

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

**RATLARDA MASTEKTOMİ VE AKSİLLER
DİSSEKSİYON SONRASI MİKRO GÖZENEKLİ
POLİSAKKARİT KÜRECİKLER (ARİSTA®)
KULLANIMININ SEROMA OLUŞUMUNA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tufan EGELİ

İZMİR - 2009

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

**RATLARDA MASTEKTOMİ VE AKSİLLER
DİSSEKSİYON SONRASI MİKRO GÖZENEKLİ
POLİSAKKARİT KÜRECİKLER (ARİSTA®)
KULLANIMININ SEROMA OLUŞUMUNA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tufan EGELİ

**Danışman Öğretim Üyesi
Prof. Dr. Seymen BORA**

İZMİR – 2009

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum başta Ana Bilim Başkanı'mız Prof. Dr. İbrahim Astarciöğlu olmak üzere saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Ömer Harmancıöğlu, 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, Doç. Dr. Mehmet Ali Koçdor, Doç. Dr. Hüseyin Astarciöğlu, Yrd. Doç. Dr. Ali Sevinç, Yrd. Doç. Dr. Koray Atila, Yrd. Doç. Dr. Tarkan Ünek, Uzm. Dr. A. Emre Canda'ya ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında emekleri geçen, öncelikle değerli danışman hocam Prof. Dr. Seymen Bora, Prof. Dr. Tülay Canda, Doç. Dr. Ali Rıza Őiřman, Yrd. Doç. Dr. Ali Sevinç, Dr. Hatice Őimřek ve deney hayvanları laboratuvarı personeline ayrıca minnettarım.

Asistanlık dönemim boyunca sabır ve özveriyle beni destekleyen sevgili annem, babam, kız kardeşim ve eşim Dr. Tuğba Egeli'ye, ayrıca varlığıyla bana eşsiz mutluluk veren biricik kızım Tuğçe'ye sonsuz teşekkürler...

Dr. Tufan Egeli

Nisan 2009

İÇİNDEKİLER

Tablolar ve Şekiller	III
Grafikler	IV
Resimler	V
Kısaltmalar	VI
Özet	1
İngilizce Özet	3
Giriş ve Amaç	5
Genel Bilgiler	7
Seroma	29
Yara İyileşmesi	33
Mikrogözenekli Polisakkarit Kürecikler	38
Gereç ve Yöntem	41
Bulgular	47
Tartışma	61
Sonuç ve Öneriler	66
Kaynaklar	67

TABLolar

Tablo 1	Meme kanseri risk faktörleri	15
Tablo 2	Meme kanseri TNM evrelemesi	20
Tablo 3	Meme koruyucu cerrahi endikasyonları	24
Tablo 4	Seromaya ilişkin yapılmış çalışmalar ve sonuçları	30
Tablo 5	Biyokimyasal testler ve birimleri	46
Tablo 6	Kontrol ve çalışma grubuna ait histopatolojik bulguların skorlanması	48
Tablo 7	Grupların histopatolojik bulgular açısından karşılaştırılmasının	49
Tablo 8	Gruplara ait biyokimyasal sonuçlar	54
Tablo 9	Gruplara ait ortalama biyokimyasal değerler ve karşılaştırmalarının istatistiksel sonuçları	60

ŞEKİLLER

Şekil 1	Memenin anatomik yerleşimi	7
Şekil 2	Memenin şematik anatomisi	9
Şekil 3	Memenin lenf nodülleri	12
Şekil 4	Aksiller lenf nodlarının üç düzeyde incelenmesi	13
Şekil 5	MRM' de insizyon ve diseksiyon sahası	22
Şekil 6	Basit mastektomide insizyon ve diseksiyon sahası	23
Şekil 7	AD' de klasik ve alternatif kesiler	25
Şekil 8	AD' de korunması gereken yapılar	25
Şekil 9	SLNB uygulaması	26
Şekil 10	MPK' nın etki mekanizmasının şematik görünümü	38

GRAFİKLER

Grafik 1	Yara iyileşmesi fazları	33
Grafik 2	Kontrol grubunda gelişen seroma volümleri ve ortalamaları	47
Grafik 3	Çalışma grubunda gelişen seroma volümleri ve ortalamaları	47
Grafik 4	Kontrol ve çalışma gruplarının ortalama seroma volümlerinin karşılaştırılması	48
Grafik 5	Kontrol grubuna ait total protein değerleri ve ortalamaları	54
Grafik 6	Çalışma grubuna ait total protein değerleri ve ortalamaları	55
Grafik 7	Gruplara ait ortalama total protein değerlerin karşılaştırması	55
Grafik 8	Kontrol grubuna ait albumin değerleri ve ortalamaları	56
Grafik 9	Çalışma grubuna ait albumin değerleri ve ortalamaları	56
Grafik 10	Gruplara ait ortalama albumin değerlerinin karşılaştırılması	56
Grafik 11	Kontrol grubuna ait LDH değerleri ve ortalamaları	57
Grafik 12	Çalışma grubuna ait LDH değerleri ve ortalamaları	57
Grafik 13	Gruplara ait ortalama LDH değerleri ve karşılaştırmaları	58
Grafik 14	Kontrol grubuna ait beyaz küre değerleri ve ortalamaları	58
Grafik 15	Çalışma grubuna ait beyaz küre değerleri ve ortalamaları	59
Grafik 16	Gruplara ait beyaz küre ortalamaları ve karşılaştırmaları	59

RESİMLER

Resim 1	SLNB'nde mavi boyanmış sentinel nod	26
Resim 2	MPK dokuda etkileşimi	39
Resim 3	MPK uygulaması	39
Resim 4	Ameliyat öncesi cilt görünümü	42
Resim 5	Ameliyat görüntüsü	43
Resim 6	Ameliyat görüntüsü	43
Resim 7	Ameliyat görüntüsü	44
Resim 8	Ameliyat görüntüsü	44
Resim 9	Ameliyat görüntüsü	45
Resim 10	Histopatolojik görüntü (çalışma grubu)	50
Resim 11	Histopatolojik görüntü (çalışma grubu)	50
Resim 12	Histopatolojik görüntü (çalışma grubu)	51
Resim 13	Histopatolojik görüntü (kontrol grubu)	51
Resim 14	Histopatolojik görüntü (kontrol grubu)	52
Resim 15	Histopatolojik görüntü (kontrol grubu)	52
Resim 16	Histopatolojik görüntü (kontrol grubu)	53

KISALTMALAR

Kısaltma

MPK	Mikrogözenekli polisakkarit kürecikler	
LDH	Lactate dehydrogenase	Laktat dehidrogenaz
CRP	C reactive protein	C reaktif protein
MPH	Microporous polysaccharide hemosphere	
MD	Medical doctor	Tıp doktoru
MRM	Modifiye radikal mastektomi	
MKC	Meme koruyucu cerrahi	
mm	Milimetre	
M.Ö.	Millattan önce	
M.S.	Milattan sonra	
yy	Yüzyıl	
RM	Radikal Mastektomi	
Po	Postoperatif	
RT	Radyoterapi	
AD	Aksiller Disseksiyon	
SLNB	Sentinal lenf nodu biyopsisi	
AJCC	American Joint Comission on Cancer	Amerikan Birleşik Kanser Komisyonu
UICC	International Union Against Cancer	Kansere Karşı Uluslararası Birlik
TNM	Tumor, nodes, metastasis	Tümör, nodlar, metastaz
DKIS	Duktal karsinoma in situ	
LKIS	Lobüler 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
TRAM	Transvers rektus abdominis miyokutan	
VEGF	Vascular endothelial growth factor	Vasküler endotelial 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	Platalet derived growth factor	Trombosit kökenli büyüme faktörü
NO	Nitric oxide	Nitrik oksit
MPO	Myeloperoxidase	Miyeloperoksidaz
INOS	Inductible nitric oxide synthase	İndüklenebilen nitrik oksit sentaz
MMP	Matrix metalloproteinase	Matriks metalloproteinaz
PGE2	Prostaglandin E 2	Prostaglandin E 2
LTA 4	Leukotriene A 4	Lökotrien A 4
LTB 4	Leukotriene B 4	Lökotrien B 4
KGF	Keratinocyte growth factor	Keratinosit büyüme faktörü
cm ²	Centimetre square	Santimetre kare
g	Gram	
DEUTF	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi	
He	Hematoxylin eozin	Hematoksilen eozin
Dl	Desilitre	
Mg	Miligram	
L	Litre	
U	Unit	Ünite
mm ³	Milimetre cube	Milimetre küp
Cc	Cubic centimeter	Kübik santimetre

ÖZET

Ratlarda Mastektomi ve Aksiler Disseksiyon Sonrası Mikro Gözenekli Polisakkarit Kürecikler (Arista®) Kullanımının Seroma Oluşumu Üzerine Etkisi

Dr. Tufan Egeli

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı,

İnciraltı, İzmir – TÜRKİYE

Tel: 0 232 4122901

GSM: 0 505 262 9506

E-mail: tufanegeli@gmail.com

Amaç: Seroma, meme kanseri cerrahisi sonrası en sık görülen komplikasyondur (%10-50). (1,2,3,4). Doku diseksiyonu ya da doku eksizyonu ile oluşan ölü boşluğa lenfovasküler sıvı kaçağı sonucu ortaya çıkar. Güncel çalışmalara göre, uzamış enflamatuvar yanıt veya yara iyileşmesinin ilk fazının uzaması sonucu gelişen anormal eksuda vasıflı sıvı lokülasyonu seroma oluşumunda en önemli etkidir (1,5,6,7). Seroma, yara yeri enfeksiyonu, abse, doku nekrozu ve sepsis gibi ciddi komplikasyonlara sebep olabilmektedir. Mikro gözenekli polisakkarit kürecikler (MPK (Arista®)), matris jel oluşturma etkisiyle, bağlama, kompres ya da diğer yöntemlerle durdurulması zor olan kanamalarda hemostaz sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Bu çalışmada amaç, MPK'nın lenfovasküler sızıntıyı engelleyerek ve polisakkarit yapısı 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 çalışma grupları sekizer rattan oluşturuldu. Ratlara sağ mastektomi ve aksilla disseksiyonu uygulandı. Ameliyat sonrası kontrol grubuna herhangi bir uygulama yapılmazken, çalışma grubuna ameliyat sonrası lokal MPK 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 açısından değerlendirildi.

Bulgular: Değerlendirmeler sonunda, çalışma grubunda seroma, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha az meydana geldi ($p= 0,001$). Çalışma grubundan elde edilen aspiratlarda, eksuda mayinin önde gelen bileşenlerinden albumin ve LDH anlamlı olarak daha az miktarlarda saptandı ($p= 0,03$). Total protein miktarı da yine çalışma grubunda daha düşük seviyelerde ölçüldü. Patolojik incelemelerde de fibröz doku artışı kontrol grubunda, çalışma grubuna oranla anlamlı ölçüde daha çok izlendi ($p= 0,032$). Ayrıca, makrofaj gibi yara iyileşmesinin enflamatuvar fazında daha yoğun olarak görülen hücreler, kontrol grubunda, çalışma grubuna göre daha yoğun olarak gözlemlendi.

Sonuç: Bu çalışmada, MPK'in matris jel oluşturma etkisiyle, mastektomi ve aksiller diseksiyon sonrası ortaya çıkan lenfatik ve vasküler sızıntıları engellediği, bunun yanı sıra polisakkarit yapıda olması nedeniyle yara iyileşme sürecini de hızlandırarak seroma oluşumunu azalttığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Seroma, mastektomi, arista, yara iyileşmesi

SHORT HEAD AND SUMMARY

Effects of Microporous Polysaccharide Hemosphere (Arista®) on Seroma Forming After Mastectomy and Axillary Dissection in Rats

Tufan Egeli, MD

Dokuz Eylul University School of Medicine, Department of Surgery,

İnciraltı, İzmir – TÜRKİYE

Phone: 0 232 4122901

GSM: 0 505 262 9506

E-mail: tufanegeli@gmail.com

Purpose: Seroma is the most common complication of breast surgery (%10- 50) (1,2,3,4). 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 (1,5,6,7). Seroma may cause serious complications such as wound infection, abscess, tissue necrosis and sepsis. Microporous Polysaccharide Hemosphere (MPH(Arista®)) forms a concentrated gel matrix barrier and used for hemostasis when compress, knot tying and other methods fail. Purpose of this study is to show MPH can block lymphovascular leakage and accelerate wound healing by its polysaccharide structure 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 8 rats each. Right mastectomy and axillary dissection was performed and postoperatively control group had no applications beside local MPH 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 leucocytes, fibroblasts, lymphocytes, macrophages and increase of fibrous tissue.

Results: In control group seroma was observed significantly less ($p= 0,001$). Albumin and LDH, important components of exudative fluid, were significantly decreased in samples aspirated from study group ($p= 0,03$). Also total protein was measured decreased in samples of study group. Pathological examination revealed in accordance with study group, increase of fibrous tissue was significantly more ($p= 0,032$). In addition, inflammatory cells existing especially in inflammatory phase of wound healing such as macrophages were observed in control group more.

Conclusion: In this study it is shown that MPH blocks the lymphatic and vascular leakage after mastectomy and axillary dissection due to effects of its gel matrix barrier as well as accelerating wound healing with its polysaccharide structure and thereby decreases seroma incidence.

Key Words: Seroma, mastectomy, wound healing, arista

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 (8,9).

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 (10). 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 (11).

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 (12). Bu komplikasyonlar içinde en sık rastlanan seroma olup görülme sıklığı % 10-50 arasında değişmektedir (1,2,3,4).

Seroma, cilt flepleri kaldırılarak yapılan herhangi bir cerrahi işlem sonrası da ortaya çıkabilir. Doku diseksiyonu ya da doku çıkarılması ile oluşturulan ölü boşluğa lenfatik ve vasküler sıvı kaçağı sonucu meydana gelir (2,13). Mastektomi için yapılan ameliyatlarda cilt fleplerinin altında ya da aksillada seroma oluşabilir (1,5,6). Literatürde seromanın net bir tanımı bulunmasa da, mastektomi sonrası hastada ağrılı, fluktuasyona ve gerginliğe yol açan, sonuçta iğne aspirasyonu gereksinimi yaratan bir durum olarak tanımlanabilir (5).

Seroma, genellikle birkaç hafta süren aspirasyonlar ile gerilediği için, birçok cerrah tarafından diğer ciddi komplikasyonlara göre daha kabul edilebilir görülmektedir (14). Ancak seroma yara enfeksiyonu, lenfödem, flep nekrozu, uzamış hastanede kalım süresi, sepsis ve adjuvan tedaviye başlama süresinde gecikme gibi ciddi komplikasyonlara sebep olabilmektedir

(1,5,15). Seromanın engellenmesinde günümüze kadar; ölü boşluğu yok etme üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Lokal fibrozisi artırmaya yönelik sığır trombini, fibrin tutkalı, talk, traneksamik asit, Corynebacterium Parvum, tetrasiklin ve çeşitli antineoplastikler gibi ajanlar denenmiş ancak hiçbirinde anlamlı etkinlik bulunmamıştır (13, 15).

Seroma oluşumunda, peroperatuar lenfatik ve kapiller damarların zedelenmesine bağlı sızıntılar ve fleplerin göğüs duvarına yapışmasındaki zorluklar nedeniyle iyileşme sürecinin uzaması sorumlu tutulmuştur (11,13). Geleneksel olarak sıvı kolleksiyonu meme ve aksilladaki lenf drenajına bağlanmıştır (1,6,13). Ancak, son zamanlarda yapılan çalışmalar seromanın lenf sıvısından farklı yapıda ve daha çok “enflamatuar eksuda” niteliğinde olduğunu göstermiştir. Uzamış bir enflamatuar yanıt veya yara iyileşmesinin uzamış ilk fazı olarak değerlendirilmiştir (1,5,6,7). 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 (1). Sonuçta; seroma uzamış enflamatuar sürecin yol açtığı eksuda ve lenfovasküler kaçağın yol açtığı sıvı kolleksiyonunun tümüdür (11,13).

Mikro gözenekli polisakkarit kürecikler (MPK, (Arista®)), emilebilen hemostatik küre şeklinde parçacıklar halinde birleşen bitki bazlı polisakkaritten elde edilmiştir. Bağlama, kompres ya da diğer yöntemlerle durdurulması zor olan kanamalarda hemostaz sağlamak amacıyla kullanılmaktadır (16,17).

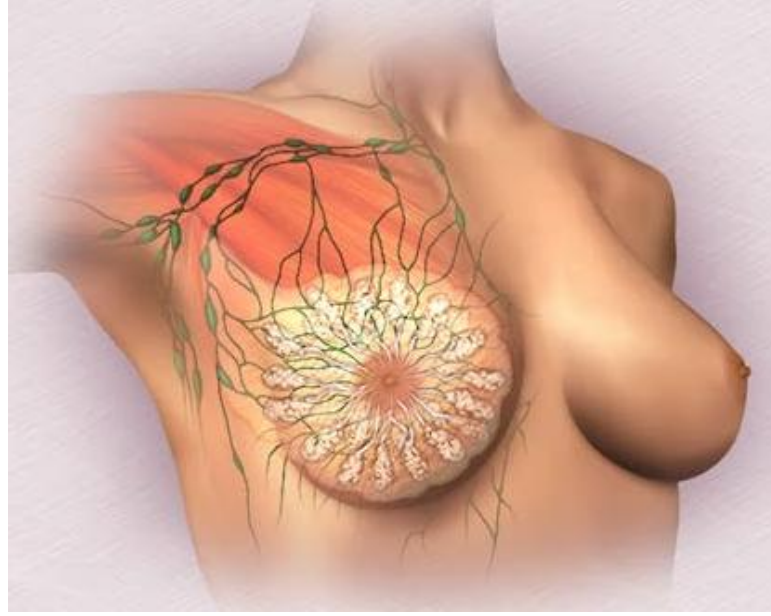
MPK, kanla veya diğer yara sızıntılarıyla temas ettiğinde hidrofilik bir moleküler süzgeç olarak hareket eder. Trombosit ve kırmızı kan hücreleri albümin, trombin ve fibrinojen gibi kan proteinlerini konsantre etmek suretiyle parçacıkların etrafında jelleşmiş bir matris yaratır. Ozmotik akış, 25.000 Dalton’dan büyük serum proteinlerini, trombositleri ve kırmızı kan hücrelerini dışarıda bırakarak parçacıkların yüzeyinde konsantre edilmelerine yol açmaktadır. MPK parçacıklarının bu moleküler dışlama özelliği trombosit, trombin, fibrinojen ve diğer parçacıkların yüzeyinde yüksek seviyede konsantrasyon sağlar. Jelleşmiş, sıkışmış hücreler ve bileşenler, saniyeler içinde bir fibrin pıhtısının meydana gelmesi için iskele işlevini yerine getirerek, normal pıhtılaşma sürecini hızlandırır. Sonuçta ortaya çıkan pıhtı, son derece yapışkan olmakla birlikte, zaman içerisinde parçalanma yaşar (16).

Bu çalışma da MPK ‘nın seroma oluşumu üzerine etkisi araştırılmıştır. MPK ‘nın lenfatik ve vasküler kaçağı matris jel oluşturucu etkisiyle engelleyeceği, polisakkarit yapıda olması nedeniyle yara iyileşme sürecini hızlandıracağı ve bu mekanizmlarla, 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 aksiler çizgi arasında, aksillaya doğru uzantısı olan, kendisini çevreleyen deri ile pektoralis major kası ve bu kasın fasyası arasında yerleşmiş, modifiye bir apokrin ter bezidir (Şekil 1) (10,12).



Şekil 1. Memenin anatomik yerleşimi

Memeler erkeklerde, görev yapmayan yapılar olarak sessiz kalırlar. Kadınlarda ise memeler ön hipofiz ve overlerin etkisi altında gelişir ve aktivite gösterirler. Adetlerin başlamasından itibaren, gebelikte, laktasyonda ve menopoz sonrası dönemlerde memelerde önemli fonksiyonel ve patolojik değişiklikler olur (12).

