

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

**RATLARDA MASTEKTOMİ VE AKSİLLER
DİSEKSİYON SONRASI PORCİNE DERMAL
KOLLAJEN KULLANIMININ SEROMA OLUŞUMUNA
ETKİSİ**

DR. CİHAN AĞALAR

UZMANLIK TEZİ

İZMİR – 2013

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

**RATLARDA MASTEKTOMİ VE AKSİLLER
DİSEKSİYON SONRASI PORCİNE DERMAL
KOLLAJEN KULLANIMININ SEROMA OLUŞUMUNA
ETKİSİ**

DR. CİHAN AĞALAR

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
PROF.DR. MEHMET ALİ KOÇDOR**

UZMANLIK TEZİ

İZMİR – 2013

ÖNSÖZ:

Genel cerrahi uzmanlık eğitimim süresince kıymetli bilgi, deneyim ve vakitlerini benimle paylaşmaktan çekinmeyen, sabır ve hoşgörülerini ile beni daima iyi bir hekim olmaya teşvik eden başta sayın Ana Bilim Başkanı'mız Prof. Dr. İbrahim Astarçioğlu olmak üzere saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mehmet Füzün, Prof. Dr. Seymen Bora, Prof. Dr. Serdar Saydam, Prof. Dr. Cem Terzi, Prof. Dr. Selman Sökmen, Prof. Dr. Mehmet Ali Koçdor'a; cerrahi bilgi ve becerileri kazanmamda büyük yardımları olan; genel cerrahi mesleğinin öğrenilmesinde gerekli olan usta – çırak ilişkisinin yanında kendileriyle ağabey – kardeş ilişkisi kurmamı sağlayan Doç. Dr. Koray Atila, Doç. Dr. Tarkan Ünek, Doç. Dr. Ali İbrahim Sevinç, Doç. Dr. A. Emre Canda, Yrd. Doç. Dr. Mücahit Özbilgin ve Uzm. Dr. Tufan Egeli'ye; ihtisasım boyunca haftada ortalama 100 saat birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, ameliyathane ve serviste görevli tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim

Tezimin hazırlanmasında fikir aşamasından basım aşamasına dek kıymetli yardımlarını benden esirgemeyen Prof. Dr. Mehmet Ali Koçdor'a ayrıca teşekkürü borç bilirim.

Son olarak bugünlere gelmemi sağlayan, desteklerini esirgemeyen annem, babam ve kızkardeşime; tanıştığımız günden bu yana hayatımın her aşamasında sevgi ve desteğini hep hissettiğim sevgili eşime teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

I) Tablolar	ii
II) Grafikler	ii
III) Resimler	iii
IV) Kısaltmalar	iv
V) Özet	1
VI) İngilizce Özet	3
VII) Giriş ve Amaç	5
VIII) Genel Bilgiler	7
IX) Seroma	33
X) Yara İyileşmesi	42
XI) Gereç ve Yöntem	46
XII) Bulgular	53
XIII) Tartışma	58
XIV) Sonuç ve Öneriler	63
XV) Kaynaklar	64

I) TABLOLAR:

Tablo 1 : Meme kanseri risk faktörleri

Tablo 2 : TNM sınıflamasına göre evreleme

Tablo 3 : Seroma çalışmaları ve sonuçları

Tablo 4 : Seroma oluşumunu etkileyen faktörler

Tablo 5 : Ölü boşlukları azaltmada kullanılan teknikler

Tablo 6 : Seroma çalışmalarında kullanılan ajanlar

Tablo 7 : Histopatolojik bulgular

Tablo 8: Deneysel mastektomi modelinde çeşitli araştırmacıların kullandıkları ajanlar ve sonuçları

II) GRAFİKLER:

Grafik 1 : Yara iyileşmesinin fazları

Grafik 2: Kontrol ve çalışma gruplarının ortalama seroma volümlerinin karşılaştırılması

Grafik 3: Kontrol ve çalışma gruplarında granülasyon dokusu ve damar proliferasyonu

Grafik 4: Kontrol ve çalışma gruplarında konjesyon

Grafik 5: Kontrol ve çalışma gruplarında kanama ve ödem

Grafik 6: Kontrol ve çalışma gruplarında Makrofaj, PNL, Lenfosit

Grafik 7: Kontrol ve çalışma gruplarında Fibrin, Fibroblast, Fibröz doku artışı

III) RESİMLER:

Resim 1 : Meme glandı, anterolateral kesit

Resim 2 : Meme anatomisi

Resim 3 : Memenin arterleri

Resim 4 : Memenin lenfatik drenajı

Resim 5 : Memenin lenfatik dolaşımı

Resim 6 : Eski biyopsi insizyonu ve MRM insizyonu

Resim 7 : MRM'de diseksiyon sınırları

Resim 8 : Simple mastektomi insizyonu ve diseksiyon sınırları

Resim 9 : Meme koruyucu cerrahi

Resim 10 : Aksiller diseksiyonda korunması gereken yapılar

Resim 11 : Operasyon öncesi anestezi uygulanan ratların çalışma masasına tespiti

Resim 12 : Girişim öncesi cilt hazırlığı ve yüzey temizliği

Resim 13 : A) Sternal çentikten ksifoide kadar uzanan orta hat insizyonu sonrası sağ taraf cilt, ciltaltı flebi toraks duvarından dekele edildi. Pektoral kas diseke edildi.

B) Aksiller fossadaki yağlı gözeli doku diseke edilerek ortaya konuldu.

Resim 14 : A) ve B) Mastektomi ve aksiller diseksiyon alanlarının ölçümü

Resim 15: A) Mastektomi ve aksiller diseksiyon sahasının % 50 sini kaplayacak şekilde 1.5 cm² boyutta porcine dermal kollajen mesh hazırlanması

B) Mastektomi ve aksiller diseksiyon sahasının % 100 ünü kaplayacak şekilde 3 cm² boyutta porcine dermal kollajen mesh hazırlanması

Resim 16: A) Mastektomi ve aksiller diseksiyon sahasının % 50 sini kaplayacak şekilde 1.5 cm² boyutta porcine dermal kollajen mesh implantasyonu

B) Mastektomi ve aksiller diseksiyon sahasının % 100 ünü kaplayacak şekilde 3 cm² boyutta porcine dermal kollajen mesh implantasyonu

Resim 17 : Cilt kapatılması sonrası görünüm

Resim 18: A) grup 1 B) grup 2 C) grup 3 makroskopik olarak c grubunda adezyonlar artmış.

Resim 19 : A) Grup2 X20 büyütme B) Grup 3 X20 büyütme

Resim 20 : Kontrol grubu. X20 büyütme

Resim 21 : grup 3' te konjesyone damar yapıları izlenmekte. X10 büyütme

IV) KISALTMALAR

Kısaltma

LDH	Laktat dehidrogenaz
CRP	C reaktif protein
MRM	Modifiye radikal mastektomi
MKC	Meme koruyucu cerrahi
RM	Radikal Mastektomi
RT	Radyoterapi
AD	Aksiller Diseksiyon
SLNB	Sentinel lenf nodu biyopsisi
AJCC	Amerikan Birleşik Kanser Komisyonu
UICC	Kansere Karşı Uluslar arası Birlik
DKIS	Duktal karsinoma in situ
LKIS	Lobüler karsinoma in situ
GRM	Genişletilmiş radikal mastektomi
TM	Total Mastektomi
BRCA1	Meme kanseri etkilenen gen 1
BRCA2	Meme kanseri etkilenen gen 2
Tec	Teknesyum
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
IL- 1	İnterlökin 1
TNF	Tümör nekroz faktörü

TGF	Dönüşüm büyüme faktörü
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
PDGF	Trombosit kökenli büyüme faktörü
NO	Nitrik oksit
MPO	Miyeloperoksidaz
PGE2	Prostaglandin E 2
LTA 4	Lökotrien A 4
LTB 4	Lökotrien B 4
KGF	Keratinosit büyüme faktörü
DEUTF	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
HE	Hematoksilen eozin
İHK:	İmmun histokimya
RT-PCR:	Ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu
NK:	Natural Killer

V) ÖZET

RATLARDA MASTEKTOMİ VE AKSİLLER DİSEKSİYON SONRASI PORCİNE DERMAL KOLLAJEN KULLANIMININ SEROMA OLUŞUMUNA ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr.Cihan Ağalar, Genel Cerrahi A.D.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı,

İnciraltı, İzmir – TÜRKİYE

Tel : 0 232 412 29 01

GSM: 0 506 292 25 75

E-mail: cihanagalar@hotmail.com

Giriş ve Amaç: Seroma doku diseksiyonu ya da doku eksizyonu ile oluşan ölü boşluğa lenfovasküler sıvı kaçağı sonucu ortaya çıkar. Meme kanseri cerrahisi sonrası en sık görülen komplikasyondur. Yara yeri enfeksiyonu, hospitalizasyonda uzama, kanser tedavisinde gecikme gibi çok sayıda soruna yol açabilmektedir. Seroma oluşum mekanizması ve önlenmesi konusunda kesin görüş birliği henüz sağlanamamıştır.

Kollajen bir çok gelişmiş canlıda ekstraselüler matriksin ortak komponentidir. Yara iyileşmesinin farklı aşamalarında farklı komponentleri ön plana geçmektedir.

Porcine dermal kollajen aselüler domuz matriksinden üretilen, yapısal olarak insan dermisi ile benzerlik gösteren nonallerjik, nontoksik, yabancı doku reaksiyonu oluşturmeyen bir malzemedir.

Bu çalışmada porcine dermal kollajenin 3 boyutlu yapısı, normal insan doku bileşeni olması, inert özelliği ve adezyonu arttırıcı özellikleri nedeniyle seromayı önlemeye yönelik etkinliğini araştırılmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada , ortalama 200–250 gr. ağırlığında genç, dişi Wistar ratlar kullanıldı. Kontrol ve 2 adet çalışma grubu olmak üzere 3 grup oluşturuldu. Her grupta 6, toplamda 18 rat kullanıldı. Ameliyat sonrası kontrol grubuna herhangi bir uygulama yapılmazken (grup 1) , 1 no’lu çalışma grubuna ameliyat sonrası mastektomi sahasının % 50 sini kaplayacak şekilde porcine dermal kollajen uygulandı (grup 2). 2 no’lu çalışma grubuna ise ameliyat sonrası mastektomi sahasının % 100 ünü kaplayacak şekilde porcine dermal kollajen uygulandı (grup 3). Operasyondan 10 gün sonra ratlar anestezi altında sakrifiye edildi. Seroma volümleri belirlendi ve kaydedildi. Mastektomi ve aksiller diseksiyon kavitesinden patolojik incelemeler için örneklemeler yapıldı.

Seroma volümleri ANOVA ve Holm – Sidak testi; patolojik parametreler ise Kruskal – Wallis testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Değerlendirmeler sonucunda, 3 no’lu grupta grup 2 ve grup 1 e göre seroma volümü anlamlı şekilde azaldı ($p < 0,001$); grup 2 ratlarda grup 1 ratlara göre seroma volümü anlamlı düşük bulundu ($p < 0,001$). Patolojik parametreler değerlendirildiğinde Grup 3 ratlarda damar proliferasyonu, granulasyon dokusu ve konjesyon anlamlı olarak artmış bulundu ($p < 0,05$) . Fibrinöz doku yoğunluğunun gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark göstermediği gözlemlendi.

Sonuç: Deneysel mastektomi ve aksiller diseksiyon modelinde porcine dermal kollajen uygulanmasının, seroma oluşumunu azalttığı sonucuna varılmıştır. Uygulanan porcine dermal kollajen arttıkça seroma azalmaktadır. Seromanın azalmasında porcine dermal kollajenin, üç boyutlu yapısının ; konjesyon damarlanma ve granulasyon dokusu üzerine olan etkilerinin rol oynadığı düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Seroma, mastektomi, porcine dermal kollajen, yara iyileşmesi

VII) SHORT HEAD AND SUMMARY

THE EFFECT OF THE USE OF PORCINE DERMAL COLLAGEN ON FORMATION OF SEROMA AFTER MASTECTOMY AND AXILLARY DISSECTION IN RATS

Cihan Ağalar, MD

Dokuz Eylül University, School of Medicine, Department of Surgery,

İnciraltı, İzmir, TÜRKİYE

Phone: 02324122901

GSM: 05052922575

E-mail: cihanagalar@hotmail.com

Introduction and Purpose: Seroma occurs as a result of collecting lymphovascular liquid into the dead space forming after tissue excision or dissection. It is the most common complication after breast cancer surgery. It can cause many problems such as wound infection, delay of cancer treatment and increase of hospitalization time. There is no consensus on the mechanism of Seroma pathogenesis and its prevention.

