyüme faktörlerinin salınması,neovaskülarizasyon,granülasyon dokusu oluşumu ve yara iyileşmesi gerçekleşmektedir. Klinoptilolit bu özellikleri ile seroma oluşumuna neden olan lenfatik ve vasküler kaçağı önleyebileceği, ayrıca kullanıldığı yüzeyde antifungal,antibakteriyel ve antiviral özellikler göstermesi aseptik ortam yaratılarak yara iyileşmesinin hızlanabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır.

Klinoptilolit, mikro gözenekli yapısıyla cerrahi sahayı örterek, bütünlüğü bozulmuş olan lenfatik kanallardan sızıntıyı mekanik olarak engelleyebilir. Aynı şekilde vasküler sızıntıyı da bu mekanik etkiyle ve beraberinde pıhtılaşma sürecini de hızlandırarak önleyebilir. Böylece, diseksiyon ve rezeksiyon nedeniyle hasarlanmış olan dokunun, oluşan potansiyel boşluğa drenajı azaltılabilir. Öte yandan seromanın patofizyolojik olarak yara iyileşmesinde meydana gelen bir gecikmeden kaynaklandığı bildirilmektedir. Yara iyileşmesinde gecikmeye yol açan en önemli neden mastektomi modelinde, fleplerin torkas ön duvarına ve aksillaya yapışmamasıdır. Bu sorunun giderilmesi için, flep fiksasyon yöntemi önerilmiş ancak estetik olumsuz sonuçları ve morbiditeyi artırdığı yöndeki çalışmalar nedeniyle genel olarak kabul görmemiştir. Yine bu soruna çözüm olarak omuz hareketlerinin kısıtlanması konusunda tedaviler yapılmış ancak çelişkili sonuçlar vermeleri nedeniyle anlamlı bulunmamıştır. Öte yandan lokal fibrozisi artırmak amacıyla denenmiş olan ajanlar da tatminkar sonuçlar vermemiştir. Bu soruna yönelik olarak, çalışmadaki hipotezlerden diğeri de, yara iyileşmesi sürecinin hızlandırılmasıyla bu problemin giderilebileceği, dolayısıyla seroma oluşumunun azaltılabileceğidir. Klinoptilolit yara iyileşme sürecini hızlandırabileceği düşünülmüştür. Çünkü yara iyileşmesinin, en başında meydana gelen hemostaz sürecini trombosit agregasyonunu artırıcı ve koagülasyon faktörlerini artırıcı etkisiyle etkin bir şekilde hızlandırmaktadır. Ayrıca Klinoptilolit makrofaj aktivasyonu, kompleman aktivasyonu ile artan T hücre stimülasyonu gibi etkilerle ve aseptik özellikleriyle yara iyileşmesini hızlandırdığı çalışmalarla ortaya konmuştur. Yapılan tedavide, mevcut hipotezlerin geçerliliğini değerlendirmeye yönelik incelemeler yapılmıştır.

Çalışmada, yedişer rattan oluşan iki grup oluşturuldu.Kontrol grubundan bir ratta yapılan anestezi sonrası preoperatif eksitus gözlendi ve kontrol grubu,istatistiki anlamda olumsuzluk yaratmayacağı düşünülerek altı rattan oluşturuldu. Kontrol grubunda, ratlara mastektomi ve aksiller diseksiyon yapıldı. Tedavi grubunda ise ratlara, mastektomi ve aksiller diseksiyon yapıldı ve sonrasında ameliyat sahasına lokal klinoptilolit uygulandı.

Seroma oluşumunun en sık postoperatif 7. ve 14. günler arasında gözleendiği düşünülerek seroma volumü, biyokimyasal ve histopatolojik incelemeler postoperatif 10. günde yapıldı (Resim 18). Seroma gelişen ratlardan alınan aspiratlarda, enflamatuvar eksuda yönünden değerlendirmek üzere; total protein, albumin, LDH, CRP ölçümü ve beyaz küre sayımı yapıldı. Histopatolojik olarak ise, kontrol ve tedavi grubundaki ratların insizyonları açılarak, ameliyat sahasındaki doku durumunu ve yara iyileşme sürecini değerlendirmek üzere insizyonel biyopsiler alındı.