Meme embriyonal 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 lobulleri ve süt kanalları oluşur (10,12).

Kızlarda puberte 10-12 yaşları arasında hipotalamus kökenli gonadotropin salgılatıcı hormon etkisiyle başlar. Folikül stimulan hormon (FSH), primordial over follüküllerinin Graaf follüküllerine (mature) dönüşmesini sağlar. Matur Graaf follükülü de östrojen, özellikle de 17 b östradiol salgılar. Bu hormonda memelerin ve genital organların büyüme ve maturasyonunu başlatır. Adetlerin başlamasından sonraki bir yıl içinde primordial over follüküllerinin maturasyonu, ovulasyonla ya da luteal evre ile sonuçlanmaz. Böylece overlerin östrojen sentezi luteal progesteron sentezinden daha baskın durumda kalır. Östrojen, duktal epitelin ve duktusların boyuna büyümesini sağlar. Terminal duktuslarda, ileriki dönemde meme lobüllerini yapacak olan tomurcuklar oluşur. Aynı zamanda periduktal bağ dokusunda damarlanma ve yağ dokusunda artışla, hacim ve elastisite artışı olur (10,12).

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

Memenin çocukluk döneminden erişkin dönemine geçişini Tanner beş evreye ayırır;

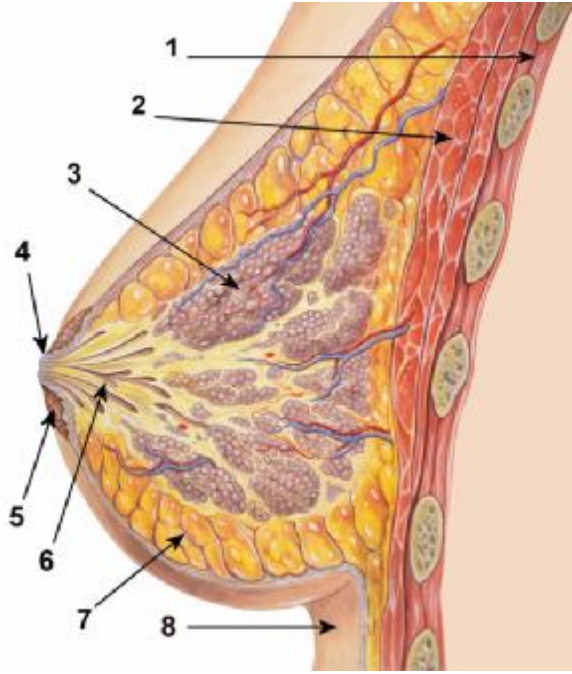
Evre I (Puberte): Meme dokusu palpasyonla ele gelmez ve areola pigmentasyonunda artış yoktur.

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

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

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

Evre V (15.3 yaş ± 1.7 yıl): Areola ve meme başı yaptığı çıkıntının kaybolduğu adölesan tip düzgün biçimli meme dokusu ele gelir (12).



Şekil 2. Memenin şematik anatomisi.

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

Erişkin memesi aksillaya doğru Spence'in aksiler kuyruğu adıyla uzanır. Memeler nulliparlarda konik biçimde, multiparlarda nispeten daha sarkıktırlar. Meme dokusu 15-20 segmentten oluşur. Segmentleri boşaltan toplayıcı duktuslar 1-2 mm çapında olup, 2-5 mm çapındaki subareolar süt sinuslarına ve meme başına açılırlar. Her duktus 20 ila 40 lobulden oluşan lobu drene eder (Şekil 2). Her lobülde 10-100 adet alveol ya da tübüler sakküler sekresyon ünitesi bulunur (12).

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 Tübükülleri bulunur. Montgomery Bezleri süt de salgılayabilen sebaceöz bezlerdir (10).

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 (10).

Erişkin bir kadında memenin boyutları, dolgunluğu ve nodularitesi kişinin şişmanlığına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Memelerde çok miktarda yağ dokusu bulunduğu için, şişmanlarda memeler daha büyük ve dolgunurlar.

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 (10).

Menstruasyonla birlikte seks hormonlarının seviyesi hızla düşer, epitelin sekretuar aktivitesi ve doku ödemi geriler. Adet görmeden sonraki 5-7. günlerde minimum meme volumü gözlenir (10).

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 (12).

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.

Memenin Damarları

Arterler

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

Venler

Memenin süperfisyal subkutanöz venleri, süperfisyal fasyanın hemen altında bulunurlar. Bunlar iki ayrı biçimde dizilim gösterirler. Transvers biçimde dizilenler, sternum kenarında birbirlerine yaklaşıp, birleşerek vena thoracica internaya boşalır. Longitudinal biçimde dizilenlerse sternal çentiğe doğru birbirlerine yaklaşıp 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 boşalır.

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 (10).

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 (10).

Lenfatikleri

Memenin süperfisyel lenfatikleri meme dokusunun hemen altında bulunur. Memenin her bölümünde akım sentrifugaldır. Lenf akımının % 75'i aksillaya, % 25'i internal mammaria lenf nodüllerine olur. Memenin her bölgesinden hem aksillaya hem de internal mammariaya lenf akımı olabilir (10,12).

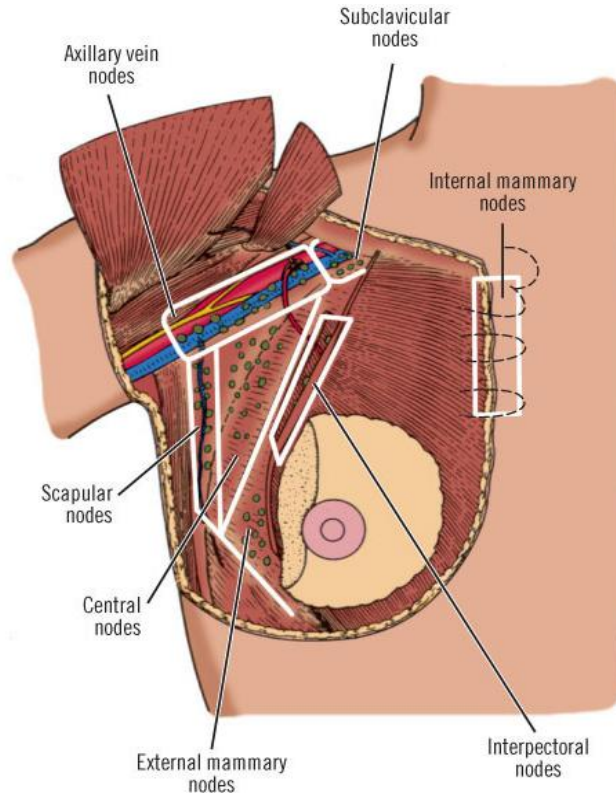
Aksilla, meme ile yakın komşuluğu ve lenf nodu metastazları açısından meme kanseri cerrahisinde büyük önem taşımaktadır. Toraks ile kolun birleşme noktasında, fossa aksillarisin tabanını oluşturan derinin üst kısmında ve omuz eklemine altında bulunan piramid şeklinde bir yapıdır. Aksillanın, tepesi, tabanı ve üç tanesi kastan oluşan dört duvarı vardır. Tepesi, boyundan fossa aksillaris giriş yeridir. 1. kosta, klavikula ve m.subscapularisin üst kenarı arasındadır. Arterler, venler, lenfatikler ve sinirler boyundan aksillaya doğru servikoaksiller kanaldan geçerek kola girerler. Tabanı, koldan toraks duvarına doğru uzanan fasya aksillaris, deri altı dokusu ve deri tarafından oluşur. Ön duvarı, m.pektoralis major, m.pektoralis minör ve kaslarla komşu olan fasya klavipektoralis tarafından oluşur. Aksillanın arka duvarı esas olarak skapula ve ön yüzündeki m.subscapularis, daha altta ise m.teres major ile m.latissimus dorsidir. Medial duvarı 1- 4 kosta ile m.interkostalisleri içeren toraks duvarı ve üzerindeki m.serratus anterior tarafından

oluşturulur. Lateral duvarı humerusun sulcus intertubercularisidir. Aksillanın içinde aksiler damarlar (a. aksillaris, v. aksillaris), lenf damarları, lenf nodları ve boyundan üst ekstremiteye geçen brachial pleksusun fasikül ve dalları bulunur. Aksiller lenf nodu diseksiyonu sırasında iki sinir zedelenebilir. N.thoracicus longus, musculus serratus anterioru innerve eder ve hasarı sonucu “kanat skapula” adı verilen durum ortaya çıkar. Diğer yandan nervus toracodorsalis ise m.latissimus dorsiye innerve eder ve hasarlanması sonucu ön kolun medial rotasyonu ve adduksiyonu zayıflar ancak deformite yaratmaz. Bu nedenle cerrahi sürecinde bu sinirler bulunmalı ve korunmalıdır (10,12)

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

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

Şekil 3. Memenin lenf nodülleri

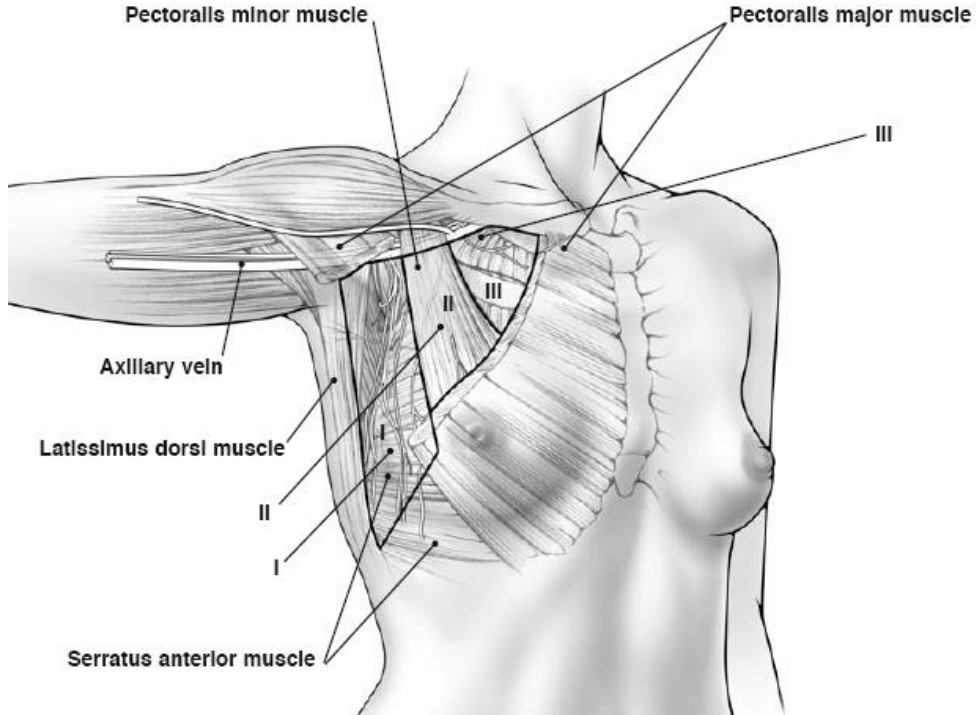


Metastatik yayılım ve anatomopatolojik yapıyı belirlemek için kullanılan bir diğer yöntemde, aksiller lenf nodları pektoralis minor kasına göre yerleşimleri göz önüne alınarak 3 düzeye ayrılırlar;

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

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

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



Şekil 4. Aksiller lenf nodlarının üç düzeyde incelenmesi

Mammaria interna lenf nodülleri, parasternal bölgede interkostal aralıklarda ekstra plevral yağ dokusu içinde thoracica interna damarları çevresinde bulunurlar. Mammaria interna lenf trunkusu, diafragmanın üst anteriorunda bulunan preperikordiyal lenf nodüllerinden başlar. Buraya ligamentum falciforme hepatis vasıtasıyla karaciğerin

anterosuperiorundan gelen lenfatikler, diafragmanın anterior bölümü lenfatikleri, rektus abdominis kasının üst bölümünün lenfatikleri ile memenin alt uç bölümünün lenfatikleri boşalırlar. Parasternal bölgede lenfatik trunkus yukarıya doğru çıkarken, memenin arka yüzünden gelen lenfatikler interkostal perforan damarlar boyunca pektoralis major kasını geçip interkostal aralıkta trunkusa açılırlar. Lenf nodülleri, 1. ve 2. interkostal aralıklarda mammaria interna damarlarının genellikle medialinde; 3. interkostal aralıkta ise lateralinde 1 ila 3 adet, bazen daha çok sayıda, ortalama 1-2 mm, bazen de 5-6 mm çapında olmak üzere bulunurlar (12).

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

Metastazlar sonucu lenfatik akımda obstrüksiyon olursa lenf akımının yönü değişir. Retromammarian lenfatiklere, substernal, mammaria interna; lateral interkostal lenfatiklere ve mediastene doğru lenf akımı olur. Rektus abdominis kası ve kılıfı aracılığıyla subdiafragmatik ve retroperitoneal pleksuslar yoluyla karaciğer ve retroperitoneal lenf nodüllerine direkt metastazlar olur (12).

Meme kanserinde epidemiyoloji ve etiyoloji

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 (8,9).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 (8,10).

Meme kanseri etyolojisi multifaktöriyeldir. Genetik mutasyonlar, herediter sendromlar, coğrafi ve çevresel etmenler, hastalığın gelişiminde rol oynamaktadır. Örnek olarak, ileri yaş, ailede meme kanseri öyküsü, diğer memede meme kanseri öyküsü, erken menarş, geç menopoz, hiç gebe kalmamış olmak, ya da geç yaşta gebe kalmak, memenin benign proliferatif değişiklikleri gibi durumlar meme kanseri için göreceli olarak artmış risk teşkil eder (8,9,10,11) (Tablo1).

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 (10, 12).

Tablo 1. Meme kanseri risk faktörleri (10)

Yaş	30 yaşın altında seyrek. Genellikle yaş ile sıklığı artar.
Cinsiyet	Erkeklerde nadir. Kadınlarda 150 kat fazla.
Aile yks	Anne veya kız kardeşte meme kanseri, özellikle birden çok akrabada ve bilateral ya da premenopozal meme kanseri.
Menstrual yk	Adetlerin 12 yaşından önce başlaması ve 55 yaşından uzun devam etmesi.
Gebelik / doğum	ocuk doğurmamış olmak ya da ilk çocuğunu 50 yaşından sonra doğurmak
Radyasyon	ocukluk veya adolesan dönemde düşük doz iyonize radyasyon almak.
Prekürsör Lezyonlar	Atipik duktal ve lobüler hiperplazi.
Geirilmış kanserler	Diğer memede karsinoma, kolon veya endometriyal kanser.
Diyet	Bol yağlı ve yüksek kalorili beslenme.

Farelerde yapılan deneysel çalışmalarda, puberteden önce ooferektomi yapılması ile meme kanseri görülme sıklığının önemli ölçüde düşüğü gösterilmiştir. Buna karşılık, erkek farelerde kastrasyon sonrası östrojen verilmesi ile yüksek oranda meme kanseri oluştuğu gözlenmiştir. Bu bilgiler meme kanserinde kromozomal faktörlerden çok hormonal faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir (10,11).

Meme kanserinde cerrahi tedavinin gelişimi

Meme, göz ve elle ulaşılması en kolay organlardan biri olduğundan bu organda ortaya çıkan patolojik değişiklikler ilk çağlardan beri insanların ve hekimlerin dikkatini çekmiş ve önemli gözlemlerin yapılmasını sağlamıştır (18).

Meme hastalıkları ile ilgili ilk yazılı kayıtlara eski Mısır'da rastlanmıştır. Teb şehrinde 1862 yılında, Edwin Smith tarafından bulunan papiruslar M.. 3000 yılına aittir. Bu papirusların ünlü rahip, mimar ve hekim olan İmhotep tarafınca yazıldığı tahmin edilmektedir. 48 vaka içeren papiruslarda abse, travma, enfekte yaralar ve tümör hakkında bilgiler verilmiştir. Vakaların 8'i tümörü düşündürmektedir. Bu vakalar sert dokunulduğunda soğuk, sıvı içermeyen, bu nedenle

abse ve inflamasyondan ayrılanlar olarak tarif edilmiş, tedavi olanağının da bulunmadığı belirtilmiştir. Yalnız bir hastada yanan bir odunla koterizasyon denenmiştir (18,19).

Hipokrat (M.Ö.460-370) kanserlerdeki biyolojik davranış farklılıklarını tanımlamış, ancak diğer kanserlerde olduğu gibi meme kanserinin de cerrahiden yarar görmeyeceğini savunmuştur (18,20). İskenderiye' li cerrah Leonides (M.Ö. 100), İmhotep' ten beri kullanılan koterizasyon ve damar bağlama yöntemlerini geliştirmiş ve tarihte ilk defa meme kanserini mastektomi ve aksiller diseksiyon ile tedavi eden hekim olmuştur (18).

Milattan sonra (M.S.) 130 yılında Bergama' da doğmuş ve İskenderiye' de eğitim görmüş olan Galen, Hipokrat' tan etkilenmiş, ortaya attığı teoriler ile tüm Roma tıbbına ve gelecekte 1500 yıl boyunca Avrupa tıbbına hakim olmuştur. Galen' de Hipokrat gibi vücudun 4 ana maddeden oluştuğunu (kan, flegm, sarı safra, kara safra) savunmuş ve meme kanserinin vücuttaki kara safranın birikmesiyle oluştuğunu savunmuştur. Bu nedenle tümör çıkarıldıktan sonra kanamanın durdurulmaması gerektiğini savunmuştur (18).

16.yüzyıl (yy) başlarında yaşamış, dönemin en büyük cerrahı olarak kabul edilen Ambrose Pare yüzeyel 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 (18). 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 (18).

Tarihte meme kanserinde günümüze değin uzanan modern cerrahinin Sir William Halsted (1852-1922) ile başladığı kabul edilir (20). Halsted Alman cerrahların meme ameliyatlarını yakından incelemiş, Lister'in antisepsi çalışmalarından etkilenmiş ve 1894'de Baltimor Johns Hopkins Hastanesi' nde oluşturduğu ameliyathanesinde radikal mastektomi (RM) ameliyatlarını uygulamaya başlamıştır (18). Prensip olarak meme, üzerini örten cilt, majör ve minör pektoral kaslar, ve aksiller doku bir bütün olarak çıkarılmakta ve cilt defekti greft ile kapatılmaktadır (18). Haagensen Halsted tekniğini uzun yıllar boyu uygulamış, meme kanserinde Columbia Evrelendirme'sini tanımlamış, bu evrelemeye göre inoperabilite kriterleri ortaya koyarak lüzensüz 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 (20). 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 (20).

Yirminci yüzyılın başlarında meme kanseri tanı ve tedavisinde devrim niteliğinde iki buluş gerçekleşmiştir. Bunlardan birisi X ışınlarının keşfi, diğeri ise hormonların tanımlanmasıdır. 1896 da C.Roentgen X ışınlarının dokuya penetre olduğunu ve kanser hücrelerini öldürdüğünü saptamıştır. Pierre ve Marie Curie tarafınca radyumun keşfedilmesinden sonra, operabl meme kanserli olgularda ameliyat öncesi ve sonrası iyonize radyasyon ile tedavilere başlanmıştır. Ayrıca 1896 da G.T. Beatson meme kanserli 3 olguda ooforektomi sonrası tümörlerin gerilediğini bildirmiş ve birçok ülkede meme kanserinde, mastektomiye ooforektomi de ilave edilmiştir. Zamanla hormonların daha iyi tanımlanması, östrojen yapımını ve etkilerini azaltan preparatlar üretilmiş ve hormon ablatif ameliyatların yerini almışlardır (18).

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 (18,20). 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 (20). 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 cerrahi (MKC) savunmuş ve uygulamıştır (18).