Collagen is the common component of extracellular matrix in many developed species. Different components of extracellular matrix come into prominence in different stages of wound healing.

Porcine Dermal Collagen is a non-allergic, nontoxic material that does not cause foreign body tissue reaction. It is structurally similar to human dermis and produced from acellular pig matrix.

In this study, we aimed to investigate the efficiency of Porcine Dermal Collagen on preventing Seroma, owing to its characteristics such as 3-dimensional structure, being a component of normal human tissue and being inert and increasing adhesion.

Material and Method: Young female Wistar rats at the average weight of 200-250 gr were used in the study. Three groups (One control group and two study group) were chosen and each group included 6 rats. Mastectomy and axillary dissection was

performed to each groups. No other procedures were performed to Control group (Group 1). Porcine dermal collagen was applied to 50% of the mastectomy field in Study group 1 (Group 2) and to 100% of the mastectomy field in Study group 2 (Group 3). Rats were sacrificed under anesthesia 10 days after surgery. Tissue samples were taken from the cavity of mastectomy and axillary dissection for histopathologic examinations.

The volumes of seroma were statistically evaluated by ANOVA and Holm-Sidak test and pathologic parameters were statistically evaluated by Kruskal-Wallis test.

Results: Seroma volume was significantly decreased in Group 3 in contrast to Group 1 and 2 ($p < 0.001$) and in Group 2 in contrast to Group 1 ($p < 0.001$). Vascular proliferation, granulation tissue formation and congestion were significantly increased in Group 3 ($p < 0.05$). The intensity of fibrous tissue did not show significance in between all groups.

Conclusion: We conclude that the use of Porcine Dermal Collagen reduces the formation of seroma in the model of experimental mastectomy and axillary dissection. The increase of the amount of Porcine Dermal Collagen applied reduces the formation of seroma. We believe that the effect of Porcine Dermal Collagen on reducing Seroma is due to its 3-dimensional structure, its role on congestion, vascularity and granulation tissue.

Key Words: Seroma, mastectomy, porcine dermal collagen, wound healing

VII) GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri günümüzde kadınlarda en çok görülen kanser türüdür (1). Kanser ölümlerinde, akciğer kanserinden sonra ikinci sıradadır (%15). Seroma bir organ rezeksiyonu sonrasında ortaya çıkan ölü boşlukta seröz sıvı birikimidir (2)(3). Meme kanseri cerrahi tedavisinde en sık cerrahi sonrası komplikasyondur (2)(3). Görülme sıklığı %10-50 arasında değişmektedir (4)(5)(6)(7). Seroma oluşması, operasyondan sonraki 3-4. günde başlamakta, 7-8. günlerde pik yapmaktadır. Sıklıkla birkaç hafta içinde gerilese bile bazı hastalarda birkaç ay kadar sürebilmektedir (2)(3)(8). Yara yeri enfeksiyonu, hospitalizasyonda uzama, kanser tedavisinde gecikme gibi çok sayıda soruna yol açabilmektedir.

Meme kanser cerrahisinde seroma oluşumu en sık modifiye radikal mastektomi (MRM) ve aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) sonrasında ortaya çıkmaktadır (3)(9). Seroma oluşumu için yüksek insidansa sahip diğer prosedürler abdominoplasti, insizyonel herni, yüz gerdirme, latissimus dorsi flepleri ve serratus anteriorun çıkartılması gibi cerrahi operasyonlardır.

Postmastektomi seromasının orjin ve natürünü araştırmak için dren sıvıları ve seroma aspiratlarında granülosit, sitotoksik lenfosit, lökosit sayısı, IgG konsantrasyonları mastektomi sonrası hastalarda çalışılmış ve seromanın bir eksüda olduğu tespit edilmistir. Eksüdanın yara iyileşmesinin ilk fazındaki akut inflamatuvar reaksiyonun bir elemanı olduğu ve seromanın bu fazın uzamasına neden olduğu düşünülmektedir. Sitotoksik lenfositler IL-2 ile aktive olmaktadır. Aktive olamamış sitotoksik lenfositler ise daha az oranda IL-2 aracılığı ile Naturel Killer (NK) hücrelerince uyarılarak inflamasyonda rol almaktadırlar. İmmunohistokimyasal çalışmalarda seroma içeriğinde CD56, CD16 ve CD2 ekspresyon düzeylerinin artmış olduğu ve seromada fazla miktarda biriken sitotoksik lenfositlerin daha etkili öldürücüler olduğu tespit edilmiştir (10).

Seromanın engellenmesinde günümüze kadar; ölü boşluğu yok etme üzerine çalışmalar, lokal fibrozisi artırmaya yönelik sıgır trombini, fibrin tutkalı, talk,

tranexamik asit, corynebacterium parvum, mikro gözenekli polisakkarit kürecikler, tetrasiklin, çeşitli antineoplastikler gibi ajanlar denenmiştir. (9)(11)(12).

Porcine dermal kollajen aselüler domuz matriksinden üretilen, sıklıkla batin duvarı defektlerinin onarımında kullanılan; yapısal olarak insan dermisi ile benzerlik gösteren nonallerjik, nontoksik, yabancı doku reaksiyonu oluşturmeyen bir malzemedir. İçerdiği 3 boyutlu kollajen yapının fibroblast infiltrasyonunu , fibroblast gelişmesini ve neovaskularizasyonu arttırdığı gösterilmiştir. (13)(14)(15)(16). Porcine dermal kollajen içerikli malzemelerle yapılan batin duvarı onarımlarında seroma oluşumun diğer malzemelere göre daha az olduğu gösterilmiştir(14)(17).

Porcine dermal kollajen inflamatuvar süreci ılımlı şekilde artırır. İmplantasyon sonrası ilk 48 saatte granulositler dominant haldedir. 7 günden itibaren monositler, makrofajlar ve yapının alt kısmında NK hücreleri yoğun olarak izlenirler. Bu hücreler yapı yüzeyinin ICAM-1 ve CD11b gibi adhezyon molekülleri ile kaplanmasını aktive ederler. Bu adhezyon moleküllerinin inflamatuvar cevabı arttırmada kritik rolleri olduğu gösterilmiştir (14).

Bu çalışma mastektomi ve aksiller diseksiyon sonrası ameliyat sahasına uygulanan porcine dermal kollajenin 3 boyutlu ekstraselüler matriks yapısı , ölü boşluğu doldurucu etkisi ve adhezyonu artırarak seroma oluşumunu azaltıcı etkisi olduğunu ortaya koymayı amaçlamaktadır .

IIIX) GENEL BİLGİLER

8.1. TARİHÇE

Milattan önce 3000-2500 yılları arasında Eski Mısır'da bir hekim ve mimar olan İmhotep tarafından yazıldığı tahmin edilen tıbbi bir papirüste meme kanseri ile ilgili ilk kayıtlara rastlanmıştır.

Edwin Smith'in ortaya çıkardığı bu papirüste 9 meme hastası anlatılmaktadır ve bu hastaların hepsi erkektir. Tanımlanan lezyonların bir kısmı travma sonrası enfeksiyon olabilir. Ancak 45.olguda kitle oluşturan ve memeyi, göğüs duvarının içine alan "soğuk" bir lezyondan bahsedilmektedir. İmhotep soğuk tümörlerin hiçbir tedaviye cevap vermediğini, ellenmemesi gerektiğini vurgulamaktadır. Hipokrat kanlı meme başı akıntısı ile gelen meme kanserli bir hastayı da tanımlamış, menopo ve meme kanserinin ilişkili olabileceğini belirtmiştir (18).

İskenderiyeli cerrah Leonides milattan sonra 2. yüzyılda Tarihte ilk defa meme kanserini mastektomi ve aksiller küraj ile tedavi eden hekimdir (19). 1757'de Henri LeDran'ın meme kanserinin lokal bir hastalık olduğu ve cerrahi yöntemlerle tedavi edilebileceği esasına dayanan tezi yayınlanmıştır. W.Fabry ve J.Schultes 16.yüzyılın sonlarında yazdıkları kitaplarda meme ameliyatının bütün teknik safhalarını detaylı bir şekilde anlatmışlardır. J.L.Petit, B.Perilhe ve R.Wiseman memeyi, aksiller lenf bezlerini ve pektoral kası birlikte çıkaran ve yarayı primer olarak kapatan ilk cerrahlardır .

W.S.Halsted 1894'de Baltimor Johns Hopkins hastahanesinde radikal mastektomileri (RM) uygulamıştır. Halsted RM'sinde prensip olarak meme,üzerini örten cilt, majör ve minör pektoral kaslar ve aksiller doku bir bütün olarak çıkarılmakta ve cilt defekti greft ile kapatılmaktadır.

Londra'da D.H.Patey ve R.S.Handley,"pektoralis major kası tümör tarafından istila edilmedikçe çıkarılmamalı" tezini ortaya atmış ve modifiye radikal mastektomi (MRM) tekniğini geliştirmiştir. Böylece RM'nin neden olduğu büyük deformitelerin kısmen de olsa önüne geçilmiştir.

Guiliano 1994'de meme kanserli hastalarda sentinel lenf nodulü (SLN) biopsisinin sonuçlarını ve tekniği yayınlamış, bu tarihten sonra pek çok merkez SLN biopsisi yapmaya başlamıştır (18)(19).

Hastalığın biyolojisinin daha iyi anlaşılması, eğitim, toplumsal bilinçlendirme ve son yıllarda geliştirilen tarama programlarıyla daha erken tanılar konulabilmesi, 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 (20).

8.2. EMBRİYOLOJİ

Memenin kan damarları ve bağ dokusu mezodermden, hücresel elemanları ise ektodermden gelişir. İlk taslak vücudun ön yüzünde ekstremiteler arasında epidermin sağda ve solda çizgi şeklinde kalınlaşması ile ortaya çıkar. Sonra epitelyal tomurcuklanmalar meydana gelir ve bu epitel tomurcuklarından ductus lactiferi'ler ortaya çıkar. Son tomurcuklar da küçük kanalcıkları ve alveolleri yapar. Doğumdan sonra mezenkimin proliferasyonu ile meme kabarır (21).

Süt çizgisi bölümleri meme dokusunun geliştiği dördüncü interkostal boşluk alanı dışında atrofiye olur. Bu çizgideki doğru kesimlerde atrofi meydana gelmezse aksesuar meme dokusu ya da aksesuar meme başları ortaya çıkar (21).

Kadınlarda meme gelişim ve farklılaşması iki fazlıdır. İlki yukarıda bahsedilen fetal gelişimdir. Bunun sonucunda maternal orijinli sekretuar stimülasyona cevap verebilen basit dallanmış duktuslardan oluşan rudimenter bir organ meydana gelir (22).

Gelişimin ikinci evresi ise pubertede olur. Bu dönemde ise duktuslar uzar, bölünür ve terminal duktalobüller ünitleri oluştururlar (22).

Konjenital anomaliler politeli (meme başı sayısının normalden fazla olması), polimasti(meme sayısının normalden fazla olması) ve konjenital amastidir.(meme glandının olmaması) (21)(23).

8.3. MEME FİZYOLOJİSİ ve ANATOMİSİ

8.3.1. Fizyoloji:

Meme glandı, parankimatöz doku, lobları birbirine bağlayan fibröz destek dokusu (stroma) ve aralarındaki yağ dokusundan oluşur. Fibröz doku ve yağ dokusu miktarı bireyin yapısal özelliklerine göre değişir.