Ameliyattan sonra onuncu günde, kontrol grubunda tüm ratlarda, tedavi grubunda ise dört ratta seroma geliştiği saptandı. Tedavi grubunda (klinoptilolit grubu), üç ratta seroma gelişmedi.

Tedavi grubunda gelişen seroma volümleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p= 0,002$). Bu durum tedavi grubuna uygulanan klinoptilolitin seroma gelişimini azalttığını düşündürdü. Seroma gelişmeyen tedavi grubundan üç ratta aksiller bölgeyi dolduran klinoptilolitin yumuşak kitlesel granülom formasyonu oluşturduğu görüldü (Resim 19). Bu yapının, klinoptilolitin absorban özelliği ile lenfovasküler sıvıyı toplamasından ve oluşturduğu mekanik bası etkisiyle daha fazla seroma oluşmasını engellemesinden kaynaklandığı düşünüldü. Ayrıca histopatolojik olarak granülasyon dokusunu artırıcı etkisi gözlenen klinoptilolit pudranın bu sayede yara iyileşmesini hızlandırdığı ve seroma oluşum süresini de kısaltarak ile seroma volümü üzerine olumlu etki yaptığını düşünüldü.

Biyokimyasal incelemede, eksuda vasıflı sıvıda daha yüksek olması beklenen, total protein, albumin ve LDH gibi değerler, kontrol ve tedavi gruplarında saptandı ve karşılaştırıldı. CRP değerleri kontrol ve tedavi grubundaki tüm ratlarda, ölçülemeyecek kadar düşük miktarda saptandı ve bu nedenle CRP değerlendirmeye alınmadı. Kontrol grubundan alınan aspiratlarda total protein miktarının tedavi grubuna kıyasla daha az olduğu saptandı ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0,19$). Albumin miktarı açısından yapılan karşılaştırmada ise kontrol grubu albumin miktarı tedavi grubuna kıyasla daha yüksek olduğu saptandı ancak bu durum istatistiksel olarak da anlamlı bulunmadı ($p= 0,83$). LDH açısından yapılan karşılaştırmada da kontrol grubuna kıyasla tedavi grubunun LDH değerleri daha yüksek değerlerde saptandı ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0,67$). Beyaz küre açısından yapılan karşılaştırmada da, kontrol grubuna ait beyaz küre sayısının, tedavi grubuna göre benzer değerlerde olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p= 0,67$).

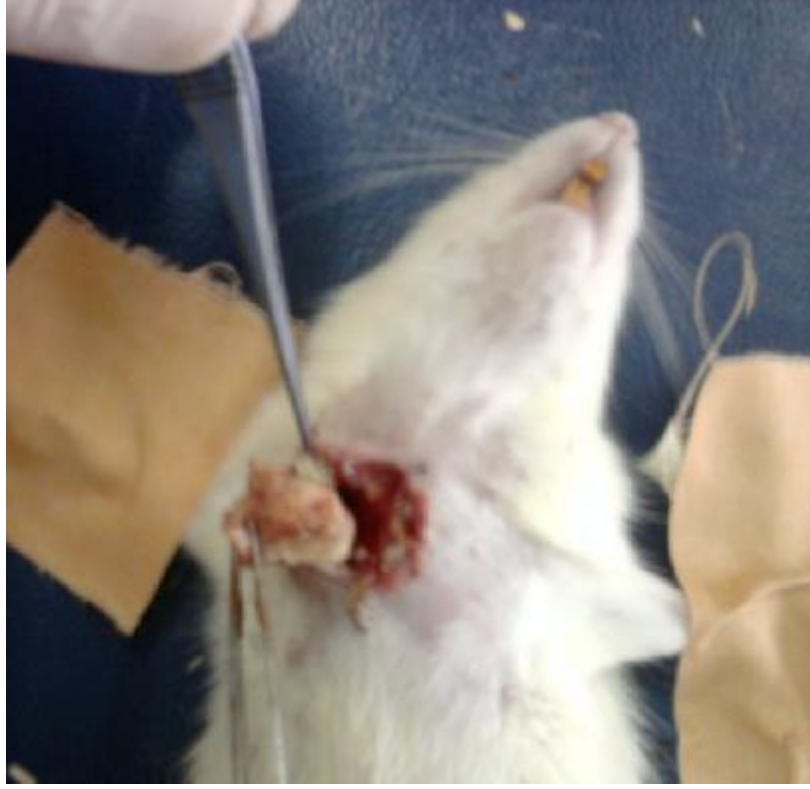
Tedavi grubunda oluşan seroma volumünde kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı bir volüm azlığı görülmüş fakat yapılan biyokimyasal analizlerde; alınan örneklerde,

