

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

**CELECOXİB'İN MASTEKTOMİ SONRASINDA
GELİŞEN SEROMA VE YARA İYİLEŞMESİNE
ETKİSİ**

DR. EVREN BESLER

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2007

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

**CELECOXIB'İN MASTEKTOMİ SONRASINDA
GELİŞEN SEROMA VE YARA İYİLEŞMESİNE
ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. EVREN BESLER

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ: Prof. Dr. ÖMER HARMANCIOĞLU

İZMİR-2007

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	1
SUMMARY.....	3
GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
GENEL BİLGİLER.....	7
I)MEME KANSERİ.....	7
1)Meme anatomisi, fizyolojisi.....	7
2)Meme kanserinde epidemiyoloji, etiyoloji.....	9
3)Meme kanserinde cerrahi tedavinin gelişimi.....	9
4)Meme kanserinde evreleme.....	11
5)Meme kanserinde cerrahi teknikler.....	12
A)Erken evre hastalarda primer cerrahi yaklaşımlar ve öneriler.....	12
a) Modifiye Radikal Mastektomi (MRM).....	12
b)Meme koruyucu cerrahi.....	14
B)Duktal karsinoma insitu (DKİS)' da cerrahi tedavi.....	16
C)Meme kanserinde diğer cerrahi teknikler.....	17
a)Radikal mastektomi.....	17
b)Basit mastektomi.....	17
c)Tuvalet mastektomi.....	18
d)Subkutan mastektomi.....	18
e)Mastektomi ile eşzamanlı rekonstrüktif cerrahi.....	18
f)Diğer rekonstrüksiyon uygulamaları.....	18
D)Cerrahiye bağlı komplikasyonlar.....	18
a)Mortalite.....	18
b)İnfeksiyon.....	18
c)Cilt nekrozu.....	18
d)Hematom.....	18
e)Sinir yaralanmaları.....	19
f)Donmuş omuz.....	19
g)Lenfödem.....	19
h)Seroma.....	19
II)SEROMA.....	20
1)Seroma patofizyolojisi.....	20
2)Seroma gelişiminde risk faktörleri ve çeşitli seroma önleme yöntemlerinin etkisi.....	21
A)Hasta ve tümöre bağlı özellikler.....	21
B)Cerrahiye bağlı faktörler ve seromayı engellemek için cerrahi yöntemler.....	22

a)Mastektominin genişliği.....	22
b)Drenler.....	22
c)Cerrahi araçlar.....	22
d)Sütürle flep tesbiti.....	22
e)Diğer cerrahi etkenler.....	23
C)Cerrahi dışı etkenler ve diğer seroma önleme yöntemleri.....	23
III)YARA İYİLEŞMESİ.....	24
1)Yara iyileşmesinin tanımı.....	24
2)Yara iyileşmesinde inflamasyon aşamasının detayları.....	29
IV) CELECOXIB.....	31
1)Tanım, farmakokinetik, farmakodinamik, deneysel çalışmalar.....	31
2)Celecoxib'in klinik kullanımda endikasyonları ve dozları.....	33
3)Kontrendikasyonları ve yan etkileri.....	33
GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
I)Deney hayvanları ve gruplar.....	34
II)Ameliyat tekniği.....	35
III)Analitik işlemler.....	38
1)Histopatolojik inceleme yöntemleri.....	38
2)Biyokimyasal inceleme yöntemleri.....	38
3)İstatistiksel yöntemler.....	39
BULGULAR.....	39
I)Makroskobik bulgular.....	39
II)Histopatolojik Bulgular.....	40
III)Biyokimyasal Bulgular.....	50
TARTIŞMA.....	52
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	55
KAYNAKLAR.....	56

TABLolar

Tablo 1: AJCC Meme kanseri evre grupları.....	12
Tablo-2: Van-Nuys skollama sistemi.....	17
Tablo-3: Seromayla ilgili sonuçlar.....	21
Tablo-4: Hüresel ve histopatolojik skollama.....	40
Tablo-5: VEGF ve IL-1 β oranları.....	50

ŐEKİLLER

Şekil-1: Yara iyileşmesi fazları ve yara matriks elemanları.....	24
Şekil-2: Membran fosfolipid rnleri.....	26
Şekil-3: Araşidonik asit rnleri.....	26
Şekil-4: Yara iyileşmesinde anjiyogenezde VEGF'nin direkt ve indirekt etkileri.....	28
Şekil-5: İnlamasyon aşaması ve nötrofillerin rolü.....	30
Şekil-6: Celecoxib'in kimyasal yapısı.....	31

GRAFİKLER

Grafik-1: Seroma volümlerinin deney gruplarına göre daŐılımı.....	40
Grafik-2: Damar proliferasyonunun gruplara göre daŐılımı.....	41
Grafik-3: Fibrin içeriğinin gruplara göre daŐılımı.....	41
Grafik-4: Kanamanın gruplara göre daŐılımı.....	42
Grafik-5: Ödemin gruplara göre daŐılımı.....	42
Grafik-6: Nekrozun gruplara göre daŐılımı.....	43
Grafik-7: Konjesyonun gruplara göre daŐılımı.....	43
Grafik-8: Mikroorganizma topluluklarının gruplara göre daŐılımı.....	44
Grafik-9: Pmnl'in gruplara göre daŐılımı.....	44
Grafik-10: Fibroblastların gruplara göre daŐılımı.....	45
Grafik-11: Lenfositlerin gruplara göre daŐılımı.....	45
Grafik-12: Makrofajların gruplara göre daŐılımı.....	46
Grafik-13: Fibröz doku yoğunluğunun gruplara göre daŐılımı.....	46
Grafik-14: Gruplar arasında VEGF düzeylerinin karşılaştırılması	51
Grafik-15: Gruplar arasında IL-1 β düzeylerinin karşılaştırılması	51

RESİMLER

Resim-1: Meme anatomisi.....	7
Resim-2: Memenin lenfatik dolaşımı	8
Resim-3: Eski biyopsi ve MRM insizyonu.....	13
Resim-4: MRM'de diseksiyon alanı.....	13
Resim-5: Aksiller diseksiyon sınırları.....	14
Resim-6: Meme koruyucu cerrahi.....	15
Resim-7: Sentinel lenf nodu biyopsisi.....	16
Resim 14: Ameliyat öncesi cilt görünümü.....	35
Resim-15: Ameliyat görüntüsü.....	36
Resim-16: Ameliyat görüntüsü.....	36
Resim-17: Ameliyat sonrası görüntü.....	37
Resim-18: Ameliyat sonrası görüntü.....	37
Resim-19: Histopatolojik görüntü.....	47
Resim-20: Histopatolojik görüntü.....	47
Resim-21: Histopatolojik görüntü.....	48
Resim-22: Histopatolojik görüntü.....	48
Resim-23: Histopatolojik görüntü.....	49
Resim-24: Histopatolojik görüntü.....	49
Resim-25: Histopatolojik görüntü.....	50

KISALTMALAR

- IL-1 β : Interleukin-1 beta – İnterlökin-1 beta
VEGF: Vascular endothelial growth factor – vasküler endotelyal büyüme faktörü
ABD: Amerika Birleşik Devletleri
MRM: Modifiye Radikal Mastektomi
ALND: Aksiller lenf nodu diseksiyonu
DKİS: Duktal karsinoma insitu
LKİS: Lobuler karsinoma insitu
VNPI: Van-Nuys prognose index – Van-Nuys prognoz sınıflaması
COX-1: Cyclooxygenase-1 – siklooksijenaz-1
COX-2 : Cyclooxygenase-2 – siklooksijenaz-2
PGE2: Prostaglandin E2
5-FU: 5-Florourasil
FDA: Food and Drug Administration - Gıda ve İlaç Dairesi
T.C: Türkiye Cumhuriyeti
BRCA-1: Breast cancer 1, early onset
BRCA-2: Breast Cancer Type 2 susceptibility protein
M.Ö: Milattan önce
M.S: Milattan sonra
RM: Radikal mastektomi
MKC: Meme koruyucu cerrahi
AD: Aksiller diseksiyon
AJCC: American Joint Comission on Cancer
DKİS: Duktal karsinoma in situ
SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results
TRAM: Transvers Rektus Abdominis Myokutan
DEMTG: Dokuz Eylül Meme Tümörleri Grubu
LDH: Lactate dehydrogenase – laktat dehidrogenaz
IL-1: Interleukin 1- interlökin 1
TNF: Tumor necrosis factor – tümör nekroz faktörü
TGF: Transforming growth factor – dönüşüm büyüme faktörü
FGF: Fibroblast growth factor – fibroblast büyüme faktörü
PDGF: Platelet-derived growth factor – trombosit kökenli büyüme faktörü
NO: Nitric oxide – nitrik oksit
MPO: Myeloperoxidase - myeloperoksidaz
MMP: Matrix metalloproteinase – matriks metalloproteinaz
PMNL: Polymorphonuclear leukocytes – polimorf nüveli lökositler
LTB4: Leukotriene B4 – lökotrien B4

LTA4: Leukotriene A4 – lökotrien A4

KGF: Keratinocyte Growth Factor – keratinosit büyüme faktörü

EGF: Epidermal growth factor – epidermal büyüme faktörü

KGF-1: Keratinocyte Growth Factor 1 – keratinosit büyüme faktörü

KGF-2: Keratinocyte Growth Factor 2– keratinosit büyüme faktörü

IL-6: Interleukin 6 - interlökin 6

EPC: Endothelial progenitor cell - endotelyal öncül hücre

uPA: Urokinase plasminogen activator - ürokinaz plazminojen aktivator

uPAR: Urokinase plasminogen activator receptor – ürokinaz plazminojen aktivator reseptörü

PAI-1: Plaminogen activator inhibitor-1 – plazminojen aktivator inhibitörü -1

EC: Endothelial cell – endotelyal hücre

PF4: Platelet factor 4 – trombosit faktörü 4

iNOS: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz

NAP2: Human nucleosome assembly protein 2 – insan nükleozom derleyici proteini 2

CTAP-III: Connective tissue activating peptide – bağ dokusu aktive edici peptit

NSAID: Non-steroidal antiinflammatory drug

NSAİİ: Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar

i.p: Intraperitoneally - intraperitoneal

mg: Miligram

kg: Kilogram

HE: Hemotoxylen-eosin – hematoksilen-eozin

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

VEGF-D: Vascular endothelial growth factor D – vasküler endotelyal büyüme faktörü D

VEGF-C: Vascular endothelial growth factor C – vasküler endotelyal büyüme faktörü C

VEGF R3: Vascular endothelial growth factor C receptor – vasküler endotelyal büyüme faktörü C reseptörü

pg: Pikogram

ml: Millilitre

cm: Centimeter - santimetre

gr: Gram

iv: İntravenöz

ÖNSÖZ

Cerrahi branşların temeli ve babası olan Genel Cerrahi asistanlığı eğitimim süresince sonsuz emeği geçen, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşmaktan hiçbir zaman çekinmeyen başta Genel Cerrahi Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. İbrahim Astarçioğlu ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ömer Harmancıoğlu olmak üzere tüm hocalarıma, uzmanlarıma ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu tezin hazırlanma aşamalarında emekleri geçen, Prof Dr. Tülay Canda' ya, Doç. Dr. Sezer Uysal' a, Prof. Dr. Osman Yılmaz ve Deneş Hayvanları Laboratuvarı personeline ayrıca teşekkür ederim.

Bu zorlu yolculukta bana her zaman maddi, manevi destek olan vefakar anne babama, kardeşime, eşim Deniz Besler' e ve de bana otuz iki yıl sonra yeniden hayat veren canımdan çok sevdiğim oğlum "Güneş" ime sonsuz teşekkürler ederim.

Dr. Evren Besler

ÖZET

Celecoxib'in mastektomi sonrasında gelişen seroma ve yara iyileşmesine etkisinin incelenmesi

Dr. Evren Besler, D.E.Ü.T.F. Genel Cerrahi Anabilim Dalı İnciraltı / İzmir

Tel 1: 0(232)412 29 01 Tel 2: 0(505)474 10 06 e-mail: evren.besler@deu.edu.tr

Seroma meme kanser cerrahisi sonrasında ortaya çıkan ölü boşlukta seröz sıvı birikimidir. Seromanın patofizyolojisi net olarak aydınlatılamamıştır. Seroma gelişimi hastanede kalış süresinin uzaması, maliyet artışı, fleplerde iskemi, sıvı birikimine bağlı infeksiyon ve adjuvan tedavide gecikmeye yol açmaktadır. Seroma günümüzde halen güncel bir sorundur; ve bu sorun için en çok uygulanan yöntem ameliyat sonrası beş - yedi gün süre ile drenaj ve tekrarlanan aspirasyonlardan ibarettir.

Bu çalışmada antiinflamatuvar, antianjiyogenik ve antioksidan etkinliği gösterilmiş olan celecoxib'in dişi Wistar ratlar üzerinde uygulanan mastektomi modelinde seroma'ya etkinliği incelendi. Kontrol grubunda 10, celecoxib grubunda 10 olmak üzere toplam 20 rat incelemeye alındı. Mastektomi sonrasında celecoxib grubuna intraperitoneal 0.25 cc/250gr (20 mg/kg/gün) beş gün süre ile, kontrol grubuna ise aynı volümde serum fizyolojik beş gün süre ile verildi. Tüm ratların ağırlıkları ameliyat öncesi ölçüldü. Ratlar ameliyat sonrasında 10 gün izlendi. Bu süreç içinde ratların canlılıkları, kol hareketleri, yara yeri iyileşme durumları, yara infeksiyonu, flep nekrozu ve seroma oluşumları kaydedildi. Bu süre sonunda seromalar aspire edildi ve doku örnekleri alınarak ratlar sakrifiye edildi. Doku örneklerinde fibrin, kanama, ödem, damarlanma, konjesyon, PMNL (polimorf nüveli lökositler), fibröz doku artışı, fibroblast, lenfosit ve makrofajlar değerlendirildi. Seroma sıvılarında ise inflamasyon parametrelerinden akut faz reaktanı olan IL-1 β (İnterlökin 1 beta) ve damar proliferasyonu ve anjiyogenezin temel parametresi olan VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) incelemesi yapıldı.

Deneyler sonunda biyokimyasal incelemede celecoxib uygulanan grupta seroma volümlerinin belirgin olarak azaldığı (p=0,00 ;U=0,00), seroma sıvısında IL-

1 β düzeyinin belirgin olarak azaldığı (U=15,0; p=0,014), histopatolojik incelemede ise celecoxib grubunda konjesyonun arttığı (x²=0,044) tesbit edildi. Ameliyat sonrası celecoxib grubunda bir ratta infeksiyon ve yara ayrılması, kontrol grubunda ise bir ratta histopatolojik olarak mikroorganizma görüldü. Bu iki rat çalışma dışına çıkarıldı.

Bu çalışmanın sonucunda, celecoxib'in mastektomi sonrası seroma volümlerini belirgin olarak azalttığı, bir akut faz reaktanı olan IL-1 β 'yi baskıladığı; bu etkisinin antiinflamatuvar etkisi ile olduğu sonucuna varıldı. Celecoxib'in etkilerinin farklı doz uygulamalarıyla ve daha geniş sayıda denek üzerinde araştırılması gerektiği düşünöldü.

Anahtar kelimeler: Seroma, mastektomi , celecoxib, yara iyileşmesi, inflamasyon

SUMMARY

Examination of the effects of celecoxib on postmastectomy seroma and wound healing

Dr. Evren Besler, D.E.Ü.T.F. Department of General Surgery İnciraltı / İzmir

Tel 1: 0(232)412 29 01 Tel 2: 0(505)474 10 06 e-mail: evren.besler@deu.edu.tr

Seroma is the liquid accumulation in the dead space following breast cancer surgery. The pathophysiology of seroma could not have been completely clarified until up to nowadays. Emergence of seroma causes a number of disadvantages among which are long hospitalization time, increase in expenses, ischemia in flaps, infections issuing from liquid accumulations and delay in adjuvant therapy. Seroma continues to be a current problem and the most common therapeutic methods are drainage for four up to five days following the surgery and frequently exercised aspirations.

In the present study, it has been examined how celecoxib, known to have anti-inflammatory, anti-angiogenic and anti-oxidant characteristics, is effective on seroma under the model of mastectomy exercised on female Wistar rats. Throughout the experimental process, 20 rats have been used, 10 for the control group, and 10 for the mastectomy group. Following the mastectomy, 0.25 cc/250gr (20 mg/kg/day) celecoxib was administered intraperitoneally on the celecoxib group, and saline of the same volume on the control group for 5 days. The weight of each rat was measured before the operation. Rats were observed for 10 days, their dynamism, arm movements, wound healing and infections, flap necrosis and seroma development being recorded. By the end of this process, seromas were aspirated and rats were sacrificed after certain tissue samples had been taken. Cases of fibrin, hemorrhage, edema, vascularization, congestion, PMNL (polymorphonuclear leukocytes), fibrose tissue increase, fibroblast, lymphocyte and macrophages were examined in the samples. As for the seroma liquids, acute phase reactant IL-1 β as a parameter of inflammation, and VEGF, the basic parameter of angiogenesis and blood vessel proliferation, were examined.

By the end of the experiments, the biochemical analysis brought out for the celecoxib group that a significant decrease had occurred in the seroma volumes following the mastectomy ($p=0,00$; $U=0,00$), and that the level of IL-1 β in the seroma liquid had likewise decreased significantly ($U=15,0$; $p=0,014$); as for the histopathological analysis, an increase of congestion ($\chi^2=0,044$) was detected in the celecoxib group. Following the surgery, infection and wound expansion occurred on a rat in the seroma group, and microorganisms were detected in histopathological examination on another rat in the control group, which led to their elimination from the study.

In conclusion, it is stated that celecoxib causes a significant decrease in seroma volumes following the mastectomy; that it represses the acute phase reactant IL-1 β , and that this occurs under the influence of its anti-inflammatory characteristic. It is proposed as would be useful to observe the effects of celecoxib by exercising altering doses, on a greater population of test subjects.

Keywords: Seroma, mastectomy, celecoxib, wound healing, inflammation

GİRİŞ VE AMAÇ

Seroma bir organ rezeksiyonu sonrasında ortaya çıkan ölü boşlukta seröz sıvı birikimidir (1,4). Meme kanseri cerrahi tedavisinde en sık cerrahi sonrası komplikasyondur (1,4). Görülme sıklığı %10-52 arasında değişmektedir (2). Sıklıkla birkaç hafta içinde gerilese bile bazı hastalarda birkaç ay kadar sürebilmektedir (1,2,4,5). Meme kanser cerrahisinde seroma oluşumu modifiye radikal mastektomi (MRM) ve aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) sonrasında ortaya çıkmaktadır (3,4).

Seromanın patofizyolojisi net olarak aydınlatılamamıştır (3,4). Seroma oluşumunda; Fleblerin göğüs duvarına zayıf yapışması, peroperatuvar lenfatik ve kapiller damarların kesilmesi, geniş ölü boşluk, kol ve önkol kaslarının pompa etkisi, lokal inflamatuvar mediyatörler, aksilla ve göğüs duvarının şekli sorumlu tutulmuştur (3). Seromanın engellenmesinde günümüze kadar; ölü boşluğu yok etme üzerine bir takım cerrahi teknikleri içeren çalışmalar, lokal fibrozisi artırmaya yönelik sığır trombini, fibrin tutkalı, talk, traneksamik asit, *Corynebacterium Parvum*, tetrasiklin, çeşitli antineoplastikler gibi ajanlar denenmiş ancak hiçbirinde anlamlı etkinlik bulunmamıştır (6,7).

Yara iyileşmesi klasik olarak inflamasyon, proliferasyon ve remodeling olarak üç faza ayrılır (4,8). Mastektomi; cerrahi sonrası akut inflamatuvar yanıtı değerlendirmek için ideal bir modeldir (9). Yaralanmanın hemen sonrasında oluşan kısa süreli geçici vazokonstrüksiyon, intrensik koagülasyon zinciri aktivasyonu, hemostaz ve pıhtı oluşumu reaksiyonlarından yaklaşık 1 saat sonra endotelial COX-2 (sikooksijenaz-2) enzimi; trombosit disagregasyonu ve vazodilatasyon için prostaglandinleri ayrıca vasküler permeabilite artışı, kemotaksis ve lökosit adezyonu için lökotrienleri sentezlemek için aktive olur (inflamasyon) (8). İnflamatuvar faz nötrofil, makrofaj ve lenfositlerle karakterizedir (10).

Yapılan son çalışmalarla seromanın uzamış bir inflamatuvar yanıt veya yara iyileşmesinin uzamış ilk fazı ile oluştuğu bildirilmiştir (1,2,3,4,19). Buna dayanarak antiinflamatuvar etki ile seroma azaltılabilir ve veya engellenebilir. Bu amaçla araşidonik asit metaboliti olan COX-2 izoenziminin inhibisyonu gündeme gelmiştir. COX-2; ağırlığı COX-1 (siklooksijenaz-1) ile eşit olup 1. kromozomdaki bir gen tarafından kodlanmaktadır. Aminoasit dizilimi yaklaşık %70 oranında COX-1 ile

benzerlik gösterir. Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda COX-2'nin vasküler endotelial dokuda PGI2 üretiminden sorumlu asıl enzim olduğu gösterilmiştir (12,13). Normal koşullarda endotel dışındaki bölgelerdeki aktivitesi çok düşüktür. Ancak COX-2 geni inflamasyon başta olmak üzere bir çok durumda indüklenebilir.

Karin Müller-Decker ve arkadaşlarının ratlarda yara iyileşme modelinde COX-2 enziminin inhibisyonu ile anjiyogenezin, kollajen birikiminin, ve yara mukavemetinin azalmadığı gösterilmiştir (11). Ayrıca Blomme ve arkadaşlarının yaptıkları deneysel bir çalışmada COX-2 izoenzim inhibisyonunun yara iyileşme sürecini uzatmadığı görülmüştür (16).