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 (18,20).

Veronesi 1973- 1980 yılları arasında yürüttüğü çalışmada iki santimetreye (cm) kadar olan meme tümörlerinde kadrantektomi şeklinde geniş eksizyon ve aksiller disseksiyon 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 (20).

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 değerlendirlmesi için yaygın şekilde kullanılmaktadır (20).

Günümüzde meme kanserinin modern tedavisi cerrah, medikal onkolog, radyasyon onkoloğu, radyolog ve patologdan oluşmuş bir ekibin multidisipliner çalışmasıyla yürütölmektedir. Genetik ve moleküler bilimdeki gelişmeler meme kanseri biyolojik davranışının daha iyi anlaşılmasını sağlamakta ve tedavide yenilikler için umut vermektedir.

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 değerlendirilemiyor

T0: Primer tümöre ait bulgu yok

Tis: İn situ karsinom

Tis, Duktal karsinoma in situ (DKIS)

Tis, Lobuler karsinoma in situ (LKIS)

Tis, Meme başının Paget Hastalığı

T1: Tümörün büyük boyutu 2 cm' den küçük

T1mic: 0,1cm'den daha küçük mikroinvazyon

T1a: Tümör 0,5 cm' den küçük

T1b: Tümör 0,5 - 1 cm arasında

T1c: Tümör 1.0 – 2.0 cm arasında

T2: Tümör 2.0 – 5.0 cm arasında

T3: Tümör 5 cm' den büyük

T4: Hangi boyutta olursa olsun, tümör göğüs duvarına veya deriye yayılmış

T4a: Göğüs duvarına yayılım

T4b: Meme derisinde ödem, ülserasyon veya satellit nodül

T4c: 4a ve 4b bulguları birlikte

T4d: İnflamatuvar meme kanseri

Bölgesel Lenf Nodları (N)

Nx: Lenf nodları değerlendirilemiyor

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Hareketli, ipsilateral bölgesel lenf nodu metastazı

N2: Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksillar lenf nodu metastazı veya aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak (lenfosintigrafi dışı) görülebilen ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı

N2a: Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı

N2b: Aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak görülebilen ipsilateral internal mammarian nodal metastazı

N3: İpsilateral infraklavikuler lenf nodu metastazı veya klinik ve radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak görülebilen ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı veya supraklavikuler lenf nodu metastazı

N3a: İpsilateral infraklavikuler lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı

N3b: Klinik + Radyolojik ipsilateral internalmammarian lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı

N3c: Supraklavikuler lenf nodu metastazı

Metastaz (M)

Mx: Uzak metastaz değerlendirilemiyor

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metataz var (İpsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı dahil)

Evrelendirme;

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1/ T mic	N0	M0
Evre II A	T0-1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre II B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre III A	T0-T2	N2	M0
	T3	N1-2	M0
Evre III B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre III C	T1-4	N3	M0
Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

Tablo 2. Meme kanseri TNM evrelemesi (9,10)

Meme kanseri tedavisinde uygulanmış ve uygulanmakta olan ameliyatlara

- **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 nodu biyopsisi (SLNB)**
- **Rekonstrüktif cerrahi**

Radikal mastektomi (RM)

İlk kez 19.yy sonlarında Halsted' in uyguladığı bu ameliyatta, tüm meme ve meme derisi, pektoralis majör ve minör kasları, apeks aksilla (level III) dahil olmak üzere tüm aksilla yağ ve bağ dokusu tek blok halinde çıkartılmakta ve oluşan defekt gluteal bölgeden alınan “split thickness” deri grefti ile kapatılmaktadır. 1970'lere kadar uygulanmakta olan ameliyat, günümüzde hemen tamamen terk edilmiştir (10,18).

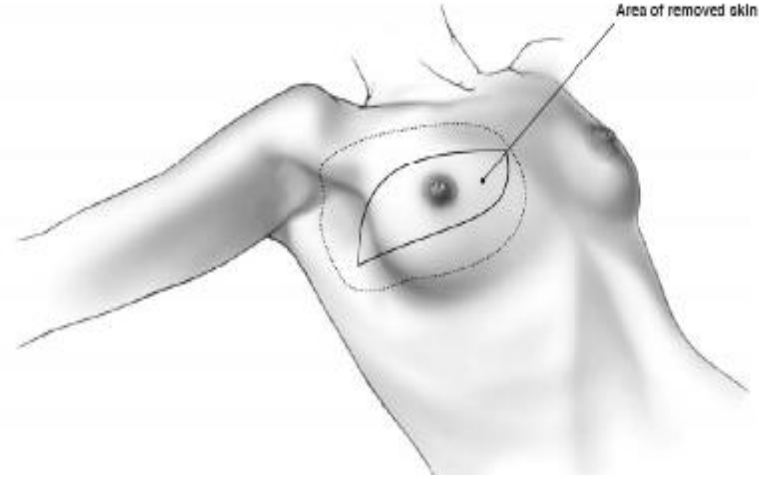
Genişletilmiş radikal mastektomi (GRM)

Radikal mastektominin yetersiz kalmasını, meme lenfatiklerinin tamamen çıkarılamamasına bağlayan bazı cerrahlar (Haagensen, Urban), RM' ye ilave olarak internal mammaria lenf nodlarını ve klavikula üstü lenf nodlarını da diseke etmişlerdir. Yüksek mortalite ve sağkalıma etkisi olmaması nedeniyle, GRM de RM gibi terk edilmiştir (18).

Modifiye radikal mastektomi (MRM)

1949' da Patey in tarif ettiği MRM tekniği, Halsted' in RM' sinin major pektoral kasın yerinde kalması şeklinde modifikasyonudur. Bu teknikte, 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 (18).

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 (Şekil 5). 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 (10,18).



Şekil 5. MRM' de insizyon ve diseksiyon sahası

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

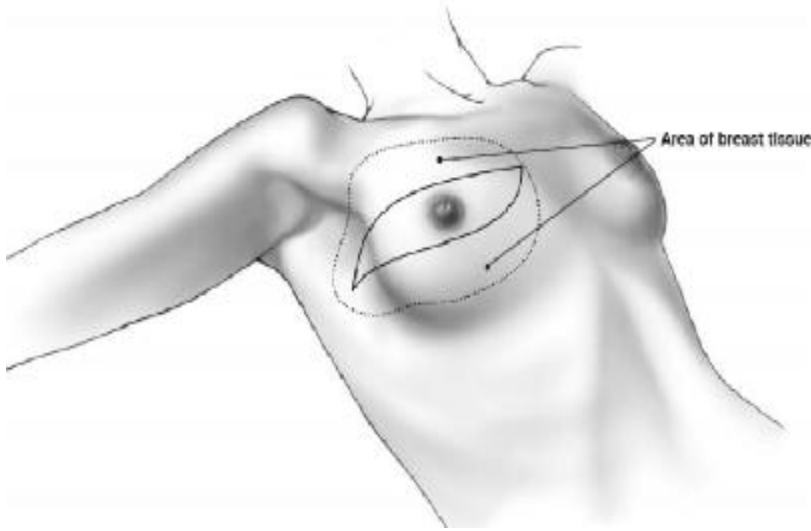
Minör pektoral kasın altındaki aksiller ven boyunca olan gangliyonların çıkarılmasıdır. Bu işlemin yapılabilmesi için, kas yukarı ve ortaya doğru çekilmelidir. İnvaziv kanseri olan olgularda, en azından 1. ve 2. düzeyi içeren lenf gangliyonu diseksiyonu yapılmalıdır.

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 ediyorsa 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 sırasında tanınmalı ve korunmalıdır. Günümüzde standart uygulama, düzey 1 ve 2 lenf nodüllerinin aksiller yağ dokusu ve mastektomi spesmeni ile en blok çıkarılmasıdır (18,20).

Total mastektomi (TM)

Tüm meme glandının çıkartılmasıdır. Basit (simple) mastektomi olarak da isimlendirilir. Bu ameliyatta, tümüyle meme ve büyük pektoral kasın fasyası çıkarılır (Şekil 6). Aksilla ve memenin altındaki kaslara dokunulmaz. TM genellikle erken veya ameliyat edilebilir meme kanserlerinde primer tedavi olarak, meme koruyucu ameliyat yapılanlarda gelişen nüksler veya yeni oluşan kanserlerde, yaygın DKIS ve LKIS olgularında, ciltte ülsere 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 (18). Subkutan mastektomi ise estetik görünüm için, meme derisi ve meme başı areola kompleksinin bırakılarak, sadece derialtı meme dokusunun meme alt kıyısından girilerek çıkarıldığı bir ameliyattır (10). Aynı seansta meme rekonstrüksiyonu da uygulanmaktadır.



Şekil 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 (18). MKC endikasyonları Tablo 3'de gösterilmiştir.

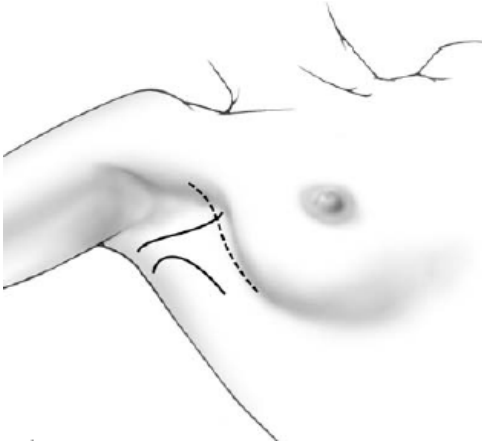
Tablo 3. Meme koruyucu cerrahi endikasyonları (9,18)

<ul style="list-style-type: none">• Hasta tercihi ve onamı olmalı• Daha önce göğüs bölgesine RT almamış olmalı• Kadın olmalı• Hamile olmamalı• Meme/tümör oranı kozmetiğe uygun olmalı• Mamografide yaygın mikroklsifikasyonlar olmamalı• İpsilateral birden çok kadranda tümöre olmamalı• Aşırı büyük ve sarkık memeli olmamalı• Kollajen doku hastalığı olmamalı• Van-Nuys skoru 9 ve altında olmalı

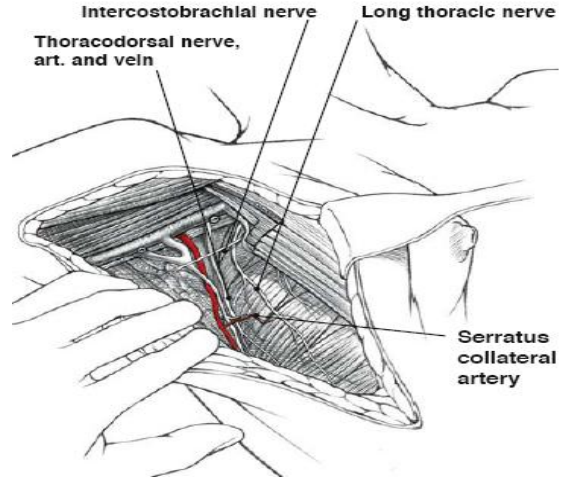
Aksiller Diseksiyon (AD)

Meme kanserini doğru olarak evrelendirilmesi ve cerrahiden sonra adjuvan kemoterapi ve radyoterapinin gerekli olup olmadığını kararlaştırmada, aksiller lenf nodlarında kanser hücrelerinin varlığı ve varsa yaygınlık durumu bilinmelidir. Bu nedenle aksilla boşluğundaki lenf nodlarını ve çevrelerindeki dokuları çıkarmak yani aksiller diseksiyon klasik radikal, modifiye radikal ve meme koruyucu cerrahilerin ana ögesidir (10,18). Aksiller diseksiyon için genellikle aksiller ven trasesine paralel, aksiller kıl çizgisinin hemen altından transvers bir kesi yapılır. Bazı cerrahlar, pektoralis major kasına paralel alternatif kesi kullanabilmektedir (Şekil 7).

Diseksiyonda sınırları, süperiorde aksiller ven ve brakial pleksus, inferiorde meme başından geçen yatay çizginin aksiller iz düşümü, medialde pektoralis major kası ve korakobrakial kas , lateralde latissimus dorsi kası oluşturur (21). Düzey 1 ve 2 lenfatik diseksiyon standarttır (12,18,21). Doğru patolojik evreleme için en az on lenf nodu diseke edilmelidir (18). Diseksiyon sırasında torakodorsal sinir, uzun torasik sinir ve ikinci interkostal aralıktan çıkan, interkostabrakial sinir korunmalıdır (18,21) (Şekil 8).



Şekil 7. AD' de klasik ve alternatif kesiler



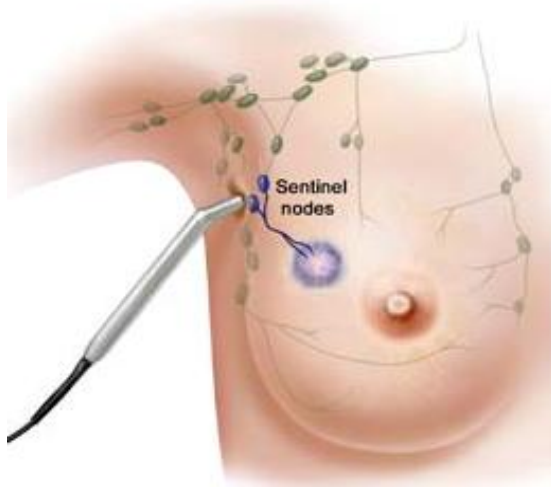
Şekil 8. AD' de korunması gereken yapılar

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 (12,18). 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 (Şekil 9, resim 1). 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 rayoaktif 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 %93-98 dolaylarındadır (12,18).

SLNB erken evre (evre 1 ve 2) meme karsinomu olup;

- Tümör çapı 3 cm' den küçük
- Aksillada palpabl ya da pake lenf düğümü olmayan
- Lokal ileri evre bulguları göstermeyen
- Tümörü aksillaya yakın
- Kullanılacak radyofarmosetik ve vital boyalara karşı alerjisi olmayan
- Gebe olmayan hastalarda endikedir.



Şekil 9. SLNB uygulaması



Resim 1. SLNB'nde mavi boyanmış sentinel nod

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 (12,18). 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 (12,18).

Meme cerrahisi komplikasyonları

Mortalite: Operasyon sonrası ilk 30 gün içinde olan mortalite % 0.5 altında bildirilmiştir. Mortalite nedeni doğrudan operasyona bağlı değildir. Hastanın yandaş hastalıkları ve özellikle de pulmoner emboli başta gelen ölüm nedenidir (12).

Yara enfeksiyonu: Mastektomi sonrasında yara yeri enfeksiyonu % 4-12 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Genellikle etken deri kaynaklı S.aureus ve streptokoklardır. İleri yaş, diabetes mellitus, immünoşüpresyon, cilt nekrozları ve kötü beslenme gibi durumlar yara enfeksiyonu riskini artırmaktadır (12,18).

Cilt nekrozu: Cildin çok ince hazırlanması, sıkı bandajlama, vertikal kesiler, yara kenarlarının gergin dikilmesi gibi durumlarda cilt nekrozu gelişebilir. Daha çok üst flepte ve yara kenarlarında meydana gelmektedir. Tedavide eksizyon ve greftleme gerekebilir (18).

Hematom: Kapalı emme drenaj sistemi uygulanması nedeniyle, hematom görülmesi beklenen bir komplikasyon değildir. Pektoral perforan damarların bağlanmasına özen gösterilmediği durumlarda gelişebilmektedir. Ayrıca şiddetli kanama ve drenaj kateterinde tıkanıklık olması da hematom oluşumuna yol açabilir. Tedavide, steril koşullarda biriken kan perkütan olarak aspire edilmelidir (12,18).

Sinir yaralanmaları: Üst ekstremitede duyu ve tam motor kaybı olduğu bir nöropraksi görülme olasılığı %1'dir. Bunun nedeni ameliyat sırasında brakial pleksusun gerilmesidir ve birkaç hafta içinde tam olarak düzelme beklenir. Öte yandan, uzun torasik sinirde meydana gelen yaralanmalarda serratus anterior kasında paralizye ve skapulunun hipermobilizasyonuna neden olur. Buna "kanat skapula" denir. Torakodorsal sinirin yaralanması ise latissimus dorsi kasında paralizye neden olur. Bu kas humerusun internal rotasyon ve addüksiyon yapmasını sağlar ve sonuçta hastanın elini sırtından yukarı çıkarma hareketi kısıtlanır. Üst kolun iç kısmının duyunu sağlayan interkostabrakial sinir zedelenmesi durumunda da bu bölgede uyuşma ve disestezi ortaya çıkar (12).

Lenfödem: Mastektominin en sık ve yaşam kalitesini en çok bozan komplikasyonlarından biridir. Görülme oranı yaklaşık % 15-20 dir. Kol lenfödemi, kol lenfatiklerinin interstisyel aralıkta toplanan sıvıyı venöz sisteme aktarmasındaki zayıflıktan kaynaklanır. Bu zayıflığın nedeni de, AD yapılırken lenf damarlarının kesilmesi, ya da çıkarılmasıdır. AD nin, aksiller venin 1 cm altından başlayarak yapılması önerilmektedir. Ameliyat öncesi dönemde dirseğin 10 cm altından ve üstünden yapılan ölçümlerde, ameliyat sonrası 2 cm'den fazla fark olması lenf ödem lehindedir. Tedaviye mümkün olduğunca erken

başlanmalıdır. Kolun yüksekte tutulması, masaj yapılması, elastik kompresyon, perodik pnomotik kompresyon ve kol egzersizleri gibi yöntemler uygulanmalıdır (18).

Seroma: Mastektomi sonrası görülen en sık komplikasyon olup, görülme sıklığı % 10- 50 arasında değişmektedir. Her türlü mastektomi sonrası ortaya çıkabilir. Oluşum mekanizması tartışmalıdır. Seroma cilt nekrozu, enfeksiyon, yara iyileşmesini gecikmesi ve bunun sonucu olarak ek tedavilerin gecikmesine neden olabileceği için ciddiye alınması gereken bir komplikasyondur. Günümüzde tedavi steril koşullarda tekrarlayan aspirasyonlardan ibarettir (12,18).

SEROMA

Seroma, doku diseksiyonu ya da doku çıkarılması ile oluşan ölü boşluğa, lenfatik ve vasküler kaçak nedeniyle meydana gelen sıvı birikimini ifade eder. Cilt flepleri kaldırılarak yapılan herhangi bir cerrahi işlem sonrası gelişebilir (2,13). Özellikle, meme kanseri cerrahi tedavisinde bildirilen en sık komplikasyondur (%10-50) (1,2,3,4). Mastektomi sonrası seroma oluşumunda, fleplerin göğüs duvarına zayıf yapışması, peroperatuar lenfatik ve kapiller damarların kesilmesi, geniş ölü boşluk oluşması, aksilla ve göğüs duvarı yapısının yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri suçlanmıştır (11,13). Seroma klinik olarak; mastektomi sonrası ameliyat bölgesinde ağrılı, fluktuasyona ve gerginliğe yol açan, sonuçta tekrarlayan iğne aspirasyonlarına gereksinim yaratan bir durum olarak tanımlanabilir (5). Genellikle birkaç hafta süren aspirasyonlar ile gerilediği için, birçok cerrah tarafından, diğer ciddi komplikasyonlara göre daha kabul edilebilir görülmektedir (14). Ancak seroma yara enfeksiyonu, lenfödem, flep nekrozu, uzamış hastanede kalım süresi, sepsis ve adjuvan tedaviye başlama süresinde gecikme gibi ciddi sorunlara sebep olması nedeniyle ciddiye alınması gereken bir komplikasyondur (1,5,15).