albumin,LDH,beyaz küre,total protein değerlerinin her iki grup arasında istatistiksel olarak anlam ifade etmediği saptanmıştır.Bu durum tedavi grubunda uygulanan klinoptilolitin enflamatuar eksuda gelişimini etkilemediğini göstermektedir.

Histopatolojik incelemelerde iki grup arasında, doku iyileşmesi açısından farklılık olup olmadığı araştırıldı. Klinoptilolitin dokularda yara iyileşme sürecinde etkinliği değerlendirildi. Ameliyattan sonra 10. günde kontrol ve tedavi gruplarından insizyon açılarak, ameliyat sahasından alınan insizyonel biyopsi şeklinde örnekler, Hematoksilen-Eosin boyasıyla muamele edildi. Kontrol ve tedavi grubuna ait histopatolojik bulgular skorlanarak karşılaştırıldı. İki grubun karşılaştırılmasında, tedavi grubunda granülasyon dokusu artışının kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (p= 0,006). Ameliyattan 10 gün sonra insizyon tekrar açıldığında tedavi grubunda aksiller kaviteyi dolduran granülasyon dokusu olduğu görüldü.



Resim 17:Postoperatif 10. gün insizyon açılmadan önceki görüntü



Resim 18:İşlem sonrası granülom formasyonu görünümü

Kontrol grubunda ise aynı işlem sonrasında daha az miktarda makroskopik granülasyon dokusu oluşumu görüldü. Histopatolojik verilerin istatistiksel değerlendirilmesi sonucunda da tedavi grubunda gelişen yoğun granülasyon dokusu ve granülom formasyonu anlamlı olarak değerlendirildi.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar ışığında deneysel mastektomi ve aksiller diseksiyon modelinde profilaktik klinoptilolit pudra uygulamasının, seroma oluşumunu azalttığı sonucuna varılmıştır. Klinoptilolit pudra bu etkisini, enflamatuar eksuda oluşumunu engelleyerek değil; ağ şeklinde kristal kafes yapısı sayesinde absorban özelliğiyle seromayı toplayıp granülom formasyonu oluşturması, böylece ölü boşluğu azaltarak, granülasyon dokusunu arttırıp, yara iyileşmesini hızlandırarak gerçekleştirmektedir. Çalışmanın aydınlatılması gereken bir yönü ise oluşan granülom formasyonunun eliminasyonu olarak görülmektedir. Yara iyileşmesinin inflamatuvar sürecini etkilemediği ve enfeksiyon gelişimi açısından, incelenen süre içerisinde problem oluşturmadığı biyokimyasal analizlerle de gösterilen granülom formasyonunun ve granülasyon dokusu gelişiminin daha uzun süreli çalışmalarla incelenmesi gerektiği düşünülmüştür.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Modern tıptaki gelişmelere rağmen seroma, cerrahinin hala tam olarak çözümlenememiş problemlerinden biridir. Yeni tedavi yöntemlerine ihtiyaç göstermektedir. Bu çalışmada, deneysel mastektomi ve aksiller diseksiyon modelinde, proflaktik ajan olarak kullanılan klinoptilolit seroma oluşumunu azalttığı sonucuna varılmıştır. Dolayısıyla seroma oluşumunun önlenmesinde, klinik kullanıma aday bir ajan olarak düşünülebilir. Klinoptilolitinin seroma oluşumunu azaltıcı etkinliğinin desteklenmesi bakımından, daha çok sayıda ve kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Bilgel H. "Genel Cerrahi", 2007; 3:319-320.
2. DEMTG (Dokuz Eylül Meme Tümörleri Grubu), " Meme tümörlerinde tanı ve tedavi protokolü" 2005; 7-8.
3. Gülay H. "Temel ve Sistemik Cerrahi Cilt-1" 2005; 5: 931-977.
4. Dr.Enver Tekin "Ratlarda Mastektomi ve Aksiller Disseksiyon Sonrası Oluşan Seromaların Corynebacterium Parvum ile Tedavisi". Uzmanlık Tezi, DEUTF, İzmir 1995.
5. Sayek İ. " Temel Cerrahi" 2004; 75:895-897
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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 .
10. 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.
11. C. J. Pogson, A. Adwani and S. R. Ebbs. Seroma following breast cancer surgery. European Journal of Surgical Oncology 2003;29:711-717.
12. 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
13. Katsumasa Kuroi, Kojiro shimozuma, 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
14. E.Tekin, M. A. Kocdor, S. Saydam, S. Bora, O. Harmancıoğlu. Seroma Prevention by Using Corynebacterium parvum in a Rat Mastektomi Model. Eur Surg Res 2001;33:245-248