Bir başka çalışmada rat beyinde intraserebral hemoraji oluşturularak memantin ve celecoxib ile tedavi edilmeleri denenmiş, kombine tedavinin tek başına memantin tedavisine göre fonksiyonel kayıpları azalttığı, serebral inflamasyonu azalttığı ve apoptozisi azalttığı gösterilmiş, celecoxib'in nöroprotektif ve antiinflamatuvar etkinliğinden bahsedilmiştir. Bu etkinliği celecoxib'in perihematomal alanda PGE2 (prostaglandin E2) seviyesini arttırarak sağladığı, serebral inflamasyon ve beyin ödemi azalttığı gösterilmiştir (23).

Literatürde antiinflamatuvar etkinliği bilinen selektif COX-2 inhibitörleri ile yapılmış başka birçok insan ve hayvan çalışması mevcuttur. Celecoxib'in rat pençe ödemi ve karageninle oluşturulmuş hava kesesi modellerinde plevral eksuda miktarını ve pençe ödemi belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir (17). Yine ratlarda yapılan beyin kanaması modelinde inflamasyonu baskıladığı ve beyin ödemi azalttığı gösterilmiştir (18). Kullanacağımız cerrahi modeli destekleyen literatürler arasında rat mastektomi modelinde seromanın engellenmesinde lokal 5-FU (5-florourasil) kullanılması da yer almaktadır (7).

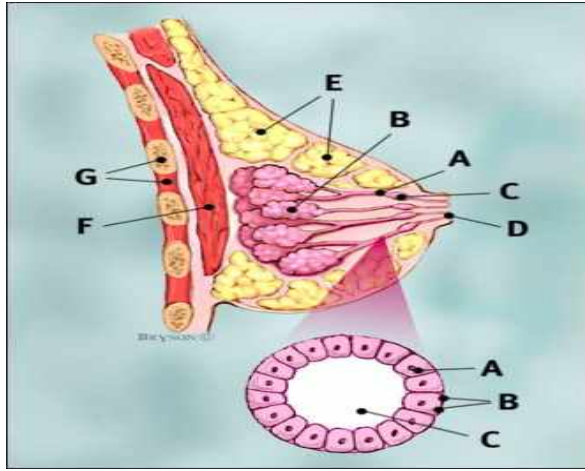
Bu çalışmada antiinflamatuvar, antianjiyogenik ve antioksidan etkinliği gösterilmiş olan Celecoxib'in rat mastektomi modelinde seroma'ya etkinliği araştırılacaktır. Celecoxib (Celebrex®) Türkiye'de kullanımdan kaldırılmasına rağmen Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA (Food and Drug Administration) onayı ile kullanılmaktadır.

GENEL BİLGİLER

I)MEME KANSERİ

1)Meme anatomisi ,fizyolojisi

Meme göğüs ön duvarında ikinci ile altıncı interkostal aralıklar arasında, medialde sternum lateral kenarıyla lateralde ön aksiller çizgi arasında, aksillaya doğru uzantısı olan, kendisini çevreleyen deri ile pektoralis major kası ve fasyası ile birlikte anatomik bir bütündür (25,28).



Resim-1: Meme anatomisi (39)

Memeprofil:

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

Büyütülmüş şema:

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

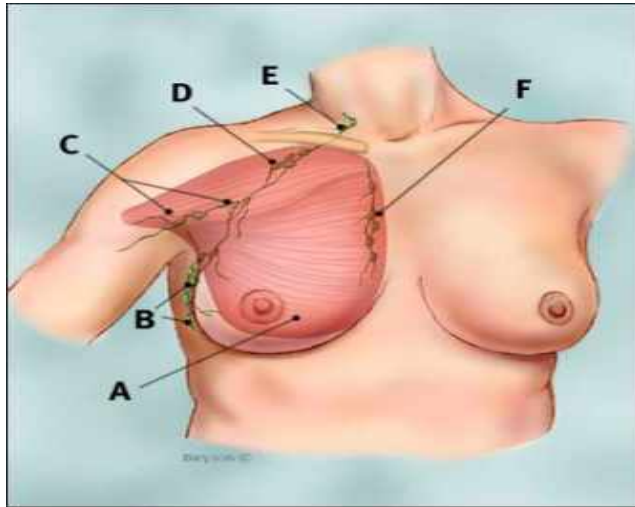
Gelişmiş meme; asinüsler, duktuslar ve stroma elemanlarından oluşmuştur. Asinüsler, memenin salgı yapan birimidir. Asinüsler bir araya gelerek lobülleri, lobüllerde lobları oluşturur. Her meme 15-20 lobdan meydana gelir. Her asinüsün bir kanalı vardır. Bunlar birleşerek lobüllerin kanallarını, lobüllerin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

kanallarını meydana getirir. Her lob meme başına ayrı ayrı açılır. Açılmadan önce areola altında laktifer sinüsler denilen genişlemeler yapar (25,28) (Resim-1).

Meme başı genellikle 4. kosta hizasında bulunur. Meme başı sinir uçlarından çok zengindir, yağ ve ter bezleri de bulunur. Kıl folikülü bulunmaz (28).

Meme kanserleri, metastazlarını genellikle lenf yolları ile yaptığından meme lenf sisteminin ayrıntılı olarak bilinmesi gerekir (25). Meme lenf akımının %75'i aksillaya %25'i de internal mamaria lenf nodüllerine olur. Memenin her bölgesinden hem aksillaya hem de internal mammariaya lenf akımı olabilir. Aksiller lenf nodu sistemi, çoğu mikroskopik çapta 30 ila 50 adet lenf nodüllerinden oluşan bir bütündür (25,28).

Metastatik yayılım ve anotomopatolojik yapıyı belirlemek için lenf nodülleri düzey 1 (pektoralis minör kasının lateralinde), düzey 2 (arkasında) ve düzey 3 (medial kenarının medialinde) olarak üçe ayrılırlar (Resim-2).



Resim-2: Memenin lenfatik dolaşımı (39)

Memenin lenfatik dolaşımı

A Pektoralis majör kası

Aksiller lenf nodları:

B Düzey I

C Düzey II

D Düzey III

E Supraklavikular lenf nodları

F İnternal mammaryan lenf nodları

2)Meme kanserinde epidemiyoloji,etiyooloji

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen tümördür (26). Sıklığı her geçen yıl artmaktadır (25). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl 215.990 kadın yeni tanı almaktadır (26). Ülkemizde kadınlarda meme kanseri T.C. (Türkiye Cumhuriyeti) Sağlık Bakanlığı 1997 Sağlık istatistiklerine göre 1995'te %23.5 olarak ilk sırada yer almaktadır (30).

Majör risk faktörleri aile öyküsü, erken menarş (<12 yaş), geç menopoz (>50 yaş), 50 yaş üzeri olmak, atipik hiperplazi, BRCA-1 (breast cancer 1, early onset) ve BRCA-2 (breast cancer type 2 susceptibility protein) genlerinde mutasyon; minör risk faktörleri olarakta; nulliparlık veya ilk doğumu 30 yaş üzeri yapmak, sigara-alkol kullanma, şişmanlık, daha önce meme kanseri öyküsü olması, östrojen maruziyeti olarak sıralanabilir (27).

3)Meme kanserinde cerrahi tedavinin gelişimi

Meme kanseri insanlarda görülen kanser türleri içerisinde en eskilerindedir. Meme kanseri ile ilgili ilk kayıtlar M.Ö. (milattan önce) 3000 yılına ait İmhotep papirüslerinde bulunmuştur. Burada memenin kanseri ve ülserinden ayrıntılı olarak bahsedilmiştir (7). Daha sonra ise Mısırda M.Ö. 1600 yıllarına dayanan ilk tedaviden bahsedilmektedir. Edwin Smith papirüslerinde "ateş matkabı" adı verilen bir aletle koterizasyonla tedavi edilen sekiz kanser vakasından bahsedilmektedir. Bu yazılarda hastalığın tedavisinin mümkün olmadığından bahsedilmiştir (31). Hipoccrates (M.Ö. 460-370) tümörlerdeki biyolojik davranış farklılıklarını gözlemlemiş ve meme kanserinde cerrahi tedavinin önemini vurgulamıştır. İskenderiyeli Leonides M.S. (milattan sonra) 90 yıllarında kesi ve koterizasyonla sağlam meme dokusu ile birlikte tümörü çıkarmıştır. Ebu Kasım, Mondeville ve Lanfranc ise Leonides'in tekniğini geliştirmiştir (7).

Onyedinci yüzyılda dolaşım sisteminin daha iyi anlaşılması ile hekimlerin meme kanseri ile lenf nodları arasında bir bağın olduğu anlaşılmıştır (31). Fransız cerrah Jean Louis Petit (1674-1750) ve İskoç cerrah Benjamin Bell (1749-1806) meme kanserini tedavi etmek amacı ile meme dokusunu, lenf nodlarını ve göğüs duvarı kaslarını ilk çıkaran hekimlerdir (25).

Tarihte meme kanserinde günümüze değin uzanan modern cerrahinin Sir William Halsted (1852-1922) ile başladığı kabul edilir. Halsted meme kanserinin

cerrahi tedavisinde yıllarca standart yaklaşım olarak benimsenen radikal mastektomi (RM) tarif edip (1882) meme kanserinin lokal bir hastalık olduğunu belirtmiştir. Bu düşünce 1970'li yıllara kadar uzanan 'Halsted Teorisi' olarak benimsenmiştir (32). Haagensen, Halsted'in tekniğini 1950 ila 1960 yılları arasında tüm ayrıntıları ile uygulamıştır. İlk olarak Dahl-Iverson radikal mastektomi ile birlikte mamma interna lenf nodu diseksiyonlarını birlikte uygulamıştır. Ancak yüksek morbiditenin yanısıra, sağ kalım oranının başarısızlığını göstermiştir (34,35).

Daha sonra ise Urban, özellikle santral ve iç kadran lokalizasyonundaki evre 1 ve 2 tümörlerde olmak üzere radikal mastektomi tekniği ile mamma interna lenf nodları diseksiyonunu denemiştir. Oluşan geniş defekti; fasya lata, marlex mesh, kas flebi ve deri ile kapatılmaya çalışmıştır (36).

Yıllar içinde radikal veya geniş radikal girişimlerin beklenen yararı sağlamaması, uzun ve zahmetli operasyon teknikleri ayrıca ortaya çıkan kötü kozmetik sonuçlar; cerrahları tekniklerin revizyonuna veya küçültmeye itmiştir. İlk defa Patey ve Dyson 1948 yılında radikal mastektomi tekniğini modifiye etmişlerdir. İnvazyon dışında majör pektoral kasının eksize edilmemesi önerilmiştir. Bununla modifiye radikal mastektomi tekniğinin başladığı söylenebilir. Ancak ameliyatı bugünkü şekline tam anlamıyla modifiye edenler Auchincloss ve Daison' dur. Auchincloss ve Daison'un 1962 yılında minör pektoral kasını da koruyarak sadece majör pektoral kasının fasyasını çıkartmasıyla ameliyat bugün uygulanan şekline dönmüştür (37).

Modifiye radikal mastektomi (MRM) daha önceki tekniklere oranla kolda ödem ve hareket kısıtlılığının daha az olması, insizyonun transvers olmasına bağlı skar oluşumunun daha az olması ve erken rekonstrüksiyona uygun olmasından dolayı daha çok tercih edilir hale gelmiştir.

Meme kanserinin sistemik bir hastalık olduğu, yardımcı tedavi yöntemleri ile cerrahi tedavinin sınırlandırılabilceği görüşü ilk olarak 1973 yılında Fischer ile ortaya atılmıştır. Bu görüşe göre meme kanseri başlangıcından itibaren sistemik bir hastalıktır. Meme kanserinin sistemik karakteri tümörün geniş eksizyonundan sonra memenin korunabileceği düşüncesini güçlendirmiştir (37).

Daha sonra ise Veronesi 1973-1980 yılları arasında yürüttüğü çalışmada iki cm(santimetre)'ye kadar olan meme tümörlerinde kadrantektomi şeklinde geniş

eksizyon ve aksiller diseksiyon uygulamasına postoperatif radyoterapi eklenmesinin MRM'ye eşdeğer sağkalım oranlarının olduğunu görmüştür. Meme koruyucu cerrahi (MKC) ve radyoterapinin hastalıklı ya da hastaliksız sağ kalım bakımından MRM'ye eşit sonuçlar verdiği birçok çalışmada gösterilmiştir (38).

Aksiller diseksiyon (AD) uygulaması ile birlikte görülen morbidite durumları (enfeksiyon, üst ekstremitede parestezi, zayıflık, hareket kısıtlılığı, kol ödemi, ayrıca ağrı ve kuvvet kaybı ile kendini gösteren brakial pleksopati); 'sentinel lenf nodu biyopsisi'ni gündeme getirmiştir. Bu uygulama ile gereksiz bölgesel lenfatik diseksiyon ve buna ilişkin morbiditenin önlenmesi hedeflenmiştir. Sentinel lenf nodu biyopsisi ilk olarak 1992 yılında Morton tarafından erken evre melanomda uygulanmıştır. İlk olarak Giuliano 1994 yılında bu işlemi meme kanseri için uygulamıştır (25,26,28). Sentinel lenf nodu biyopsisi günümüzde aksillayı değerlendirmek için yaygın şekilde kullanılmaktadır.

Hastalığın biyolojisinin daha iyi anlaşılması, eğitim, toplumsal bilinçlendirme ve son yıllarda geliştirilen tarama programlarıyla daha küçük tümörlerin tesbit edilmesi, yardımcı tedavi yöntemlerinin gelişmesi ve daha sınırlı cerrahi girişimlerle tedavi sonuçlarının değişmemesi, son 20 yıl içerisinde meme kanserinin lokal tedavisine yaklaşımı köklü bir biçimde değiştirmiştir. Bugün, meme kanserindeki tedavi; cerrah, radyasyon onkoloğu, medikal onkolog, plastik cerrah, radyolog ve patoloji uzmanının ortak hareket etmesini ve multidisipliner bir çalışmayı gerektirmektedir (25).

4)Meme kanserinde evreleme

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

Primer Tümör (T)

Tx Primer tümör değerlendirilememiş

To Primer tümöre ait kanıt yok

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

T1 Tümör 2 cm veya daha az büyüklükte

T1mic En büyük çapı 0.1 cm veya daha küçük mikroinvazif tümör

T1a 0.5 cm veya daha küçük tümör

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

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

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

T3 Tümör 5 cm'den büyük

T4a Pektoralis major kası dışında göğüs duvarına yayılım

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

T4c T4a ve T4b' nin ikisi birden

T4d İnflamatuar karsinom.

Bölgesel Lenf Nodları (N)

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

No Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 Mobil, ipsilateral aksiller nod(lar)a metastaz

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

N2a Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı

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

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

N3a Ipsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı

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

N3c Supraklaviküler lenf nodu metastazı

Uzak Metastaz (M)

Mx Uzak metastazın varlığı değerlendirilememiştir

Mo Uzak metastaz yok

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

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

Tablo 1: AJCC Meme kanseri evre grupları (26)

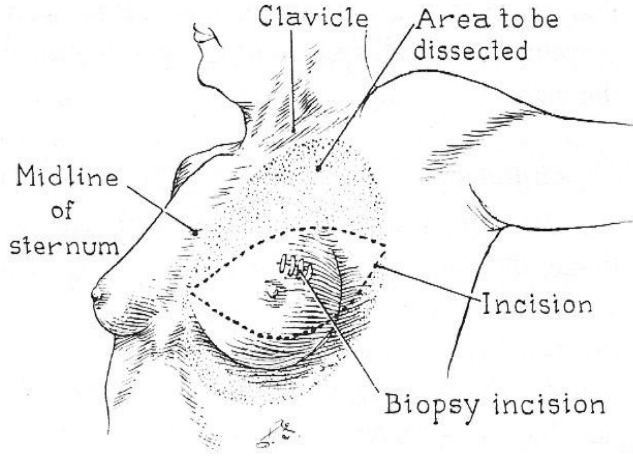
5)Meme kanserinde cerrahi teknikler

A)Erken evre hastalarda primer cerrahi yaklaşımlar ve öneriler

a) Modifiye Radikal Mastektomi (MRM)

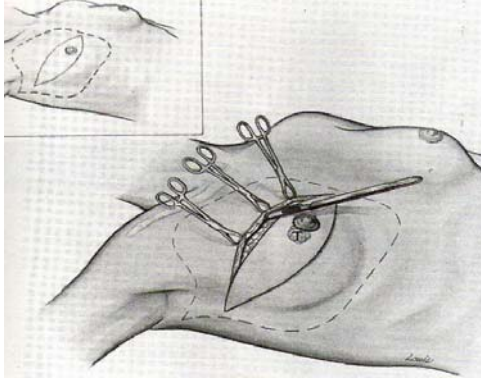
Modifiye Radikal Mastektomi, meme glandının meme başı-areola yapısının, güvenli sağlam dokusuyla birlikte tümörünün, meme glandı ile birlikte çevresindeki yağlı gözeli dokunun, meme derisinin, major pektoral kas fasyasının; aksiller fossada düzey 1 ve 2 lenfatiklerinin tek parça halinde (en-blok) eksize edildiği bir girişimdir

(Resim-3). İnsizyon sınırlarının daha sonraki tedavinin devamı olarak yapılacak olan radyoterapi uygulaması içerisinde olmasına özen gösterilmelidir (7,25,26).



Resim-3: Eski biyopsi ve MRM insizyonu (40)

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



Resim-4: MRM'de diseksiyon alanı (40)

Aksiller diseksiyonun sınırları süperiorda aksiller ven, inferiorda meme başından geçen yatay çizginin aksiller izdüşümüdür. Diseksiyon üç düzeyde yapılır (Resim-5);

1.düzye diseksiyon;

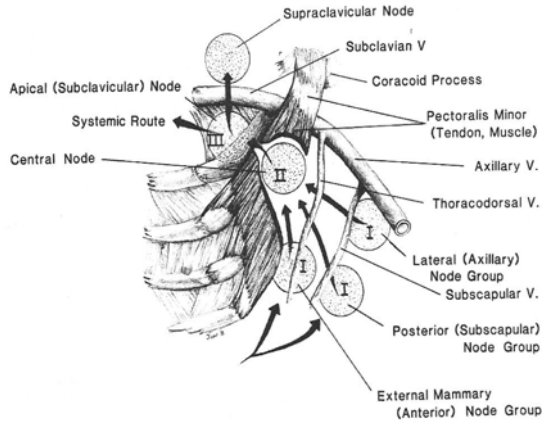
Aksiller venin altındaki minör pektoral kasın dış yanından latissimus dorsi kasına kadar uzanan gangliyonlar çıkarılır. Gizli yayılma riski taşıyan kanserleri olan hastalar için uygundur.

2. düzey diseksiyon;

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

3. düzey diseksiyon;

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



Resim-5: Aksiller diseksiyon sınırları (40)

Günümüzde standart uygulama, düzey 1 ve 2 lenf nodüllerinin aksiller yağ dokusu ve mastektomi spesimeni ile en-blok çıkarılmasıdır (7,25).

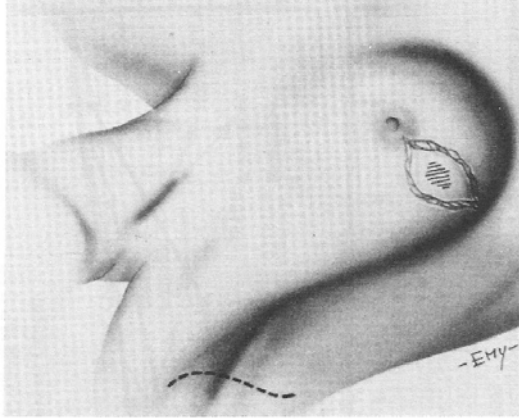
b) Meme koruyucu cerrahi

Meme koruyucu cerrahi kapsamına; tümörün güvenli sınırlarla eksize edildiği geniş eksizyon, tilektomi, lumpektomi, kadrantektomi ve parsiyel mastektomi girmektedir. İyi bir hemostazdan sonra eksizyon alanı optimum radyoterapi için titanyum kliplerle işaretlenmelidir. İyi bir kozmetik ve terapötik sonuç için kaviteye dren konulmamalı, insizyon deri altı emilebilir dikişlerle yaklaştırılmalı ve mümkünse reaksiyon oluşturmeyen materyalle kapatılmalıdır (Resim-6).

Koruyucu cerrahi endikasyonları (26,28);

- 1.Daha önce göğüs bölgesine radyoterapi uygulanmamış olmak
- 2.Hamile olmamak
- 3.Kadın olmak
- 4.Meme/tümör oranı kozmetiğe uygun olmak
- 5.Mammografide yaygın mikrokalsifikasyon olmaması
- 6.İpsilateral birden çok kadranda multipl tümörü olmamak
- 7.Aşırı büyük ve sarkık memeli olmamak
- 8.Belirgin kollajen doku hastalığı olmamak
- 9.Hastanın bilgilendirilmesi ve onayı olmasıdır

Koruyucu cerrahi uygulanan tüm olgularda adjuvan radyoterapi uygulanır. Güvenli cerrahi sınır elde edilen olgulardan yüksek riskli olanlara cerrahiden hemen sonra kemoterapiye başlanır (26).