Asinüslerin lümeni tek sıralı kübik ya da silindirik epitel ile döşelidir. Lümen epitelinin altında myoepitel hücreleri bulunur. Asinüsün en dışında ise bazal membran mevcuttur.İçteki silindirik hücreler süt salgısından sorumludur. Myoepitel hücreleri ise kasılarak sütü asinüslerden kanallara iterler.

Meme gelişmesi ve fonksiyonu bir çok hormonun etkisi ile olur. Bu hormonların en önemlileri östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, tiroid hormonları, kortisol ve büyüme hormonudur. Bu hormonların salgısı hipotalamus, hipofiz ve overlerin nörohüморal kontrolündedir (24)(25)(26)(27).

Östrojen duktus gelişimini başlatır, prolaktin ve progesteron lobül ve asinüs gelişimini kontrol eder ve prolaktin süt salgısını oluşturur (24)(25).

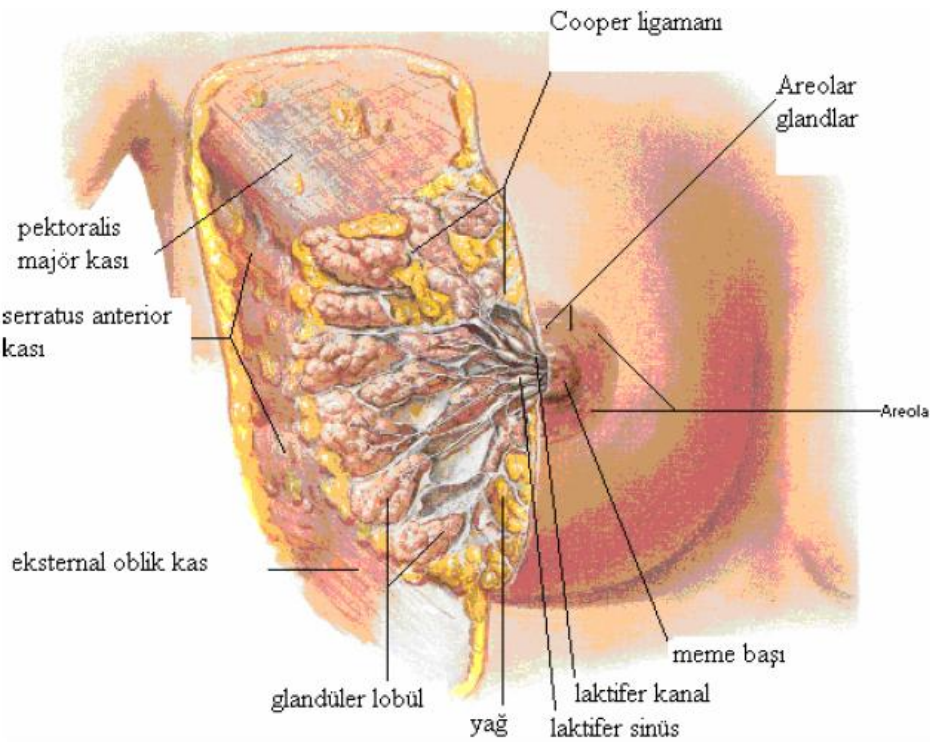
Laktasyon için prolaktin gereklidir. Hamilelik sırasındaki yüksek östrojen ve progesteron seviyeleri prolaktin salınımını baskılar. Plösentta çıktıktan sonra ani progesteron ve östrojen düşüşü laktasyonu başlatır. Östrojen memedeki prolaktin reseptörlerinin yoğunluğunda kontrol eder. Östrojen meme epiteli, özellikle de duktal epitelin gelişiminde etkilidir (25)(26)(27).

Progesteron' un tek başına memeye etkisi yoktur. Östrojen reseptörlerinin sentezini uyarır. Prolaktin ile sinerjik etki gösterir. Epitel hücrelerinin diferansiasyonunda , lobulüs ve asinüs gelişiminde etkilidir. Laktasyonu inhibe eder. Memede bulunan progesteron reseptörlerini de östrojen kontrol eder.

Prolaktin hipofizde üretilir. Hamileliğin son döneminde doğumdan hemen sonra yükselir ve lohusalık döneminde yüksek kalır. Meme hücre yüzeyindeki reseptörlerine bağlanarak etkisini gösterir. Süt sekresyonunu ve süt proteinlerinin sentezini kontrol eder.

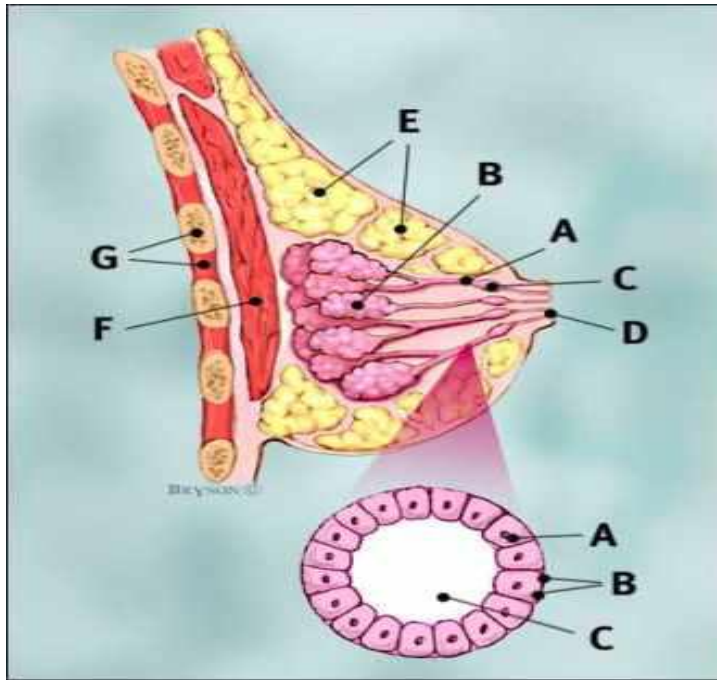
8.3.2. Anatomi:

Göğüs ön duvarında meme bezinin (gl. mammae) bulunduğu bölge meme bölgesi (regio mammaria) olarak adlandırılır. Şekli kişiye, yaşa ve fizyolojik şartlara göre değişir. Ortalama 150-200 gr ağırlığındadır. Kadınlarda büyük olması nedeniyle klinik ve patolojik önemi vardır. Erkeklerde ve preadolesan dönemindeki kadınlarda rudimenterdir. Kızlarda puberteden sonra yarım küre şeklindeki büyümesini sürdürür. Meme göğüs ön duvarında ikinci ile altıncı interkostal aralıklar arasında yerleşir, orta yaşlı kadınlarda T7. kaburgaya kadar uzanır. 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. Üst dış parçası yukarı dış tarafta fossa axillaris'e doğru uzanır (processus axillaris); bu uzantı (Spence uzantısı), iç yan aksiller duvarın derin fasyasındaki Langer'in yarığına girer. Memenin tabanının 2/3'ü m. pectoralis major'un önünde, kalan kısmı m. serratus anterior'un önünde yer alır (28)(29). Memenin arka yüzü pektoralis major fasyası, serratus anterior kası, eksternal oblik kas ve rektus kılıfının üst bölümü lateralde latissimus dorsi ile komsudur (30).



Resim 1: Meme glandı, anterolateral kesit(31)

Meme dokusu 15-20 tubuloalveolar tipteki lobtan meydana gelir. Lobları fibroz bağ doku birbirine bağlar; loblar arasında adipoz doku mevcuttur. Subkutan bağ dokusu meme glandını sarar, meme içerisine septalar göndererek dokunun bütünlüğünün korunmasına yardımcı olur. Yüzeyel fasyanın derin yaprağı memenin arka yüzünde, toraks duvarının pektoral fasyasına komsu olarak uzanır. Memenin Cooper ligamanları glandın strüktürel yapısının korunmasına destek olurlar. 15-20 arasında değişen süt kanalları papilla'nın ucuna küçük deliklerle (pori lactiferi) açılırlar. Papilla ucunda, derialtında düz kas liflerinin (m. papillae mammae) bulunması, organın bu kısmını fizyolojik durumlarda erektile kılmaktadır (29).



Resim 2 : Meme anatomisi

Meme profili:

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

Büyütölmüş şema:

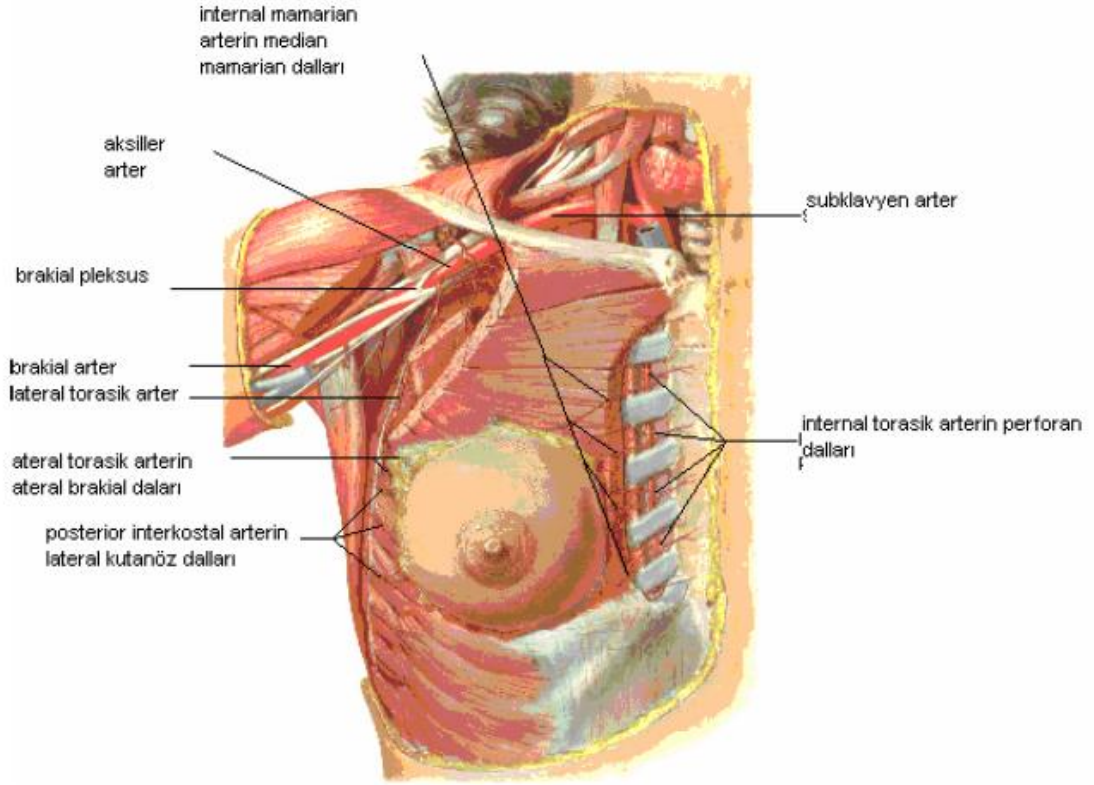
- A) Normal duktus hücreleri
- B) Bazal membran
- C) Lümen (duktusun içi)

Areola mammae, papilla tabanı çevresinde yer alan ,pigmente olmuş bir bölgedir, genellikle 4. kosta hizasında bulunur. Meme başı sinir uçlarından çok zengindir, yağ ve ter bezleri de bulunur. Kıl folikülü bulunmaz (28). Derisinde bulunan yağ bezleri areola üzerindeki küçük kabartıları (Morgagni tüberkülleri) oluştururlar. Bu alan gebe kadınlarda daha koyu esmer görünümündedir ve morgagni tüberkülleri büyümüştür. Ayrıca areola üzerinde ve çevresinde deriye yakın meme bezlerinin büyümesinden oluşan daha büyük tüberküller (Montgomery tüberkülleri) görünür (29).