Seroma oluşumundaki patofizyolojik değişiklikler hala netlik kazanmamıştır (6,15). Geleneksel olarak sıvı kolleksiyonu meme ve aksilladaki lenf drenajına bağlanmış (1,6,13) ancak, son zamanlarda yapılan çalışmalar seromanın lenf sıvısından farklı yapıda ve daha çok “enflamatuar eksuda” niteliğinde olduğunu göstermiştir (Tablo 4). Yara iyileşmesinin erken fazında (enflamatuar faz) histamin ve bradikinin etkisiyle ortaya çıkan enflamatuar hücreler, yapısal moleküller, sitokinler ve büyüme faktörlerinden zengin eksuda, çeşitli nedenlerle yara iyileşmesinin aksaması ve bundan dolayı iyileşmenin enflamatuar fazının tamamlanamaması sonucu kontrolsüz bir hal alır ve yara iyileşmesini olumsuz etkiler (22). Buna göre; uzamış enflamatuar yanıt ya da yaranın kronikleşmesi kronik eksudasyona, primer kapatılmış yaralarda da seroma oluşumuna yol açmaktadır (1,5,6,7,14). Seroma içeriğini lenf ve plazma ile kıyaslayan bir çalışmada, protein, albumin, globulin gibi büyük moleküler ağırlıklı proteinlerin seromada anlamlı ölçüde daha yüksek oranlarda olması enflamatuar eksuda görüşünü desteklemektedir (1). Sonuç olarak seroma gelişiminde, uzamış enflamatuar sürecin yol açtığı eksuda ve lenfovasküler sıvı kaçakları rol oynamaktadır.

Yazar	Seromaya ilişkin çalışma sonuçları
1983 Aitken	Meme cerrahisi sonrası oluşan ölü boşluk, göğüs duvarının yapısı ve hareketliliği yara iyileşmesini geciktirerek seromaya neden olur.
1987 Tadych	Seromadan alınan aspiratlar lenf sıvısına benzemektedir.
1989 Watt- Boolsen	Seroma sıvısı eksudadır.
1999 Bonnema	Seroma fibrinojen içermemesi dışında periferik lenfatik sıvıya benzer.
2000 Maccaul	Seroma lenfatik sıvıdan farklıdır, enflamatuvar eksudaya benzemektedir.
2003 Wu	Lokal VEGF artışı operatif travmaya sekonder fizyolojik bir cevaptır.
2004 Jain	Seroma içerdiği yüksek LDH ve protein içeriği nedeniyle eksudadır.

Tablo 4. Seromaya ilişkin yapılmış çalışmalar ve sonuçları

Seroma gelişiminde risk faktörleri

Hasta ve tümöre bağlı özellikler

Yapılan çalışmalarda; yaş (23) ve vücut kitle indeksi (24,25) ile seroma oluşumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış, bunun yanı sıra vücut ağırlığının artmasıyla seroma oluşumunun arttığı saptanmıştır (25,26). Bir başka çalışma ise hipertansiyonun seroma oluşumun artırdığını ileri sürmektedir (26). Hormon reseptör durumu ya da lenf nodu tutulum durumu ile seroma oluşumu arasında bir bağlantı bulunamamıştır (23). Anemi (27), diyabet (27), sigara (27), meme boyutu (27), tümör evresi (28), tümörün histolojik tipi (29), tümörün boyutu (28), spesmen ağırlığı veya boyutu, ve tümörün lokalizasyonu (26) ile seroma arasındaki ilişkiye yönelik çalışmalarda anlamlı sonuçlar elde edilememiştir.

Mastektominin genişliği

Genişletilmiş radikal mastektominin, basit mastektomiye oranla seroma oluşumunu artırdığı saptanmıştır (27,30). Diğer bir çalışmada MRM'yi takiben eş zamanlı rekonstrüksiyon yapılmasının seroma oluşumunu azalttığı belirtilmiştir (31). Pektoral fasyanın çıkartılması ya da bırakılması seroma oluşumunda anlamlı bir fark yaratmazken (32), MRM ve RM karşılaştırılarak yapılan çalışmalarda da seroma açısından fark bulunmamıştır (27,30). Aksiller diseksiyon uygulanan hastalarda, eksize edilen lenf nodu sayısı ile seroma oluşumu arasında ilişki saptanmamıştır (23,25,28,33). Sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan olgularda aksiller diseksiyona oranla seroma oluşumunun daha az olduğu gösterilmiştir (34).

Drenler

Drenaj yapılmayan olgularda, drenaj yapılanlara göre seroma görülme sıklığı artmıştır (35). Negatif basıçlı drenaj ya da pasif drenaj (36,37,38) sistemleri arasında fark saptanmamıştır. Negatif basınçlı drenaj sistemlerinde emme basıncı yoğunluğu (39,40,24,41,42), ya da dren sayısının (43,44,45) seroma oluşumunda fark yaratmadığı görülmüştür. Drenlerin çekilme zamanının da seroma üzerine etkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalara göre drenlerin erken çekilmesi seroma oluşumunu artırmakta (32,46), bazılarında göre ise anlamlı bir değişikliğe yol açmamaktadır (47). Parikh ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada drenlerin postoperatif 3. günde ve 6. günde çekilmesinin, seroma oluşumu üzerine bir farklılığa yol açmadığı saptanmıştır (48).

Cerrahi araçlar

Diseksiyonda argon diyatermi (49), lazer bıçak (50) ve ultrasonografik bıçak (51) kullanımının seroma oluşumuna belirgin bir etkisi saptanmamıştır. Ancak Porter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada elektrokoter kullanımının seroma oluşumunu artırıcı yönde etkisi olduğu ortaya konmuştur (52). Ayrıca Lumachi ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ise ultrasonik makas kullanımının seroma oluşumunu azalttığı belirtilmiştir (28).

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 (53). Ayrıca Purushotham ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise bu teknik uygulandıktan sonra dren kullanılmamasının seroma oluşumunu arttırmadığı saptanmıştır (54).

Diğer etkenler

Bazı çalışmalara göre ameliyat süresinin uzaması ve mastektomi amacıyla yapılan diagonal insizyonlar vertikal insizyonlara kıyasla seroma oluşumunu arttırmaktadır (56). Diğer yandan memeden daha önce biyopsi alınması (42,43), ameliyat sırasında kan transfüzyonu (26), ya da anestezinin şekli (lokal ve ya genel) seroma oluşumuyla ilişkili bulunmamıştır (14). Ameliyat sonrası omuz hareketlerinin erken başlatılması Schultz, Abe ve Shambley' in çalışmalarında seroma oluşumunu artırmışken, Petrek, Jansen ve Zavotsky'nin çalışmalarında bir değişikliğe yol

açmamıştır. Pansumanın baskılı yapılması Say ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada seroma üzerinde anlamlı bir değişikliğe yol açmazken, O’Hea ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise baskılı pansuman uygulamanın seroma oluşumunu artırdığı öne sürülmüştür (14).

Cerrahi dışı etkenler

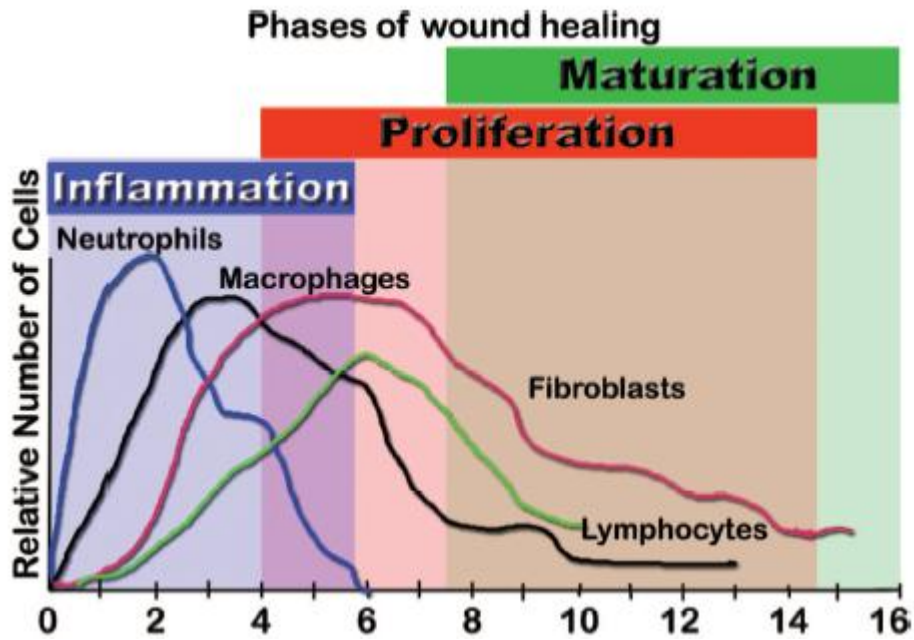
Say ve arkadaşları, RM yapılan hastalarda preoperatif veya postoperatif radyoterapi uygulamasının seroma oluşumuna etkisinin olmadığını savunmuştur (27). Randomize kontrollü bir diğer çalışma da, neoadjuvan kemoterapinin seroma oluşumunu etkilemediğini göstermiştir (57).

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 (11,13,15). Harada mastektomize ratlar üzerine yaptığı çalışmada, fibrin tutkalı kullanarak seroma oluşumunu azalttığını belirtmiş (94), ancak fibrin tutkalı ile yapılan diğer bir çok çalışmada seroma üzerine belirgin bir etkinlik saptanmamıştır (25,33,58,59,60,61,62,63). Hatta Vaxman ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü bir diğer çalışma, fibrin tutkalının seroma oluşumunu arttırdığını ileri sürmüştür (64). Fibrin tutkalı ve fibrinoliz inhibitörünün birlikte, preoperatif veya postoperatif dönemde uygulanmasının da seroma oluşumunu azaltmadığı belirtilmiştir (60,65). Fibrinoliz inhibitörü kullanımı düşüncesi; serum ve lenfteki plazmin sisteminin fibrinolitik aktivitesinin, seroma oluşumuna katkısı olması hipotezine dayanmaktadır (65).

YARA İYİLEŞMESİ

Yara iyileşmesi inflamasyon, proliferasyon ve remodeling aşamalarından oluşmaktadır (66). Bu fazlar birbirinden kesin sınırlarla ayrılmamakta, her fazda hücreler ve biyokimyasal maddeler arasında organize etkileşimler gerçekleşmektedir (95) (Grafik 1).



Grafik 1. Yara iyileşmesi fazları

Hemostaz, yara iyileşmesinin temeli ve başlangıç aşamasıdır. İnflamasyon, vazodilatasyon ve artmış vasküler permeabilite ile sonuçlanır. Ancak organizmanın yaraya verdiği ilk yanıt kanamayı durdurmak şeklindedir. Trombositlerin intrinsek koagülasyon kaskadını aktive etmesiyle oluşan pıhtı kollajen, trombositler, trombin ve fibronektinden oluşur. Bunlar inflamasyonu tetikleyen sitokin ve büyüme faktörlerinin salınmasına neden olurlar (67). Fibrin pıhtı ayrıca olay yerine hücum eden nötrofil, monosit, fibroblast ve endotel hücreleri için bir yapı iskelesi görevi üstlenir. Hemostazın önemi yetersiz pıhtı oluşumuna sebep olan durumlar ile daha iyi anlaşılır. Örneğin faktör XIII (fibrin stabilizatör) eksikliği, azalmış kemotaksis veya azalmış hücre adezyonuna yol açarak yara iyileşmesinde gecikmeye yol açar (68).

Pıhtı oluşuktan sonra nötrofil yanıtını doğuran hücresel sinyaller başlar. İnflamatuar medyatörler biriktikçe, prostaglandinlerin etkisiyle oluşan bölgesel vazodilatasyon sonucu

interlökin 1 (IL-1), tümör nekroz faktör alfa (TNF-a), transforming growth faktör (TGF) ve bakteri yan ürünleri yardımıyla olay yerine nötrofiller gelmeye başlar (95). Yara bölgesine ilk göç 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 endotelial growth faktör (VEGF), fibroblast growth faktör (FGF), TNF-a, platelet derived growth faktör (PDGF), IL-1 ve nitrik oksit (NO) sentezleyerek anjiogenezi sağlar (69). 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. İnflamatuvar 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 (70). Hasarlanmış ekstraselüler matriksin temizlenmesi ayrıca TNF-a'ya yanıt olarak keratinosit, fibroblast, monosit ve makrofajlardan açığa çıkan matriks metalloproteinaz (MMP) tarafından da gerçekleşir. Yıllarca inflamatuvar fazın eksojen sinyaller bittiğinde kendini sınırlayıp bitirdiği görüşü hakim olmuştur (71). Daha sonra ise inflamasyon fazının kontrolörleri olarak kabul edilen prostaglandin, prostosiklin, tromboksan, lökotrienler ve lipoksinler gündeme gelmiştir (71,72). Lipoksinler ve aspirin tetikli lipoksinler inflamasyonu durdurucu sinyal olarak kabul edilirler (95). Klinik ve deneysel yara sahası çalışmaları inflamasyon sahasında lökotrienler ve prostaglandinlerin ortaya çıkış zamanı ile nötrofil göçü zamanının örtüştüğünü göstermiştir (95).

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 (71). Ayrıca prostaglandin ürünlerinin inhibisyonu rezolüsyon süresini değiştirebilir (95).

Epitelizasyon, anjiyogenez ve geçici matriks oluşumu aşamalarından oluşan proliferasyon fazında (4-14. günler) epitelyal hücreler sıvı kaybı ve bakteri invazyonunu engellemek için

yeniden koruyucu bir bariyer oluşumu başlatırlar. Aktive makrofaj ve trombositlerden salgılanan, EGF ve TGF ile epitelyal proliferasyon başlar. Epitelizasyon yaralanma ile başlar ve ilk olarak inflamatuvar sitokinler olan IL-1, TNF-a ve fibroblastlardaki keratinosit growth faktörü (KGF) tarafından uyarılır (72). Daha sonra fibroblastlar tarafından sentezlenip salınan KGF-1, KGF-2 ve IL-6 tarafından diğer fibroblastların farklılaşması ve sahaya göçü uyarılır (73). Proliferasyonun fazının baskın hücreleri fibroblastlar ve endotel hücreleridir. VEGF tarafından ise sağlam venüllerde lokalize endotel hücrelerinin uyarılması ile anjiogenez başlar. Yara iyileşmesinde anjiogenez aşamasında VEGF ailesi ürünleri; damar dışı plazma proteinleri ve endotelyal hücre proteinleri arasında komplike etkileşimleri yönetir (74). Keratinositler IL-1, TNF-a, TGF-1 ve KGF tarafından VEGF oluşturmak için uyarılır. Hipoksiye sekonder olarak endotel hücrelerinde üretilen NO ile daha çok VEGF üretimi uyarılır. Ayrıca artan NO konsantrasyonu ile olan endotel vazodilatasyonu sayesinde yeni doku iskemi ve reperfüzyon hasarına karşı korunmuş olur (70).

Kollajen sentezinin başlaması ve proliferasyon için fibroblastlar yaralı dokunun etrafındaki sağlam dokudan gelip, aktive olurlar. Trombosit ve makrofajlardan üretilen PDGF ve epidermal büyüme faktörü (EGF) fibroblastlar için ana sinyaldir. Otokrin ve parakrin sinyallerde PDGF salınımı arttırılır. PDGF ye yanıt olarak fibroblastlar tip III kollajen, glikozaminoglikan ve fibronektinden oluşan geçici matriks sentezine başlarlar (95). TGF fibroblastların tip III kollajen sentezini uyarır, MMP üretimini azaltır, doku inhibitörlerinin üretimini uyarır ve hücre adezyon moleküllerinin üretimini arttırır (70). Bu fazı durduran sinyalin fibroblastları inhibe eden interferon indüklenmiş proteinden geldiği düşünülmektedir (75). Sekonder iyileşme ile iyileşen yaralar, yara kontraksiyonu ve epitelizeasyonu sağlayan TGF tarafından yönetilir (76).

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 (95).

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 (95). 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 (95).

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 oluşturmasına bağlanmıştır (77). 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 (77).

Yapılan güncel çalışmalar sonucu; seromanın eksuda özelliğinde bir sıvı olduğu ve yara iyileşmesinin ilk fazı olan enflamasyon fazındaki uzama nedeniyle meydana geldiği ortaya konmuştur. Buna göre; yara iyileşmesinin özellikle ilk fazında olmak üzere olumlu yönde etkilenmesi ya da bu sürecin hızlandırılması seroma gelişiminin azalacağını düşündürmektedir. Literatürde polisakkaritlerin ve nişastanın, yara iyileşmesi üzerine çeşitli yollarla olumlu etkisi olduğunu belirten çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmada kullanılan ajan (MPK), patatesten elde edilmiş nişastadır ve yapıtaşı polisakkarittir. Dolayısıyla yara iyileşmesi üzerine olumlu yönde etki edeceği düşünülmektedir

Yara iyileşmesi ve polisakkaritler

Botanik kökenli polisakkaritler, tıpta özellikle immünite artırıcı etkileri nedeniyle çeşitli alanlarda kullanılmaktadır (78). Özellikle, polisakkaritlerin büyük ölçüde destek gördüğü konulardan birisi de yara iyileşmesini hızlandırmalarıdır. Modern yara bakımında başarıyla kullanılan birçok malzemenin de (hidrojeller, hidrokolloidler, vb) polisakkarit türevi maddeler olduğu göz önüne alınarak, polisakkaritlerin yara iyileşmesi üzerine etkinliğine yönelik çalışmalar artmıştır (79,80,81). Moleküler biyolojik incelemeler göstermiştir ki, bitki, liken ve mantar kaynaklı polisakkaritler, makrofaj etkinliğini artırıcı etkiye sahiptir(79,82,83,84). Yara iyileşmesinde kilit rol oynayan makofajların aktivasyonu, beraberinde yara iyileşme sürecinde hızlanma ve artış sağlamaktadır (85,87,86,88). Bazı çalışmalar polisakkaritlerin makrofaj aktivasyonu sağlamasının yanı sıra, fibroblast stimülasyonuna da yol açtıklarını ve bu sayede yara iyileşmesini artırdıklarının savunmakatadır (89, 90, 91). Öte yandan İsveç' ten Holmdahl L. polisakkaritlerin T hücre stimülasyonu ile immün sistemi uyararak yara iyileşmesini hızlandırdığını öne sürmektedir.

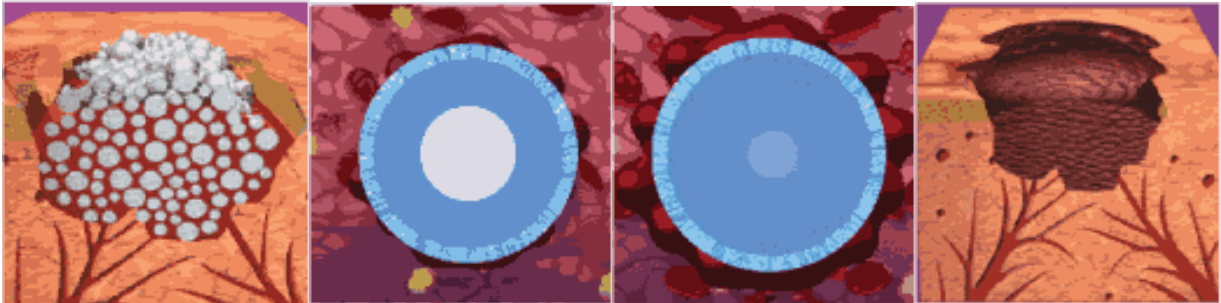
Sonuçta, günümüzde özellikle makrofaj stimulan etkisi ön planda olmak üzere, polisakkaritlerin çeşitli mekanizmalarla yara iyileşmesi üzerine olumlu etkisi olduğu ortaya konmuştur.

MİKRO GÖZENEKLİ POLİSAKKARİT KÜRECİKLER (Arista®)

Kimyasal Yapısı

Mikro gözenekli polisakkarit kürecikler (MPK), emilebilen hemostatik küre şeklinde parçacıklar halinde birleşen bitki bazlı polisakkaritten elde edilmiştir. Toz formdadır. Bağlama, kompres ya da diğer yöntemlerle durdurulması zor olan kanamalarda hemostaz sağlamak amacıyla kullanılmaktadır (16,17).