Resim-6: Meme koruyucu cerrahi (40)

Aksiller diseksiyon:

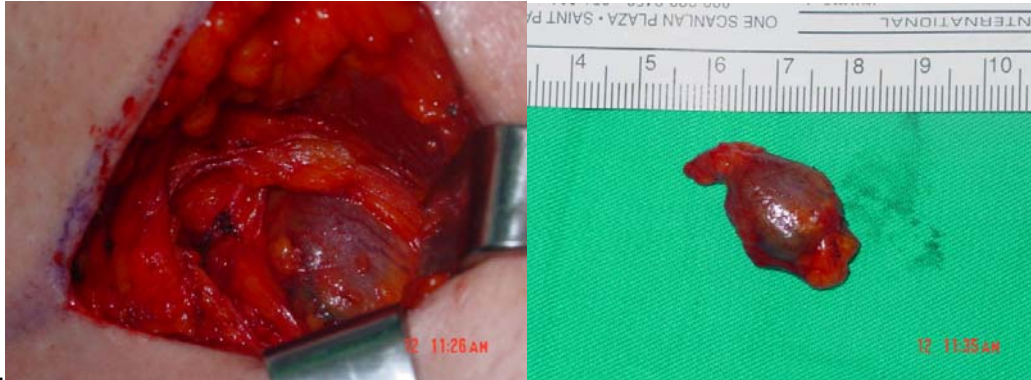
Erken evre tümörlerin (koruyucu cerrahi veya mastektomi) definitif tedavisinde standart bir uygulamadır. Koruyucu cerrahi uygulamada MRM'de uygulanan aksiller diseksiyonla aynı prensipler kullanılır. Aksiller diseksiyon için vertikal ya da transvers olarak yapılan ayrı bir insizyon uygulanarak sadece Spence kuyruğunda yerleşim gösteren sınırlı olgularda tek bir insizyondan geniş eksizyon ve aksilla diseksiyonu uygulanabilir. Aksilla diseksiyonunun sınırları süperiorde aksiller ven inferiorde meme başından geçen yatay çizginin aksiller izdüşümüdür. Düzey 1 ve 2 lenfatik diseksiyon standart uygulamadır. Doğru patolojik evreleme için en az on lenf düğümü disseke edilmelidir. Diseksiyon sırasında torakodorsal sinir, uzun torasik sinir ve ikinci interkostal aralıktan çıkan interkostobrakial sinir mümkünse korunmalıdır (25,26).

Aksiller diseksiyon uygulama amaçları;

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

Sentinel lenf nodu ve biyopsisi:

Sentinel lenf nodu malign bir tümörün ulaştığı ilk bölgesel lenf nodudur ya da başka bir deyişle malign bir tümörden gelen lenfatik akımı alan ilk lenf nod istasyonudur. Bu nodun metastaz açısından negatif olması çok büyük olasılıkla bölgesel diğer lenfatiklerinde negatif olması anlamına gelmektedir. Doğru belirlendiği zaman ve uygun incelendiğinde bölgesel yayılımı doğru evreler ve böylece tümöre ilişkin gereksiz bölgesel lenfatik diseksiyon ve buna ilişkin morbidite önlenir. Sentinel lenf nodu tekniğinde yeterli deneyim sahibi olduğunda lenfatik metastaz, klasik aksilla diseksiyonu kadar doğru belirlenir (25,26,28) (Resim-7).



Resim-7: Sentinel lenf nodu biyopsisi (41)

Sentinel lenf nodu uygulama prensipleri açısından vital boyama ve gamma dedeksiyon adı verilen iki farklı yöntemle belirlenir. Sentinel lenf nodunu saptama bakımından her iki yönteminde belirli ve değişken duyarlılıkları vardır. Artan deneyim ile bu iki yöntemi birleştirmenin duyarlılığı artırdığı ve yanlış negatiflik oranlarını azalttığı görülmüştür (26).

B)Duktal karsinoma insitu (DKİS)' da cerrahi tedavi

Mammografik tarama programlarının yaygın kullanılması ile non-invaziv meme kanserinin teşhis oranları artmaktadır. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) verilerine göre , 20 yıllık süreçte DKİS %557 oranında artmıştır. Tarama programlarında DKİS ve LKİS (lobuler karsinoma insitu) sıklığı %20' lere ulaşmış

görülmektedir (26). Mastektomi DKİS için uzunca bir süre geleneksel bir tedavi iken, günümüzde meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi de kullanıma girmiştir. Mastektomi sonrası tedavi şansı hemen hemen %100, rekürrens %1-2 iken koruyucu cerrahi ve radyoterapi birlikteliği ile ise rekürrens oranları %4-25'dir (25,26,28).

DKİS'lu olgularda cerrahi tedaviyi ve diğer adjuvan uygulamaları planlamak amacıyla ilk kez Silverstein tarafından önerilen Van Nuys sınıflaması (VNPI) prognoza etkili tüm parametreleri içermesi ve tedaviyi yönlendirmesi açısından yaygın şekilde kullanılmaktadır (Tablo-2) (7,25,42).

Skor	1	2	3
Çap(mm)	≤15	16-40	≥41
Sınır(mm)	≥10	1-9	≤1
Patolojik sınıflama	Düşük derece ve nekrozsuz (nükleer derece 1 ve 2)	Düşük derece ve nekrozlu (nükleer derece 1 ve 2)	Yüksek derece, nekrozlu veya nekrozsuz (nükleer derece 3)
Yaş(yıl)	>60	40-60	<40

Tablo-2: Van-Nuys skorlama sistemi (42)

(Skor dağılımı: En düşük 4, en yüksek 12)

Bu skorlamaya göre 4-6 arasında yalnızca geniş eksizyon, skor 7-9 geniş eksizyon ve radyoterapi, skor 10-12 mastektomi için uygun hastalardır. Skor 10-12 olan olgulardan reeksizyon için uygun olan hasta grubunda, cerrahi sınır genişletilerek skor düşürülmeye çalışılır. Bu olgularda reeksizyon ile cerrahi sınır bir cm'in üzerine çıkarılarak mastektomiden, skoru 7-9 olanlar da adjuvan radyoterapiden korunabilir. Aksilla diseksiyonu DKİS için gerekli değildir. Mikroinvazyon varlığında veya kuşkusunda, komedonekroz varlığında DKİS ile birlikte palpabl aksiller lenf nodülü varlığında öncelikle sentinel lenf nodu biyopsisi ve aksiller diseksiyon endikedir (26,42).

C)Meme kanserinde diğer cerrahi teknikler

a)Radikal mastektomi (RM) (Halsted ameliyatı): İlk defa Halsted tarafından 1894 yılında uygulanmıştır. Modifiye radikal mastektomide çıkarılanlara ek olarak m.pectoralis major da çıkarılır. Bu ameliyatta tüm aksiller lenfatikler, interpektoral lenf nodu (Rotter ganglionu) çıkarılır. Radikal mastektominin, tarihsel önemi dışında uygulama alanı hemen hemen hiç kalmamıştır (25,43).

b)Basit mastektomi: Total mastektomi olarak da isimlendirilen bu işlemde tüm meme ve majör pektoral kasın fasyası çıkarılır. Koltuk altı ve memenin altındaki kaslara dokunulmaz. Total mastektomi genellikle erken veya ameliyat edilebilir meme kanserlerinde primer tedavi olarak, meme koruyucu tedavi yapılanlarda gelişen nüksler veya yeni oluşan kanserlerde, yaygın biçimdeki DKİS olgularında uygulanabilir (25,28).

c)Tuvalet mastektomi: Ciltte ülsere yol açmış veya olma ihtimali olan lezyonlarda yaşam kalitesini arttırmak için uygulanan mastektomi biçimidir (25,28).

d)Subkutan mastektomi: Multifokal hastalığı olanlarda profilaksi ve kozmezis amacıyla sadece meme dokusunun eksizyonunu hedefleyen bir operasyondur. Buna rağmen meme dokusunun genelde %80' i eksize edilebilmektedir (28,43).

e)Mastektomi ile eşzamanlı rekonstrüktif cerrahi: Mastektomi ameliyatı ile birlikte meme rekonstrüksiyonu diğer bir seçenektir. Bu yöntemin belirgin avantajı cerrahi sonrası meme tepeciğinin korunuyor olmasıdır. Ancak önemli olan nokta ise meme rekonstrüksiyonu için onkolojik cerrahi ilkelerinden taviz verilmemesidir. (25,37,44).

f)Diğer rekonstrüksiyon uygulamaları:

Sentetik protezler ile yapılan rekonstrüksiyon, latissimus dorsi flebi ve transversus rektus abdominis myokutan (TRAM) flep olarak sıralanabilir (25,28,37,45).

D)Cerrahiye bağlı komplikasyonlar

a)Mortalite: Operasyon sonrası ilk 30 gün içinde olan mortalite %0.5'in altında bildirilmiştir. Mortalite nedeni doğrudan operasyona bağlı değildir. Hastanın yandaş hastalıkları ve özellikle de pulmoner emboli başta gelen ölüm nedenidir (25,28).

b)İnfeksiyon: Mastektomi sonrası yara enfeksiyonu %4-12 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. En sık görülen etkenler streptokoklar ve *S.aureus'* dur. İnfeksiyona hazırlayıcı etkenler olarak; ileri yaş, diyabet, immünoşüpresif tedavi, cilt nekrozları, uzun süren drenajlar, kötü beslenme sayılabilir (25,28).

c)Cilt nekrozu: Nekrozlar daha çok üst flepte ve yara kenarlarında görülmektedir. Nekrozun genişliğine göre zaman zaman eksizyon ve greftleme gerekebilir (25,28).

d)Hematom: Kapalı vakumlu drenaj uygulandığı için pek beklenen bir komplikasyon değildir. Steril koşullarda biriken kan perkütan olarak aspire edilmelidir (25,28).

e)Sinir yaralanmaları: Üst ekstremitede duyu ve tam motor kaybın olduğu tipte bir nöropraksi %1 oranında görülür. Bunun nedeni ameliyat sırasında brakial pleksusun gerilmesidir. Birkaç hafta içinde tam düzelme olur. Uzun torasik sinirde olan yaralanma serratus anterior kasının felcine ve 'kanat skapula' ya sebep olur. Torakodorsal sinirin zedelenmesi latissimus dorsi kasında paraliziyeye neden olur. İnterkostobrakial sinir hasarında ise üst kolun iç kısmında uyuşma ve dizestezi olur (25,28).

f)Donmuş omuz: Aksiller diseksiyondan sonra o taraftaki omuzda abdüksiyon geçici olarak bozulur. Ameliyattan sonra uygun kol egzersizleri ve fizik tedavi ile birkaç hafta içinde omuz fonksiyonları normale döner (25,28).

g)Lenfödem: Aksiller diseksiyon yapılırken lenf damarlarının kesilmesi veya çıkartılması ve bu hastalarda lenfatik – venöz sistemin yetersiz oluşu ile kol ödemi görülebilir. Aksiller diseksiyonun aksiller venin bir cm altından başlayıp yapılması önerilmektedir. Ameliyat öncesi dirseğin 10 cm altından ve üstünden kol ölçülmelidir. Ameliyat sonrası dönemlerde aradaki farkın iki cm'den fazla olması halinde lenfödem olduğu kabul edilir. Tedavisi mümkün olduğunca erken başlamalıdır. Kol yüksekte tutulmalı, uyurken kol altına yastık konulmalıdır. Masaj ve bandajlar faydalıdır (25,28).

h)Seroma: Seroma her tür mastektomiden sonra oluşabilecek minör fakat sık görülen komplikasyonlardandır. Bugün için seromanın oluşum mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Flepler altında seroma oluşumu fleplerin alttaki dokuya yapışmasını ve iyileşmesini engeller. Seromalar özellikle cilt nekrozlarına, enfeksiyona yara iyileşmesinin uzamasına ve bunun sonucu yapılacak ilave tedavilerin gecikmesine neden olabileceği için ciddiye alınmalıdır. Bugün için tedavi steril koşullarda tekrarlayan aspirasyonlardan ibarettir (25,28).

II)SEROMA

1)Seroma patofizyolojisi

Seromanın patogenezi henüz tam anlaşılabilmiş değildir. Seroma cerrahi travma ve yara iyileşmesinin akut fazına yanıt olarak oluşan akut inflamatuvar eksudat olarak kabul edilmektedir. Oertli ve ark. yaptıkları bir çalışmada fibrinolitik aktivitenin seroma oluşumuna katkıda bulunduğunu iddia etmişlerdir (48). Petrek ve ark.'nın yaptığı prospektif randomize bir çalışmada seroma oluşumunda en etkili faktör olarak aksiller lenf nodu oluşumlarının sayısı ve büyüklüğü belirtilmiştir (49). Buna rağmen, Gonzales ve ark. ayrıca Hashemi ve ark. seroma görülme sıklığını etkileyen en önemli faktörün cerrahi teknik olduğunu söylemişlerdir (50,51). MKC ile aksiller diseksiyona oranla MRM'de daha fazla oranda seroma görüldüğü bildirilmiştir. Yeni bir görüş olarak adı geçen üç çalışmada hastanın yaşı, obezite, tümör boyutu ve neoadjuvan terapinin seroma oluşumunu etkilemediğinden bahsedilmektedir. Seroma etiyojisindeki klasik düşünce, aksiller lenf nodu diseksiyonu sonrası lenfatik kanal ayrılması ve kapiller yataktan oluşan sızma tarzındaki kanamaların sonucu oluştuğudur. MRM' deki geniş diseksiyon ile birçok kan ve lenfatik damar hasarı ve buralardan daha sonra oluşan kan ve lenfatik sızıntı seromaya yol açmaktadır (52). İnflamasyon sonucu bölgeye fagositlerin hakim olduğu kan akışı ile bölgedeki çözünür partikül konsantrasyonu değişir. Seroma içindeki partikül konsantrasyonunun çevredekenden fazla olması durumunda ozmotik basınç farkı oluşur. Buna göre partikül konsantrasyonları eşitlenene kadar bölgeye sıvı girişi olur (55,56). Histamin, prostaglandin ve adenzin inflamasyon ve vazodilatasyondan sorumludur. Bu hücrel medyatörler ile sahaya polimorf nükleer nüveli lokositler ve makrofajlar göç ederken, vazokonstrüksiyon ile kapanmış olan vasküler uçlar açılarak sıvı akımına katkıda bulunurlar. Bu sıvının akut inflamasyona ait hücrel komponentleri içeren, eksuda niteliğinde bir sıvı olduğu belirtilmiştir (46).

Seroma ile yapılan çalışmalarla ilgili sonuçlara tarihsel olarak bakılacak olursa tarifi ile ilgili şu şekilde bir kronoloji özetlenebilir (Tablo-3).

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

Tablo-3: Seromayla ilgili sonuçlar (1)

Zaman içerisinde ortaya atılan görüşler ile klasik düşünceye kısmen ters düşerek seromanın yara iyileşmesinde bazı aşamalarda aksamaya özellikle uzamış inflamasyon fazına sekonder olabileceği düşüncesi doğmuştur (53,58,59,60,75).

2)Seroma gelişiminde risk faktörleri ve çeşitli seroma önleme yöntemlerinin etkisi

A)Hasta ve tümöre bağlı özellikler

İki çalışmada vücut ağırlığı ve seroma oluşumu arasında bağ bulunmuştur (87,114). Diğer bir çalışmada ise hipertansyonun seroma oluşumunu artırdığı ile ilgili olduğunu göstermiştir (114). Hormon reseptör durumu, lenf nodu durumu ve evre ile seroma arasında bir bağlantı bulunmamıştır (73). Benzer olarak hiçbir çalışmada anemi (120), diyabet (120), sigara (120), meme boyutu (120), evre (107), histolojik tip (124), patolojik tümör boyutu (107), spesmen ağırlığı veya boyutu (125) ve tümörün lokalizasyonu (114) ile ilgili olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Benzer şekilde yaş (73,83), vücut kitle indeksi (86,87), pozitif lenf nodu sayısı (49,72,107) ve tümör boyutu (107,114) ile ilgili sonuçlar anlamsız kalmıştır.

B)Cerrahiye bağı faktörler ve seromayı engellemek için cerrahi yöntemler

a)Mastektominin genişliği

Yapılan iki çalışmada genişletilmiş radikal mastektominin basit mastektomiye oranla seroma oluşumunu arttırdığı gözlemlenmiştir (120,121). Bir başka çalışmada MRM'yi takiben eşzamanlı rekonstrüksiyonla seroma oluşumunun azaldığı görülmüştür (125). Ancak pektoral fasyanın çıkarılması veya bırakılması ile seroma oluşumu arasında bir bağ (105) ve RM ile MRM karşılaştırıldığında fark bulunamamıştır (120,121). Aksiller diseksiyonla ilgili olarak ise eksize edilen lenf nodu sayısının seroma oluşumunu etkilemediği gözlemlenmiştir (73,87,107,115). Ancak Purushotham ve ark., sentinel lenf nodu biyopsisinin konvansiyonel aksiller diseksiyona oranla tahmin edildiği üzere daha az seroma oluşumuna sebep olduğu göstermişlerdir (111).

b)Drenler

Drenajın yapılmadığı hastalarda seromanın arttığı belirtilmiştir (61). Ancak seroma oluşumunda negatif emme basıncının yoğunluğu (64,81,86,109,113), drenlerin sayısı (72,74,103), negatif basınçlı drenaj veya pasif drenaj (62,63,79) tercihinin etkisiz olduğu belirtilmiştir.

c)Cerrahi araçlar

Hiçbir bağımsız çalışmada argon diyatermi (84), lazer bıçak (77) ve ultrasonik bıçak (119) kullanıp kullanmamanın seroma üzerine belirgin bir etkisi görülmemiştir. Ancak Lumachi ve ark. yaptığı bir çalışmada ultrasonik makasla seroma oluşumunun azaldığı belirtilmiştir (107). Porter ve ark. ise elektrokoterle artmış seroma oluşumunun ilişkisini göstermişlerdir (92).

d)Sütürle flep tesbiti

Amaç ölü boşluğu azaltmak/engellemektir. Bu teknik geniş uygulama alanı bulmamış olsa da Coveney ve ark. mastektomize hastalarda seroma oluşumunu azalttığını göstermişlerdir (75). Purushotham ve ark. yaptığı bir başka çalışmada ise bu teknik sonrası dren kullanılmaması ile seroma oluşumunun artmadığı gösterilmiştir (101).

e)Diğer cerrahi etkenler

Yapılan bir çalışmada uzun operasyon süresi ve diyagonal cilt insizyonunun vertikal insizyona göre seroma oluşumunu artırdığı gösterilmiştir (88,120). Diğer taraftan önceki biyopsi, anestezi şekli ve kan trasfüzyonu ile seroma oluşumu arasında bağlantı bulunamamıştır (72,113,114).

C)Cerrahi dışı etkenler ve diğer seroma önleme yöntemleri

Say ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada RM yapılan hastalarda preoperatif veya postoperatif uygulanan radyasyonun seroma oluşumuna etkisinin olmadığı gösterilmiştir (120). Benzer şekilde yapılan randomize kontrollü bir çalışmada neoadjuvan kemoterapinin seroma oluşumunu etkilemediği gözlemlenmiştir (80).

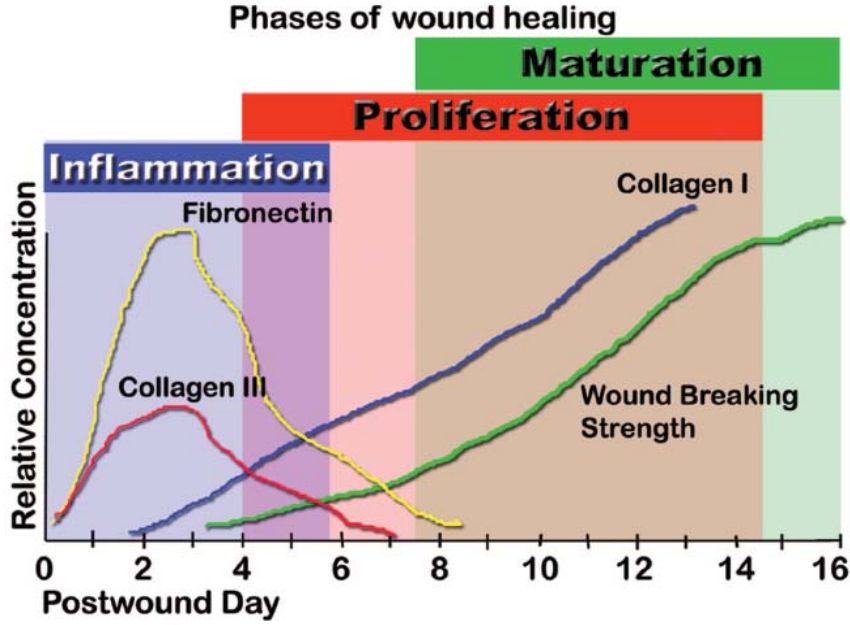
Seromanın engellenmesinde lokal fibrozisi artırmak amacıyla sığır trombinini ve fibrin tutkalı denenmiştir. Fibrin tutkalı iyonize kalsiyum ve fibronektin varlığında fibrinojeni fibrine dönüştürmektedir. Harada mastektomize ratlar üzerinde yaptığı deneysel çalışmada fibrin tutkalı ile seromayı azalttığını göstermiştir (57). Ancak yapılan başka dokuz randomize kontrollü çalışmada fibrin tutkalı veya sığır trombinin seromayı önlemede belirgin etkisinin olmadığı gösterilmiştir (76,87,91,108,100,102,104,108,115). Hatta Vaxman ve ark.'nın yaptığı randomize kontrollü bir diğer çalışmada ise fibrin tutkalının seroma oluşumunu tersine artırdığı gözlemlenmiştir. Johnson ve ark. ise drenli veya drensiz fibrin tutkalı kullanımının herhangi bir avantajı olmadığını göstermişlerdir (110). Bu çalışmaların devamı olarak yapılan diğer birçok çalışmada fibrin tutkalı ve fibrinoliz inhibitörünün preoperatif veya postoperatif uygulanmasının seroma oluşumunu azaltmadığı belirtilmiştir (78,108). Fibrinoliz inhibitörü kullanımı konsepti serum ve lenfteki plazmin sisteminin fibrinolitik aktivitesinin sıvı birikimine katkısı olması hipotezine dayanmaktadır.