Alveoler olan meme bezleri, 15-20 adet lobun (lobi glandulae mammae) bir araya gelmesinden oluşur. Loblar lobuluslara ve bunlar da asinüsara ayrılırlar. Her bir lob ayrı salgı kanalına sahiptir. Bu kanallarla birlikte loblar anatomik bir ünite oluştururlar, bu üniteler cerrahi değildir. Mastitte bütün loblar enfekte olmaz; enfeksiyon süt kanalları delikleri ve lenfatiklerle lobdan loba taşınırlar (29).

8.3.2.1 Meme arterleri

Memenin dış yan kısmının kanlanması a. thoracica lateralis ve a. thoracica superior, a.thoracoacromialis; iç yan kısmının kanlanması a. thoracica interna sağlar. II-IV. interkostal arterler aracılığı ile gelen dallar, göğüs duvarını delerler ve kaslar üzerinde seyrederek. İlk iki perforan dalların meme dalları daha geniştir, bazı vakalarda 1.3. veya ikinci ve 4. dal daha geniştir. Dış yanda aşağı inen bu arterler, meme başı seviyesinin yukarısında meme başı - areola kompleksini oluştururlar. Bu nedenle radial insizyonlar, memenin üst bölümündeki esas arteriel kanlanmayı transvers insizyonlardan daha az yaralayacaktır. Meme başı seviyesi altındaki meme alt bölümü ana damarlardan yoksundur (29).



Resim 3 : Memenin arterleri(31)

8.3.2.2. Meme Venleri:

Yüzeyel venler gebelik esnasında genişlerler ve areol etrafında anastomotik bir halka (Haller'in toplardamarlar halkası) oluştururlar; V. thoracica interna ve V. thoracica lateralis aracılığı ile interkostal venlere (III-V) (vv. intercostales anteriores) dökülürler. Memenin medial yarısından venöz drenajın büyük kısmını perforan dağıtıcılar V. brachiocephalica'ya katılan V. thoracica interna'ya taşır. V. thoracica interna ve V. thoracica lateralis ile memenin tümörleri akciğerlere taşınabilir. Bu venöz yolla akciğerlerde venöz metastatik emboliler oluşabilir (32). V. cava superior'a dökülen V. azygos, V. hemiazygos, V. hemiazygos accessoria'ya drene olan interkostal venler, arkada vertebral venöz sistem ile önde internal torasik venler aracılığı ile brakiosefalik ven ile bağlantılıdır. Bu yol ile de meme tümörleri iskelet ve santral sinir sistemine metastaz yapabilir (29) . Ayrıca özofagus alt ucu ve epigastrik bölgedeki portal ve sistemik venler vasıtasıyla karaciğerde venöz metastazlar gelişebilir (32).

8.3.2.3 Meme Lenfatikleri:

Meme lenf akımının %75'i aksillaya, %25'i internal mammarian lenf nodlarına olmakta ve memedeki lenfatik akım sentrifugal olmaktadır. Superfisyal lenfatikler meme derisinin hemen altında bulunurlar ve seroma oluşumundan en çok sorumlu lenfatiklerdir. Retromammarian aralığa oradan da pektoralis major fasyası ve lifleri arasından aksillaya uzanan vertikal lenfatiklerde bulunur. Aksiller lenf düğümlerinin sayısı 20-35 arasında değişir (27)(33). Buradaki lenf düğümleri genel olarak 6 grupta toplanmıştır (Rouviere sınıflandırması) .

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

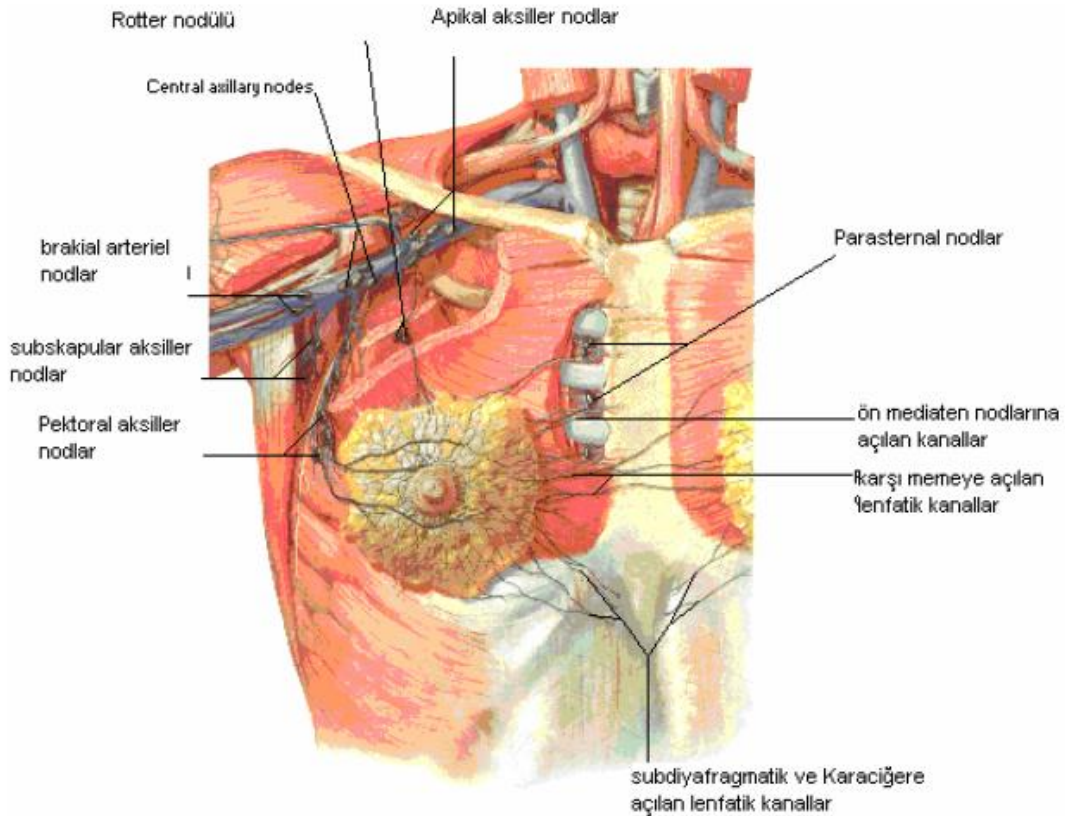
2. Subskapular lenf düğümleri: 6-7 lenf düğümüdür. Aksillanın arka duvarının alt kenarında, toraks yan duvarı ile latissimus dorsi arasında, subskapular damarlar boyunca uzanırlar. Bu grubun üst bölümündeki lenf düğümleri arasından interkostobrakial ve torakodorsal sinirler geçer. Efferentleri santral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

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

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

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

6. Subklaviküler lenf düğümleri: Sayıları 6-12 arasında değişmektedir. Bir kısmı pektoralis minörün üst bölümünün arkasında, bir kısmı da pektoralis minörün üst kenarının üstündedirler; aksiller venin medial kenarı boyunca apekse doğru uzanırlar. Bu bölgeye aksiller lenf düğümlerinin efferentleri dökülürler. Buranın kendi efferentleri ise birleşerek trunkus subklavius oluşturur. Yaklaşık 3 cm olan bu büyük lenf damarı ya v. jugularis interna ile v. subklavia'nın birleşme yerine, ya juguler lenfatik trunkusa ya da sol tarafta duktus torasikusa açılırlar. Birkaç efferent de alt derin servikal lenf düğümlerine gider (27).



Resim 4 : Memenin lenfatik drenajı(31)

Metastatik yayılımın derecesini ve anatomopatolojik yapıyı belirlemek için aksiller lenf düğümleri pektoralis minör kasına göre 3 düzeye ayrılmıştır (Berg sınıflandırması). Dallara ayrılıp distale ilerledikçe yavaş yavaş ortadan kalkar. Vena subklavia 1. kosta üzerinden geçerken vena aksillaris adını alır. Bu noktada fasya klavipektoralis'in bir yaprağı 1. kosta ile klavikula arasında uzanarak ligamentum kostaklavikulare'yi (ligamentum kostakondralis = Halsted ligamanı) oluştururlar. Burası aksiller diseksiyonun en üst noktasını oluşturur. Aksiller arter ve ven, bu ligaman ile latissimus dorsi tendonu arasında uzanır. Fasya klavipektoralis 2 tabaka halinde pektoralis major ve minor kaslarını önden ve arkadan sarar. Yüzeyel olanı pektoral fasyadır. Pektoralis major ve bu fasya birlikte kesilip çıkarılırsa, altta ikinci bir fasya tabakası görülür. Bu tabakaya kosta korakoid fasya denilir. Üstte klavikuladan başlar, iki yaprak halinde hemen klavikulanın altında bulunan ve ona paralel subklavius kasını içine alır. Sonra subklavius kası ile pektoralis minör arasındaki boşluğu örter. Burası aksillanın apikal veya Level- III lenf düğümü bölgesinin ön kısmıdır; burada sefalik ven, lateral pektoral sinir ve torakoakromial arterin bazı dalları fasyayı delerek yüzeye çıkarlar. Bundan sonra klavipektoral fasya yeniden iki yaprağa ayrılıp pektoralis minörün üstten bir kısmını içine alır; burada aksillanın orta bölümünün veya Level-II lenf düğümü bölgesinin ön duvarını oluşturur. Tekrar tek yaprak halinde aşağıya doğru iner ve aksilla tabanını oluşturan aksiller fasyaya yapışır. Burası da Level-I lenf düğümü bölgesinin ön kısmıdır. Klavipektoral fasyanın üst bölümüne kostakorakoid fasya, alt bölümüne korakoaksiller fasya da denilmektedir (34)(35).

Level I

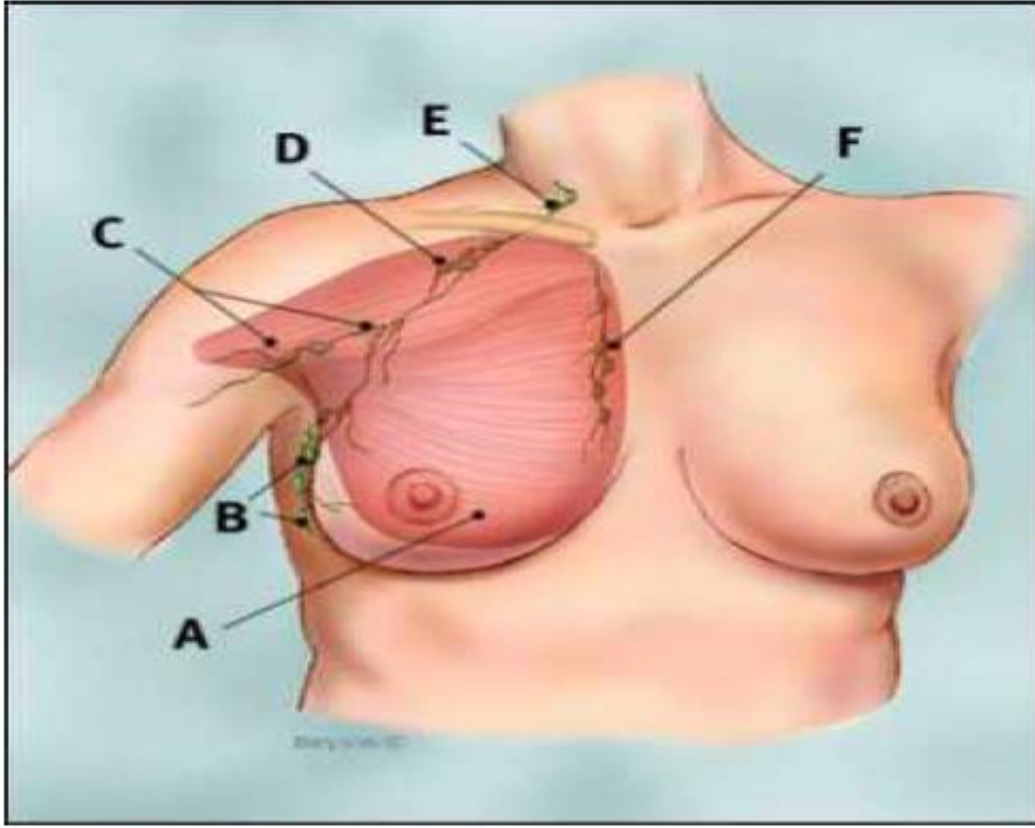
M. pectoralis minor dış kenarı ile M.latissimus dorsi tendonu arasındaki lenf nodlarını içerir. Bu bölgede santral, subskapular nodlar ile aksiller ven lenf nodlarının bir kısmı bulunur.