MPK kanla veya diğer yara sızıntılarıyla temas ettiğinde, parçacıkların moleküler dışlama özelliği, kan kururken parçacık yüzeyinde trombositlerin ve diğer kan bileşenlerinin yüksek seviyede konsantre olmalarını sağlar. Mikro tanecikleri oluşturmak için, organik bir çözücüde emülsifiye edilmiş olan yüksek derecede saflaştırılmış patates nişastası alkali solüsyonu, sınırlı miktarda epiklorohidrinin eklenmesiyle çapraz bağlar kurar. Reaksiyon sona erdiğinde parçacıklar iyice yıkanır, kurutulur ve ayrılır. Son ürün neredeyse saf nişastadan ve buna ilaveten az sayıda, çapraz bağlanan grupları temsil eden gliserol eter bağlarından oluşmaktadır (16).



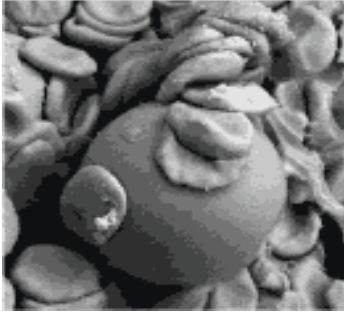
Şekil 10. MPK' nın etki mekanizmasının şematik görünümü

Etki mekanizması ve özellikler

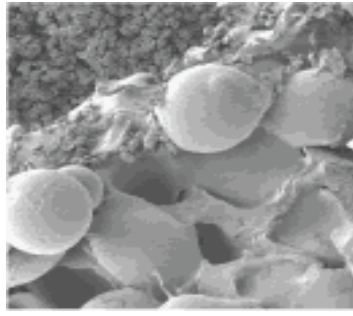
MPK parçacıkları, hidrofilik bir moleküler süzgeç olarak hareket eder. Trombosit ve kırmızı kan hücreleri albümin, trombin ve fibrinojen gibi kan proteinlerini konsantre etmek suretiyle parçacıkların etrafında jelleşmiş bir matris yaratır. Osmotik akış, 25.000 Dalton'dan büyük serum proteinlerini, trombositleri ve kırmızı kan hücrelerini dışında bırakarak parçacıkların yüzeyinde konsantre edilmelerine yol açmaktadır (şekil 10). MPK parçacıklarının bu moleküler dışlama özelliği trombosit, trombin, fibrinojen ve diğer parçacıkların yüzeyinde yüksek seviyede konsantrasyon sağlar. Jelleşmiş, sıkışmış hücreler ve bileşenler, saniyeler içinde bir fibrin pıhtısının meydana gelmesi için iskele işlevini yerine getirerek, normal pıhtılaşma

sürecini hızlandırır (resim 2). Sonuçta ortaya çıkan pıhtı, son derece yapışkan olmakla birlikte parçalanma yaşar (16).

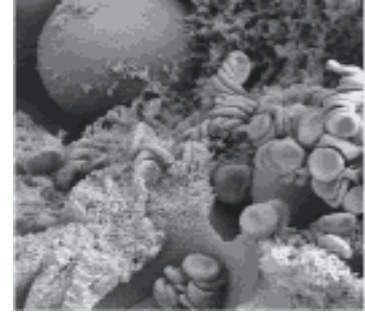
Resim 2. MPK' nın trombosit, kırmızı kan hücreleri ve diğer kan proteinleri ile etkileşmesi (2a), konsantre edilmiş bu bileşenler etrafında matris jel oluşumu (2b), sıkışmış, jelleşmiş hücreler ve diğer bileşenlerin iskele işlevi görmesi ve meydana gelmesi hızlanmış fibri pıhtı (2c).



Resim 2a



Resim 2b



Resim 2c

MPK uygulanacak bölgeye direkt olarak tüm yüzeyi kaplayacak şekilde tatbik edilir (resim 3). Yüzeyde bulunan kan ya da diğer sıvılar gazlı bez yardımıyla alındıktan sonra 1-2 dakika boyunca kompres uygulanır. Yaklaşık olarak 45cm² ye 3 gr yeterli olmaktadır. MPK dokulardan 48 saat sonra kaybolmaya başlar. Yaklaşık 10 gün içinde yara bölgesinde herhangi bir komplikasyona yol açmadan elemine edilir. Parçacıklar tamamen nişastadan oluştuğundan, alfa glikozidik bağların hidrolizini katalizleyen enzimler tarafınca rahatça yıkılırlar. İntravenöz kullanımı kontraendikedir. Nörolojik, oftalmik ve ürolojik cerrahide kullanımı uygun değildir. Klinik kullanım da anemi, bulantı ve kardiyak aritmi gibi yan etkileri olabileceği saptanmıştır (16,17).



Resim 3. MPK uygulaması

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 (65). Çin’ de yapılan bir çalışmada, aksiler ve inguinal bölgedeki malign lenf nodları eksize edilmiş ve transpozisyon flebi ile MPK kombine edilerek uygulanmıştır. MPK uygulanan hastalarda seroma oluşumunun anlamlı ölçüde azaldığı savunulmuştur (93). Ayrıca, Oslo Üniversitesi Plastik Cerrahi Bölümü tarafınca yürütölen bir klinik çalışma, meme küçöltücü cerrahi sonrası MPK uygulamasının ölü boşlukta sıvı koleksiyonunu azaltacağı hipotezine dayanarak planlanmış ve sürdürölmektedir (92).

Bu çalışmada MPK’in seroma oluşumunu iki mekanizmayla engelleyebileceği öngörölmüştür. Bunlardan ilki, MPK’in matris jel oluşturma etkisiyle lenfatik ve vasküler sızıntıyı önleyebileceğidir. Böylece ölü boşluğu dolduran sıvı volümü büyük ölçüde azalacaktır. İkincisi ise, MPK’ in polisakkarit yapıda olması nedeniyle yara iyileşmesini hızlandırabileceği ve böylece seroma oluşumunda suçlanan, yara iyileşmesindeki gecikme ve uzamış enflamatuvar yanıtı azaltabileceği düşüncesidir.

GEREÇ ve YÖNTEM

I) Deney Hayvanları ve Gruplar

Bu deneysel çalışmada ortalama ağırlığı 200–250 gr. olan toplam 16 dişi Wistar rat kullanıldı. Çalışma için Deney Hayvanları Araştırmaları Etik Kurul'undan onay alındı (Toplantı tarihi: 07/03/2008, protokol no: 04/2008, sayı: 28) ve ratlar Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Deney 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 Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda steril olmayan, temiz koşullar sağlanarak gerçekleştirildi. Proflaktik 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 (94) ile tek taraflı (sağ) mastektomi ve aksiler disseksiyon uygulandı. Ratlar iki gruba ayrıldı:

1. Grup (kontrol grubu) (n=8): Bu gruptaki ratlara operasyon sonrasında herhangi ek bir uygulama yapılmadan cilt kapatıldı.
2. Grup (MPK (Arista®) grubu) (n=8): Bu gruptaki ratlara ise operasyon sonrasında cilt kapatılmadan önce lokal olarak MPK uygulandı.

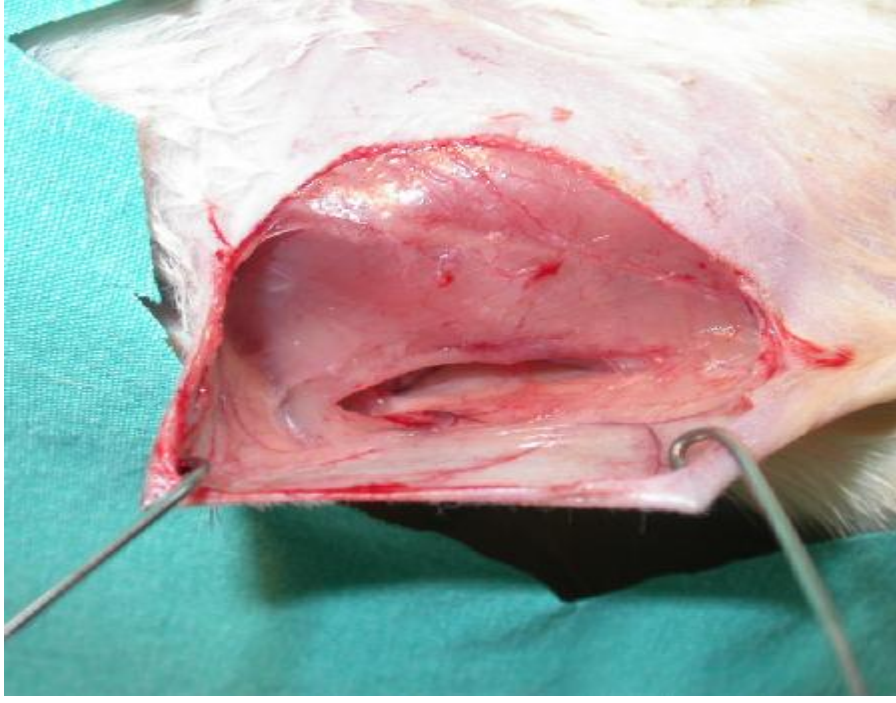
Ratlar ameliyat sonrasında 10 gün izlendi. Bu süreçte ratların canlılıkları, kol hareketleri, yara yeri iyileşme durumları, yara enfeksiyonu, flep nekrozu ve seroma oluşumları kaydedildi. Ameliyat sonrası 10.günde tekrar ketamin-ksilazin anestezi uygulaması sonrasında steril enjektörlerle seromalar aspire 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 sakrifiye edildiler.

II) Ameliyat Tekniği

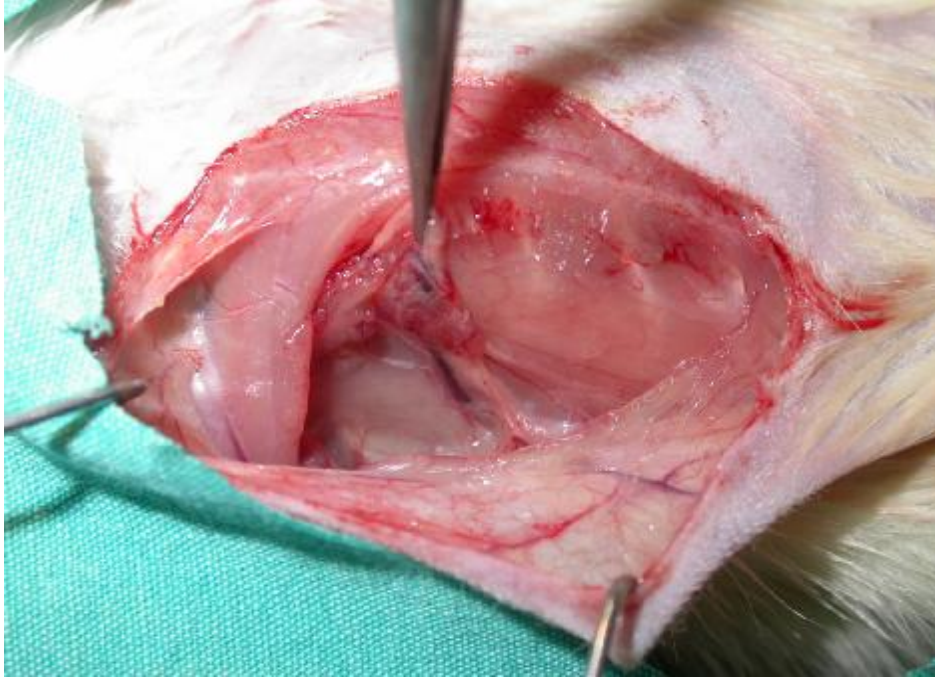
İntraperitoneal ketamin (Ketalar®, Parke Davis and Co. Inc., 50mg/kg) ve ksilazin (Rompun®, Bayer 5 mg/kg) anestezisi sonrasında ratlar flasterlerle çalışma masasına tesbit edildi. Ratların toraks ön duvarı ve sağ aksiller bölge bistüri ile traş edilerek % 10' luk povidon iyodin ile temizlendi. Sternal 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 göründü. Bu oluşumlar korunarak aksiller fossadaki lenf nodülleri ve yağlı gzeli doku disseke ve eksize edildi. Daha sonra major pektoral kas bağlandığı yerden 4/0 ipek sütür ile bağlanıp eksize edildi. Hemostaz kontrolü sonrası, kontrol grubuna ek müdahale yapılmadı. Çalışma grubuna ise ameliyat sahasına MPK uygulandı. Cilt 2/0 keskin ipek sütür ile sürekli teknikle kapatıldı.



Resim 4. Ameliyat ncesi cilt görünümü



Resim 5. Sternal çentikten ksifoide kadar uzanan orta hat insizyonu sonrası sağ taraf cilt, ciltaltı flebi toraks duvarından dekole edildi.



Resim 6. Pektoral kas diseke edildi ve ilk aşamada parsiyel rezeke edildi, aksiller fossadaki yağlı gözeli doku disseke edilerek ortaya kondu.



Resim 7. Pektoral kas tümüyle rezekte edildi, aksiler fossadaki yağlı gözeli doku aksilladaki arter ven ve sinir yapıları korunarak eksize edildi.



Resim 8. Ameliyat sonrası, çalışma grubuna ameliyat sahasına MPK uygulandı.



Resim 9. 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 işleminden geçirildi. Parafin bloklara gömüldükten sonra 5 mikrometrelilik kesitler yapıldı ve hemotoksilen – eosin (he) ile boyandı. Fibröz dokuyu daha iyi değerlendirebilmek amacıyla Masson-trikrom boyası uygulandı. Daha sonra ışık mikroskopu altında kalitatif olarak nekroz, akut inflamatuvar granülasyon dokusu, fibröz doku, damarlanma özellikleri sekonder infeksiyonu yansıtan mikroorganizma popülasyonu incelemeye alındı.

Akut inflamasyon parametreleri olarak fibrin, kanama, ödem, damarlanma, konjesyon, polimorfonükleer lökositler semikantitatif olarak belirlendi.

Kronik inflamasyon, yara iyileşmesi parametreleri olarak fibröz doku artışı, fibroblast, lenfosit ve makrofajlar değerlendirildi. Yaranın aktifliği açısından polimorfonükleer lökositler değerlendirildi. Damarlarda konjesyon, proliferasyon, yoğunluk parametrelerine bakıldı. Proliferasyon için damarların sayısal çokluğu ve lümenlerinin dar olması, konjesyon için ise lümenlerinin geniş olup olmadıklarına bakıldı.

Hücrel ve histopatolojik skorlama semikantitatif olarak 4 kademedede değerlendirildi. Buna göre hücrel yoğunluk; 1(-): yok, 2(+):az, 3(++): orta, 4(+++): çok şeklinde yorumlandı.

2) Biyokimyasal inceleme yöntemleri

Günümüzde seromanın enflamatuar vasıflı eksuda olarak kabul edilmesinden dolayı, alınan örneklerde eksudanın temel parametrelerinden total protein, albumin, LDH, enflamasyon 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.

Tablo 5. Biyokimyasal testler ve birimleri

Test	Birim
Total protein	mg/dL
Albumin	mg/L
LDH	U/L
CRP	mg/L
Beyaz küre (Lökosit)	X 1000 /mm ³

3) İstatistiksel Yöntemler

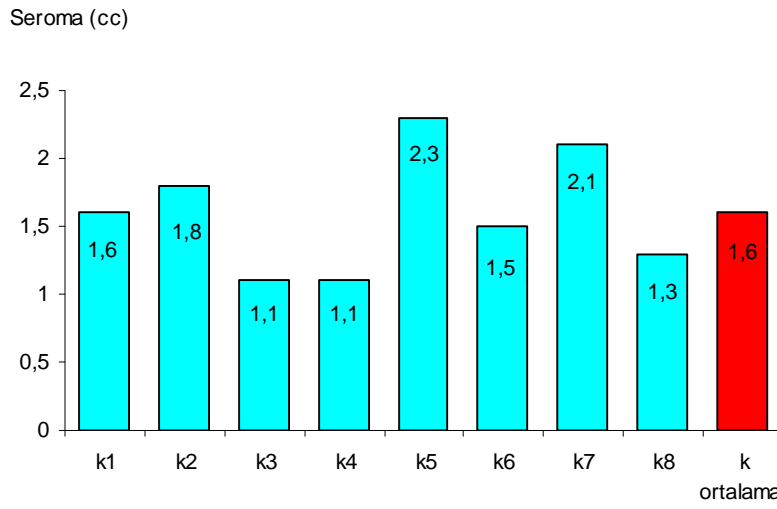
İstatistiksel analizler SPSS Data Editör for Windows Version 15.0' programı ile yapıldı.

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.

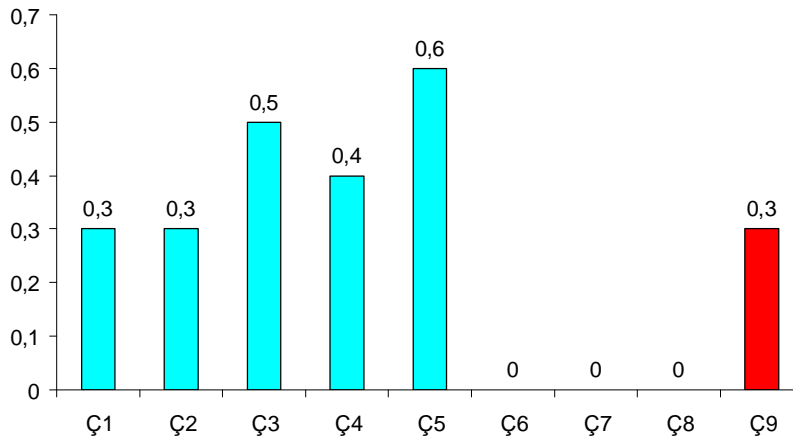
BULGULAR

I) Makroskobik bulgular

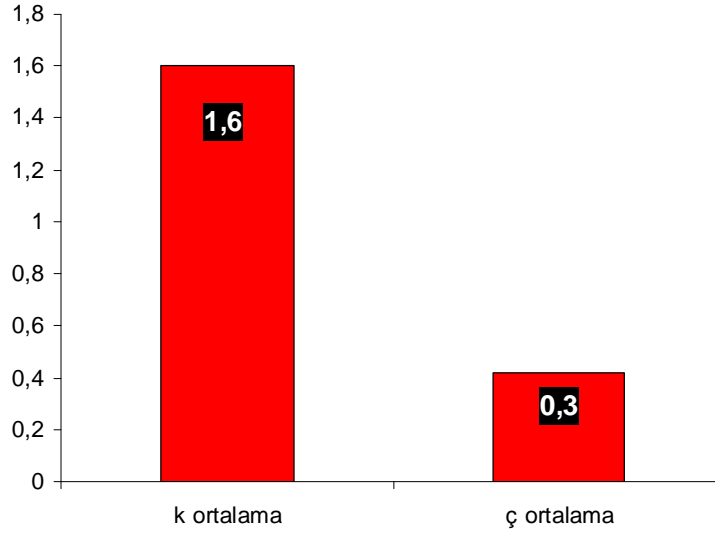
Çalışmaya alınan ratlarda yara enfeksiyonu, yara ayrışması flep nekrozu gibi komplikasyonlar gelişmedi, eksitus olmadı. Kontrol grubunda tüm ratlarda seroma oluşumu saptanırken, çalışma grubunda 3 ratda seroma oluşumu gözlenmedi. Ortalama seroma volumü kontrol grubunda 1,6 cc, çalışma grubunda ise 0,3 cc olarak saptandı. Buna göre çalışma grubu seroma oluşumu anlamlı olarak düşük bulundu ($p= 0,001$). Ratlarda gelişen seroma volümleri ve ortalama değerleri grafiklerle ifade edilmiştir.