Seromanın önlenmesi/engellenmesinde talk pudrası, tranexamik asit (48), *Corynebacterium Parvum* (6), tetrasiklin (126,129), polidocanol (130), oktreetid (131), çeşitli antineoplastikler ve diğer birçok yöntem ve ajan denenmiş, ancak hiçbirinde anlamlı etkinlik bulunmamış veya yüksek yan etkileri nedeniyle rutin kullanıma geçmemiştir (69).

III)YARA İYİLEŞMESİ

1)Yara iyileşmesinin tanımı

Yara iyileşmesi geleneksel tarifle birbirinden bağımsız inflamasyon, proliferasyon ve remodeling aşamalarından oluşur (Şekil-1) (132). Her fazda hücreler ve biyokimyasal maddeler arasında organize etkileşimler gerçekleşir. Ancak klasik tanıma ters olarak günümüzde bu üç fazın birbirinden kesin sınırlarla ayrılmadığı bilinmektedir (8).



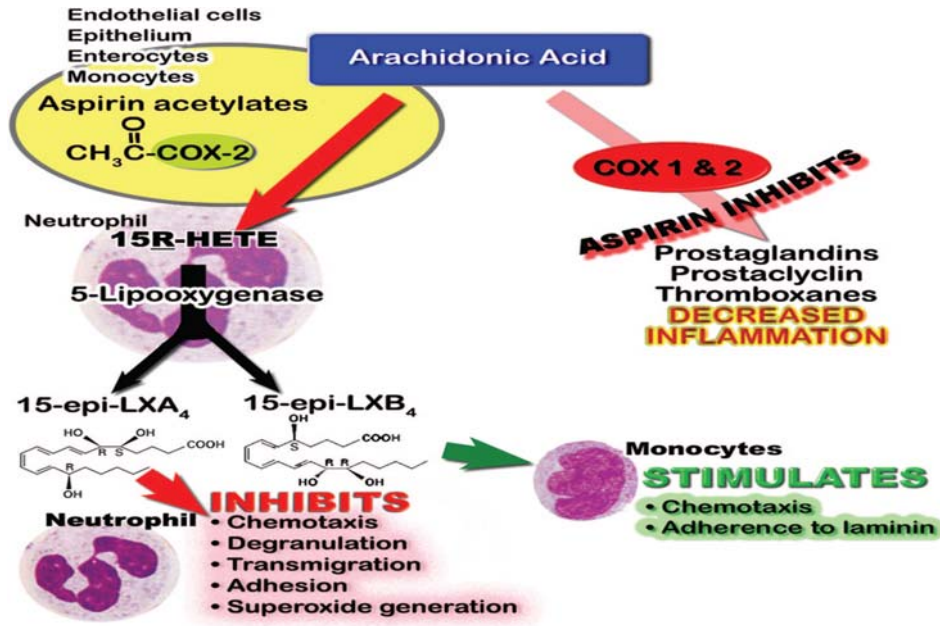
Şekil-1: Yara iyileşmesi fazlarının (inflamasyon,proliferasyon,matürasyon) ve yara matrisi elemanlarının (kollajen III, fibronektin, kollajen I) yara bölgesindeki konsantrasyonlarının, yara ayrılma mukavemeti ile birlikte yaranın iyileşmesi sonrası dönemde şematize edilmesi (8)

Hemostaz; yara iyileşmesinin temeli ve başlangıç aşamasıdır. İnflamasyon vasodilatasyon 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 (133). Fibrin pıhtı ayrıca olay yerine hücum eden nötrofil, monosit, fibroblast, ve endotel hücreleri için bir yapı iskelesi görevi üstlenir. Hemostazın önemi yetersiz pıhtı oluşumuna sebep olan durumlar ile daha iyi anlaşılır. Örneğin faktör XIII (fibrin stabilizatör) eksikliği azalmış kemotaksis veya azalmış hücre adezyonuna sekonder gecikmiş yara iyileşmesi ile sonuçlanır (134).

Pıhtı oluştuktan sonra nötrofil yanıtını doğuran hücrel sinyaller oluşmaya başlar. İnflamatuar medyatörler biriktikçe prostaglandinlerin etkisiyle oluşan bölgesel vasodilatasyon sonucu IL-1 (interlökin-1), TNF (tümör nekroz faktör), TGF (transforming growth faktör) ve bakteri yan ürünleri yardımı ile olay yerine nötrofiller gelmeye başlar (8). Yara bölgesine ilk gelen ve miktarı 24. saatte pik yapan immün hücreler 'nötrofiller' dir. Yaralanmadan 48-96 saat sonra bölgeye daha sonra makrofaja dönüşecek olan monositler gelir. Aktive makrofaj proliferatif faza geçiş için önemlidir. Ayrıca aktive makrofaj VEGF, FGF (fibroblast growth factor), TNF, PDGF (platelet-derived growth factor), IL-1 ve NO (nitrik oksit) sentezleyerek anjiyogeneze arabuluculuk eder (135). Bakteri, hücrel debrisler ve yabancı maddeler nötrofillerden salınan kostik enzimlerle temizlenir. Nötrofiller hedefe göre değişen çeşitli proteazlar içerirler (örn MPO (myeloperoksidaz)). Bunların tümü yaralanma bölgesindeki ekstraselüler matrikse hasar verir. İnflamatuar yanıtın büyüklüğü ile orantılı olan proteaz salınımı ile bu hasar değişir. Yaralanmamış doku matriksi proteaz inhibitörleri ile korunur.

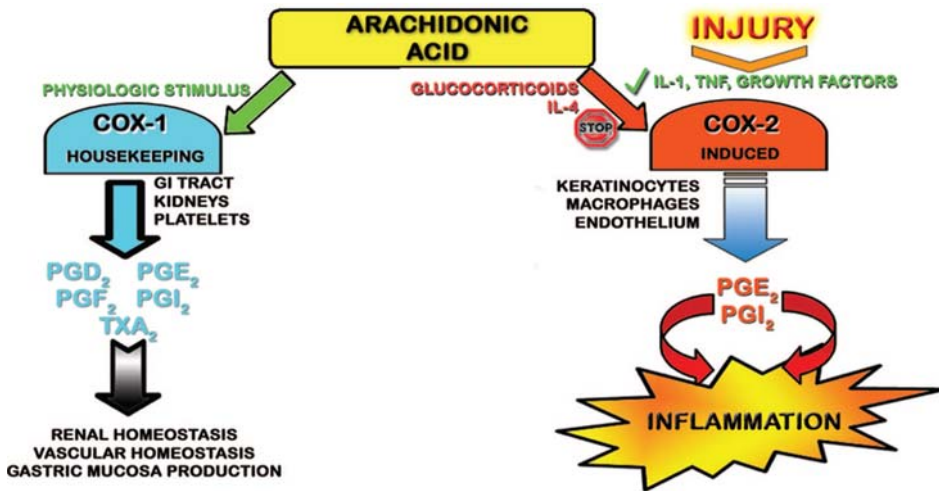
Bugün için bilinmeyen bir mekanizma ile nötrofiller apoptoza uğrar ve yerlerini makrofajlar almaya başlar. Makrofajların MPO aktivitesi yoktur ancak NO üreterek ve salarak patojenleri öldürmeye devam ederler. TNF ve IL-1'in makrofajlarda bulunan iNOS (indüklenebilir nitrik oksit sentaz)'u uyarması ile peroksit ve serbest oksijen radikalleri ile reaksiyona girip ortama çok daha toksik olan 'peroksinitrit ve hidroksil radikalleri'nin salınmasına neden olan bol miktarda 'NO' üretimi olur (136). Hasarlanmış ekstraselüler matriksin temizlenmesi ayrıca TNF'ye yanıt olarak keratinosit, fibroblast, monosit ve makrofajlardan açığa çıkan MMP (matriks metalloproteinaz) tarafından da gerçekleşir. Yıllarca inflammatuar fazın eksojen sinyaller bittiğinde kendini sınırlayıp bitirdiği görüşü hakim olmuştur (137).

Daha sonra ise inflamasyon aşamasının kontrolörleri olarak kabul edilen prostaglandin, prostasiklin, trombaxan, lökotrienler ve lipoksinler gündeme gelmiştir (137,138). Lipoksinler ve aspirin-tetikli lipoksinler inflamasyonu durdurucu sinyal olarak kabul edilirler (8) (Şekil-2,3). Klinik ve deneysel yara sıvısı çalışmaları inflamasyon sahasında lökotrienler ve prostaglandinlerin ortaya çıkış zamanı ile nötrofil göçü zamanının örtüşüğünü göstermiştir.



Şekil-2: Membran fosfolipid ürünleri (8)

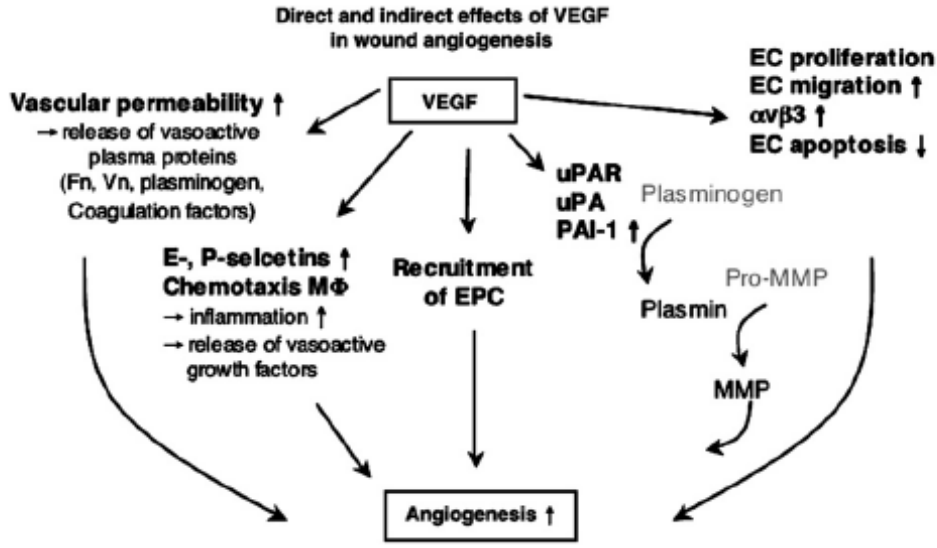
Eikozanoid sentezinde nötrofillerin PGE₂'ye maruz kalması ile PMNL göçünü durduran LTB₄ (lökotrien B₄)'den LTA₄ (lökotrien A₄)'e değişim olur (Şekil-2). Görevleri birbirinden kesin sınırlarla ayrılmış bu lipid medyatörler yara eksudatını rezolüsyona uğratmak için değişime uğrarlar (137). Ayrıca prostaglandin ürünlerinin inhibisyonu rezolüsyon süresini değiştirebilir. Tüm bu çalışmalarla COX-2 enzim inhibisyonu ile yara iyileşmesinde 'inflamasyon aşamasının baskılanması' fikri doğar (Şekil-2,3) (136,137,138).



Şekil-3: Araşidonik asit ürünleri, COX-1 ve COX-2 enzim ürünleri ve görevleri (8)

Epitelizasyon, anjiyogenez ve geçici matriks oluşumu aşamalarından oluşan 'proliferasyon' fazında (4-14. günler) epitelyal hücreler sıvı kaybı ve bakteri invazyonunu engellemek için yeniden koruyucu bir bariyer oluşumunu başlatırlar. Aktive makrofaj ve trombositler tarafından salgılanan EGF ve TGF ile epitelyal proliferasyon başlar. Epitelizasyon; yaralanma ile başlar ve ilk olarak inflamatuvar sitokinler olan IL-1, TNF ve fibroblastlardaki KGF (keratinosit büyüme faktörü) tarafından uyarılır (138). Daha sonra fibroblastlar tarafından sentezlenip salınan KGF-1 (keratinosit büyüme faktörü-1), KGF-2 (keratinosit büyüme faktörü-2) ve IL-6 (interlökin-6) tarafından diğer fibroblastların farklılaşması ve sahaya göçü uyarılır (139). Proliferasyon fazının baskın hücreleri fibroblastlar ve endotel hücreleridir.

'VEGF' tarafından ise sağlam venüllerde lokalize endotel hücrelerinin uyarılması ile 'anjiyogenez - yeni kapiller oluşumları' başlar. Yara iyileşmesinde anjiyogenez aşamasında VEGF ailesi ürünleri; damardışı plasma proteinleri ve endotel hücre proteinleri arasında komplike etkileşimleri yönetir (Şekil-4) (150). Keratinositler IL-1, TNF, 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 (136). Kollajen sentezinin başlaması ve proliferasyon için fibroblastlar yaralı dokunun etrafındaki sağlam dokudan gelip aktive olurlar. Trombosit ve makrofajlar tarafından üretilen PDGF ve EGF (epidermal büyüme faktörü) fibroblastlar için ana sinyaldir. Otokrin ve parakrin sinyallerle PDGF ekspresyonu artırılır. PDGF'ye yanıt olarak fibroblastlar tip III kollajen, glikozaminoglikan ve fibronektinden oluşan geçici matriks sentezine başlarlar (8,9). TGF fibroblastların tip I kollajen sentezlemesini uyarır, matriks metalloproteinaz (MMP) üretimini azaltır, doku inhibitörlerinin üretimini uyarır ve hücre adezyon moleküllerinin üretimini artırır (136). Bu fazı durduran sinyalin fibroblastları inhibe eden IP-10 (interferon indüklenmiş protein)' dan geldiği düşünülmektedir (140). Sekonder iyileşme ile iyileşen yaralar, yara kontraksiyonu ve epitelizasyonu sağlayan TGF tarafından yönetilir (141). Yara matriks komponentleri şekil-1 de gösterilmiştir.



Şekil-4: Yara iyileşmesinde anjiyogenezde VEGF'nin direkt ve indirekt etkileri. (EPC, endothelial progenitor cell; uPAR, urokinase plasminogen activator receptor; uPA, urokinase plasminogen activator; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; EC, endothelial cell) (150).

Yara iyileşmesinin klinik olarak en önemli aşaması 'matürasyon ve remodeling' aşamasıdır (8 gün-1 yıl). Bu fazın en önemli kısmı organize bir ağ oluşturmak için varolan 'kollajen birikimi'dir. Matrikste birikimin problemlili olduğu durumlarda (çeşitli bağ dokusu hastalıkları veya diyete bağlı) yara mukavemeti azalacaktır. Zıt olarak aşırı kollajen sentezinin olduğu durumda ise hipertrofik skar veya keloid ortaya çıkar (8,9).

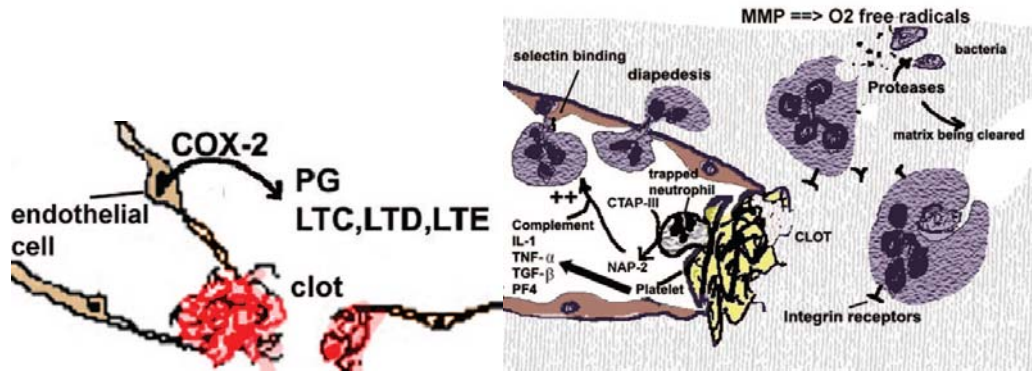
İlk olarak matrikste fibrin ve fibronektin bulunur. Daha sonra fibroblastlar tarafından glikozaminoglikanlar, proteoglikanlar ve diğer proteinler sentezlenir. Bu geçici matriksin yerini kollajenden oluşan daha sağlam ve organize bir matriks alır. Sağlam dokudaki kollajen oranı %80-90 tip I ve %10-20 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 (8,9). Mekanik gerilmenin ortadan kalkması azalmış kollajen sentezine sebep olur ve düzgün bir skar meydana gelir. Devam eden mekanik gerilim/yük; uzamış fibroblast ve kollajen sentezi ile hipertrofik skara neden olur (8).

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. Lizin rezidülerinin daha çok glikolizasyon ve hidroksilasyona uğraması daha ince fibrin boyutu ile sonuçlanır (142).

Yaralanmadan bir yıl sonrasında bile skar dokusundaki kollajen sağlam dokudaki kadar organize değildir. Ayrıca yara mukavemeti hiçbir zaman %100'e ulaşamaz. Bir hafta sonrasında %3, üç hafta sonra % 30 ve üç ay sonra en fazla % 80 civarındadır (142).

2)Yara iyileşmesinde inflamasyon aşamasının detayları

Moleküler düzeyde bakılacak olursa; yaralanmadan 1 saat sonra endotelial COX-2 enzimi vazodilatasyon ve trombosit kümelenmesine neden olan 'prostaglandin', ayrıca artmış vasküler permeabilite, kemotaksis ve lökosit adezyonunu sağlayan 'lökotrien' sentezi için aktive olur. Artan vasküler permeabilite, nötrofillerin hücre membran reseptörleri selektinler aracılığı ile aktive endotel hücrelerine bağlanmasını sağlar. Lökotrenlerin inflamatuvar etkisiyle kapiller aralıklar oluşarak buralardan nötrofillerin ve ayrıca ödem ve sıvı birikimine neden olan diğer proteinlerin geçişine olanak sağlanır. Pıhtıda tutulan nötrofiller CTAP-III (connective tissue activating eptide)' den potent ve kemotaktik bir protein olan NAP2 (human nucleosome assembly protein 2)' ye dönüşümü sağlar. Ayrıca trombositler tarafından nötrofiller için uyarıcı olan IL-1, TNF, TGF ve PF4 (platelet factor 4) salınımı olur. IL-1 ve TNF'nin hücre içi adezyon moleküllerini indüksiyonuyla nötrofillerin endotel hücrelerine tutunması sağlanır. Nötrofiller ekstraselüler matrikse integrin reseptörleri aracılığıyla tutunurlar. Matriks içerisinde rahat hareket eden nötrofiller, ekstraselüler matriksi temizlemek ve bakterileri öldürmek için MMP ve proteazların aktivasyonuna katkıda bulunurlar. Ortamda sayıları çoğalan nötrofil ve trombositler birbirlerine bağlanmaya başlarlar. Nötrofillerde konsantrasyonları artan LTA4 ve LTB4 hücre aralıklardan geçerek lipoksin A4 ve lipoksin B4 oluşturmak için trombositlerdeki 12 lipoksijenaz enzimini aktive ederler. Lipoksinlerin birçok hücrede yıkıcı inflamatuvar etkileri durdurucu rolü vardır (Şekil-4) (8).



Şekil-5: İnflamasyon aşaması ve nötrofillerin rolü (8)

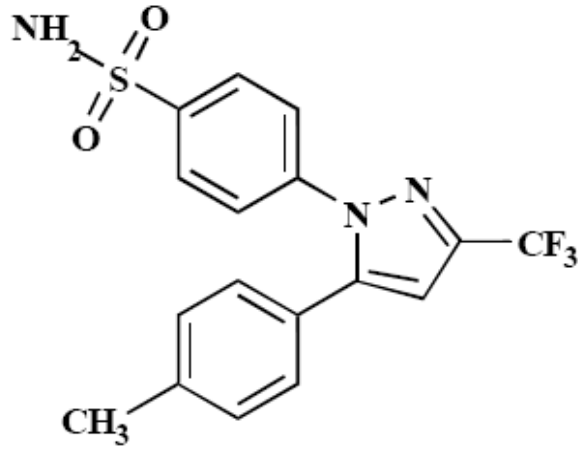
Yara iyileşmesinin karmaşık fazlarından biri olan bu inflamasyon aşamasının başlamasında ise COX-2 enzimi aktivasyonunun rolü, ve bu aşamanın uzaması merak uyandırmıştır. Watt-boolsen ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada seromanın yara iyileşmesinin ilk fazının uzamasının bir göstergesi olarak kabul edilmiştir (1). McCaul ve ark.'nın yaptığı çalışmada meme kanser cerrahisi sonrası biriken sıvının yara iyileşmesinin eksüdatif fazı olduğu bildirilmiştir (2). Yapılan diğer çalışmalarla yara iyileşmesinde 'uzamış inflamatuvar süreç' düşüncesi ortaya çıkmıştır (3,4,19).

IV) CELECOXIB

1) Tanım, farmakokinetik, farmakodinamik, deneysel çalışmalar

Celecoxib di-aril bazlı bir pirazol halkasından oluşmuştur. Kimyasal formülü 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1Hpyrazol-1-yl] benzenesulfonamid' dir. (Şekil-5)

Celecoxib'in ampirik formülü $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$ şeklindedir, fiziksel şekli katıdır, etken madde toz şeklindedir, rengi beyazdır ve moleküler ağırlığı 381.38 gr/mol'dür.



Şekil-6: Celecoxib'in kimyasal yapısı (144)

Celecoxib insanda ve çeşitli deneysel hayvan modellerinde antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik aktiviteleri amacıyla kullanılan bir non-steroid antiinflamatuvar ajandır (NSAID). Etki mekanizması siklooksijenaz 2 (COX-2) enzim inhibisyonu ile prostaglandin sentez inhibisyonuna bağlıdır (Şekil-3). Celecoxib selektif COX-2 inhibitörleri grubuna girmektedir. Terapötik dozlarda COX-1 enzimine etkisi yoktur (144). Celecoxib biyokimyasal etkileşiminin başlangıcında COX-2 enzimini geri dönüşümlü olarak inhibe eder ancak zamanla bu inhibisyon geri dönüşümsüz olur (146).