Level II

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

Level III

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



Resim 5 : Memenin lenfatik dolaşımı (31)

Memenin lenfatik dolaşımı

- A** Pectoralis majör kası
- B** Düzey I Aksiller lenf nodları
- C** Düzey II Aksiller lenf nodları
- D** Düzey III Aksiller lenf nodları
- E** Supraklavikular lenf nodları
- F** İnternal mammaryan lenf nodları

8.3.3. Aksiller Bölge Anatomisi

Aksilla, üst ekstremité ve klavikula ile toraks duvarı arasında üçgen piramit biçiminde bir boşluktur. Piramidin tabanını; deri ve fasya aksillaris yapar. Apeks servikoaksiller kanaldan boyundaki posterior üçgene uzanan bir açıklıktır. Servikoaksiller kanal, önde klavikula, arkada skapula, medialde 1. kosta ile çevrilidir. Boyundan gelen damar ve sinirler bu kanaldan geçerler. Ön duvar; pectoralis major

ve minör ile bunları saran fasya klavipektoralis'den oluşur. Arka duvar; subskapüler kas ve kısmen de teres major ve latissimus dorsi kaslarından oluşmaktadır. İç duvar; kaburgalar ve interkostal kaslar ile bunları örten M. serratus anteriordan oluşmuştur. Dış duvar ise ön ve arka duvar kaslarının yapıştığı humerusun intertuberküler sulkusu ile korakobrakialis ve biceps kaslarından meydana gelmiştir.(30)(34) Aksillada göğüs duvarı ve kola giden damarlar, aksiller arter ve ven ile bunların dalları, sinirler, brakial pleksusun infraklaviküler bölümü ve dalları, bazı interkostal sinirlerin lateral dalları, lenf düğümleri, yağ dokusu ve gözeli doku bulunur.

Damar ve sinirler; aksiller kılıf denilen kalın bağ dokusundan yapılmış bir kılıf içindedirler. Bu kılıf boyundan başlayarak ilerler, sinir ve damarlar dallara ayrılıp distale ilerledikçe yavaş yavaş ortadan kalkar. Vena subklavia 1. kosta üzerinden geçerken vena aksillaris adını alır. Bu noktada fasya klavipektoralis'in bir yaprağı 1 . kosta ile klavikula arasında uzanarak ligamentum kostaklavikulare'yi (ligamentum kostakondralis = Halsted ligamanı) oluştururlar. Burası aksiller diseksiyonun en üst noktasını oluşturur. Aksiller arter ve ven, bu ligaman ile latissimus dorsi tendonu arasında uzanır. Fasya klavipektoralis 2 tabaka halinde pektoralis major ve minor kaslarını önden ve arkadan sarar. Yüzeyel olanı pektoral fasyadır. Pektoralis major ve bu fasya birlikte kesilip çıkarılırsa, altta ikinci bir fasya tabakası görülür. Bu tabakaya kosta korakoid fasya denilir. Üstte klavikuladan başlar, iki yaprak halinde hemen klavikulanın altında bulunan ve ona paralel subklavius kasını içine alır. Sonra subklavius kası ile pektoralis minör arasındaki boşluğu örter. Burası aksillanın apikal veya Level- III lenf düğümü bölgesinin ön kısmıdır; burada sefalik ven, lateral pektoral sinir ve torakoakromial arterin bazı dalları fasyayı delerek yüzeye çıkarlar. Bundan sonra klavipektoral fasya yeniden iki yaprağa ayrılıp pektoralis minörün üstten bir kısmını içine alır; burada aksillanın orta bölümünün veya Level-II lenf düğümü bölgesinin ön duvarını oluşturur. Tekrar tek yaprak halinde aşağıya doğru iner ve aksilla tabanını oluşturan aksiller fasyaya yapışır. Burası da Level-I lenf düğümü bölgesinin ön kısmıdır. Klavipektoral fasyanın üst bölümüne kostakorakoid fasya, alt bölümüne korakoaksiller fasya da denilmektedir (30)(34)(35).

8.3.4. Meme Sinirleri

Meme başı ve areolanın dermisinde çok sayıda çok dallı sinir uçları bulunur. Areola ve meme derisinde ise çok sayıda Ruffini ve Krause cisimcikleri bulunur. Bunlar meme başının ereksiyonunu ve süt akımını sağlarlar. Memenin üst bölümü, servikal pleksusun 3 ve 4.dallarından innerve olur. Memenin alt bölümünü de interkostal sinirlerin lateral ve anterior dalları innerve ederler (32).

8.4. EPİDEMİYOLOJİ:

Meme kanseri dünyada kadınlar arasında en sık görülen malign tümör olup kadınlarda görülen tüm kanserlerin yaklaşık % 30'unu oluşturmaktadır. Avrupa'da yılda 180 bin, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) de yılda 184 bin yeni olgu saptanmaktadır (36)(37). Kadınlarda, 1948-1985 yılları arasında kanser kaynaklı ölümlerin % 80'i meme kanserine bağlı iken, 1985'den itibaren akciğer kanseri meme kanserini geçmiştir (38). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre meme kanseri görülme sıklığı %12,07 olarak bildirilmiştir. Meme kanseri 20 yaş ve altında bile görülebilmekle birlikte, 30 yaşından sonra menopoza kadar görülme sıklığı artmaktadır (32)(39).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmaya göre, 80 yaşına kadar yaşayan bir kadının ömür boyu meme kanseri olma riski %12,8 dir .(39)(40) Coğrafi karşılaştırmalara bakıldığında Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da olasılığın Asya, Afrika, ve Güney Avrupa' ya göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Japon kadınlarda meme kanseri çok az görülürken, Eskimo kadınlarında neredeyse hiç rastlanmamaktadır. Başka ülkelere göç eden ailelerde yapılan çalışmalar göç eden kadınlarda meme kanseri sıklığının, birkaç nesil sonra göç ettikleri ülkenin görülme sıklığına ulaştığını göstermiştir (41)(42). Bu gözlem hastalığa neden olan çevresel etkenlerin ve yaşam tarzının önemini kanıtlar.

Hastalık gelişme riski, yaş ile doğrudan ilişkilidir, yaş arttıkça hastalık görülme sıklığı artar. Meme kanseri 30 yasından önce nadir olup, sonrasında görülme sıklığı artar. menopoz dönemindeki hafif bir azalmayı takiben menopoz sonrası yıllarda yavaş bir eğimle sürekli devam eden artış ortaya çıkar (43).

8.5. ETYOLOJİ:

Meme kanseri etyolojisi multifaktöriyeldir. Genetik mutasyonlar, herediter sendromlar, coğrafi ve çevresel etmenler, hastalığın gelişiminde suçlanır. Çeşitli çalışmalara göre, meme kanserinin büyük çoğunluğu sporadik olarak görülürken, hastaların % 10'unda herediter genetik faktörler ve % 20- 25'inde de ailesel yatkınlık saptanmıştır (28)(32).

Risk faktörleri olarak önce meme kanseri öyküsü olması, östrojen maruziyeti aile öyküsü, erken menarş (<12 yaş), geç menopoz (>50 yaş), 50 yaş üzeri olmak, atipik hiperplazi, BRCA-1 (breast cancer type1 susceptibility protein) ve BRCA-2 (breast cancer type 2 susceptibility protein) genlerinde mutasyon, nulliparlık veya ilk doğumu 30 yaş üzeri yapmak, sigara-alkol bağımlılığı, obezite sayılabilir (44).

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

Tablo 1: Meme kanseri risk faktörleri(32)

8.6. EVRELEME

Evreleme meme kanseri tanısı alan hastalarda, en uygun tedaviyi belirlemek, prognozu tahmin etmek, farklı tedavi şekillerinin kıyaslanmasını sağlamak için, klinik bulgulara göre (klinik evreleme) ya da ameliyatla çıkarılan dokuların histopatolojik durumlarına göre (patolojik evreleme) yapılır. (45) Günümüzde hemen her yerde UICC (Union international Contre Cancere) ve AJCC (American Joint Committee on Cancer) 'nin biçimlendirdiği TNM sistemi kullanılmaktadır. Buna göre primer tümörü T, koltuk altı lenf bezlerini N, uzak metastazları ise M temsil etmektedir (45)(46)(47)(48).

Primer Tümör (T)

- Tx:** Değerlendirilemeyen primer tümör
- T0:** Primer tümöre ait bulgu yok
- Tis:** İntraduktal karsinom, lobüler karsinoma in situ ve meme dokusuna invazyon göstermeyen paget hastalığı
- Tis(DCIS):** Duktal karsinoma in situ
- Tis(LCIS):** Lobüler karsinoma in situ
- Tis(Paget):** Meme basının paget hastalığı (primer başka tümör yok)
- T1:** En büyük çapı < 2,0 cm tümör
- T1mic:** En büyük çapı < 0,1 cm mikroinvaziv tümör
- T1a:** Tümör çapı > 0,1 cm, ancak < 0,5 cm
- T1b:** Tümör çapı > 0,5 cm, ancak < 1,0 cm
- T1c:** Tümör çapı > 1,0 cm, ancak < 2,0 cm
- T2:** Tümör çapı > 2,0 cm, ancak < 5,0 cm
- T3:** Tümör çapı > 5,0 cm
- T4:** Tümör herhangi bir boyutta fakat cilt ya da göğüs duvarında tutulum var.
- T4a:** Pektoralis major kası dışında göğüs duvarına yayılım
- T4b:** Meme derisinde ödem, ülserasyon
- T4c:** Hem T4a hem de T4b
- T4d:** Enflamatuvar karsinom

Bölgesel Lenf Nodları (N)

- Nx:** Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor (örneğin önceden çıkarılmış)
- N0:** Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Hareketli, aynı taraf level I- II aksiller lenf nodu metastazı

N2: Komşu dokulara ya da birbirine yapışık aynı taraf aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller metastaz olmaksızın klinik olarak görülebilen aynı taraf internal mammarian lenf nodlarında metastaz

N2a: Komsu dokulara ya da birbirlerine yapışık aynı taraf aksiller level I - II lenf nodu metastazı

N2b: Sadece aynı taraf internal mammarian lenf nodlarında klinik olarak görülebilen metastaz

N3: Aynı taraf infraklavikular lenf nodu metastazı (Level III) veya klinik olarak tespit edilmiş görülebilen Level I – II aksiller lenf nodu metastazı ile aynı taraf internal mammarian lenf nodlarında metastaz veya supraklavikular lenf nodu metastazı

N3a: Aynı taraf infraklavikular lenf nodu metastazı

N3b: Aynı taraf aksiller lenf nodu metastazı ve internal mammarian lenf nodlarında metastaz

N3c: Aynı taraf supraklavikular lenf nodu metastazı

Patolojik sınıflama (pN)

pNx: Değerlendirilemeyen bölgesel lenf nodları

pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

pN0(i-): Bölgesel lenf nodu metastazı yok, İHK (-)

pN0(i+): Bölgesel lenf nodu metastazı yok, İHK (+), ancak tümör infiltrasyon alanı < 0,2 mm

pN0(mol-): Bölgesel lenf nodu metastazı yok, (Reverse transkriptaz polimeraz chain reaction) RT-PCR (-)

pN0(mol+): Bölgesel lenf nodu metastazı yok, RT-PCR (+)

pN1mi: Mikrometastaz, tümör infiltrasyon alanı >0,2 mm , < 2,0 mm

pN1: 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu ve/veya klinik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan internal mammarian lenf nodunda mikrometastaz

pN1a: 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu, en az bir tanesi 2.0 mm. den büyük

pN1b: Klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan internal mammarian lenf nodunda mikro ya da makrometastaz

pN1c: 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu ve klinik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biopside saptanan internal mammarian lenf nodunda mikro ya da makrometastaz

pN2: 4-9 aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller tutulum olmaksızın internal mammarian lenf nodlarında klinik olarak görüntülenebilen tutulum

pN2a: 4-9 aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı > 2,0 mm

pN2b: Aksiller tutulum olmaksızın internal mammarian lenf nodlarında klinik olarak belirgin olan metastaz

pN3: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı veya infraklavikular (Level III) lenf nodu metastazı; ya da bir ya da daha fazla Level I – II aksiller lenf nodu metastazı varlığında aynı taraf ipsilateral klinik olarak tespit edilen metastaz, ya da klinik olarak tespit edilmeyen SLN ile tespit edilen makro ya da mikro metastaz ve 3'ten fazla aksiller lenf nodu metastazı; veya aynı tarafta supraklavikuler lenf nodlarında metastaz

pN3a: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı > 2,0 mm veya infraklavikular (Level III) lenf nodu metastazı

pN3b: 1 ya da daha fazla aksiller lenf nodlarında metastaz varlığında, klinik olarak tespit edilen ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında metastaz; veya klinik olarak tespit edilemeyen SLN ile tespit edilen makro ya da mikro metastaz ve 3 ten fazla aksiller lenf nodunda metastaz

pN3c: Aynı tarafta supraklavikular lenf nodu metastazı

Uzak Metastaz

Mx: Degerlendirilemeyen uzak metastaz

M0: Uzak metastaz yok

cM0(i+): Klinik ve radyolojik olarak uzak metastaza ait semptom ya da işareti olmayan hastada kanda, kemik iliğinde ya da bölgesel olmayan lenf nodlarında 0,2 mm.den büyük olmayan molekuler ya da mikroskopik boyutta depositler.