Grafik 2. Kontrol grubunda gelişen seroma volümleri ve ortalamaları



Grafik 3. Çalışma grubunda gelişen seroma volümleri ve ortalamaları



Grafik 4. Kontrol ve çalışma gruplarının ortalama seroma volümlerinin karşılaştırılması ($p=0,03$)

II) Histopatolojik bulgular

Hüresel ve histopatolojik skorlama tablo 6' da belirtilmiştir. Tabloda Ç, çalışma grubunu, K ise kontrol grubunu ifade etmektedir. Çalışma grubundaki 1,3 ve 6 numaraları örnekler histopatolojik değerlendirme için yeterli bulunmamış, bu yüzden incelemeye alınmamıştır.

	Damar Proliferasyonu	Fibrin	Kanama	Ödem	Nekroz	Konjesyon	M.o.	Pmnl	Fibroblast	Lenfosit	Makrofaj	Fibröz doku artışı
Ç1												
Ç2	++	-	-	-	-	+	-	+	+	++	+	+
Ç3												
Ç4	+	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+
Ç5	++	-	-	-	-	++	-	+	++	++	++	+
Ç6												
Ç7	++	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+	++
Ç8	+	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+	+
K1	+++	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	++
K2	+	-	-	-	-	++	-	+	+	+	+	++
K3	+++	-	-	-	-	+	-	+	++	+	++	++
K4	+++	-	-	-	-	+	-	+	+++	+	+++	++
K5	+++	-	-	-	-	+	-	+	++	+	++	++
K6	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
K7	+++	-	-	-	-	+	-	+	+++	+	++	+++
K8	+	-	-	-	-	++	-	++	+	+	+	++

Tablo 6. Kontrol ve çalışma grubuna ait histopatolojik bulguların skorlanması

Tablodaki, (-): yok, (+): az, (++): orta, (+++): çok anlamında olup, histopatolojik yoğunluğu ifade etmektedir. İncelenen örneklerin hiçbirinde, mikroorganizma, ödem, kanama, nekroz ve fibrin gözlenmedi. Diğer histopatolojik veriler açısından, iki grup Fisher' in Gerçeklik Testi ile değerlendirildi.

Damar proliferasyonu: İki grup arasında damar proliferasyonu açısından anlamlı fark saptanmadı (p= 1,00).

Konjesyon: İki grup arasında konjesyon açısından anlamlı fark saptanmadı (p= 1,00).

Fibroblast: Fibroblastlar kontrol gruplarında daha yoğun olarak gözlemlendi, ancak istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p= 0,565).

Makrofaj: Makrofajlar kontrol gruplarında daha yoğun olarak gözlemlendi, ancak istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p= 0,565).

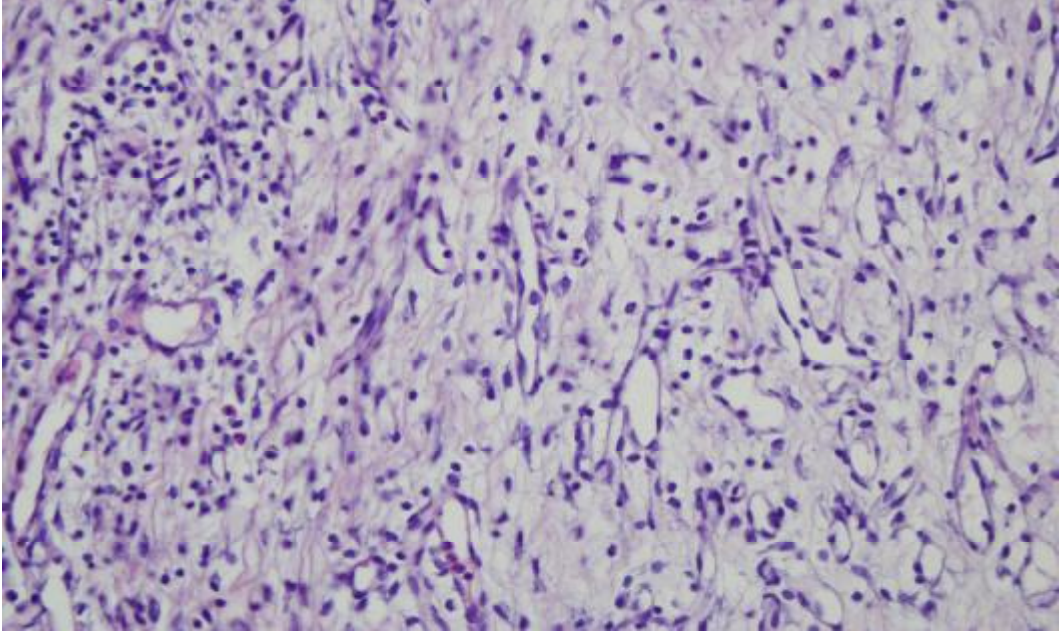
Fibröz doku miktarı: Kontrol grubunda daha yoğun olarak saptanan fibröz doku artışı, istatistiksel olarak da anlamlı sonuçlandı (p= 0, 032).

Histopatolojik bulguların iki grup arası istatistiksel olarak karşılaştırılmasında, yalnızca fibröz doku artışının kontrol grubunda, çalışma grubuna göre fazlılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Makrofaj ve fibroblastların kontrol grubunda çalışma grubuna göre daha yoğun olması, dikkat çekici bir fark olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 7)

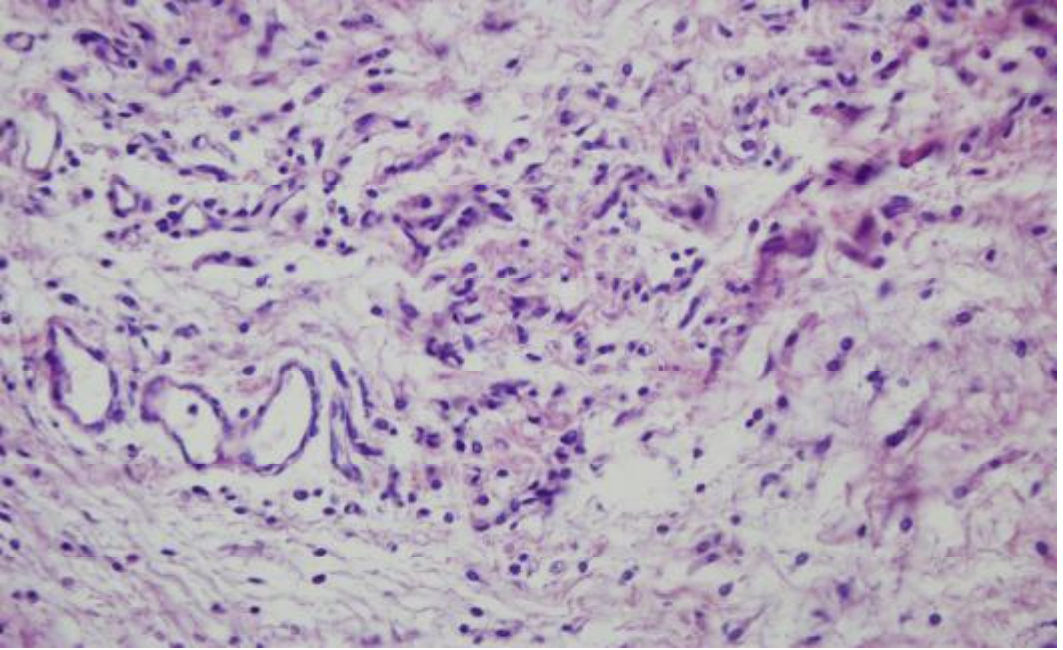
	<u>P değeri *</u>
Damar proliferasyonu	1,00
Konjesyon	1,00
Fibroblast	0,565
Makrofaj	0,565
Fibröz doku miktarı	0,032

Tablo 7. Grupların histopatolojik bulgular açısından karşılaştırılmasının istatistiksel sonuçları

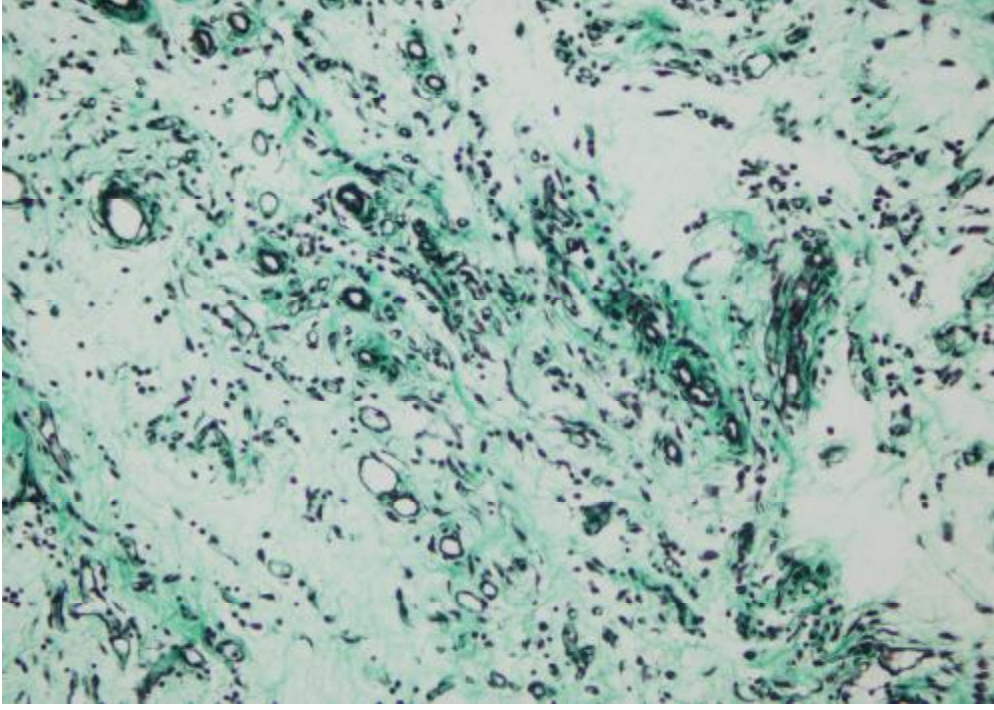
Çalışma grubuna ait histopatolojik görüntüler



Resim 10. Damarlarda proliferasyon, lenfositler, makrofajlar, az sayıda lökositler, fibroblastlar (he , X400).

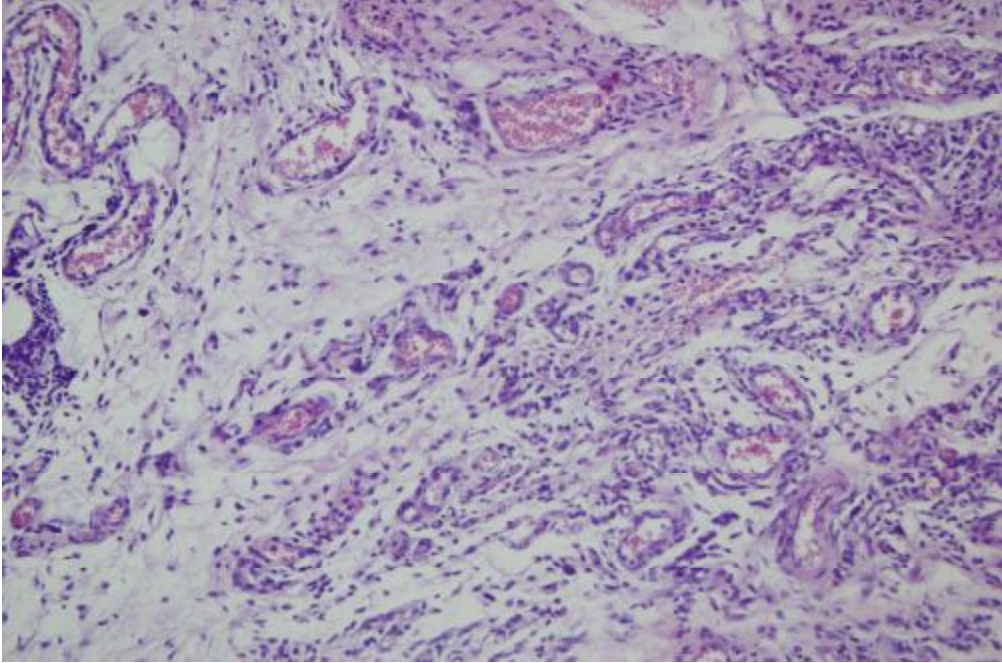


Resim 11. Damarlarda proliferasyon, az sayıda lenfositler, makrofajlar, lökositler, fibroblastlar (he , X400)

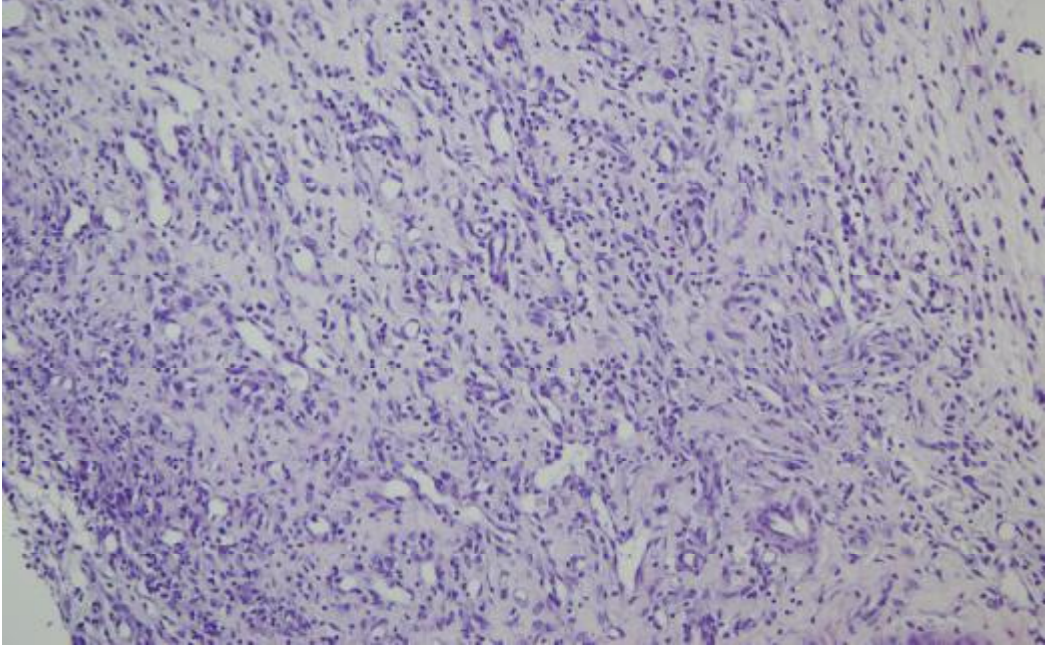


Resim 12. Fibröz doku artışı (Masson trikrom,X200)

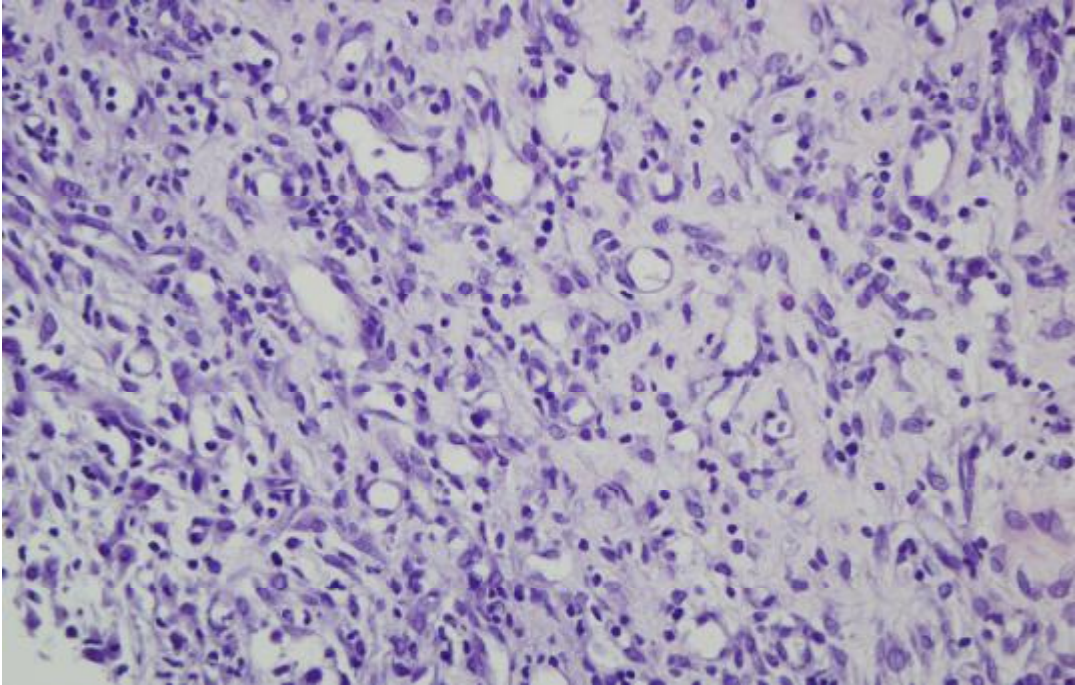
Kontrol grubuna ait histopatolojik görüntüler



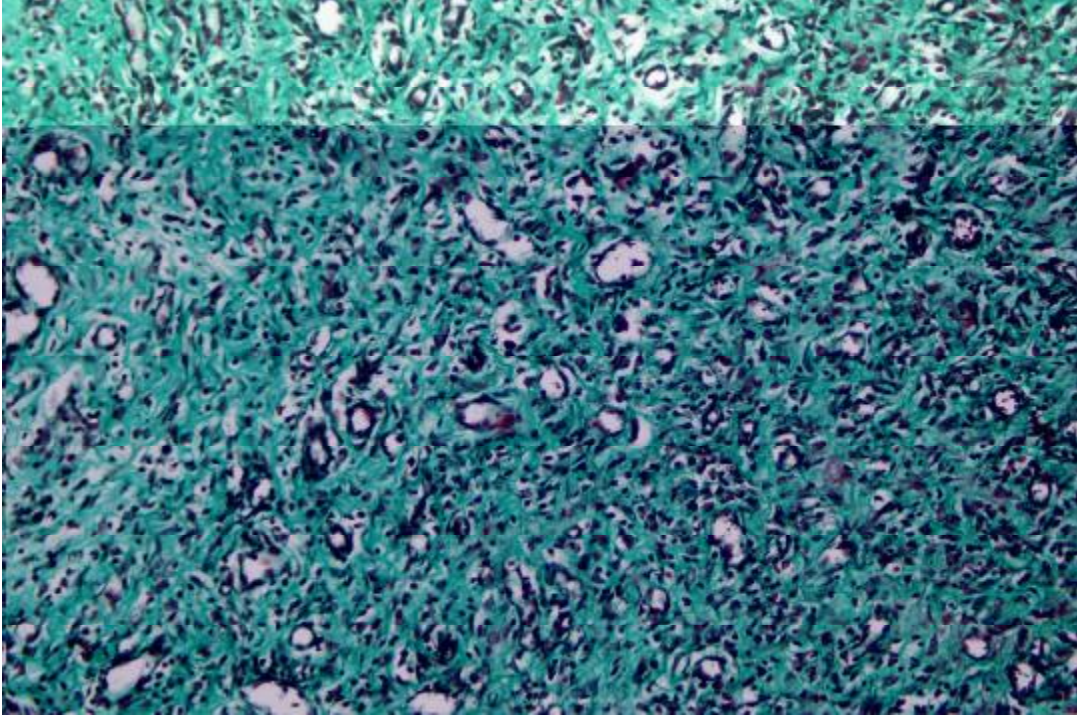
Resim 13. Damarlarda konjesyon, az sayıda lenfositler, makrofajlar, lökositler, fibroblastlar (he , X200)