Erkek ve dişi farelerde Celecoxib i.v. uygulamadan sonra geniş ölçüde metabolize edilir ve metabolize edilmemiş formu %2'nin altındadır. Celecoxib ratlarda tek oksidatif bir zincirle metabolize olur. Metil grubunun hidroksimetil metabolitine oksidasyonunu hidroksimetil grubunun karboksilik asit metabolitine oksidasyonu takip eder. Böylece hidroksimetil ve karboksilik asit metabolitlerinin glukronid konjugatları oluşur. Radyoaktif dozun toplam ortalama geri alım oranı erkek (idrarda 9.6%; feçesde 91.7%) ve dişi (idrarda;10.6% feçesde 91.3%) ratlarda %100 dolayındadır. İşaretli Celecoxib'in 20, 80, ve 400 mg/kg dozlarında oral uygulamasından sonra major radyoaktivitenin gaytada (88–94%) kalanın ise idrarda (7–10%) görüldüğü bildirilmiştir (145). Artan dozla feçeste hem değişikliğe uğramamış ilacın kendisi hemde karboksilik asit metaboliti görülmüştür. Oral uygulamada dokulara çok iyi dağılım gözlemlenmiştir. Gastrointestinal kanal hücreleri dışında hemen tüm dokularda plazma yarı ömrü ile aynı zamanda bir-üç saatleri

arasında maksimum konsantrasyon tesbit edilmiştir (144,145). Sistemik amaçlı olarak farelerde yapılan beyin kanaması modeli (18) ve diğer başka modellerde 'intraperitoneal (i.p.)' olarak kullanımı da literatürde mevcuttur.

Celecoxib, insanda da geniş ölçüde metabolize edilmektedir. İnsanda Celecoxib'in metabolizması farelerdeki benzer şekilde tek metabolik zincire maruz kalarak metilhidroksil ve karboksilik asit metabolitlerinin oluşumu ile sonlanır. İnsanda atılan majör metabolit karboksilik asittir. Karboksilik asit glukronit metaboliti ise %2 oranı ile insanda en az atılan metabolittir (145).

Celecoxib'in deneysel uygulamalarına bakılacak olursa; farede deneysel artrit modelinde Celecoxib'in antiinflamatuvar etki ile eklem ağrısı ve destrüksiyonunu (radyografik ve histopatolojik kanıtlarla) belirgin şekilde engellediği görülmüştür (147). Bir başka deneysel çalışmada Celecoxib'in deneysel otoimmün ensefalomyeliti belirgin şekilde baskıladığı görülmüş, aynı çalışmada bu ajanın multipl skleroz tedavisinde yeni bir tedavi seçeneği olabileceği belirtilmiştir (148). Celecoxib'in perihematomal alanda PGE2 seviyesini arttırarak sağladığı serebral inflamasyon ve beyin ödemi azaltması rolü; deneysel intraserebral hemoraji modelinde gösterilmiştir (23). Karin Müller-Decker ve ark.'nın farede yara iyileşme modelinde COX-2 enziminin inhibisyonu ile inflamasyonun baskılandığı ancak anjiyogenezin, kollajen birikiminin, ve yara mukavemetinin azalmadığı gösterilmiştir (11). Ayrıca Blomme ve ark.'nın yaptıkları deneysel bir çalışmada COX-2 izoenzim inhibisyonunun yara iyileşme sürecini uzatmadığı görülmüştür (16).

2) Celecoxib'in klinik kullanımda endikasyonları ve dozları

Celecoxib (Celebrex®) Türkiye'de kullanımdan kaldırılmasına rağmen Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA (Food and Drug Administration) onayı ile piyasada kapsül şekli ile bulunmakta ve çeşitli inflamatuvar bazlı hastalıklarda kullanılmaktadır.

Osteoartrit/Romatoid artrit: Semptomları dindirmek için 200 mg/gün veya 2X100mg/gün oral olarak tavsiye edilmektedir (144)

Ankilozan Spondilit: Tavsiye edilen doz; 200mg/gün veya 2X100mg/gün şeklindedir. Altı hafta sonunda klinik düzelme yoksa günlük 400 mg denenebilir. 400 mg/gün dozda altı hafta kullanımla yine düzelme yoksa alternatif tedavi seçenekleri araştırılmalıdır (144)

Primer dismenorede ağrılı semptomlar: Başlangıç olarak 400 mg/gün , takip eden günlerde 2X200mg/gün şeklinde önerilmektedir (144).

Familyal adenomatöz polipozis(FAP): Poliplerin sayısını azaltmak için önerilen oral doz yemeklerle alınmak şartıyla 2X400mg/gün şeklindedir (144).

3)Kontrendikasyonları ve yan etkileri

Celecoxib, COX-2 selektif bir inhibitör olduğu için sağlam mide mukozasına toksik etki oluşturmaz ve bu yüzden konvansiyonel NSAİİ (Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar)'dan daha güvenlidir (149). Ancak Celecoxib'e karşı bilinen hipersensitivitesi olan hastalarda kullanımı kontraendikedir. Sülfonamidlere karşı alerjik reaksiyon veren hastalarda kullanılmamalıdır. Aspirin veya diğer NSAİİ kullanımı sonrası astım, ürtiker veya alerjik tipte reaksiyon veren hastalara verilmemelidir. Celecoxib koroner arter by-pass greftleme sonrası oluşan ağrı kontrolünde kontrendikedir (144).

GEREÇ VE YÖNTEM

I)Deney hayvanları ve gruplar

Bu deneysel çalışmada ortalama ağırlığı 220.3 gr olan toplam 20 dişi Wistar rat kullanıldı. Çalışma için Deney Hayvanları araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alındı (Toplantı tarihi; 5/02/2007, Protokol No: 124/2006, Sayı:09) ve ratlar D.E.Ü.T.F. Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan temin edildi. Tüm ratlar standart laboratuvar yemi ve su ile beslenip, 12 saatlik gece - gündüz aydınlatması ve ısı kontrolü sağlanmış (22 ± 2 °C) izole ortamda izlendiler. Ameliyatlar D.E.Ü.T.F. Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda steril olmayan temiz koşullar sağlanarak gerçekleştirildi. İlaç etkileşimini engellemek için preoperatif dönemde profilaktik antibiyotik uygulanmadı.

Verilecek ilaç ve serum fizyolojik (%0.9 NaCl) miktar hesaplamaları için tüm ratların ağırlıkları ameliyat öncesi ölçüldü. Anestetik madde olarak intraperitoneal ketamin (Ketalar®, Parke Davis and Co. Inc. ABD, 50 mg/kg) ve ksilazin (Rompun®, Bayer 5 mg/kg) uygulandı. Tüm ratlara Harada'nın tariflediği yöntem (57) ile tek taraflı mastektomi ve aksiller diseksiyon uygulandı ve ratlar iki gruba ayrıldı:

1.Grup (Kontrol): Bu grupta bulunan 10 rata flep kapatıldıktan sonra beş gün süre ile günlük intraperitoneal 0.25 cc/250 gr beş gün serum fizyolojik verildi ve incelemeye alındı.

2.Grup (Celecoxib): Bu grupta bulunan 10 rata flep kapatıldıktan sonra beş gün süre ile günlük intraperitoneal 0.25 cc/250 gr (20 mg/kg/gün) celecoxib verildi ve incelemeye alındı.

Ratlar ameliyat sonrasında 10 gün izlendi. Bu süreç içinde ratların canlılıkları, kol hareketleri, yara yeri iyileşme durumları, yara infeksiyonu, flep nekrozu ve seroma oluşumları kaydedildi. Ameliyat sonrası 10. günde tekrar ketamin-ksilazin anestezisi uygulaması sonrasında steril enjektörlerle seromalar aspire edildi ve miktarları kaydedildi.

Önceki insizyon açılarak diseksiyon sahasında kalan seromalar tekrar aspire edilerek önceki aspiratlara eklendi. Bu aspiratlar D.E.Ü.T.F. Biyokimya Ana Bilim Dalı

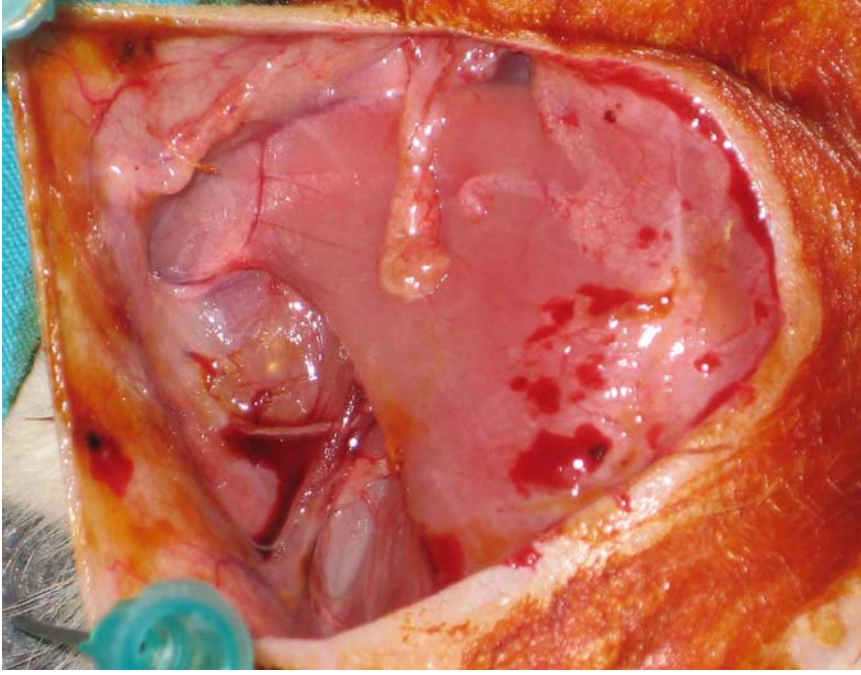
Laboratuvarı'nda daha sonra incelenmek üzere Eppendorf tüpüne alınarak -70 C°'de saklandı. Histopatolojik inceleme için diseksiyon alanında bulunan ciltten, aksilla ve toraks duvarından doku örnekleri alınarak %10'luk formaldehid solüsyonuna konuldu. Tüm işlemler sonrasında ratlar yüksek doz eter anestezisi ile sakrifiye edildiler.

II)Ameliyat tekniği

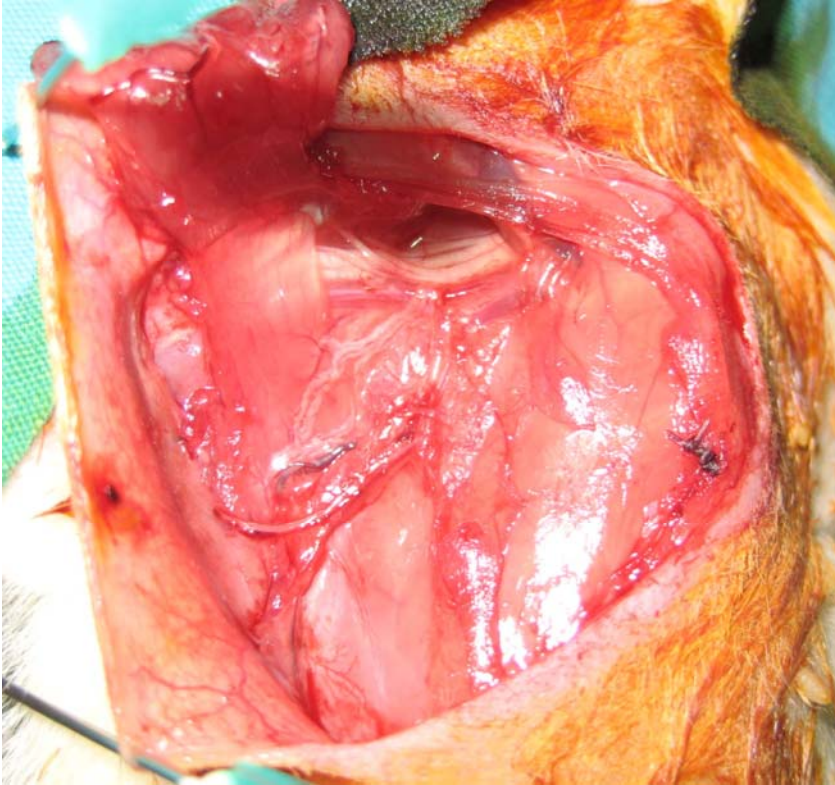
İntraperitoneal ketamin (Ketalar®, Parke Davis and Co. Inc. ABD, 50 mg/kg) ve ksilazin (Rompun®, Bayer 5 mg/kg) anestezisi sonrasında ratlar flasterlerle çalışma masasına tesbit edildi. Ratların sternumları Permatik® (Permasharp Türkiye) jilet ile traş edilerek %10 povidon-iyodin ile temizlendi (Resim 14). Sternal çentikten ksifoide uzanan orta hat insizyonu sonrası cilt, cilt altı flebi toraks duvarından dekole edildi (Resim 15). Major pektoral kas toraks duvarından diseke edildi. Bu aşamada brakial pleksus, brakial ven ve aksiller arter görüldü (Resim 16). Bu oluşumlar korunarak aksiller fossadaki lenf nodülleri ve yağlı gözeli doku diseke ve eksize edildi. Daha sonra major pektoral kas bağlandığı yerden 4/0 ipek sütürler ile bağlanıp eksize edildi. Hemostaz sonrasında kontrol grubuna serum fizyolojik, celecoxib grubuna celecoxib uygulandı ve cilt flebi kontinü teknik ile 4/0 prolene sütür ile kapatıldı (Resim 17,18).



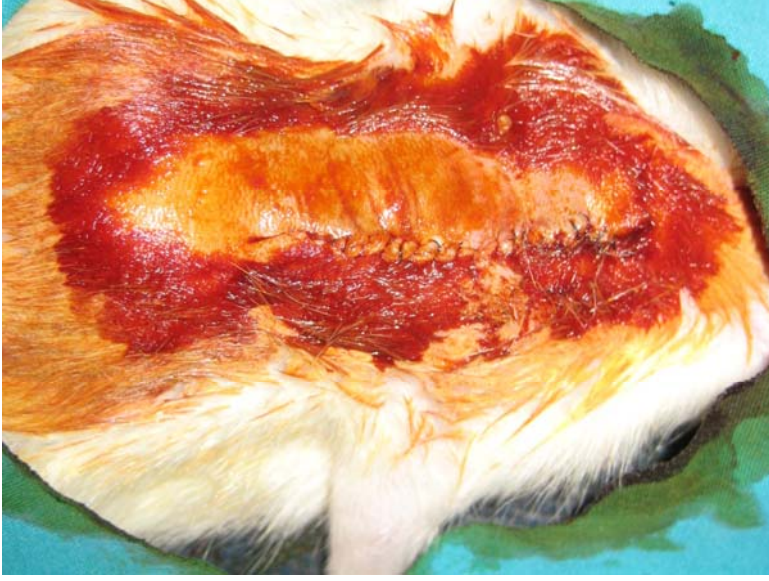
Resim 14: Ameliyat öncesi cilt görünümü



Resim-15: Flep diseksiyonu sonrası görünüm



Resim-16: Pektoralis major kası sternumdan ayrılmış, aksiller diseksiyon tamamlanmış, brakial pleksus, torakodorsal sinir ve aksiller ven görünmekte



Resim-17: Cilt flebi kapatıldıktan sonra görünüm-1



Resim-18: Cilt flebi kapatıldıktan sonra görünüm-2

III)Analitik işlemler

1)Histopatolojik inceleme yöntemleri

Alınan doku örnekleri %10'luk formaldehid solüsyonu içerisinde D.E.Ü.T.F. Patoloji Anabilim Dalı'na gönderildi. Dokuların tümü rutin işlemde geçirildi. Parafin bloklara gömüldükten sonra 5 mikrometrelilik kesitler yapıldı ve hematoksilin-eosin (HE) boyası ile boyandı. Fibröz dokuyu daha iyi değerlendirebilmek amacıyla Masson-trikrom boyası uygulandı. Daha sonra ışık mikroskobu altında kalitatif olarak nekroz, akut inflamatuvar granülasyon dokusu, fibröz doku, damarlanma özellikleri, sekonder infeksiyonu yansıtan mikroorganizma popülasyonu incelemeye alındı.

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

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

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

2)Biyokimyasal inceleme yöntemleri

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

Bu incelemeler için, 'rat IL-1 β ve rat VEGF-C (vascular endothelial growth factor C) Biosource Immunoassay Kit' adlı iki adet kit, 'MedSanTek Laboratuvar Malzemeleri Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti.' İzmir Bölge Bayii'nden, D.E.Ü.T.F. Rektörlük Araştırma Fonu aracılığı ile temin edildi.

VEGF-C sitokinlerden VEGF ailesinin bir üyesidir. Anjiyogenezis ve lenfanjiyogenezisde rolü olduğu gösterilmiştir. VEGF ailesi ve reseptörleri vasküler endotelial sistemin gelişimi ve büyümesinde görevlidir. VEGF ailesinden VEGF-C ve VEGF-D (vascular endothelial growth factor D) VEGFR3 (vascular endothelial growth

factor C receptor) reseptörleri ile lenfatik endotelyal hücrelerin mitojenleri gibi davrandıkları ve onların regülasyonunu sağladıkları belirtilmiştir (151).

Biyokimyasal inceleme için aspire edilen seroma sıvıları turbidite ve partikülleri uzaklaştırmak için 4000 devirde santrifüj yapıldı. Supernatantlar -70°C de saklandı ve çalışma yapılacağı zaman tekrar oda sıcaklığına alınıp seroma sıvılarında inflamasyon parametreleri olan; akut faz reaktanlarından IL-1 β ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) spesifik kitleri ile ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemiyle incelendi.

3)İstatistiksel yöntemler

İstatistik analizleri 'SPSS Data Editor for Windows version 15.0' programı ile yapıldı. Seroma volümleri , VEGF ve IL-1 β değerleri Mann-Whitney U testi ile, histopatolojik parametreler ise Ki-kare testi ile değerlendirildi. $p < 0,05$ veya $\chi^2 < 0,05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Kontrol ve ilaç gruplarında 10' ar adet rat kullanılmasına rağmen celecoxib grubunda bir ratta infeksiyon ve yara ayrılması, kontrol grubunda ise histopatolojik inceleme sonucu az miktarda mikroorganizma görülmesi sonucunda iki ratın çalışma dışına çıkarılmaları uygun görüldü. Diğer ratlarda infeksiyon bulgusuna rastlanmadı.

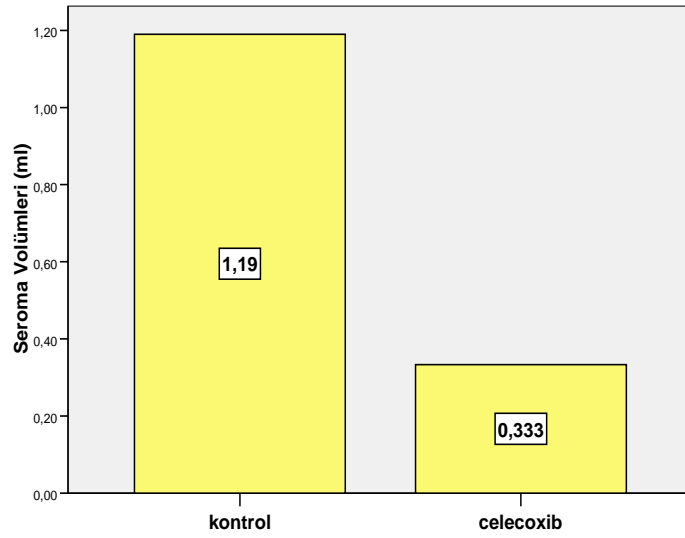
1)Makroskobik bulgular

İnfeksiyon: Celecoxib grubunda bir ratta ameliyat sonrası altıncı günde infeksiyon ve yara ayrılması, kontrol grubunda ise bir ratta histopatolojik olarak mikroorganizma görüldü.

Kol hareket kısıtlılığı: Ameliyat sonrası ilk üç gün içinde travmaya sekonder kolda hareket kısıtlılığı izlendi; sonrasında kayboldu, ancak celecoxib grubunda infeksiyon gelişen ratta deney dışına çıkarıldığı altıncı güne kadar kol hareket güçlüğü devam etti.

Makroskobik flep nekrozu: Deneklerden hiçbirinde makroskobik flep nekrozu görülmezken daha sonrada bahsedileceği üzere kontrol grubunda bir ratta makroskobik nekroz tesbit edildi.

Seroma miktarları: Deneyler sonunda saptanan seroma miktarları Grafik-1'de gösterilmiştir.



Grafik-1: Seroma volümlerinin deney gruplarına göre dağılımı

Kontrol grubunun seroma miktarları ortalaması 1.19 ± 0.074 ml (\pm standart hata) iken Celecoxib grubunun seroma miktarlarının ortalaması 0.333 ± 0.024 (\pm standart hata) olarak bulundu. Buna göre Celecoxib grubunda seroma volümleri anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,00$; $U=0,00$) (Grafik-1).