M1: Uzak metastaz var(45)

Evreler:

EVRELER	T	N	M
0	T _{is}	N ₀	M ₀
I	T _{mic}	N ₀	M ₀
	T ₁	N ₀	M ₀
IIA	T ₀	N ₁	M ₀
	T ₁	N ₁	M ₀
	T ₂	N ₀	M ₀
IIB	T ₂	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀
IIIA	T ₀	N ₂	M ₀
	T ₁	N ₂	M ₀
	T ₂	N ₂	M ₀
	T ₃	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₂	M ₀
IIIB	T ₄	N ₀	M ₀
	T ₄	N ₁	M ₀
	T ₄	N ₂	M ₀
IIIC	T ₁₋₄	N ₃	M ₀
IV	T ₁₋₄	N ₀₋₃	M ₁

Tablo 2: TNM sınıflamasına göre evreleme(49)(50)

8.7. MEME KANSERİNDE CERRAHİ TEKNİKLER

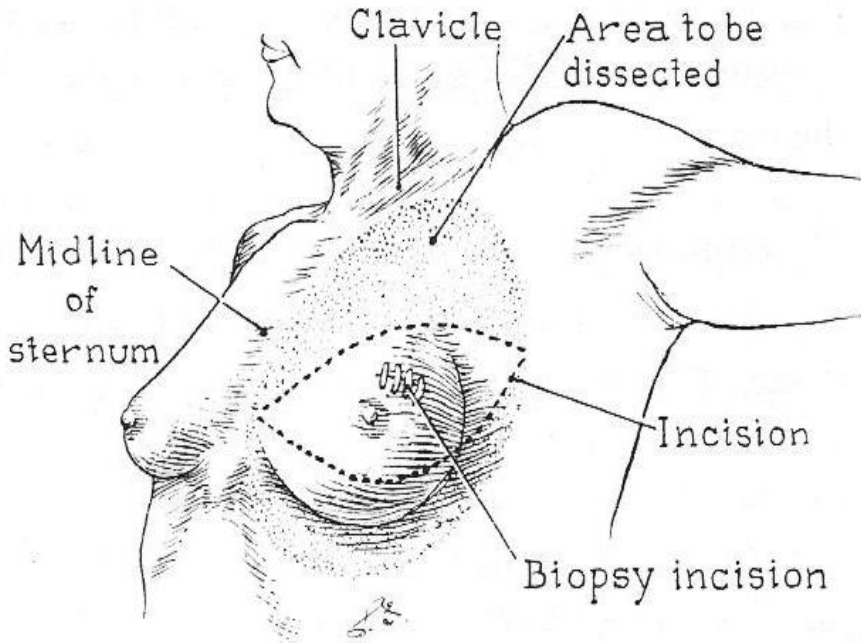
8.7.1. Modifiye Radikal Mastektomi (MRM)

İlk kez 1948'de Patey ve Dyson tarafından yapılmıştır (18)(23). Tüm meme dokusu, m.pektoralis major'un fasyası, m.pektoralis minor ve aksiller lenf dokusu çıkarılır. Auchincloss ve Madden m.pektoralis minor'u bırakarak bu yöntemi modifiye etmişlerdir.

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. Eski biyopsi insizyonları da insizyonun içine dahil edilmelidir. (Resim 6)

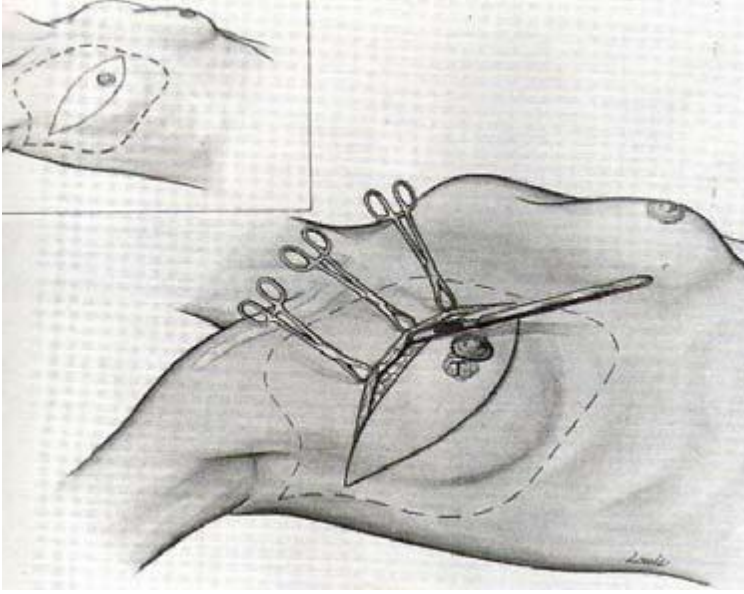
İnsizyon sınırlarının daha sonraki tedavinin devamı olarak yapılacak olan radyoterapi uygulaması içerisinde olmasına özen gösterilmelidir (40)(32). MRM simple mastektomi + aksiller küraj olarak da tanımlanmaktadır.

Rekonstrüksiyon için uygunluğu, kozmetik sonuçlar, düşük morbidite, kısa ameliyat süresi MRM' nin avantajlarındandır (51).



Resim 6: Eski biyopsi insizyonu ve MRM insizyonu

MRM'de cerrahi diseksiyon sınırları, medialde sternum ortası, inferiorda rektus abdominis kasının başlangıcı, süperiorda kostoklaviküler ligaman, lateralde ise latissimus dorsi kasının medial yüzeyidir. (Resim 7)

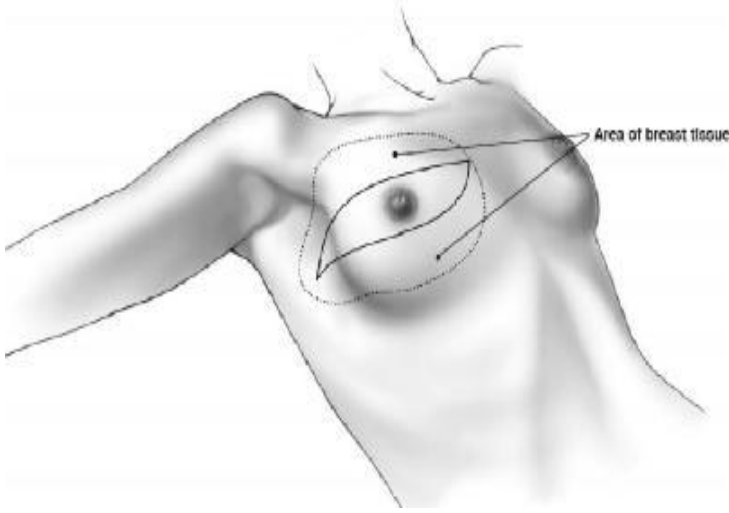


Resim 7: MRM'de diseksiyon sınırları(1)

8.7.2. Basit (Simple) Mastektomi (SM)

Tüm meme dokusunun pektoralis major kasının fasyası ile birlikte eksize edilmesidir. SM erken evre meme kanserlerinde meme koruyucu cerrahi uygulanamayanlarda primer tedavi olarak, meme koruyucu ameliyat yapılanlarda gelişen nüksler veya yeni oluşan kanserlerde, yaygın biçimdeki DKIS olgularında, metastazı bulunan, ciltte ülsera yol açmış ya da olma ihtimali olan lezyonlarda yaşam kalitesini artırmak için (tuvalet mastektomisi) veya bazı olgularda profilaktik amaçla yapılabilir. Kanser öncüsü sayılan bazı selim meme hastalıklarında, yüksek kanser riski taşıyanlarda (BRCA1, BRCA2 pozitif olgular), fizik ve mamografik muayenede ciddi mastopatisi olanlarda uygulanan basit mastektomi “koruyucu mastektomi” olarak tanımlanır. (20).

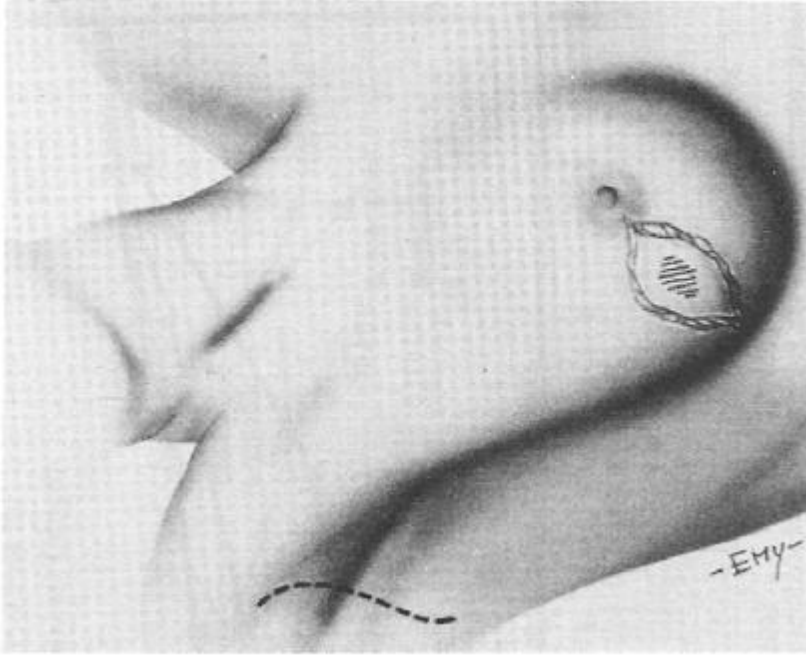
Subkutan mastektomi ise estetik görünüm için, meme derisi ve meme başı areola kompleksinin bırakılarak, sadece derialtı meme dokusunun meme alt kıyısından girilerek çıkarıldığı bir ameliyattır (32). Aynı seansta meme rekonstrüksiyonu da uygulanmaktadır.



Resim 8 : Simple mastektomi insizyonu ve diseksiyon sınırları

8.7.3. Meme koruyucu cerrahi

Meme kanserinin, meme koruyucu cerrahi (MKC) ile tedavisi çok eski tarihlere dayanmaktadır. Başlangıçta tek başına parsiyel mastektomi veya lokal eksizyon ile tedavi edilen hastalarda lokal nüks oranları genellikle % 25 dolayında ve hatta %33-37'lerde gerçekleşmiş ve ancak zamanla geriye kalan memenin ışınlanmasının da gerekli olduğunun anlaşılmasıyla MKC geniş bir uygulama alanına kavuşabilmiştir (52) .