15. William E. Stehbens. Postmastectomy serous drainage and seroma: probable pathogenesis and prevention. ANZ J. Surg. 2003;73:877-880.
16. Bland I, Vezeridis I. Breast. In: S. Schwartz (Ed). Principles of Surgery, 7. baskı, Mc Graw-Hill Book Company, Newyork, 1999, s: 533-599.
17. Memenin Anatomisi. In: Topuz E (Ed). Meme Kanseri, Biyoloji, Tanı, Evreleme, Tedavi. stanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları, stanbul, 1997, s:1-15.
18. Ünal M, Ünal AE, Eryavuz Y, Atabekoğlu Ş. Meme kanserlerinde koltukaltı disseksiyonu. Türkiye Klinikleri Cerrahi 1996; 1:23-35.
19. O'Brien PH, Seymour EQ. Meme kitlelerinde tanısız yaklaşım. In: Dağoğlu T, Bozfakioğlu Y, Değerli Ü. (Eds). Cerrahide modern teknikler. Nobel Tıp Kitabevi, stanbul, 1. cilt, 1987, s: 248-261.
20. Haagensen CD. Anatomy of the Mammary Glands. In: Cann C (Ed). Diseases of the Breast. 3.Baskı, WB Saunders Company, Philadelphia, 1986, s:1-46.
21. Kathleen H. "Breast Cancer Awareness";Oct. 2005. 28.
22. Kılıç D."Mastektomi sonrası gelişen seromanın lokal 5-FU ile tedavisi" Uzmanlık Tezi D.E.Ü.T.F. 2002.
23. Kalaycı G. " Genel Cerrahi Cilt-1" 2002; 41:533-630
24. American Cancer Society."The History of Cancer", 2002-03-25.
25. Besler E. "Celecoxib'in mastektomi sonrasında gelişen seroma ve yara iyileşmesine etkisi" Uzmanlık tezi, DEÜTF 2007.
26. Tarcan E. "MemeHastalıkları"
http://www.geocities.com/meme_kanseri/etmeme.html
27. Balkan M. "Meme Kanseri" Seminer,2003
28. D. Oertli, U. Laffer, F. Habertuer, U. Kreuter, F. Harder. Perioperative and Postoperative Tranexamic Acid Reduces the Local Wound Complication Rate After Surgery Breast Cancer. British Journal of Surgery 1994, 81,856-859
29. Petrek JA. " A prospective randomised trial of single versus multiple drains in the axilla after lymphadenectomy". Surg Gynecol Obstet 1992; 175:405-409.
30. Ernest A. Gonzalez, MD, Edward C. Saltzstein, MD, Carola S. Riedner, MD, Brian K. Nelson, MD. Seroma Formation Following Breast Cancer Surgery. The Breast Journal2003;9(5):385-388
31. 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