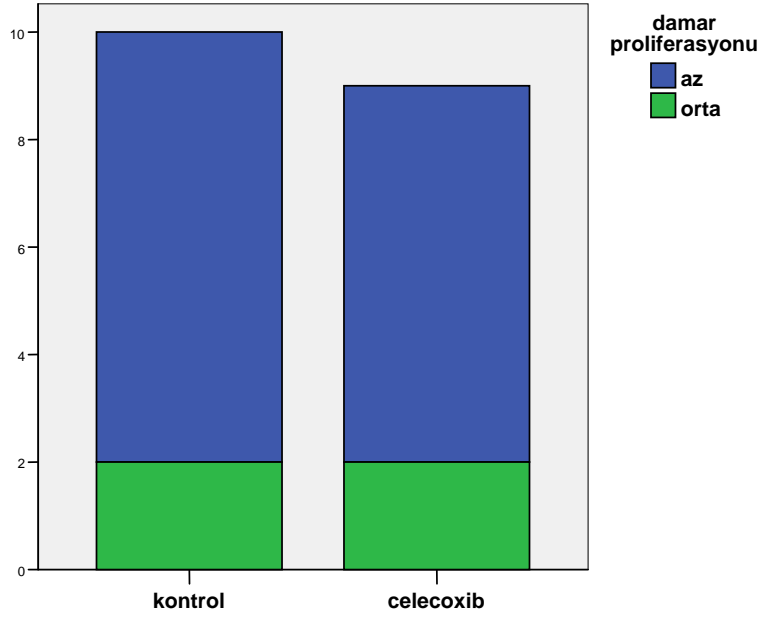
II)Histopatolojik Bulgular

Hücresel ve histopatolojik skorumla Tablo-4'de gösterilmiştir. **C**; Celecoxib verilen ratları, **K**; ise kontrol grubu ratları ifade etmektedir. Hücresel yoğunluk; 1(-):yok, 2(+):az, 3(++):orta, 4(+++):çok şeklinde yorumlanmıştır (Tablo-4).

Deney rat no	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7	K8	K9	K10
Damar Proliferasyonu	+	++	+	+	++	+	+	+	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	++
Fibrin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kanama	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ödem	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+
Nekroz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-	-
Konjesyon	++	+	++	+	+	-	-	+	-	-	-	++	-	-	-	++	-	-	-
Mikroorganizma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Pmnl	+	+++	++	++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	++
Fibroblast	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	++
Lenfosit	+	+	+	+	+	+	+	+	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Makrofaj	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Fibröz doku artışı	+	+	+	+++	+	+	++	+	+	+	+	+	++	+	+	+++	++	++	+

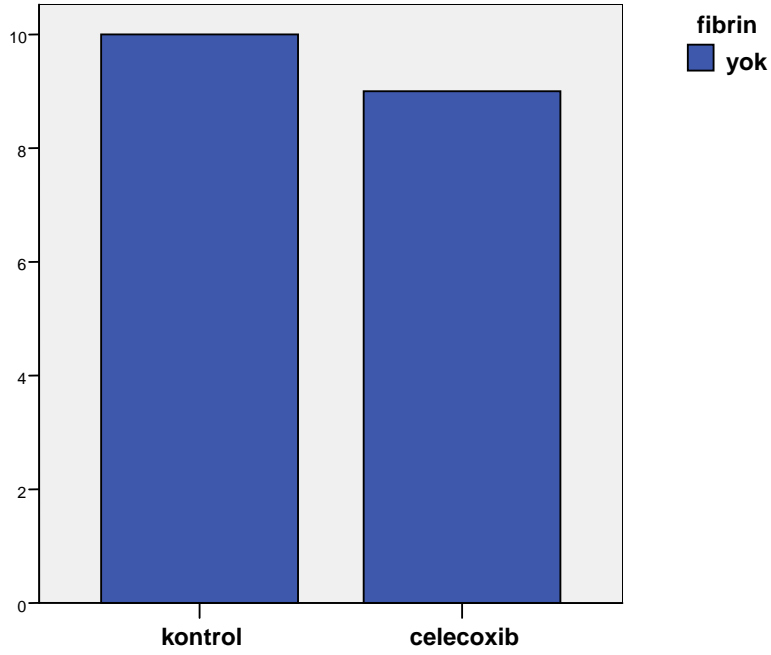
Tablo-4: Hücresel ve histopatolojik skorumla

Damar proliferasyonu: İki grup arasında damar proliferasyonu açısından anlamlı fark saptanmadı (Fisher'in kesinlik testi=1,00) (Grafik-2).



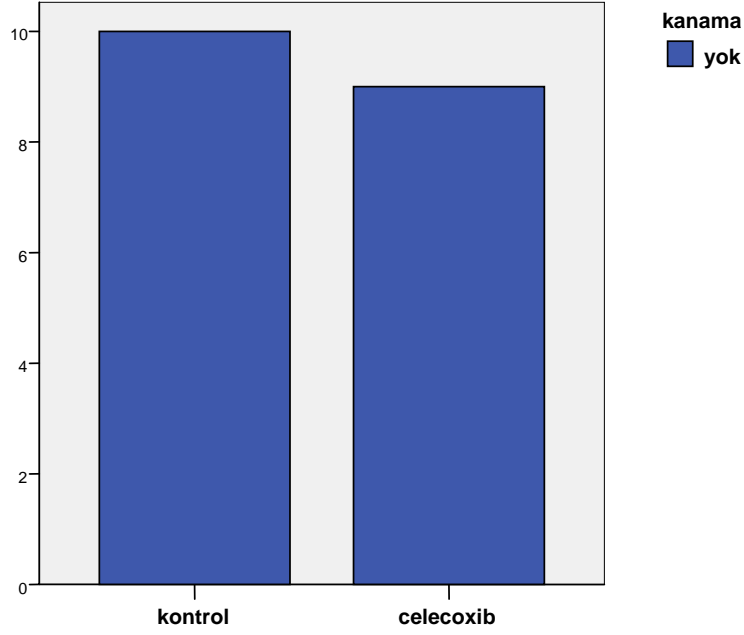
Grafik-2: Damar proliferasyonunun gruplara göre dağılımı

Fibrin içeriği: İki grup arasında fibrin içerikleri arasında fark olmadığı için istatistik dışı bırakıldı (Grafik-3).



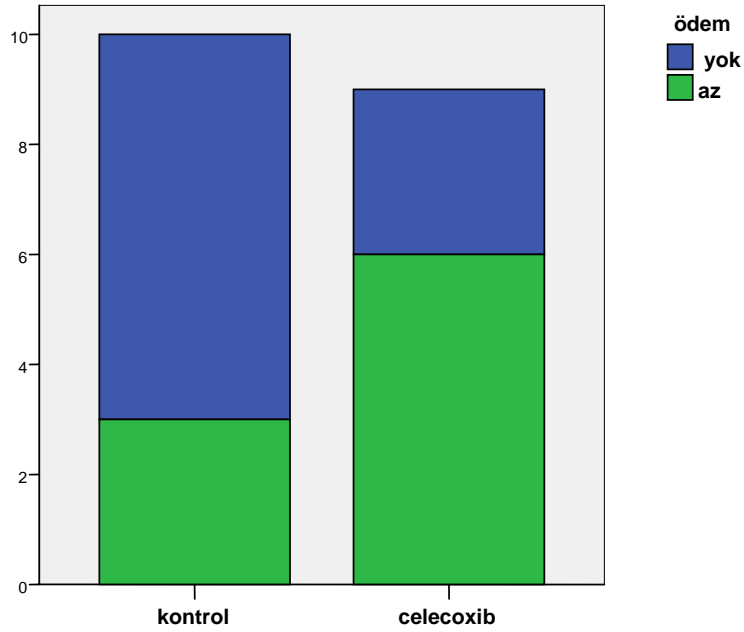
Grafik-3: Fibrin içeriğinin gruplara göre dağılımı

Kanama: İki grup arasında kanama açısından fark olmadığı için bu parametre istatistik dışı bırakıldı (Grafik-4).



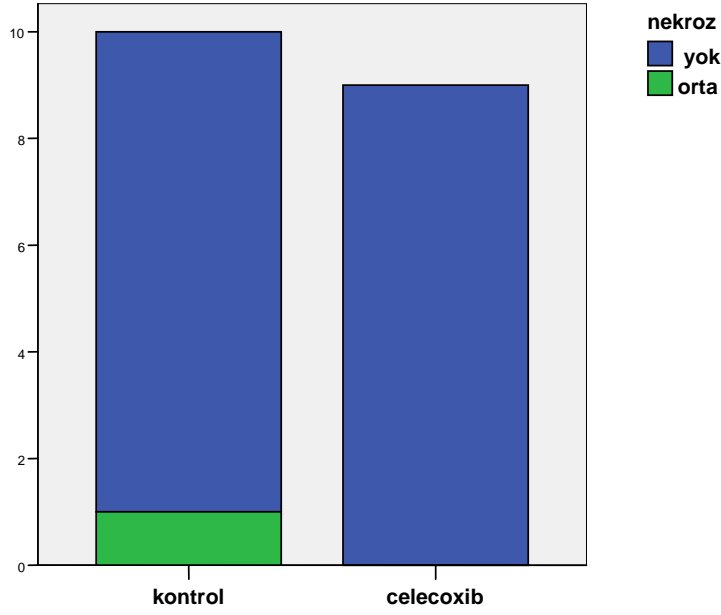
Grafik-4: Kanamanın gruplara göre dağılımı

Ödem: İki grup arasında ödem açısından anlamlı fark saptanmadı (Fisher'in kesinlik testi=0,179) (Grafik-5).



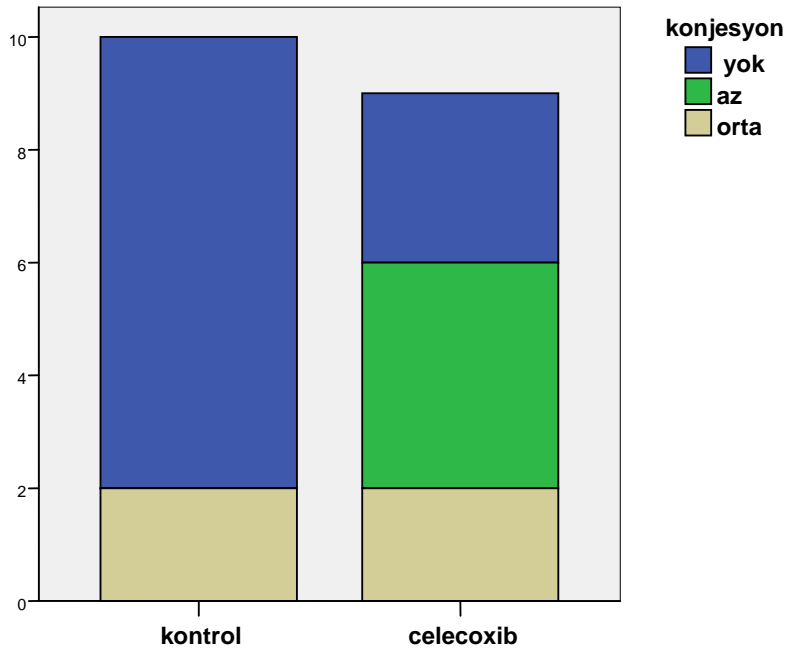
Grafik-5: Ödemin gruplara göre dağılımı

Nekroz: Kontrol grubunda bir ratta mikroskopik nekroz tesbit edildi. İki grup arasında nekroz açısından fark olmadığı için istatistik dışı bırakıldı (Grafik-6).



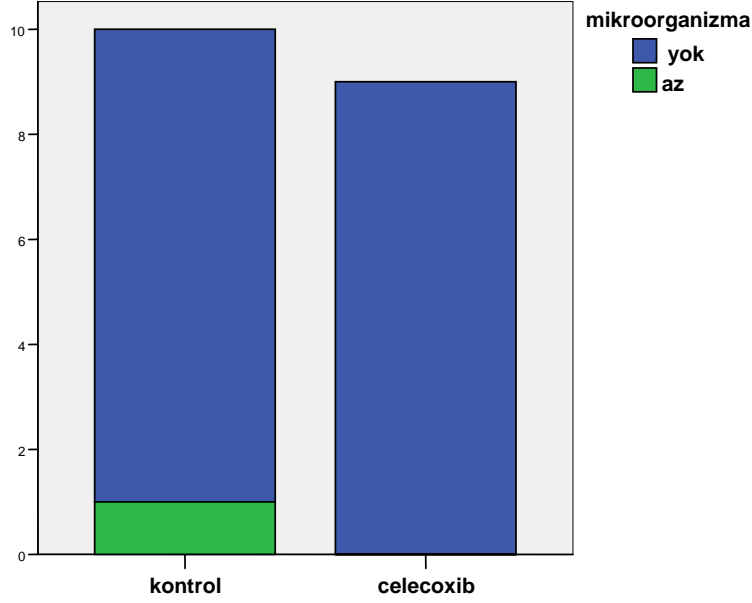
Grafik-6: Nekrozun gruplara göre dağılımı

Konjesyon: Kontrol grubunda Celecoxib grubuna oranla konjesyon oranı anlamlı düşük bulundu ($\chi^2=0,044$) (Grafik-7).



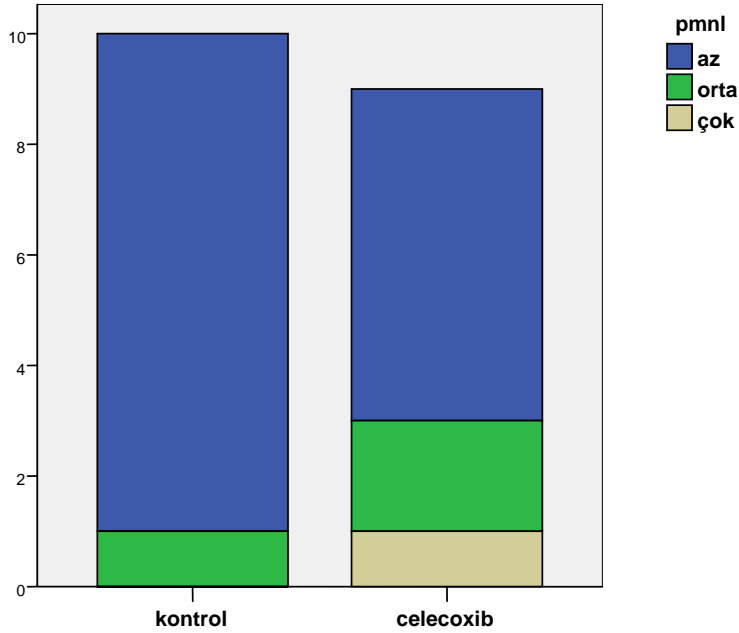
Grafik-7: Konjesyonun gruplara göre dağılımı

Mikroorganizma toplulukları: Kontrol grubunda mikroorganizma saptanan bir ratın çalışma dışı bırakılması; bunun üzerine iki grup arasında fark olmaması üzerine mikroorganizma toplulukları istatistik dışı bırakıldı (Grafik-8).



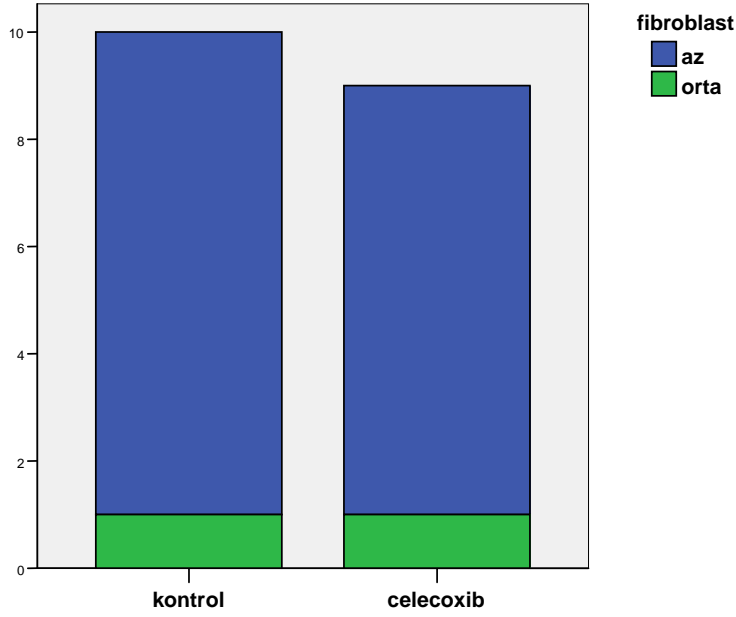
Grafik-8: Mikroorganizma topluluklarının gruplara göre dağılımı

Polimorf nüveli lökositler (pmnl): İki grup arasında pmnl açısından anlamlı fark saptanmadı ($\chi^2=0,389$) (Grafik-9).



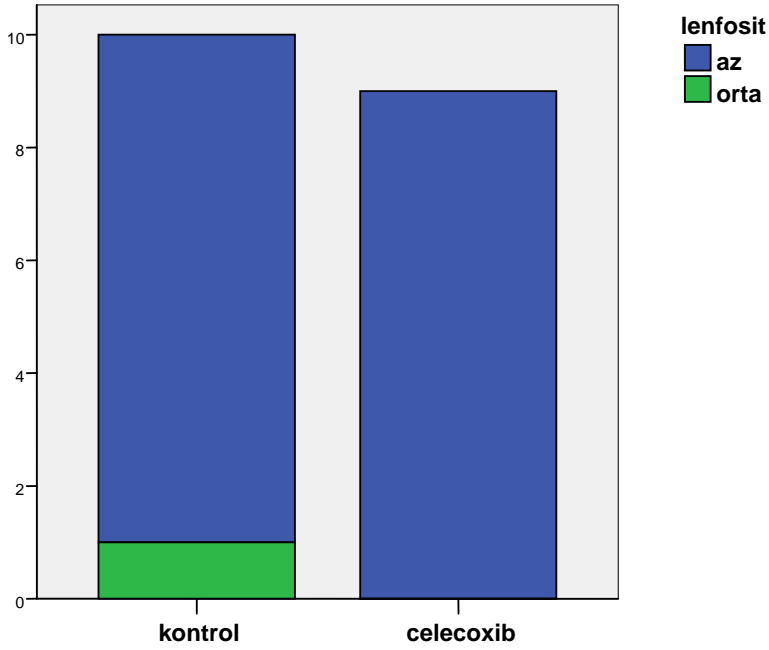
Grafik-9: Pmnl'in gruplara göre dağılımı

Fibroblast: İki grup arasında fibroblast yoğunluğu açısından anlamlı fark saptanmadı (Fisher'in kesinlik testi=1,00) (Grafik-10).



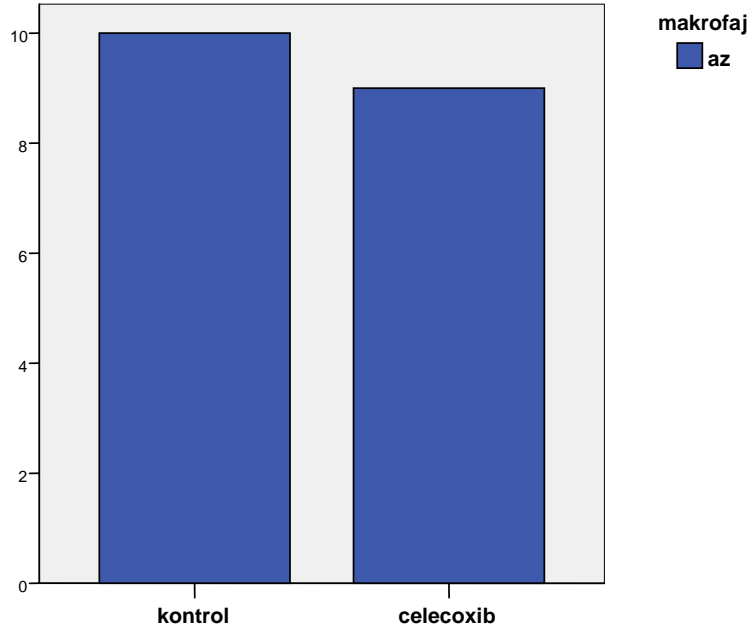
Grafik-10: Fibroblastların gruplara göre dağılımı

Lenfosit: İki grup arasında lenfosit yoğunluğu açısından fark olmadığı için bu parametre istatistik dışı bırakıldı (Grafik-11).



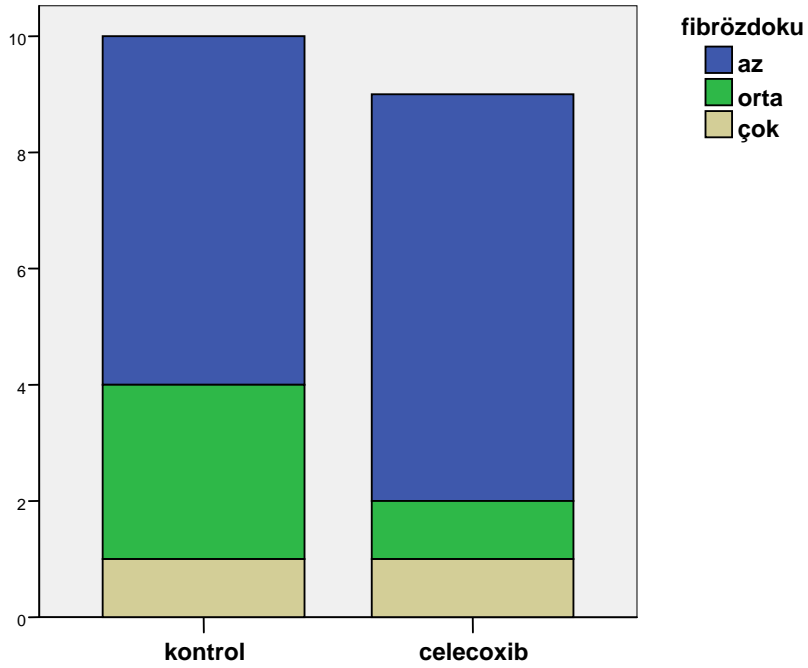
Grafik-11: Lenfositlerin gruplara göre dağılımı

Makrofaj: İki grup arasında makrofaj yoğunluğu açısından fark olmadığı için bu parametre istatistik dışı bırakıldı (Grafik-12).