Resim 9 : Meme koruyucu cerrahi.(1)

Meme koruyucu cerrahilerin segmental mastektomi, geniş lokal eksizyon, kısmi mastektomi, lumpektomi, kadranektomi, gibi bir çok ismi vardır. MKC' nin amacı, erken evredeki meme kanseri hastalarına mastektomiye alternatif kozmetik bir seçenek sunmaktır. Bu ameliyatların ortak hedefi, primer tümörü tamamen çıkartıp aynı zamanda memeyi kozmetik açıdan kabul edilebilir durumda bırakmaktır. Tümör çevresindeki cerrahi sınırlar, histolojik olarak kansersiz olmalıdır. 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 reaksiyon oluşturmayan materyalle kapatılmalıdır. Ameliyat sonrası memeye adjuvan radyoterapi uygulamak zorunludur. Yani MKC, konservatif geniş eksizyon la birlikte aksillanın sentinel lenf nodu biyopsisi ya da aksiller diseksiyonu ile birlikte kanserli memenin geri kalan kısmının radyoterapisi demektir (20)(40).

Meme koruyucu cerrahi endikasyonları(20)(40)

- 1- Hasta tercihi ve onamı olmalı
- 2- Meme yapısı uygun olmalı ,Meme/tümör oranı kozmetiğe uygun olmalı
- 3- Multisentrik olmamalı
- 4- Adjuvan radyoterapi alabilecek olmalı

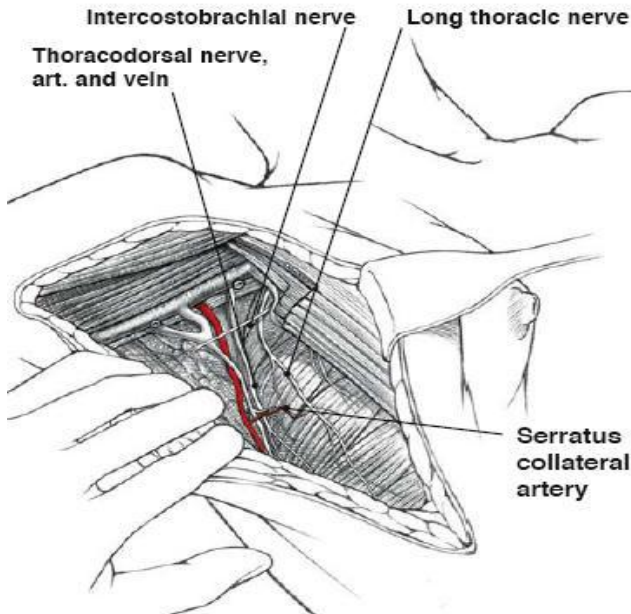
- 5- Mamografide yaygın mikrokalsifikasyonlar olmamalı
- 6- Daha önce göğüs bölgesine RT almamış olmalı

Meme koruyucu cerrahi kontraendikasyonları(20)(40)(45)

- 1- Gebelik. (1. ve 2. trimestr)
- 2- Radyoterapi alınamayacak durumlar
- 3- Cerrahi sınır negatifliğinin sağlanamadığı durumlar
- 4- Multisentrite
- 5- Kollajen doku hastalığı

8.7.4. Aksiller Diseksiyon

Aksiller diseksiyon koltuk altı yağ dokusu ve gözenekli doku ile birlikte aksiller lenf bezlerinin çıkartılmasıdır (45). Koltuk altı anatomik olarak üstte vena aksillaris, yanda m.latissimus dorsi, medialde m.serratus anterior ve iç ve ön kesimde pektoral kasların kenarı ile sınırlıdır. Buradaki lenf bezi sayısı 20-35 arasında değişmektedir. Düzey 1 ve 2 lenfatik diseksiyon standart uygulamadır. Doğru patolojik evreleme için en az on lenf düğümü diseke edilmelidir. Diseksiyon sırasında torakodorsal sinir, uzun torasik sinir ve interkostobrakial sinir korunmalıdır (20)(40).



Resim 10 : Aksiller diseksiyonda korunması gereken yapılar

Aksiller diseksiyonun amacı:

- Lokal kontrolü sağlamak
- Hastalığın evresini belirlemek
- Kemo ve radyoterapi kararı vermek için gerekli bilgileri elde etmek
- Prognostik bilgiler sağlamaktır (52).

8.7.5. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB)

Tümörün bulunduğu yerden, drene olacağı ilk lenf bezine bekçi, gözcü veya haberci anlamına gelen “sentinel” lenf bezi denmektedir (53). Sentinel lenf bezi tümör taşııyorsa o bez yatağındaki diğer lenf bezlerinin de tümörsüz olduğu kabul edilir. Böylece yapılacak olan bölgesel lenfatik diseksiyona gerek kalmaz ve buna bağlı olabilecek damarsal, sinirsel yaralanmalardan kaçınılmış olunur. SLN biyopsisi aksillanın evrelemesinde düşük morbidite ve % 90’ın üzerinde doğruluk oranıyla kolay uygulanabilir bir teknik olarak meme cerrahisinde birçok merkezde uygulanmaktadır.

Birçok çalışmada SLNB’nin yaklaşık % 5-10 yanlış negatif sonuçla etkili ve kolay uygulanan bir yöntem olduğu gösterilmiştir (54). İlk olarak Cabanas tarafından penil karsinomlu hastalarda lenfatik haritalama amacıyla uygulanmıştır (55). Morton tarafından 1992 yılında malign melanomlu hastalarda uygulanmış olup 1994 yılında ise Giuliano ve Krag tarafından meme kanserli hastalarda da uygulanmaya başlanmıştır (56)(57)(58). Bu yöntemle eğer sentinel lenf nodu biyopsi sonucu negatif gelmişse gereksiz aksilla diseksiyonundan kaçınılmış olur.

SLNB Endikasyonları

- T1-T2 tümörler
- Mastektomi uygulanacak olan DKIS’lu hastalar
- Erkek meme kanseri

SLNB Kesin ve Göreceli Kontrendikasyonları

- T3-T4 tümörler
- Enflamatuvar meme kanseri
- Ele gelen şüpheli aksiller lenf nodları

- Gebelik (1. ve 2. trimestr)
- Daha önce aksiller cerrahi yapılmış olması
- Geçirilmiş meme rekonstrüksiyon ameliyatı
- Neoadjuvan kemoterapiden sonra
- Human albumine veya mavi boyaya alerjinin olması

8.8. Meme Kanserinde Diğer Cerrahi Teknikler

8.8.1. Radikal mastektomi (RM) (Halsted ameliyatı):

İlk defa Halsted tarafından 1894 yılında uygulanmıştır. Modifiye radikal mastektomide çıkarılanların haricinde m. pectoralis major da çıkarılır. Tüm aksiller lenfatikler, interpektoral lenf nodu (Rotter ganglionu) çıkarılır. Radikal mastektominin, tarihsel önemi dışında uygulama alanı hemen hemen hiç kalmamıştır (20).

8.8.2. Tuvalet mastektomi:

Ciltte ülsera yol açmış veya olma ihtimali olan lezyonlarda yaşam kalitesini düzeltmek amacı ile yapılan mastektomidir (20).

8.8.3. Rekonstrüktif cerrahi

Mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonu, psikolojik morbiditeyi azaltır, hastanın kendine güven duygusunu geliştirir ve cinsel aktiviteyi olumlu yönde etkiler. Rekonstrüksiyon işlemleri; latissimus dorsi flebi, transversus abdominis myokutan (TRAM) flebi ve sentetik protezlerle yapılan rekonstrüksiyonlar olarak sıralanabilir. Burada önemli nokta rekonstrüksiyon için onkolojik cerrahi ilkelerinden taviz verilmemesi ve adjuvan tedavilerin bu nedenle geciktirilmemesidir (20)(28).

8.9. Mastektomi Sonrası Komplikasyonlar

Mortalite: Operasyon sonrası ilk 30 gün içinde olan mortalite %0.5'in altında bildirilmiştir. Hastanın yandaş hastalıkları ve özellikle de pulmoner emboli başta gelen ölüm nedenidir (20)(28).

İnfeksiyon: Mastektomi sonrası yara enfeksiyonu %4-12 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. En sık görülen etkenler streptokoklar ve S.aureus' dur. Enfeksiyona hazırlayıcı etkenler olarak; ileri yaş, diyabet, immünosüpresyon, cilt nekrozları, uzun süren drenajlar, kötü beslenme sayılabilir (20)(28).

Cilt nekrozu: Nekrozlar daha çok üst flepte ve yara kenarlarında görülmektedir. Nekrozun genişliğine göre zaman zaman eksizyon ve greftleme gerekebilir (20)(28).

Hematom: Steril koşullarda biriken kan aspire edilmelidir.

8.10. Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu (ALND) Sonrası Komplikasyonlar

Mastektominin rutin olarak uygulandığı dönemlerde meme kanserinin en major morbiditesi memenin total kaybı olduğu için ALND'na bağlı olarak ortaya çıkan problemlere daha az dikkat çekilirdi. Oysa meme koruyucu cerrahi sonrası hem erken hem de geç dönem morbiditenin en önemli nedeni ALND'dur. Hastaların % 50-70'inde ALND'nuna bağlı değişik şiddette yakınmaları olmaktadır. Bunlar arasında omuz hareketlerinde kısıtlılık (% 4-45), kolda ödem (% 6-49), ağrı (% 16-56), hissizlik, karıncalanma hissi (% 7-75) ve güçsüzlük (% 19-35) sayılabilir.(59)(60)

ALND sonrası uzun dönem sekeller arasında hayat kalitesini en fazla bozan kol lenfödemidir (61).

ALND sonrası 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 paralizye neden olur. İnterkostobrakial sinir hasarında ise üst kolun iç kısmında uyuşma ve dizestezi olur (20)(28).

Seroma:

Seroma; Mastektomi, meme koruyucu cerrahi, sentinel lenf nodu biyopsisi ve aksiller diseksiyon sonrası en sık görülen komplikasyondur (4)(6)(7). 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 (20)(28).

IX) SEROMA:

Seroma, doku diseksiyonu ya da eksizyonu sonrası oluşan potansiyel boşluğa lenfatik ve vasküler kaçak nedeniyle meydana gelen sıvı birikimini ifade eder. Cilt flepleri kaldırılarak yapılan herhangi bir cerrahi işlem sonrası gelişebilir (9)(11). Ayrıca doku ve organ içinde lokalize olmuş serum birikimi tarafından oluşturulmuş tümefaksiyon olarak da tanımlanmaktadır(11). Seroma klinik olarak; mastektomi sonrası ameliyat bölgesinde ağrılı, fluktuasyona ve gerginliğe yol açan, sonuçta tekrarlayan iğne aspirasyonlarına gereksinim yaratan bir durum olarak tanımlanabilir(2). Özellikle, meme kanseri cerrahi tedavisinde bildirilen en sık komplikasyondur (%10-50)(4)(5)(6)(7).

Genellikle birkaç hafta süren aspirasyonlar ile gerilediği için, birçok cerrah tarafından, diğer ciddi komplikasyonlara göre daha kabul edilebilir görülmektedir (8). Ancak seroma yara enfeksiyonu, lenfödem, flep nekrozu, uzamış hastanede kalım süresi, sepsis ve adjuvan tedaviye başlama süresinde gecikme gibi ciddi sorunlara sebep olması nedeniyle ciddiye alınması gereken bir komplikasyondur(2)(4)(11).

Seroma oluşumundaki patofizyolojik değişiklikler hala netlik kazanmamıştır(11)(62). Geleneksel olarak sıvı koleksiyonu meme ve aksilladaki lenf drenajına bağlanmış (4)(9)(62) ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar seromanın lenf sıvısından farklı yapıda ve daha çok “enflamatuar eksuda” niteliğinde olduğunu göstermiştir (Tablo 3).