32. Budd DC. "Surgical morbidity after mastectomy operations". *Am. J. Surg.* 1978; 135:218-20.
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. Watt-Boolsen S. "Postmastectomy seroma. A study of the nature and origin of seroma after mastectomy". *Dan. Med. Bull.* 1989; 36: 487-9.
36. C. J. Pogson, A. Adwani and S. R. Ebbs. Seroma following breast cancer surgery. *European Journal of Surgical Oncology* 2003;29:711-717
37. Tadych K. "Postmastectomy seromas and wound drainage". *Surg Gynecol Obstet* 1987;165:483-7.
38. <http://www.cebm.net/>.
39. Coveney EC. " Effect of closing dead space on seroma formation after mastectomy: a prospective randomised cilnical trial". *Eur J Surg Oncol* 1993; 19; 143-146.
40. Somers RG. "The use of closed section drainageafter lumpectomy and axillary node dissection for breast cancer. A prospective randomized trial". *Ann Surg* 1992; 215: 146-149.
41. 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.
42. 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.
43. Kumar S. "Post mastectomy seroma: a new look into the aetiology of an old problem". *J R Coll Surg Edinb* 1995; 40: 292- 294.
44. Say CC. "A biostatistical evaluation of complications from mastectomy". *Surg Gynecol Obstet* 1974; 138: 370-376.
45. 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.
46. Shamley DR. "Delayed versus immediate exercises following surgery for breast cancer: a systematic review". *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90: 263-71.
47. 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

48. 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
49. 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
50. William E. Stehbens. Postmastectomy serous drainage and seroma: probable pathogenesis and prevention. *ANZ J. Surg.* 2003;73:877-880
51. 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
52. Recinos G, Inaba K, Dubose J, Demetriades D, Rhee P. Local and systemic hemostatics in trauma: a review *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2008;14(3):175-181
53. 17. George Broughton. *The Basic Science of Wound Healing*. *Plast. Reconstr. Surg.* 117 (Suppl.):12S,2006
54. Magdalena Grce , Kresimir Pavelic Antiviral properties of clinoptilolite Microporous and Mesoporous Materials 79 (2005) 165–169
55. Maeda T.,Nose Y. A new antibacterial agent:antibacterial zeolite. *International society for artificial organs* 1999;23:129-130
56. Nikawa H, Yamamoto T, Hamada T, Rahardjo MB, Murata H, Nakanoda S. Antifungal effect of zeolite-incorporated tissue conditioner against *Candida albicans* growth and/or acid production. *Journal of Oral Rehabilitation* 1997 May;24(5):350-7
57. Sersale R. Natural zeolites: processing, present and possible applications. 1985 *Studies in Surface Science and Catalysis* 24:503-512
58. Drumm K, Oettinger R, Smolarski R, Bay M, Kienast K. In vitro study of human alveolar macrophages inflammatory mediator transcriptions and releases induced by soot FR 101, Printex 90, titanium dioxide and Chrysotile B. *European Journal of Medical Research*. 1998 Sep 17;3(9):432-8
59. Holian A, Uthman MO, Goltsova T, Brown SD, Hamilton RF Jr. Asbestos and silica-induced changes in human alveolar macrophage phenotype. *Environ Health Perspect.* 1997 Sep;105 Suppl 5:1139-42.
60. Schimmelpfeng J, Seidel A. Cytotoxic effects of quartz and chrysotile asbestos: in vitro interspecies comparison with alveolar macrophages. *J Toxicol Environ Health.* 1991 Jun;33(2):131-40.