Grafik-12: Makrofajların gruplara göre dağılımı

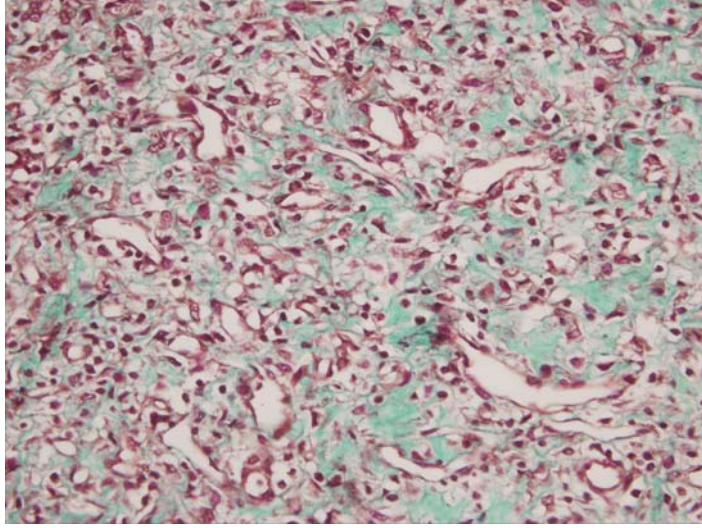
Fibröz doku yoğunluğu: Fibröz doku yoğunluğu açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,598$) (Grafik-13).



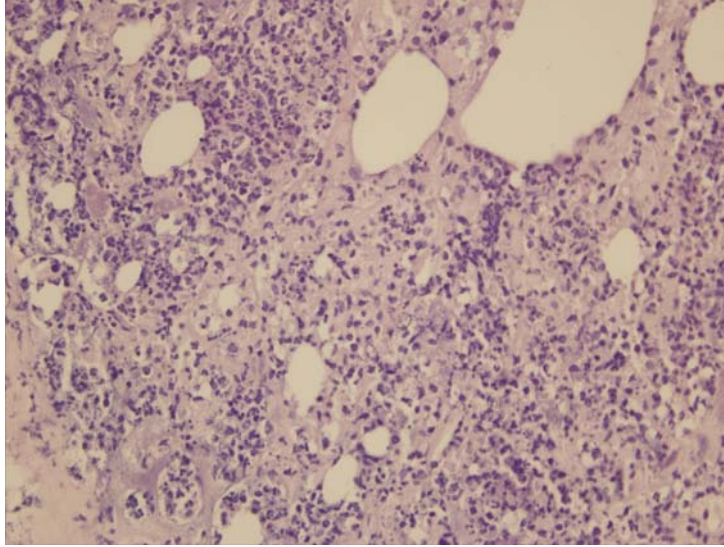
Grafik-13: Fibröz doku yoğunluğunun gruplara göre dağılımı

Grupların histopatolojik görüntüleri: Gruplardan histopatolojik görüntüler anlamlılığı dikkate alınmadan rastgele seçilmiştir.

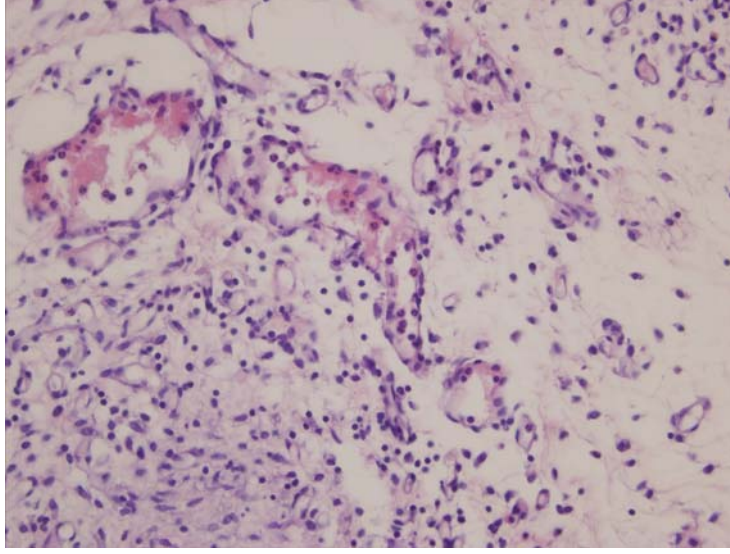
Kontrol grubunun görüntüleri:



Resim-19: Fibröz doku hafif artmış, çok sayıda kapiller damarlar, arada fibroblastlar, az sayıda lenfosit, plazmosit, makrofajlar (Masson trikrom, x400).

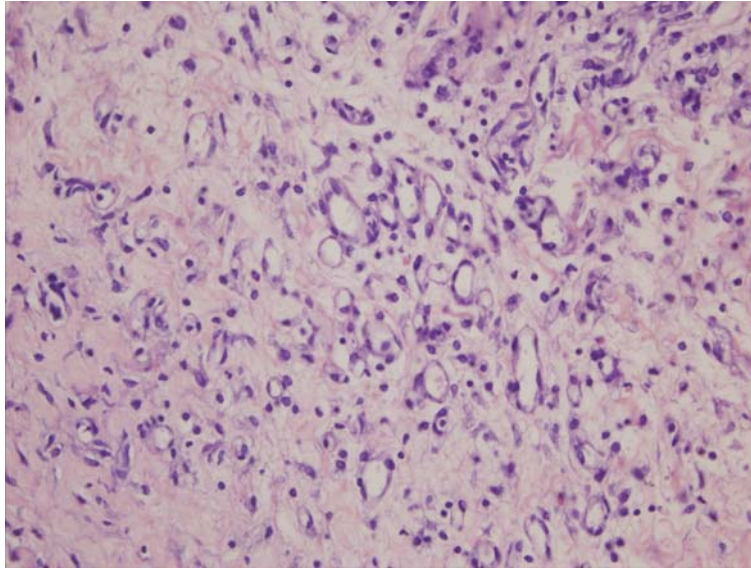


Resim-20: Çok sayıda lökositler, arada lenfositler, plazmositler, makrofajlar, fibroblastlar (HEx400).

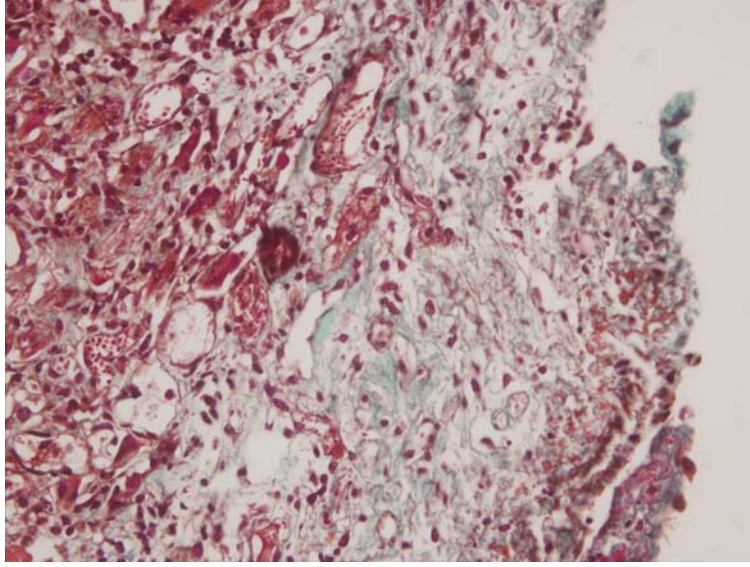


Resim-21: Kapiller damarlarda konjesyon, ödem, arada lenfositler, plazmositler, makrofajlar, fibroblastlar, az sayıda lökositler (HEX400).

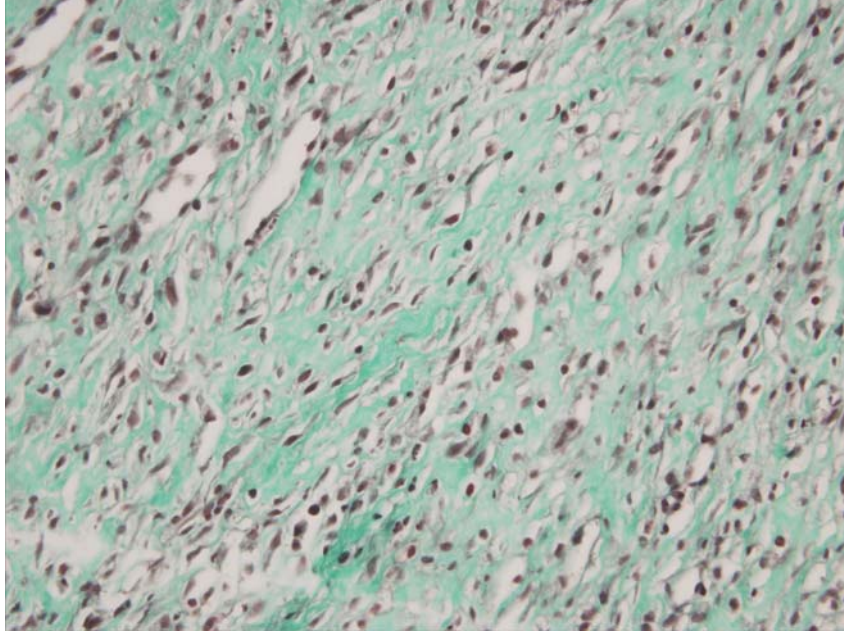
Celecoxib grubunun görüntüleri:



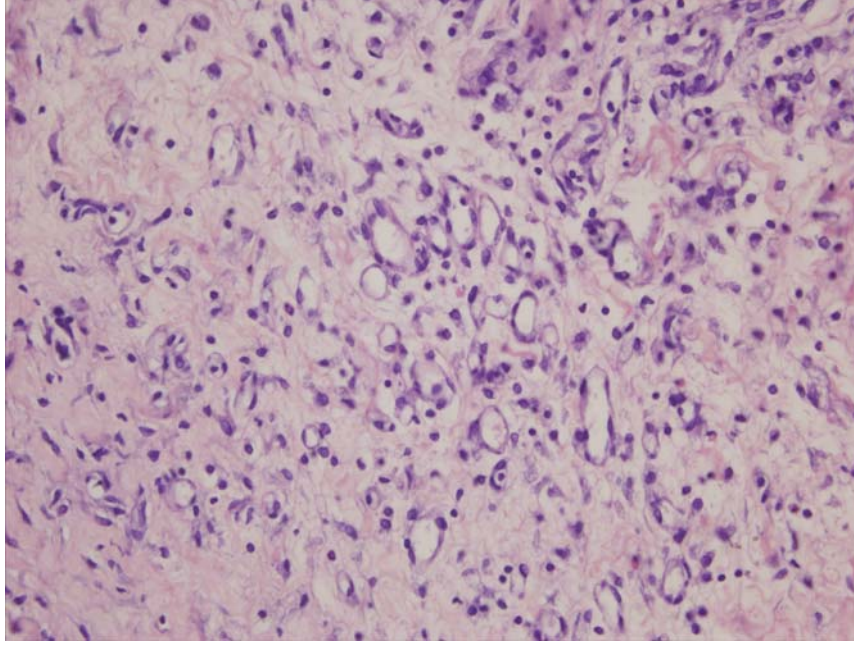
Resim-22: Çok sayıda kapiller damarlar, arada lenfositler, plazmositler, fibroblastlar (HEX400).



Resim-23: Fibröz doku hafif artmış (Masson trikrom, x400).



Resim-24: Fibröz doku belirgin artmış, arada kapiller damarlar, fibroblastlar, az sayıda lenfosit, plazmosit, makrofajlar (Masson trikrom, x400).



Resim-25: Çok sayıda kapiller damarlar, arada lenfositler, plazmositler, fibroblastlar (HEx400).

III)Biyokimyasal Bulgular

Biyokimyasal parametreler olarak VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü) ve IL-1 β (interlökin-1 beta) değerlendirildi. **C**; Celecoxib verilen ratları, **K** ise kontrol grubu ratları ifade etmektedir (Tablo-5).

VEGF(K)	VEGF(C)	IL-1 β (K)	IL-1 β (C)
155,70	124,50	2457,21	494,73
137,40	141,00	1638,14	294,03
126,60	153,60	559,34	379,53
161,40	174,30	327,03	108,76
137,40	138,30	596,75	1172,85
146,10	141,90	571,80	337,97
150,60	135,30	1175,61	403,29
127,80	166,80	537,23	133,70
139,80	142,80	3328,68	1113,47
122,40		1168,48	

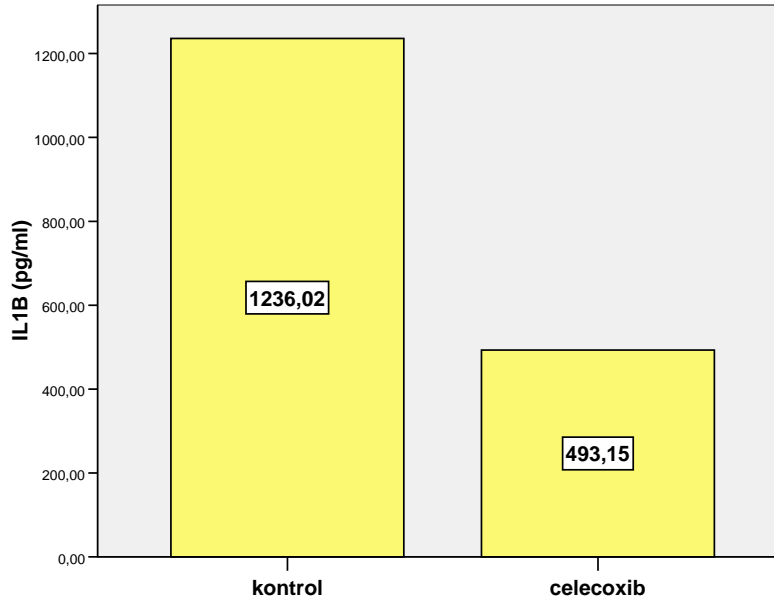
Tablo-5: VEGF ve IL-1 β oranları (pg/ml)

VEGF: İki grup arasında VEGF düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (U=35, p=0,447) (Grafik-14).



Grafik-14: Gruplar arasında VEGF düzeylerinin karşılaştırılması (pg/ml)

IL-1 β : Celecoxib verilen grupta anlamlı azalma görüldü (U=15,0; p=0,014) (Grafik-15).



Grafik-15: Gruplar arasında IL-1 β düzeylerinin karşılaştırılması (pg/ml)

TARTIŞMA

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda seromanın patofizyolojisi net olarak aydınlatılamamıştır. Seroma oluşumunda araştırılan 'fleblerin göğüs duvarına zayıf yapışması, diseksiyon sırasında oluşan vasküler ve lenfatik damarların kesilmesi sonucu ortamda yüksek ozmotik basınçlı sıvı birikmesi' hipotezi, açıklığa kavuşmamıştır. Doku travması sonrasında ortama göç eden inflamatuvar mediyatörlerin etkisi ile oluşan vazodilatasyon ve gelişen uzun süreli sızıntının etiolojide rol aldığı düşünülmüştür. Ayrıca cerrahi sonrası oluşan geniş ölü boşluk ve ameliyat sonrası dönemde hareket eden kol ve önkol kaslarının pompa etkisinin de seroma oluşumuna katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (3). Ancak cerrahi fiksasyon yöntemlerinin seromayı önlemede etkisiz kaldığı ve kötü kozmetik sonuçlara yol açtığı görülmüştür.

Günümüze kadar yapılan çalışmalardan çıkan sonuçlarla ilgili verilecek örneklerle bakılacak olursa; Aitken 1983 yılında seroma oluşumunda meme cerrahisinin geniş ölü boşluk oluşturmasının, göğüs duvarının düzgün olmaması ve hareketli olmasının etken olduğunu; Tadych 1987 yılında seroma sıvı içeriğinin lenfatik sıvıya benzediğini; Watt-Boolsen 1989 yılında seroma sıvısının eksuda özelliğinde olduğunu; Bonnema 1999 yılında seromanın fibrinojen içermemesi dışında periferik lenfatik sıvıya benzediğini; McCaul 2000 yılında seroma sıvısının lenfatik sıvıdan farklı olduğunu ancak inflamatuvar eksudaya benzediğini; Jain ise 2004 yılında seromanın, yüksek LDH (laktat dehidrogenaz) ve protein oranına göre bir 'eksuda' olarak değerlendirilmesi gerektiğini bildirmiştir (1). Sonuç olarak bu çalışmaların ışığında seromanın yara iyileşmesinde bir problemden veya yara iyileşmesinin inflamasyon fazının uzamasından kaynaklandığı düşünülebilir.

Yara iyileşmesinin inflamasyon fazında; artmış vasküler permeabilite, nötrofillerin aktive endotel hücrelerine bağlanması ile, ayrıca lökotrenlerin inflamatuvar etkisiyle kapiller aralıklar oluşarak buralardan nötrofillerin ve ayrıca ödem ve sıvı birikimine neden olan diğer proteinlerin geçişine olanak sağlanması yara ortamında sıvı birikimine katkıda bulunan faktörler olarak sıralanabilir. Yara iyileşmesinin bahsedilen bu inflamasyon aşamasının başlamasında ise COX-2 enzimi aktivasyonunun rolü olduğu, ve bu aşamanın COX-2 izoenzim inhibisyonu ile

kısıtlanabileceği ve sıvı birikiminin azaltılabileceği veya engellenebileceği fikri ortaya çıkmaktadır.

Bu deneysel çalışmanın hipotezi güncel çalışmalardan ortaya çıkan sonuçlarla yara iyileşmesinin 'uzamış inflamatuvar süreci'ni selektif COX-2 izoenziminin inhibisyonu ile engellemenin mümkün olabileceği' şeklindedir.

Çalışmamızda antiinflamatuvar ve antianjiyogenik etkinliği gösterilmiş olan Celecoxib'in rat mastektomi modelinde seroma'ya etkinliği araştırıldı. Mastektomi modeli 'Harada' nın tariflediği yöntem ile tek taraflı gerçekleştirildi. Çalışma esnasında Celecoxib grubunda bir ratta infeksiyon ve yara ayrılması, kontrol grubunda ise histopatolojik inceleme sonucu az miktarda mikroorganizma görülmesi sonucunda iki rat çalışma dışına çıkarıldı. Bunun dışındaki ratların histopatolojik incelemesinde hiçbirinde mikroorganizma görülmemesi ile çalışmada steril olmayan temiz koşulların sağlandığı sonucu düşünüldü. Çalışma dışına çıkarılan Celecoxib grubundaki bir rat dışında kol hareket güçlüğü saptanmadı. Kontrol grubunda bir ratta mikroskobik nekroz tesbit edildi.

Celecoxib grubunda seroma volümlerinin ve seroma sıvılarında inflamasyon parametrelerinden IL-1 β ' nın anlamlı olarak düşük bulunmasının; çalışmanın hipotezini destekler şekilde COX-2 izoenzim inhibisyonu ile yara iyileşmesinin inflamasyon aşamasının baskılanmasına sekonder olarak oluştuğu sonucuna varıldı. Ancak çalışma sonucunda iki grup arasında VEGF düzeyleri ve damar proliferasyonu oranlarında değişiklik olmaması ile; Celecoxib'in yara iyileşmesinin anjiyogenez ve lenfanjiyogenezi içeren 'proliferasyon' aşamasında etkili olmadığı sonucuna varıldı.

Histopatolojik incelemelerde ise fibrin, kanama, ödem, konjesyon, damarlanma, polimorf nüveli lökositler, fibröz doku oranı, fibroblast, lenfosit ve makrofajlar karşılaştırıldığında, konjesyon dışında hiçbir parametrede anlamlı farklılık saptanmadı. Celecoxib grubunda konjesyon oranlarının anlamlı yüksek bulunmasının; karmaşık inflamatuvar fazda lipid medyatörlerin yara eksudatını rezolüsyona götürmelerinde prostaglandin ürünlerinin inhibisyonunun, rezolüsyon süresini ve miktarını değiştirmesinden dolayı olabileceği düşünüldü. Ancak bu savların desteklenmesi için; günümüzde moleküler düzeyde yapılan araştırmalarla birçok bilinmeyen kısımları ortaya çıkan ama halen karmaşık bir süreç olan yara iyileşmesinin daha çok aydınlatılması gerekmektedir.

Çalışmamızdan elde edilen biyokimyasal verilerin sonucunda Celecoxib'in seromayı engellemesinde anjiyogenez ve/veya lenfanjiyogenez inhibisyonunun değil, akut inflamatuvar yanıtın baskılanmasının etken olduğu, bu etkiyi sistemik etki ile oluşturduğu söylenebilir. Histopatolojik verilerin sonucunda ise sistemik uygulama ile Celecoxib'in doku düzeyinde bir etkisinin olmadığı ortaya çıkmaktadır.