Resim 14. Damarlarda proliferasyon, az sayıda lenfositler, lökositler , çok sayıda makrofajlar, fibroblastlar (he , X200)



Resim 15. Damarlarda proliferasyon, az sayıda lenfositler, lökositler ,çok sayıda makrofajlar, fibroblastlar (he , X400)



Resim 16. Fibröz doku artışı (Masson trikrom, X200)

III) Biyokimyasal bulgular

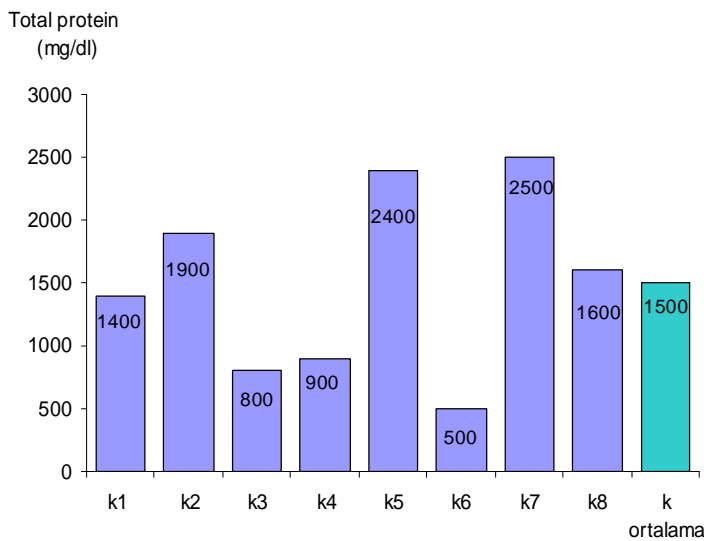
Biyokimyasal incelemelerde, kontrol ve çalışma gruplarındaki ratlardan elde edilen seroma aspiratlarındaki total protein, albumin, LDH, CRP, beyaz küre miktarları saptandı. Çalışma grubunda üç ratda seroma gelişmemesi nedeniyle, beş aspirat değerlendirmeye alındı. CRP değerleri her iki grupta ölçülemeyecek kadar çok düşük miktarda olduğu için çalışmada kullanılmadı. Her iki gruba ait sonuçlar tabloda 8' de 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/mm ³)
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	2400	13000	1054	10,2
K6	500	10000	1532	8,3
K7	2500	13000	1029	7,2
K8	1600	9000	1775	11,1
Ç1	348	424	360	2,4
Ç2	351.4	413.3	360	1,3
Ç3	259.8	320	304	1,6
Ç4	302.6	362.25	292.5	0,9
Ç5	509.3	682	665.5	1,65

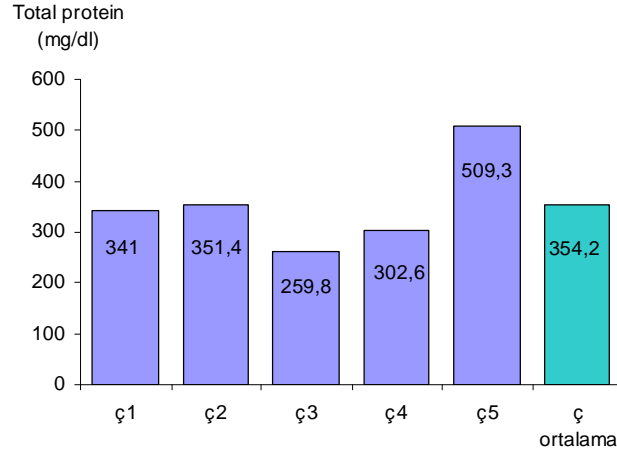
Tablo 8. Gruplara ait biyokimyasal sonuçlar

Total Protein:

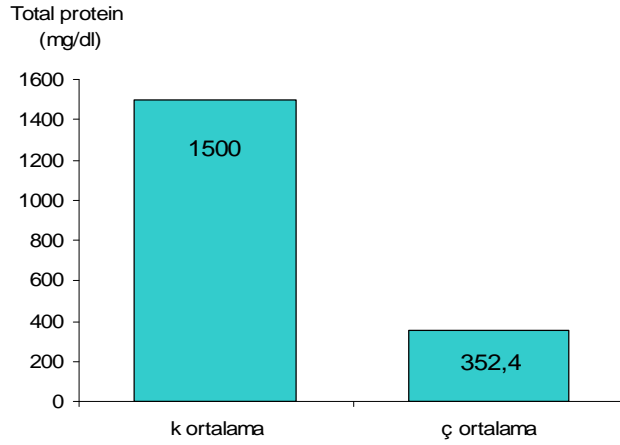
Kontrol grubuna ait total protein ortalama değeri, çalışma grubuna göre daha fazla saptanmış, ancak bu fazlılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,05$). Gruplara ait total protein değerleri ve ortalamaları grafiklerle ifade edilmiştir (grafik 5,6,7).



Grafik 5. Kontrol grubuna ait total protein değerleri ve ortalamaları



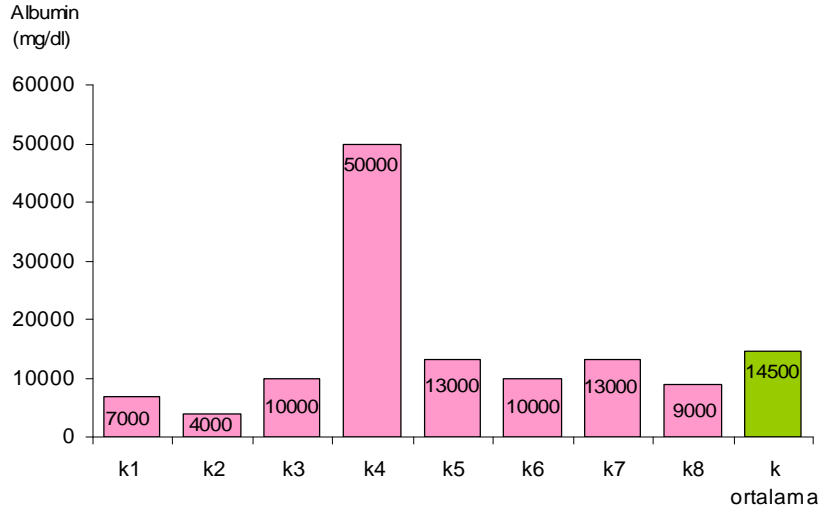
Grafik 6. Çalışma grubuna ait total protein değerleri ve ortalamaları



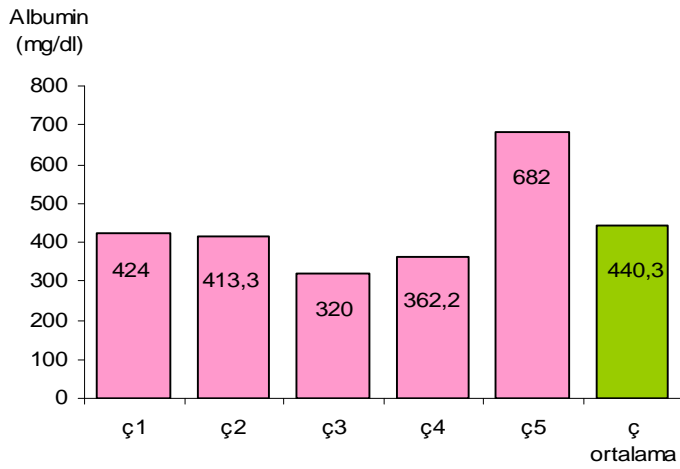
Grafik 7. Gruplara ait ortalama total protein değerlerinin karşılaştırması (p= 0,05)

Albumin:

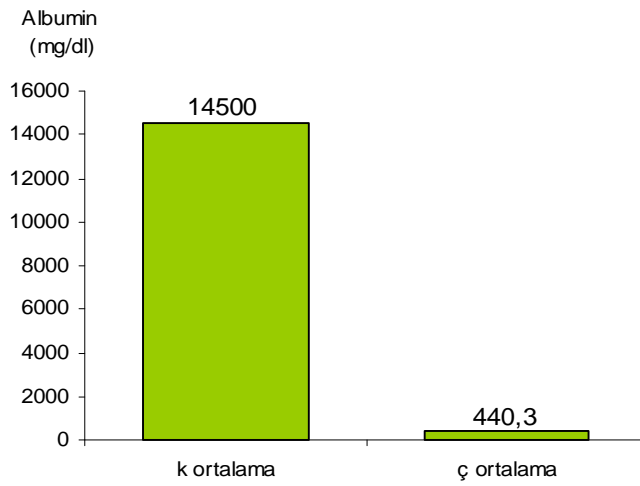
Kontrol grubuna ait albumin ortalama değeri, çalışma grubundan anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (p= 0.03). Gruplara ait albumin değerleri ve ortalamaları grafiklerle ifade edilmiştir (Grafik 8,9,10).



Grafik 8. Kontrol grubuna ait albumin değerleri ve ortalamaları



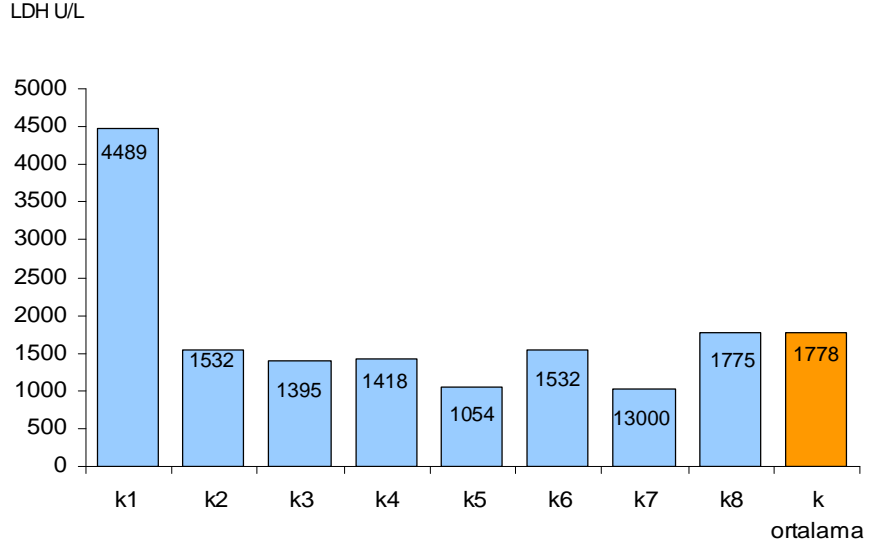
Grafik 9. Çalışma grubuna ait albumin değerleri ve ortalamaları



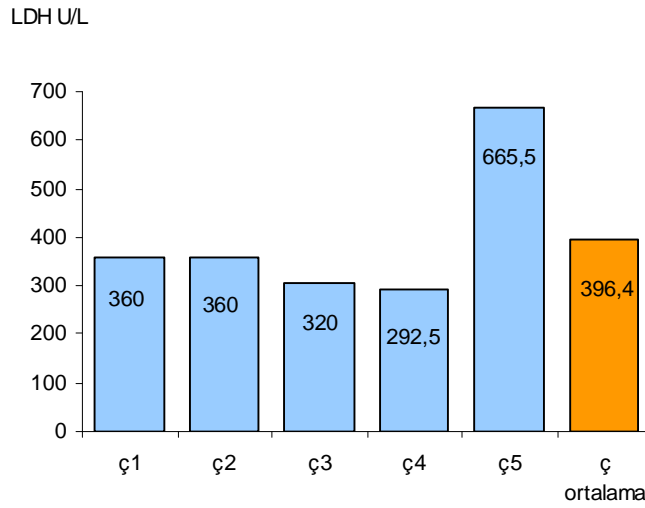
Grafik 10. Gruplara ait ortalama albumin değerlerinin karşılaştırılması (p=0,03)

LDH :

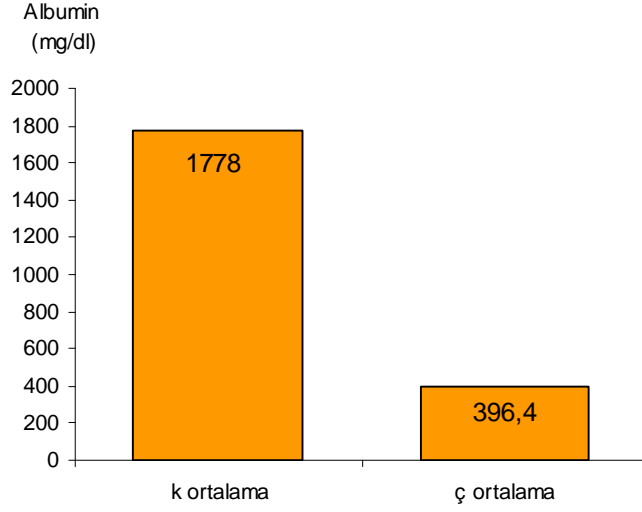
Kontrol grubuna ait LDH ortalama değeri, çalışma grubu ortalama LDH değerinden anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0,03$). Gruplara ait LDH değerleri ve ortalamaları grafiklerle ifade edilmiştir (Grafik 11,12,13)



Grafik 11. Kontrol grubuna ait LDH değerleri ve ortalamaları



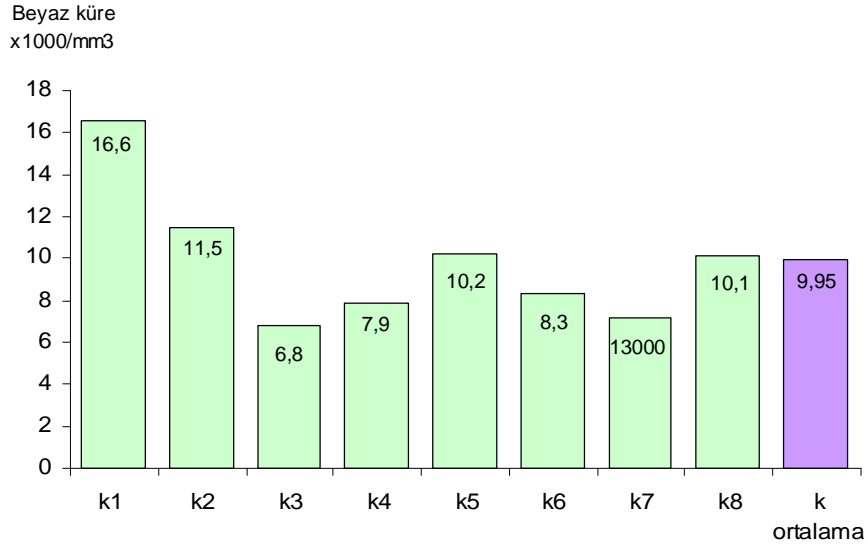
Grafik 12. Çalışma grubuna ait LDH değerleri ve ortalamaları



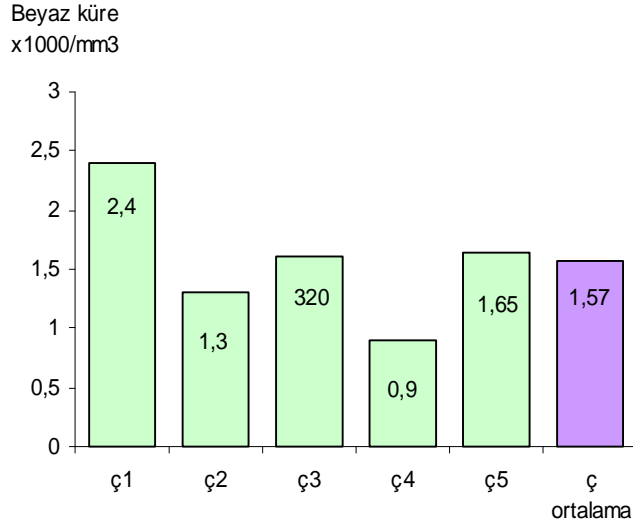
Grafik 13. Gruplara ait ortalama LDH değerleri ve karşılaştırmaları ($p=0,03$)

Beyaz küre:

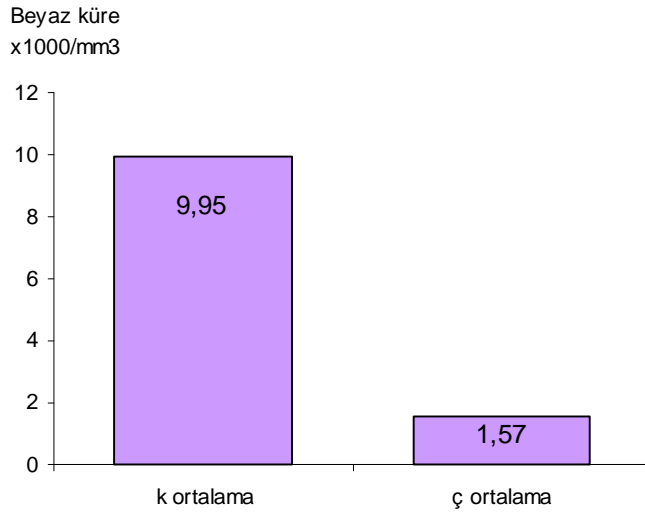
Kontrol grubuna ait beyaz küre ortalama değeri, çalışma grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,03$). Gruplara ait beyaz küre değerleri ve ortalamaları grafiklerle ifade edilmiştir.



Grafik 14. Kontrol grubuna ait beyaz küre değerleri ve ortalamaları



Grafik 15. Çalışma grubuna ait beyaz küre değerleri ve ortalamaları



Grafik 16. Gruplara ait beyaz küre ortalamaları ve karşılaştırmaları ($p=0,03$)

Kontrol ve çalışma gruplarının biyokimyasal bulgular açısından ortalama değerlerinin karşılaştırılması ve istatistiksel sonuçları tablo 9’da özetlenmiştir.

İncelenen	Kontrol grubu ortalama	Çalışma grubu ortalama	p*
Total protein	1500 (mg/dl)	354,2 (mg/dl)	0,05
Albumin	14500 (mg/L)	440,3 (mg/L)	0,03
LDH	1778 (U/L)	396,4 (U/L)	0,03
Beyaz Küre	9,95 (X1000/mm ³)	1,57 (X1000/mm ³)	0,03

Tablo 9. Gruplara ait ortalama biyokimyasal değerler ve karşılaştırmalarının istatistiksel sonuçları

TARTIŞMA

Günümüzde, meme kanseri cerrahi tedavisi sonrası en sık görülen komplikasyon seromadır (% 10-50) (1,2,3,4). Ameliyat sonrası genellikle 7. ve 14. günlerde hastada ağrılı, fluktuasyon ve gerginliğe yol açan, sonuçta iğne aspirasyonu gereksinimi yaratan bir durum olarak ortaya çıkar (5). 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 aksiler diseksiyon sonrası sık olarak görülmekle birlikte, cilt flepleri kaldırılarak yapılan tüm cerrahi işlemler sonrasında ortaya çıkabilmektedir (2,13). Zedelenmiş küçük vasküler yapılarda etkin hemostazın sağlanamaması ve hasarlanmış lenfatik kanalların bağlanmaya elverişsiz olması gibi faktörler seroma oluşumuna katkıda bulunmaktadır (11).

Seroma oluşumundaki patofizyolojik değişiklikler hala netlik kazanmamıştır (5,15). Geleneksel olarak sıvı koleksiyonu meme ve aksilladaki lenfatik drenaja bağlanmış (1,6,13), ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar 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 (11). 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(1).

Mastektomi ve aksiler diseksiyon sonrası yara iyileşmesinin aksamaya uğraması, ameliyat sonrası fleplerin aksillaya ve toraks ön duvarına yapışmamasından ileri gelmektedir (11,13). 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 (14). Ancak bu çalışmalar 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; sığır trombini, fibrin tutkalı, talk, traneksamik asit, Corynebacterium Parvum, tetrasiklin, çeşitli antineoplastikler denenmiş ancak hiçbirinde anlamlı etkinlik bulunmamıştır (13,15).