61. Allison AC, Harrington JS, Birbeck M. An examination of cytotoxic effects of silica on macrophages. *J. Exp. Med.* 124:141-154
62. Simeonova PP, Toriumi W, Kommineneni C, Erkan M, Munson AE, Rom WN, Luster MI. Molecular regulation of IL-6 activation by asbestos in lung epithelial cells: role of reactive oxygen species. *J. Immunol.* 1997 Oct 15;159(8):3921-8.
63. Tsuda T, Morimoto Y, Yamato H, Nakamura H, Hori H, Nagata N, Kido M, Higashi T, Tanaka I. Effects of mineral fibers on the expression of genes whose product may play a role in fiber pathogenesis. *Environ Health Perspect.* 1997 Sep;105 Suppl 5:1173-8.
64. Ueki A, Yamaguchi M, Ueki H, Watanabe Y, Ohsawa G, Kinugawa K, Kawakami Y, Hyodoh F. Polyclonal human T-cell activation by silicate in vitro. *Immunology.* 1994 Jun;82(2):332-5
65. Aikoh T, Tomokuni A, Matsukii T, Hyodoh F, Ueki H, Otsuki T, Ueki A. Activation-induced cell death in human peripheral blood lymphocytes after stimulation with silicate in vitro. *Int J Oncol.* 1998 Jun;12(6):1355-9.
66. Alam HB, Burris D, DaCorta JA, Rhee P. Hemorrhage control in the battlefield: role of new hemostatic agent. *Mil Med.* 2005 Jan;170(1):63-9. Review.
67. Russell N, Harada, Virginia M, Pressler, J, Judson, McNamara. Fibrin glue reduces seroma formation in the rat after mastectomy. *Surg Gynecol. Obstet.* 1992 Nov;175(5):450-4.
68. Ivkovic S, Deutsch U, Silberbach A, Walraph E, Mannel M. Dietary supplementation with the tribomechanically activated zeolite clinoptilolite in immunodeficiency: effects on the immune system. *Advances in therapy* 2004 Mar-Apr;21(2):135-47.
69. Pavelic K, Hadzija M. Medical applications of zeolites. *Handbook of zeolite science and technology* 2003 pp 1143-1174.
70. Colella C. Natural zeolites in environmentally friendly processes and applications. (1999) *Study Surface Science Catalysis* 125:641-655
71. Aitken D.R. "Complications associated with mastectomy". *Surg. Clin. North Am.* 1983; 63: 1331-52.
72. Zhang R, Tan Y, Wang H. Preliminary evaluation on seroma prevention and treatment with transposition of tissue flaps and arista hemostatic powder. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*, 2006 Dec; 20(12):1220-3 .
73. Netter anatomy Netter interactive atlas Human anatomy 'den değiştirilerek
74. Aitken . "Prevention of seromas following mastectomy and axillary dissection". *Surg*

Gynecol Obstet 1984; 158: 327-330

75. Woodworth PA. "Seroma formation after breast cancer surgery: incidence and predicting factors". *Am Surg* 2000; 66:444-450; discussion 450-451.

76. 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.

77. Medl M. "The application of fibrin glue after axillary lymphadenectomy in the surgical treatment of human breast cancer". *Anticancer Res* 1995; 15:2843-2845.

78. Purushotham AD. "Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial". *J Clin Oncol* 2005; 23: 4312-4321.

80. Morris AM. "A controlled trial of closed wound section". *Br J Surg* 1973; 60: 357-359.

81. 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.

82. Whitfield PC. "Suction versus siphon drainage after axillary surgery for breast cancer: a randomized trial". *Br J Surg* 1994; 81; 547.

83. 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.

84. Van Heurn LW. "Prospective randomized trial of high versus low vacuum drainage after axillary lymphadenectomy". *Br J Surg* 1995; 82: 931-932.

85. 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.

86. Tejler G. "Complications and hospital stay after surgery for breast cancer: a prospective study of 385 patients". *Br J Surg* 1985; 72; 542-544.

87. Terrell GS "Axillary versus combined axillary and pectoral drainage after modified radical mastectomy". *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175: 437-440.

88. Puttawibul P. "Mastectomy without drain at pectoral area: a randomized controlled trial". *J Med Assoc Thai* 2003; 86: 325-331.

89. 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.

90. 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.