Güncel literatür bazında seroma oluşumunda 'yara iyileşmesinde bir aksalıktan dolayı meydana gelme' düşüncesi popülerliğini korumaktadır. Buna dayanarak bu deneysel çalışmanın, farklı antinflamatuar ajanlarla, farklı uygulama dozlarında, farklı uygulama yolları ile ve daha fazla denek sayısı ile tekrarlanması uygun olacaktır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1)** COX-2 izoenzimine selektif bir antiinflamatuvar olan celecoxib'in 0.25 cc/250gr (20 mg/kg/gün) beş gün süre uygulanması ile ratlarda mastektomi sonrası seroma oluşumunu belirgin oranda azalttığı görülmüştür.
- 2)** Celecoxib'in seroma sıvılarında inflamasyon parametrelerinden 'IL-1 β ' yı anlamlı şekilde azalttığı görülmüştür.
- 3)** Celecoxib histopatolojik incelemelerde kontrol grubuna oranla anlamlı bir değişikliğe yol açmamıştır.
- 4)** Seromanın önlenmesinde yara iyileşmesinin inflamasyon fazı, artacak olan literatür bilgisi öncülüğünde daha fazla irdelenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Kuroi K." Pathophysiology of Seroma in Breast Cancer". Breast Cancer 12:288-293,2005.
2. McCaul J.A. "Aetiology of seroma formation in patients undergoing surgery for breast cancer". The Breast 2000: 9, 144-148.
3. Gardner A. "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.
4. Stebhens W.E. "Postmastectomy serous drainage and seroma:probable pathogenesis and prevention". Anz J. Surg. 2003; 73: 877-880.
5. Kuroi K. "Evidence-Based Risk Factors for Seroma Formation in Breast Surgery". J Clin Oncol 2006;36(4)197-206.
6. Tekin E. "Seroma Prevention by Using Corynebacterium parvum in a Rat Mastectomy Model". Eur Surg Res 2001;33:245-248.
7. Kılıç D."Mastektomi sonrası gelişen seromanın lokal 5-FU ile tedavisi" Uzmanlık Tezi D.E.Ü.T.F. 2002.
8. Broughton G. "The Basic Science of Wound Healing". Plast. Reconstr. Surg. 117 (Supl.):12 s,2006.
9. Louis W. "The study of cytokine dynamics at the operation site after mastectomy". Wound rep reg 2003;11:326-330.
10. Di Vita G."Cytokines and growth factors in wound drainage fluid from patients undergoing incisional hernia repair".Wound Rep Reg 2006;14; 259-264.
11. Müller-Decker K. "The effects of Cyclooxygenase Isoenzyme Inhibition on Incisional Wound Healing in Mouse Skin".The Journal of Investigate dermatology". July 2002; 1189-1195.
12. Catella-Lawson F. "Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics, and vasoactive eicosanoids".J Pharmacol Exp Ther 1999;289:735-41.
13. McAdam BF "Systemic biosynthesis of prostacyclin by COX-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2".Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96;272-77.

14. Bakhle YS. "Cyclooxygenase-2 and its regulation in inflammation". Botting RM. *Mediators Inflamm* 1996;5:305-23
15. Seibert K. "Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase-2 in inflammation and pain". *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 91:12013-17.
16. Blomme E.A.G. "Selective cyclooxygenase-2 inhibition does not affect the healing of cutaneous full-thickness incisional wounds in SKH-1 mice". *British Journal of Dermatology* 2003; 148: 211-223.
17. Pinherio R.M. "Effect of the selective COX-2 inhibitors, celecoxib and rofecoxib in rat acute models of inflammation". *Inflamm.res.* 51 2002:603-610.
18. Chu K. "Celecoxib Induces Functional Recovery After Intracerebral Hemorrhage With Reduction of Brain Edema and Perihematomal Cell Death". *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2004; 24:926-933.
19. Abd-El-Aleem SA "Expression of cyclooxygenase isoforms in normal human skin and chronic venous ulcers". *J Pathol* 2001;195:616-23.
20. Jenkins JK "Analysis and recommendations for Agency action regarding non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk [decision memorandum]". FDA Center for Drug Evaluation and Research. April 6, 2005.
21. Graham D. "Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study." *Lancet* 365 2005; (9458): 475-81. PMID 15705456.
22. McGettigan P. "Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2." 2006; *JAMA* 296 (13): 1633-44. PMID 16968831.
23. Dong-In Sinn. "Combined neuroprotective effects of celecoxib and memantine in experimental intracerebral hemorrhage" *Neuroscience Letters* 411 2007; 238-242.
24. FDA NEWS P06-204 December 15, 2006 'Celebrex Approved to Treat Juvenile Rheumatoid Arthritis'
<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01530.html>.
25. Kalaycı G., "Genel Cerrahi Cilt-1" 2002;41:533-630.

26. DEMTG (Dokuz Eylül Meme Tümörleri Grubu), "Meme Tümörlerinde Tanı ve Tedavi Protokolü" 2005;7-8.
27. Kathleen H. "Breast Cancer Awareness";Oct. 2005.
28. Sayek İ. "Temel Cerrahi" 2004 ; 75:895-897.
29. [http. sağlik.gov.tr.](http://sağlik.gov.tr), "Sağlık Bakanlığı, Ana ve Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Meme Kanseri ve Erken Tanı", 1997.
30. <http://sağlik.gov.tr/istatistikler.html>, "T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık İstatistikleri", 1997.
31. American Cancer Society."The History of Cancer", 2002-03-25.
32. Robinson JO. "Treatment of breast cancer trough the ages". Am J Surg, 1986;151:317-333.
33. Cady B. "Breast Cancer in the Third Millenium". The Breast Journal,Vol 6, Num 5, 2000;280-287.
34. Özmen V. "Meme cerrahisinin tarihçesi ve cerrahi tekniklerin gelişimi" (Meme Kanseri, Ed. Topuz E), istanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları 3, 1997.
35. Alican F. "Meme kanseri, değişen kavramlar ve güncel tedaviler".1996;15-17
36. Urban JA, "Radical mastectomy in continuity with en bloc resection of the internal mammary lymph-node chain: a new procedure for primary operable cancer of the breast". Cancer, 1954; 5:992-1052.
37. Singletary SE," Surgical therapy of invasive breast cancer" 2000;143-157.
38. Veronesi U. "Comparing radical mastectomy with quadrantectomy axillary dissection and radiotherapy in patients with cancers of the breast". N Engl J Med, 1981; 305:6-11.
39. Can G. "Meme Anatomi ve Fizyoloji Meme Kanseri Epidemiyoloji, Etyoloji, Risk Faktörleri" İstanbul, 2002.
40. Balkan M. "Meme Kanseri" Seminer,2003.
41. Özen N. "Meme koruyucu cerrahi ve lokal nüks sorunu" Seminer,OMÜTF Samsun,2000.

42. Cengiz A. "In Situ Meme Kanserinde Cerrahi Tedavi", Meme Kanseri Sempozyum Dizisi No:54 Aralık 2006; 79 – 85.
43. Tarcan E. "Meme Hastalıkları"
http://www.geocities.com/meme_kanseri/etmeme.html
44. Mustoe TA. "Meme rekonstrüksiyonunda gelişen kavramlar" İn. Ergüney S, ed. Current Surgical Therapy Avrupa Tıp Kitapçılık, İstanbul 2001: 653.
45. Yüksel F. "Estetik Meme Cerrahi"
<http://www.estetikmeme.com/meme%20ona.htm>
46. Watt-Boolsen S. "Postmastectomy seroma. A study of the nature and origin of seroma after mastectomy". Dan. Med. Bull. 1989; 36: 487–9.
47. Watt-Boolsen S. "Total mastectomy with special reference to surgical technique, extent of axillary dissection and complications". Acta Oncol. 1988; 27:663–5.
48. Oertli D. "Perioperative and postoperative tranexamic acid reduces the local wound complication rate after surgery for breast cancer". Br. J. Surg. 1994; 81: 856–9.
49. Petrek J."Axillary lymphadenectomy. A prospective, randomized trial of 13 factors influencing drainage, including early or delayed arm mobilization". Arch. Surg. 1990; 125: 378–82.
50. Gonzalez EA."Seroma formation following breast cancer surgery". Breast J. 2003; 9: 385–8.
51. Hashemi E."Seroma formation after surgery for breast cancer". World J. Surg. Oncol. 2004; 2: 44.
52. Budd DC. "Surgical morbidity after mastectomy operations". Am. J. Surg. 1978; 135: 218–20.
53. Aitken D.R. "Complications associated with mastectomy". Surg. Clin. North Am. 1983; 63: 1331–52.
54. Chilson TR. "Seroma prevention after modified radical mastectomy". Am. Surg. 1992; 58: 750–54.
55. Wang JY, "Seroma prevention in a rat mastectomy model: use of a light-activated fibrin sealant". Annals of Plastic Surgery, 1996,37:400-405

56. Styblo TM. "Adjuvant chemotherapy in the node-negative breast cancer patient". *The Surg Clin Nor Am*, 1996:327-343
57. Harada RN. "Fibrin glue reduces seroma formation in the rat mastectomy". *Gynecology and Obstetrics*. 1992;175:450-454
58. Pogson CJ. "Seroma following breast cancer surgery". *Eur J Surg Oncol* 2003;29:711–17.
59. Tadych K. "Postmastectomy seromas and wound drainage". *Surg Gynecol Obstet* 1987;165:483–7.
60. <http://www.cebm.net/>.
61. Shamley DR. "Delayed versus immediate exercises following surgery for breast cancer: a systematic review". *Breast Cancer Res Treat* 2005;90:263–71.
62. Morris AM. "A controlled trial of closed wound suction". *Br J Surg* 1973;60:357–9.
63. Bourke JB. "A comparison between suction and corrugated drainage after simple mastectomy: a report of a controlled trial". *Br J Surg* 1976;63:67–9.
64. Britton BJ. "A comparison between disposable and non-disposable suction drainage units: a report of a controlled trial". *Br J Surg* 1979;66:279–80.
65. Flew TJ. "Wound drainage following radical mastectomy: the effect of restriction of shoulder movement". *Br J Surg* 1979;66:302–5.
66. Cameron AE. "Suction drainage of the axilla : a prospective randomized trial". *Br J Surg* 1988;75:1211.
67. Dawson I. "Effect of shoulder immobilization on wound seroma and shoulder dysfunction following modified radical mastectomy: a randomized prospective clinical trial". *Br J Surg* 1989;76:311–12.
68. Jansen RF. "Immediate versus delayed shoulder exercises after axillary lymph node dissection". *Am J Surg* 1990;160:481–4.
69. Agrawal A. "Concepts of seroma formation and prevention in breast cancer surgery". *ANZ J. Surg.* 2006; 76: 1088–1095
70. Inwang R. "A controlled trial of short term versus standard axillary drainage after axillary clearance and iridium implant treatment of early breast cancer". *Ann R Coll Surg Engl* 1991;73:326–8.

71. Parikh HK. "Early drain removal following modified radical mastectomy: a randomized trial". *J Surg Oncol* 1992;51:266–9.
72. Petrek JA. "A prospective randomized trial of single versus multiple drains in the axilla after lymphadenectomy". *Surg Gynecol Obstet* 1992;175:405–9.
73. Somers RG. "The use of closed suction drainage after lumpectomy and axillary node dissection for breast cancer. A prospective randomized trial". *Ann Surg* 1992;215:146–9.
74. Terrell GS. "Axillary versus combined axillary and pectoral drainage after modified radical mastectomy". *Surg Gynecol Obstet* 1992;175:437–40.
75. Coveney EC. "Effect of closing dead space on seroma formation after mastectomy—a prospective randomized clinical trial". *Eur J Surg Oncol* 1993;19:143–6.
76. Uden P. "Fibrin adhesive in radical mastectomy". *Eur J Surg* 1993;159:263–5.
77. Wyman A. "Randomized trial of laser scalpel for modified radical mastectomy". *Br J Surg* 1993;80:871–3.
78. Oertli D. "Perioperative and postoperative tranexamic acid reduces the local wound complication rate after surgery for breast cancer". *Br J Surg* 1994;81:856–9.
79. Whitfield PC. "Suction versus siphon drainage after axillary surgery for breast cancer: a prospective randomized trial". *Br J Surg* 1994;81:547.
80. Forouhi P. "Prospective randomized study of surgical morbidity following primary systemic therapy for breast cancer". *Br J Surg* 1995;82:79–82.
81. Van Heurn LW. "Prospective randomized trial of high versus low vacuum drainage after axillary lymphadenectomy". *Br J Surg* 1995;82:931–2.
82. Vaxman F. "Does fibrin glue improve drainage after axillary lymph node dissection? Prospective and randomized study in humans". *Eur Surg Res* 1995;27:346–52.
83. Browse DJ. "Axillary node clearance: who wants to immobilize the shoulder?" *Eur J Surg Oncol* 1996;22:569–70.
84. Kerin MJ. "Argon-enhanced cutting and coagulation confers advantages over conventional electrocautery for mastectomy". *Eur J Surg Oncol* 1996;22:571–3.

85. Ackroyd R. "A prospective randomized trial of the management of suction drains following breast cancer surgery with axillary clearance". *The Breast* 1997;6:271–4.
86. Bonnema J. "A prospective randomized trial of high versus low vacuum drainage after axillary dissection for breast cancer". *Am J Surg* 1997;173:76–9.
87. 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.
88. Schultz I. "Delayed shoulder exercises in reducing seroma frequency after modified radical mastectomy: a prospective randomized study". *Ann Surg Oncol* 1997;4:293–7.
89. Abe M. "A Randomized Controlled Trial on the Prevention of Seroma after Partial or Total Mastectomy and Axillary Lymph Node Dissection". *Breast Cancer* 1998;5:67–9.
90. Chen CY. "The effect of a pressure garment on postsurgical drainage and seroma formation in breast cancer patients". *Singapore Med J* 1998;39:412–15.
91. Gilly FN. "Prevention of lymphorrhea by means of fibrin glue after axillary lymphadenectomy in breast cancer: prospective randomized trial". *Eur Surg Res* 1998;30:439–43.
92. Porter KA. "Electrocautery as a factor in seroma formation following mastectomy. *Am J Surg* 1998;176:8–11.
93. Zavotsky J. "Evaluation of axillary lymphadenectomy without axillary drainage for patients undergoing breastconserving therapy". *Ann Surg Oncol* 1998;5:227–31.
94. Chen SC. "Timing of shoulder exercise after modified radical mastectomy: a prospective study". *Changeng Yi Xue Za Zhi* 1999;22:37–43.
95. Kopelman D. "Postoperative suction drainage of the axilla: for how long? Prospective randomised trial". *Eur J Surg* 1999;165:117–20; discussion 121–2.
96. O’Hea BJ. "External compression dressing versus standard dressing after axillary lymphadenectomy". *Am J Surg* 1999;177:450–3.
97. Dinsmore RC. "Effect of fibrin glue on lymphatic drainage after modified radical mastectomy: a prospective randomized trial". *Am Surg* 2000;66:982–5.

98. Berger A. "Sealing of postoperative axillary leakage after axillary lymphadenectomy using a fibrin glue coated collagen patch: a prospective randomised study". *Breast Cancer Res Treat* 2001;67:9–14.
99. Gupta R. "A comparison of 5-day and 8-day drainage following mastectomy and axillary clearance". *Eur J Surg Oncol* 2001;27:26–30.
100. 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;192:591–9.
101. Purushotham AD. "Randomized clinical trial of no wound drains and early discharge in the treatment of women with breast cancer". *Br J Surg* 2002;89:286–92.
102. Langer S. "Does fibrin sealant reduce drain output and allow earlier removal of drainage catheters in women undergoing operation for breast cancer?". *Am Surg* 2003;69:77–81.
103. Puttawibul P. "Mastectomy without drain at pectoral area: a randomized controlled trial". *J Med Assoc Thai* 2003;86:325–31.
104. Ulusoy AN. "Effect of fibrin glue on lymphatic drainage and on drain removal time after modified radical mastectomy: a prospective randomized study". *Breast J* 2003;9:393–6.
105. Dalberg K. "A randomised study of axillary drainage and pectoral fascia preservation after mastectomy for breast cancer". *Eur J Surg Oncol* 2004;30:602–9.
106. Jain PK. "Randomized clinical trial investigating the use of drains and fibrin sealant following surgery for breast cancer". *Br J Surg* 2004;91:54–60.
107. Lumachi F. "Seroma prevention following axillary dissection in patients with breast cancer by using ultrasound scissors: a prospective clinical study". *Eur J Surg Oncol* 2004;30:526–30.
108. 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;93:209–12.
109. Chintamani C. "Half versus full vacuum suction drainage after modified radical mastectomy for breast cancer—a prospective randomized clinical trial[ISRCTN24484328]". *BMC Cancer* 2005;5:11.

110. Johnson L. "Influence of fibrin glue on seroma formation after breast surgery". *Am J Surg* 2005;189:319–23.
111. Purushotham AD. "Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial". *J Clin Oncol* 2005;23:4312–21.
112. Soon PS. "Seroma formation after axillary lymphadenectomy with and without the use of drains". *Breast* 2005;14:103–7.
113. Tejler G. "Complications and hospital stay after surgery for breast cancer: a prospective study of 385 patients". *Br J Surg* 1985;72:542–4.
114. Kumar S. "Post-mastectomy seroma: a new look into the aetiology of an old problem". *J R Coll Surg Edinb* 1995;40:292–4.
115. Medl M. "The application of fibrin glue after axillary lymphadenectomy in the surgical treatment of human breast cancer". *Anticancer Res* 1995;15:2843–5.
116. Yii M. "Early removal of drains and discharge of breast cancer surgery patients: a controlled prospective clinical trial". *Ann R Coll Surg Engl* 1995;77:377–9.
117. Schuijtvlot M. "A prospective audit of the use of a buttress suture to reduce seroma formation following axillary node dissection without drains". *Breast* 2002;11:94–6.
118. Talbot ML. "Reduced use of drains following axillary lymphadenectomy for breast cancer". *ANZ J Surg* 2002;72:488–90.
119. Galatius H. "Mastectomy using ultrasonic dissection: effect on seroma formation". *Breast* 2003;12:338–41.
120. Say CC. "A biostatistical evaluation of complications from mastectomy". *Surg Gynecol Obstet* 1974;138:370–6.
121. Aitken DR. "Prevention of seromas following mastectomy and axillary dissection". *Surg Gynecol Obstet* 1984;158:327–30.
122. Corneillie P. "Early and late postoperative sequelae after surgery for carcinoma of the breast". *Acta Chir Belg* 1984;84:227–31.
123. Vinton AL. "Wound complications after modified radical mastectomy compared with tylectomy with axillary lymph node dissection". *Am J Surg* 1991;161:584–8.

124. Chilson TR. "Seroma prevention after modified radical mastectomy. *Am Surg* 1992;58:750–4.
125. Woodworth PA. "Seroma formation after breast cancer surgery: incidence and predicting factors". *Am Surg* 2000;66:444–50; discussion 450–1.
126. Rice DC. "Intraoperative topical tetracycline sclerotherapy following mastectomy: a prospective, randomized trial". *J. Surg. Oncol.* 2000; 73: 224–7.
127. Lotze MT. "Early versus delayed shoulder motion following axillary dissection: a randomized prospective study". *Ann Surg* 1981;193:288–95.
128. Knight CD. "Prevention of seromas in mastectomy wounds. The effect of shoulder immobilization". *Arch Surg*1995;130:99–101.
129. McCarthy P. "An aborted prospective randomised trial of sclerotherapy for prolonged drainage after mastectomy". *Surg. Gynae. Obstet.* 1986; 162: 418–20.
130. Laverson S. "Polidocanol for refractory seroma". *Plastic and Reconstructive Surgery*, 1999, Sep:1212
131. Carcoforo P. "Octreotide in the treatment of lymphorrhea after axillary node dissection: a prospective randomized controlled trial". *J. Am. Coll. Surg.* 2003;196: 365–9.
132. Schilling, J. "Wound healing". *Surg. Clin. North Am.* 56: 859, 1976.
133. Witte, M."General principles of wound healing". *Surg. Clin. North Am.* 77: 509, 1997.
134. Grinnell, F. "Fibroblast biology in three-dimensional collagen matrices". *Trends Cell Biol.* 13: 264, 2003.
135. Witte M."A. Role of nitric oxide in wound repair". *Am. J. Surg.* 183: 406, 2002.
136. Goldman, R. "Growth factors and chronic wound healing: Past, present, and future". *Adv. Skin Wound Care* 17: 24, 2004.
137. Serhan C."Novel endogenous small molecules as the checkpoint controllers in inflammation and resolution entre´e for resoleemics". *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 30: 69, 2004.
138. Nathan, C. "Points of control in inflammation". *Nature* 420: 846, 2002.

139. Xia, Y."Effects of keratinocyte growth factor-2 (KGF-2) on wound healing in an ischemiaimpaired rabbit ear model and on scar formation". *J. Pathol.*188: 431, 1999.
140. Henry G."Inflammatory mediators in wound healing". *Surg. Clin. North Am.* 83: 483, 2003.
141. Yang. C. "Effect of growth factors on dermal fibroblast contraction in normal skin and hypertrophic scar". *J. Dermatol. Sci.* 14: 162, 1997.
142. Forrest, L. "Current concepts in soft connective tissue wound healing". *Br. J. Surg.* 70: 133, 1983.
143. Sabiston, D. "The Biological Basis of Modern Surgical Practice". Textbook of Surgery 15th Ed. St. Louis, Mo.: Saunders, 1997. P. 209.
144. Celebrex data-sheet, U.S. Food and Drug Administration. NDA 20-998/S-018/019 1998;p:3-27
145. Susan K.P. "Pharmacokinetics, tissue distribution, metabolism, and excretion of celecoxib in rats" *DMD* 28:514–521, 2000 /1797/817858
146. Daniel L.S. "Cyclooxygenase Isozymes: The Biology of Prostaglandin Synthesis and Inhibition" *Pharmacol Rev* 56:387–437, 2004
147. Noguchi M. "Effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, on the pathophysiology of adjuvant arthritis in rat". *European Journal of Pharmacology* 513 (2005) 229– 235
148. Miyamoto K. "Selective COX-2 inhibitor celecoxib prevents experimental autoimmune encephalomyelitis through COX-2-independent pathway". *Brain* (2006), 129, 1984–1992
149. Ting L.C. "Experimental study of the safety of the selective COX-2 inhibitor, celecoxib, for gastric mucosa" *Chinese Journal of Digestive Diseases* 2003;4; 53–56
150. Eming S.A. "Regulation of angiogenesis: Wound healing as a model" 2007 Published by Elsevier GmbH. doi:10.1016/j.proghi.2007.06.001
151. Protocol Booklet ;BIOSOURCE Immunoassay Kit Catalog #KRG0111 *Rat VEGF-C* Rev.A3 09/01/06 PR271