Çalışmada kullanılan MPK (Arista®), birçok klinik çalışmayla etkinliği kanıtlanmış hemostatik bir ajandır. Polisakkarit yapılıdır ve toz formdadır. MPK, hidrofilik bir moleküler süzgeç olarak hareket eder. Uygulandığı bölgede, trombosit, kırmızı kan hücreleri, albümin, trombin ve fibrinojen gibi kan proteinlerini konsantre etmek suretiyle jelleşmiş bir matris yaratır. Jelleşmiş, sıkışmış hücreler ve bileşenler, saniyeler içinde bir fibrin pıhtısının meydana gelmesi için iskele işlevini yerine getirerek, normal pıhtılaşma sürecini hızlandırır (11,12). MPK’in bu özellikleri, seroma oluşumuna neden olan lenfatik ve vasküler sızıntıyı engelleyebileceğini düşündürmüştür. Ayrıca MPK’ in polisakkarit yapıda olması nedeniyle yara iyileşme sürecinde olumlu etkisi olabileceği göz önüne alınmıştır.

MPK, matris jel oluşturarak, 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 toraks ön duvarına ve aksillaya yapışmamasıdır.

Diğer bir deyişle, birbirine kaynaşarak iyileşmesi gereken iki yara dudağının, uygun bir şekilde uç uca gelememesidir.

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 çalışmalar 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. MPK' in yara iyileşme sürecini hızlandırabileceği düşünülmüştür. Çünkü yara iyileşmesinin, en başında meydana gelen hemostaz sürecini etkin bir şekilde hızlandırmaktadır. Ayrıca MPK bitkisel bazlı bir polisakarttır ve polisakkaritlerin başta makrofaj aktivasyonu olmak üzere (79,82,83,84,85, 86,87,88), fibroblast stimülasyonu (89,90,91) ve T hücre stimülasyonu gibi etkilerle, yara iyileşmesini hızlandırdığı birçok çalışmayla ortaya konmuştur. Yapılan çalışmada, mevcut hipotezlerin geçerliliğini değerlendirmeye yönelik incelemeler yapılmıştır.

Çalışmada, sekizer rattan oluşan iki grup oluşturuldu. Kontrol grubunda, ratlara mastektomi ve aksiller diseksiyon yapıldı. Çalışma grubunda ise ratlara, mastektomi ve aksiller diseksiyon yapıldı ve sonrasında ameliyat sahasına MPK uygulandı. Ameliyat sonrası 10.günde tüm ratlar seroma oluşumu açısından değerlendirildi. 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 çalışma 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, çalışma grubunda ise beş ratta seroma geliştiği saptandı. Çalışma grubunda (MPK grubu), üç ratta seroma gelişmedi. Çalışma grubunda gelişen seroma volümleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p= 0,001$). Sonuçta; makroskopik olarak, çalışma grubunda seroma oluşumunda anlamlı olarak azalma kaydedildi ve bu çalışma grubuna uygulanan MPK'in seroma gelişimini azalttığını düşündürdü.

Biyokimyasal incelemede, eksuda vasıflı sıvıda daha yüksek olması beklenen, total protein, albumin ve LDH gibi değerler, kontrol ve çalışma gruplarında saptandı ve karşılaştırıldı. CRP değerleri kontrol ve çalışma grubundaki tüm ratlarda, ölçülemeyecek kadar düşük miktarda saptandı ve bu nedenle CRP değerlendirmeye alınmadı. Kontrol grubundan alınan aspiratlarda,

total protein miktarı çalışma grubuna kıyasla daha fazla saptandı, ancak bu fazlalık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0,05$). Albumin miktarı açısından yapılan karşılaştırmada da kontrol grubu albumin miktarı çalışma grubuna göre fazla saptandı ve bu fazlalık istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p= 0,03$). LDH açısından yapılan karşılaştırma da, yine kontrol grubunun anlamlı olarak çalışma grubuna göre fazla değerlere sahip olduğu görüldü ($p= 0, 03$). Beyaz küre açısından yapılan karşılaştırmada da, kontrol grubuna ait beyaz küre sayısının, çalışma grubuna göre anlamlı fazla olduğu saptandı ($p= 0,03$). Kontrol grubundan alınan örneklerde, total protein, albumin, LDH ve beyaz küre sayısının yüksek miktarlarda saptanması, seroma tanımına uygun olarak, enflamatuar eksuda niteliğinde olduğunu gösterdi. Çalışma grubunda ise kontrol grubuna kıyasla, bahsedilen değerlerin çoğunlukla anlamlı olarak düşük saptanması, çalışma grubundan alınan örneklerin, enflamatuar eksuda vasfına uymadığını düşündürdü. Çalışma grubuna ait örneklerde, biyokimyasal olarak seromayı destekler yönde bulgular daha az miktarda saptandı. Biyokimyasal incelemelerdeki bu sonuç, çalışma grubuna uygulanan MPK' in seroma gelişimini azalttığını düşündürdü.

Histopatolojik incelemelerde iki grup arasında, doku iyileşmesi açısından farklılık olup olmadığı araştırıldı. MPK' in dokularda yara iyileşme sürecinde etkinliği değerlendirildi. Ameliyattan sonra 10. günde kontrol ve çalışma gruplarından insizyon açılarak, ameliyat sahasından alınan insizyonel biyopsi şeklinde örnekler, Hematoksilen-Eosin ve Masson Trikrom boylarıyla muamele edildi. Kontrol ve çalışma grubuna ait histopatolojik bulgular skorlanarak karşılaştırıldı. İki grubun karşılaştırılmasında, kontrol grubunda fibröz doku artışının çalışma grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p= 0,032$). Kontrol grubunda, makrofaj ve fibroblast yoğunluğunun, çalışma grubuna kıyasla daha fazla izlendiği saptandı, ancak bu fazlalık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Yara iyileşme sürecinde rol oynayan makrofaj ve fibroblast gibi hücrelerin yoğunluğunun iyileşmenin erken evrelerinde giderek arttığı ve zirve değere ulaştıktan sonra süreç ilerledikçe giderek azaldığı bilinmektedir. Diğer yandan, karşı karşıya getirilmiş olan iki yara dudağının kaynaşması sürecinde, dokular arası boşluk fibröz doku ile doldurulmaktadır. İki yara dudağı arasındaki boşluk ile ihtiyaç duyulan fibröz doku miktarı doğru orantılıdır.

Sonuçta, kontrol grubunda makrofaj, fibroblast gibi elemanların çalışma grubuna kıyasla daha yoğun olarak görülmesi, yara iyileşme sürecinin kontrol grubunda geciktiğini, daha yavaş ilerlediğini düşündürmektedir. Özellikle makrofajlar gibi enflamatuar fazda yoğun olan hücrelerin hakimiyetinin hala sürmesi, bu dokularda enflamatuar fazın henüz tamamlanamamış olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca kontrol grubunda daha fazla miktarda seroma oluşması, flebin toraks duvarına yaklaşmasını daha da zorlaştırmakta ve daha fazla dokular arası boşluğa

sebepler olarak kontrol grubunda daha fazla miktarda fibröz doku artışına yol açmaktadır. Sonuç olarak, histopatolojik bulgular MPK' in yara iyileşme sürecini hızlandırdığı ve bu sayede seroma oluşumunu ve buna bağlı olumsuz etkileri azalttığı şeklinde yorumlanmıştır.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar ışığında, deneysel mastektomi ve aksiller diseksiyon modelinde proflaktik olarak MPK kullanımının, seroma oluşumunu azalttığı sonucuna varılmıştır.

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 MPK' in seroma oluşumunu azalttığı sonucuna varılmıştır. Dolayısıyla seroma oluşumunun önlenmesinde, klinik kullanıma aday bir ajan olarak düşünülebilir. MPK' in seroma oluşumunu azaltıcı etkinliğinin desteklenmesi bakımından, daha çok sayıda ve kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. J.A. McCaul, A. Aslaam, R. J. Spooner, I.Louden, T. Cavanagh, A. D. Purushotham. Aetiology of seroma formation in patients undergoing surgery for breast cancer. *The Breast* 2000;9:144-148.
2. Thomas L. Chung, DO, Luther H. Holton III, MD, Nelson H. Goldberg, MD, FACS, Ronald P. Silverman, MD, FACS. Mytilus edulis Seroma Prevention Using Protein in a Rat Mastectomy Model. *The Breast Journal* 2006;12(5):442-445.
3. Ernest A. Gonzalez, MD, Edward C. Saltzstein, MD, Carola S. Riedner, MD, Brian K. Nelson, MD. Seroma Formation Following Breast Cancer Surgery. *The Breast Journal* 2003;9(5):385-388.
4. Esmat Hashemi, Ahmad Kaviani, Masoume Najafi, Mandana Ebrahimi, Homeira Hooshmand, Ali Montazeri. Seroma formation after surgery for breast cancer. *World Journal of Surgical Oncology* 2004;2:44 .
5. Katsumasa Kuroi, Kojiro shimozuma, Tetsuya Taguchi, Hirohisa Imai, Hiroyasu Yamashiro, Shozo Ohsumi, Shinya Saito. Pathophysiology of Seroma in Breast Cancer. *Breast Cancer* 2005;12(4):288-293.
6. C. J. Pogson, A. Adwani and S. R. Ebbs. Seroma following breast cancer surgery. *European Journal of Surgical Oncology* 2003;29:711-717.
7. William E. Stehbens. Postmastectomy serous drainage and seroma: probable pathogenesis and prevention. *ANZ J. Surg.* 2003;73:877-880.
8. Bilgel H. “Genel Cerrahi”, 2007; 3:319-320.
9. DEMTG (Dokuz Eylül Meme Tümörleri Grubu), “ Meme tümörlerinde tanı ve tedavi protokolü” 2005; 7-8.
10. Gülay H. “Temel ve Sistemik Cerrahi Cilt-1” 2005; 5: 931-977.
11. Dr.Enver Tekin “Ratlarda Mastektomi ve Aksiller Disseksiyon Sonrası Oluşan Seromaların Corynebacterum Parvum ile Tedavisi”. Uzmanlık Tezi, DEUTF, İzmir 1995.
12. Sayek İ. “ Temel Cerrahi” 2004; 75:895-897.
13. 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.
14. 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.

15. E.Tekin, M. A. Kocdor, S. Saydam, S. Bora, O. Harmancioğlu. Seroma Prevention by Using Corynebacterium parvum in a Rat Mastektomi Model. Eur Surg Res 2001;33:245-248
16. <http://www.medafor.com>, Arista AH, Absorbable Hemostatic Particles, Microporous Polysaccharide Hemosphere (MPH) Technology.
17. <http://www.fda.gov/cdrh/mda/docs/P050038.html>, Arista AH.
18. Kalaycı G. “ Genel Cerrahi Cilt-1” 2002; 41:533-630.
19. 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
20. Besler E. “Celecoxib’in mastektomi sonrasında gelişen seroma ve yara iyileşmesine etkisi” Uzmanlık tezi, DEÜTF 2007 .
21. 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
22. White R. Cutting K. “Modern exudate management: a review of wound treatments” World Wide Wounds, <http://www.worldwidewounds.com/2006/september/White/ModernExudate-Mgt.html>
23. 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.
24. Bonnema J. “A prospective randomized trial of high versus low vacuum drainage after axillary dissection for breast cancer”. Am J Surg1997; 173:76-79.
25. 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.
26. Kumar S. “Post mastectomy seroma: a new look into the aetiology of an old problem”. J R Coll Surg Edinb 1995; 40: 292- 294.
27. Say CC. “A biostatistical evaluation of complications from mastectomy”. Surg Gynecol Obstet 1974; 138: 370-376.
28. 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.
29. Chilson TR. “Seroma prevention after modified radical mastectomy”. Am Surg 1992;58: 750-754.
30. Aitken DR. “Prevention of seromas following mastectomy and axillary dissection”. Surg Gynecol Obstet 1984; 158: 327-330.

31. Woodworth PA. "Seroma formation after breast cancer surgery: incidence and predicting factors". *Am Surg* 2000; 66:444-450; discussion 450-451.
32. 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.
33. Medl M. "The application of fibrin glue after axillary lymphadenectomy in the surgical treatment of human breast cancer". *Anticancer Res* 1995; 15:2843-2845.
34. 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.
35. Shamley DR. "Delayed versus immediate exercises following surgery for breast cancer: a systematic review". *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90: 263-71.
36. Morris AM. "A controlled trial of closed wound section". *Br J Surg* 1973; 60: 357-359.
37. 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.
38. Whitfield PC. "Suction versus siphon drainage after axillary surgery for breast cancer: a randomized trial". *Br J Surg* 1994; 81; 547.
39. 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.
40. Van Heurn LW. "Prospective randomized trial of high versus low vacuum drainage after axillary lymphadenectomy". *Br J Surg* 1995; 82: 931-932.
41. 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.
42. Tejler G. "Complications and hospital stay after surgery for breast cancer: a prospective study of 385 patients". *Br J Surg* 1985; 72; 542-544.
43. Petrek JA. "A prospective randomised trial of single versus multiple drains in the axilla after lymphadenectomy". *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175:405-409.
44. Terrell GS "Axillary versus combined axillary and pectoral drainage after modified radical mastectomy". *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175: 437-440.
45. Puttawibul P. "Mastectomy without drain at pectoral area: a randomized controlled trial". *J Med Assoc Thai* 2003; 86: 325-331.
46. 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.

47. Yii M, Murphy C, Orr N. "Early removal of drains and discharge of breast cancer surgery patients: a controlled prospective clinical trial". *Ann R Coll Surg Eng* 1995;77:377-379.
48. 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.
49. Kerin MJ. "Argon enhanced cutting and coagulation confers advantages over conventional electrocautery for mastectomy". *Eur J Surg Oncol* 1996; 22: 571-573.
50. Wyman A. "Randomised trials of laser scalpel for modified radical mastectomy". *Br J Surg* 1993; 80:871-873.
51. Galatius H. "Mastectomy using ultrasonic dissection: effect on seroma formation". *Breast* 2003;12: 338- 341.
52. Porter KA. "Electrocautery as a factor in seroma formation following mastectomy". *Am J Surg* 1998;176:8-11.
53. Coveney EC. "Effect of closing dead space on seroma formation after mastectomy: a prospective randomised clinical trial". *Eur J Surg Oncol* 1993; 19; 143-146.
54. 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.
55. 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.
56. Say CC, Donegan W, "A bio-statistical evaluation of complications from mastectomy" *Surg Gynecol Obstet* 1974;138:370-376.
57. Forouhi P. "Prospective randomized study of surgical morbidity following primary systemic therapy for breast cancer". *Br J Surg* 1995; 82:79-82.
58. Uden P. "Fibrin adhesive in radical mastectomy". *Eur J Surg* 1993; 159; 263-265.
59. 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.
60. 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.
61. 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.

62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. Oertli D. “ Perioperative and postoperative tranexamic acid reduces the local wound complication rate after surgery for breast cancer”. *Br J Surg* 1994; 81: 856-859.
66. Schilling J. “Wound healing”. *Surg. Clin. North. Am.* 1976;56:859.
67. Witte, M. “ General principles of wound healing”. *Surg. Clin. North. Am.* 1997; 77: 509.
68. Grinnell F. “Fibroblast biology in three dimensional collagen matrices”. *Trends Cell Biol.* 2003; 13:264.
69. Witte M. “ A role of nitric oxide in wound repair”. *Am. J. Surg.* 2002;183:406.
70. Goldman R. “ Growth factors and chronic wound healing: Past, present and future”. *Adv. Skin wound care* 2004; 17:24.
71. Serhan C. “ Novel endogenous small molecules as the checkpoint controllers in inflammation and resolution entre’ e for resoleemics”. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 2004;30:69.
72. Nathan C. “Points of control in inflammation”. *Nature* 2002;420:846.
73. Xia Y. “ Effects of keratinocyte growth factor-2 (KGF-2) on wound healing in an ishchemiainpaired rabbit ear model and on scar formation”. *J.Pahol.* 1999; 188:431.
74. Eming SA. “ Regulation of angiogenesis: Wound healing as a model” 2007 published by elsevier GmbH. Doi:10.1016/j.proghi.2007.06.001.
75. Henry G. “ Inflammatory mediators in wound healing” *Sur. Clin. North. Am.* 2003;83: 483.
76. Yang C. “ Effect of growth factors on dermal fibroblast contraction in normal skin and hypertrophic scar”. *J. Dermatol Sci.* 1997; 14:162.
77. Forrest L. “ Current concepts in soft connective tissue wound healing”. *Br J Surg* 1983; 70: 133.
78. Ross GD. “Therapeutic intervention with complement and beta-glucan in cancer” *J.Immunopharmacology* 1999 may;42(1-3):61-74.

79. Igor A. Schepetkin, Mark T. Quinn “ Botanical polysaccharides: Macrophage immunomodulation and therapeutic potential” *International Immunopharmacology* 2006; 6: 317-333.
80. World Intellectual Property Organization “ Composition and method for enhancing wound healing” International publication number: WO 01/07071 A1.
81. Kunal Pal, Banthia A.K. and Majumdar D.K. “ Starch based hydrogel with potential biomedical application as artificial skin” *African Journal of Biomedical Research*, Vol.9 (2006);23-29.
82. Ki Han Kwon, Kyung Im Kim, Woo Jin Jun, Dong Hoon Shin, Hong Yon Cho, and Bum Shik Hong “In vitro and in vivo effects of macrophage-stimulatory polysaccharide from leaves of *perilla frutescens* var. *crispa*” *Biol. Pharm. Bull.* 25(3) 367-371(2002).
83. Anwei Cheng, Fachun Wan, Jiaqi Wang, Zhengyu Jin, Xueming Xu “ Macrophage immunomodulatory activity of polysaccharides isolated from *Glycyrrhiza uralensis* fish” *International immunopharmacology* 2008;8:43-50.
84. Artursson P, Edman P, Ericsson JL “ Macrophage stimulation with some structurally related polysaccharides” *Scand-J-Immunol.* 1987 Mar;25(3):245-254.
85. Raveewan S. “ The wound healing efficacy of durian polysaccharide gel (pg) dressing film in dogs” http://www.scisoc.or.th/stt/30/sec_b/paper/stt30_B0076.pdf.
86. D.Trombetta “ Effect of polysaccharides from *opuntia ficus- indica*(L.) *cladodes* on the healing of dermal wounds in the rat” *Phytomedicine* 13(2006) 352-358.
87. Ching-Hua Su “ Fungal mycelia as the source of chitin and polysaccharide and their applications as skin substitutes” *Biomaterials* 18 (1997) 1169-1174.
88. P. Chansiripornchai “ The efficiency of polysaccharide gel extracted from fruit- hulls of durian (*durio zibethinus* L.) for wound healing in pig skin” *ISHS Acta Horticulturae* 679: Medicinal and aromatic plants- volume 5.
89. Duo Wei “Glucan stimulates human dermal fibroblast collagen biosynthesis through a nuclear factor-1 dependent mechanism” *Wound Rep Reg* 2002;10:168.
90. Duo Wei “ Activation of AP-1 and SP1 correlates with wound growth factor gene expression in glucan- treated human fibroblasts” *International immunopharmacology* 2002;2:1163-1172.
91. Tang XM “ The effect of surgical glove powder on proliferation of human skin fibroblast and monocyte/ macrophage” *J Gynecol Surg* 1994 fall;10(3):139-150.
92. Effect of Arista Powder on Bleeding in Reductive Mammary Surgery, Verified by University of Oslo, October 2006, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00227084

93. 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 .
94. Harada RN. “ Fibrin glue reduces seroma formation in the rat mastectomy” *Gynecology and Obstetrics*. 1992;175:450-454.
95. George Broughton. *The Basic Science of Wound Healing*. *Plast. Reconstr. Surg.* 117 (Suppl.):12S,2006