91. 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.
92. Chilson TR. "Seroma prevention after modified radical mastectomy". *Am Surg* 1992;58:750-754.
93. Kerin MJ. "Argon enhanced cutting and coagulation confers advantages over conventional electrocautery for mastectomy". *Eur J Surg Oncol* 1996; 22: 571-573.
94. Wyman A. " Randomised trials of laser scalpel for modified radical mastectomy". *Br J Surg* 1993; 80:871-873.
95. Galatius H. " Mastectomy using ultrasonic dissection: effect on seroma formation". *Breast* 2003;12: 338- 341.
96. Porter KA. " Electrocautery as a factor in seroma formation following mastectomy". *Am J Surg* 1998;176:8-11.
97. 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.
98. Schultz I, Barholm M, Grondal S. "Delayed shoulder exercises in reducing seroma frequency after modified radical mastectomy: a prospective randomized study. *Ann Surg Oncol* 1997; 4:293-297.
99. Say CC, Donegan W, "A bio-statistical evaluation of complications from mastectomy" *Surg Gynecol Obstet* 1974;138:370-376.
100. Forouhi P. " Prospective randomized study of surgical morbidity following primary systemic therapy for breast cancer". *Br J Surg* 1995; 82:79-82.
101. Uden P. " Fibrin adhesive in radical mastectomy". *Eur J Surg* 1993; 159; 263-265.
102. Gilly FN. " Prevention of lymphorrhoea by means of fibrin glue after axillary lymphadenectomy in breast cancer: prospective randomized trial". *Eur Surg Res* 1998; 5:227-231.
103. Mustonen PK. " The effect of fibrin sealant combined with fibrinolysis inhibitor on reducing the amount of lymphatic leakage after axillary evacuation in breast cancer. A prospective randomized clinical trial". *Scand J Surg* 2004; 93: 209-212.
104. Moore M. " Fibrin sealant reduces the duration and amount of fluid drainage after axillary dissection: a randomized prospective clinical trial" . *J Am Coll Surg* 2001; 192:591-599.
105. Langer S. " Does fibrin sealant reduce drain output and allow earlier removal of drainage catheters in woman undergoing operation for breast cancer ?". *Am Surg* 2003;69:77-81.

106. Ulusoy AN. "Effect of fibrin glue on lymphatic drainage and drain removal time after modified radical mastectomy: a prospective randomized study" *Breast J* 2003;9:393-396
107. 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.
108. Schilling J. "Wound healing". *Surg. Clin. North. Am.* 1976;56:859.
109. Witte, M. "General principles of wound healing". *Surg. Clin. North. Am.* 1997; 77: 509.
110. Grinnell F. "Fibroblast biology in three dimensional collagen matrices". *Trends Cell Biol.* 2003; 13:264.
111. Witte M. "A role of nitric oxide in wound repair". *Am. J. Surg.* 2002;183:406
112. Goldman R. "Growth factors and chronic wound healing: Past, present and future". *Adv. Skin wound care* 2004; 17:24.
113. Serhan C. "Novel endogenous small molecules as the checkpoint controllers in inflammation and resolution: a new paradigm". *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 2004;30:69.
114. Nathan C. "Points of control in inflammation". *Nature* 2002;420:846.
115. Xia Y. "Effects of keratinocyte growth factor-2 (KGF-2) on wound healing in an ischemia-impaired rabbit ear model and on scar formation". *J. Pathol.* 1999; 188:431.
116. Eming SA. "Regulation of angiogenesis: Wound healing as a model" 2007 published by Elsevier GmbH. Doi:10.1016/j.proghi.2007.06.001.
117. Henry G. "Inflammatory mediators in wound healing" *Sur. Clin. North. Am.* 2003;83: 483.
118. Yang C. "Effect of growth factors on dermal fibroblast contraction in normal skin and hypertrophic scar". *J. Dermatol Sci.* 1997; 14:162.
119. Forrest L. "Current concepts in soft connective tissue wound healing". *Br J Surg* 1983; 70: 133.
120. Ross GD. "Therapeutic intervention with complement and beta-glucan in cancer" *J. Immunopharmacology* 1999 May;42(1-3):61-74.
121. V. Verko *et al.*: Clinoptilolite and Clinoptilolite *forte* as Antioxidants, *Food Technol. Biotechnol.* 42 (3) 189–192 (2004)
122. Egeli T. Ratlarda mastektomi ve aksiller diseksiyon sonrası mikrogözenekli polisakarit kürecikler (Arista®) kullanımının seroma oluşumuna etkisi Uzmanlık tezi, DEÜTF 2009
123. 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

124. 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

125. White R. Cutting K. "Modern exudate management: a review of wound treatments"World Wide Wounds, [http://www.worldwidewounds.com/2006/september/White/Modern Exudate- Mgt.html](http://www.worldwidewounds.com/2006/september/White/Modern%20Exudate-Mgt.html)