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

Tablo 3 : Seroma çalışmaları ve sonuçları

Yara iyileşmesinin erken fazında (enflamatuvar faz) histamin ve bradikinin etkisiyle ortaya çıkan enflamatuvar hücreler, yapısal moleküller, sitokinler ve büyüme faktörlerinden zengin eksuda, vasküler permeabilitede geçici veya inatçı vazodilatasyona sebep olabilir. Ayrıca uzun etkili lökotrienler; makrofajlar ve PNL (Polimorf nüveli lökosit) için kemoatraktif ajanlar olup bu bölgede lokal inflamasyonu agra ve ederler.

Çeşitli nedenlerle yara iyileşmesinin aksamaması ve bundan dolayı iyileşmenin enflamatuvar fazının tamamlanamaması sonucu kontrolsüz bir hal alır ve yara iyileşmesini olumsuz etkiler (63). Buna göre; uzamış enflamatuvar yanıt ya da yaranın kronikleşmesi kronik eksudasyona, primer kapatılmış yaralarda da seroma oluşumuna yol açmaktadır. (2)(3) (4)(8)(62)

Sonuç olarak seroma gelişiminde, uzamış enflamatuvar sürecin yol açtığı eksuda ve lenfovasküler sıvı kaçaqları rol oynamaktadır.

Anatomik olarak lenfatik ağın yoğunluğuna göre ve diseksiyon tekniklerine göre vücudun farklı bölgelerindeki girişimlerde farklı miktarlarda seroma oluşmaktadır. Örneğin aksiller diseksiyonda %27, servikal lenfadenektomide %10 oranında seroma görülmektedir. Seroma meme kanseri nedeniyle yapılan cerrahi girişimler sonrası %17-53 oranında, mastektomi ve aksiller diseksiyon sonucu pektoral ve aksiller flepler ile pektoral kas ve toraks ön duvarı arasında oluşur (30)(60). Meme kanseri sonrasında yapılan meme rekonstrüksiyonlarında da rektus abdominis muskulokutanoz flepler ile %3, doku ekspanderleri veya implante protezlerde %8 oranında seroma insidansı tesbit edilmistir (58)(64).

Yara iyileşmesinin ilk fazının yoğunluğuna ve süresine etki eden faktörler dikkate alınarak seroma oluşumunu azaltmak mümkün olabilmektedir. Seroma oluşması, operasyondan sonraki 3-4. günde başlamakta, 7-8. günlerde pik yapmaktadır. Eğer seroma inatçı değilse operasyondan sonraki 16 ile 20. Günlere kadar devamlı olarak azalmaktadır (65)(66).

9.1. Seroma Gelişiminde Risk Faktörleri

9.1.1. Hasta ve Tümöre Bağlı Özellikler

Yapılan çalışmalarda; yaş(67) ve vucut kitle indeksi (68)(69) ile seroma oluşumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış, bunun yanı sıra vücut ağırlığının artmasıyla seroma oluşumunu arttırdığı saptanmıştır (69)(70). Bir başka çalışma ise hipertansiyonun seroma oluşumun artırdığını ileri sürmektedir (70). Hormon reseptör durumu ya da lenf nodu tutulum durumu ile seroma oluşumu arasında bir bağlantı bulunamamıştır (67). Anemi ,diyabet, sigara, meme boyutu (71), tümör evresi, tümör boyutu (72), tümörün histolojik tipi (73) ,spesmen ağırlığı veya boyutu, ve tümörün lokalizasyonu (70) ile seroma arasındaki ilişkiye yönelik çalışmalarda anlamlı sonuçlar elde edilememiştir.

9.1.2. Mastektominin Genişliği

Genişletilmiş radikal mastektominin, basit mastektomiye oranla seroma oluşumunu arttırdığı saptanmıştır (69)(70). Diğer bir çalışmada MRM'yi takiben eş zamanlı rekonstrüksiyon yapılmasının seroma oluşumunu azalttığı belirtilmiştir (74). Pektoral fasyanın çıkartılması ya da bırakılması seroma oluşumunda anlamlı bir fark yaratmazken (75) MRM ve RM karşılaştırılarak yapılan çalışmalarda da seroma açısından fark bulunmamıştır (71)(76). Aksiller diseksiyon uygulanan hastalarda,

eksize edilen lenf nodu sayısı ile seroma oluşumu arasında ilişki saptanmamıştır (67)(69)(72)(77). Sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan olgularda aksiller diseksiyona oranla seroma oluşumunun daha az olduğu gösterilmiştir (78).

9.1.3. Drenler

Drenaj yapılmayan olgularda, drenaj yapılanlara göre seroma görülme sıklığı artmıştır (79). Negatif basınçlı drenaj ya da pasif drenaj sistemleri arasında fark saptanmamıştır (80)(81)(82). Negatif basınçlı drenaj sistemlerinde emme basıncı yoğunluğu(68)(83)(84)(85)(86), ya da dren sayısının seroma oluşumunda fark yaratmadığı görülmüştür (87)(88). Drenlerin çekilme zamanının da seroma üzerine etkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalara göre drenlerin erken çekilmesi seroma oluşumunu artırmakta (75)(89), bazılarına göre ise anlamlı bir değişikliğe yol açmamaktadır (90). Parikh ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada drenlerin postoperatif 3. günde ve 6. günde çekilmesinin, seroma oluşumu üzerine bir farklılığa yol açmadığı saptanmıştır (91).

9.1.4. Cerrahi Araçlar

Diseksiyonda argon diyatermi (92), lazer bıçak (93) ve ultrasonografik bıçak (94) kullanımının seroma oluşumuna belirgin bir etkisi saptanmamıştır. Ancak Porter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada elektrokoter kullanımının seroma oluşumunu artırıcı yönde etkisi olduğu ortaya konmuştur (95). Ayrıca Lumachi ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ise ultrasonik makas kullanımının seroma oluşumunu azalttığı belirtilmiştir (72).

9.1.5. Sütürle Flep Tesbiti

Bu yöntemde amaç, flep ve altındaki doku arasında meydana gelen ölü boşluğu azaltmaktır. Genel olarak çok uygulanan bir teknik olmamakla birlikte, Coveney ve arkadaşları bu teknikle seroma oluşumunun azaldığını göstermişlerdir (96). Ayrıca Purushotham ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise bu teknik uygulandıktan sonra dren kullanılmamasının seroma oluşumunu arttırmadığı saptanmıştır (97).

9.1.6. Diğer Etkenler

Bazı çalışmalara göre ameliyat süresinin uzaması ve mastektomi amacıyla yapılan diagonal insizyonlar vertikal insizyonlara kıyasla seroma oluşumunu arttırmaktadır(71). Diğer yandan memeden daha önce biyopsi alınması (86)(87), ameliyat sırasında kan transfüzyonu (70) ya da anestezinin şekli (lokal ve ya genel) seroma oluşumuyla ilişkisi bulunmamıştır(8). Ameliyat sonrası omuz hareketlerinin erken başlatılması Schultz, Abe ve Shambley' in çalışmalarında seroma oluşumunu artırmışken, Petrek, Jansen ve Zavotsky'nin çalışmalarında bir değişikliğe yol açmamıştır. Pansumanın baskılı yapılması Say ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada seroma üzerinde anlamlı bir değişikliğe yol açmazken, O'Hea ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise baskılı pansuman uygulamanın seroma oluşumunu artırdığı öne sürülmüştür (8).

9.1.7. Cerrahi Dışı Etkenler

Say ve arkadaşları, RM yapılan hastalarda preoperatif veya postoperatif radyoterapi uygulamasının seroma oluşumuna etkisinin olmadığını savunmuştur (71). Randomize kontrollü bir diğer çalışma da, neoadjuvan kemoterapinin seroma oluşumunu etkilemediğini göstermiştir (98).

<u>Hastaya ait faktörler</u> - İleri yaş -Cerrahi girişimin genişliği -Yüzey alanı -Vücut kitle indeksi -Vücut ağırlığı -Anemi -Meme boyutu -Diyabet -Hipertansiyon <u>Cerrahi işleme bağlı faktörler</u> -Operasyon süresi -Cilt kesisi -Koter -Argon koter	<u>Tümörün özellikleri</u> -Histolojik tip, Grade -Hormon reseptör durumu -Evre -Pozitif lenf nodu sayısı -Patolojik tümör boyutu -Çıkarılan doku büyüklüğü -Tümörün evresi -Tümörün yerleşimi -Tümörün boyutu <u>İlaçlar</u> -Tamoksifen <u>Diğer</u> -Anestezi
---	--

Tablo 4 : Seroma oluşumunu etkileyen faktörler

<u>Flep kapama teknikleri</u> -Katmanlı sütür tekniği -Destek sütürleri -Göğüs duvarına fiksasyon <u>Drenaj sistemleri</u> -Kapalı negatif drenaj -Vakumlu drenaj	<u>Seroma azaltıcı işlemler</u> -Sklerozan ajanlar -Antiinflamatuvar ilaçlar -Kemoteropatik ajanlar -Radyoterapi <u>Diğer</u> -Baskılı bandaj -Basınçlı giysiler -Omuz immobilizasyonu
--	---

Tablo 5 : Ölü boşlukları azaltmada kullanılan teknikler

• Fibrin Glue • Tetrasiklin HCL • Corynebacterium parvum • İodize talk • Mitomycin-C • Polyetilene oxide hydrogel • 5-FU (anlitümoral ajan) • Albumin –gluteraldehid • Mytilus edulis protein • İnterloklin I-II	• Lokal Hipertermokemoterapi • İnterferon α • İnterferon β • Mechlorethamine • Quinacrine • Adriamycin, Bleomycin • Polymelphalan • Nitrojen mustard • Sodyum hidroksit • Radyoterapi
---	---

Tablo 6 : Seroma çalışmalarında kullanılan ajanlar

9.2. Seromanın Engellenmesi İçin Önerilmiş Olan Yöntemler

Günümüze kadar yapılan, seroma ile ilgili çalışmalara bakıldığında; Aitken 1983 yılında seroma oluşumunda meme cerrahisinin geniş ölü boşluk oluşturmamasının, 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 (2). Bu çalışmaların ışığında seromanın yara iyileşmesinde bir problemten veya yara iyileşmesinin inflamasyon fazının uzamasından kaynaklandığı düşünülebilir.

Mastektomi ve aksiller diseksiyon esnasında deri flebinin kaldırılması ve genişletilmesi; lenfatik ve vasküler kanalların kesilmesi, bölgedeki dokunun diseksiyonu ile potansiyel ölü boşluğun yaratılması seroma oluşumuna etki eder.

Seroma oluşumunu engellemek için yapılan birçok çalışmada farklı ajanlar ve cerrahi teknikler denenmiş ve farklı sonuçlara varılmıştır. 1913 yılında Halsted üst flebi göğüs duvarına fikse ederek flep fiksasyon tekniğini geliştirmiştir. Morbiditeyi artırması ve seromayı tam olarak yok edememesi nedeni ile tarihi önemi olan bu yöntem günümüzde uygulanmamaktadır (11). Chilson ve ark. göğüs duvarından alınan çok sayıda katmanlı sütürlerle oluşan seroma volümünün %38,6'lerden %25'lere düştüğünü göstermişlerdir (99). Achuijvtlot ve ark. mastektomi sırasında flepleri kapatırken destek sütürü konulan hastalarda seroma oranını %24, destek sütürü konulmayan hastalardaki oranı %51 olarak bulmuşlardır (72). Aitken ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, kolun pektoral flep ve aksiller flebin sirkülasyonunu bozmaksızın fleplerin derin strüktürlere(göğüs ön duvarı, pektoralis major, latissimus dorsi, serratus anterior) güvenli olarak sıkıca sütüre etmekle seröz kolleksiyonlarda azalma tespit etmişlerdir (11)(30). Kuroi ve ark. meme kanseri cerrahisi sonrası seroma üzerine mekanik etkenlerden distan baskılı kompresyon ile fleplerin sütür ile tespiti tekniklerini kıyasladıkları çalışmada fleplerin sütür ile tespit ettikleri hastalarda seroma oranının daha az olduğu sonucuna vardılar(100).

Cerrahi sırasında kullanılan bistüri, elektrokoter, argon koter, laser, ultrasonik disektör gibi cihazlara göre oluşan seroma oranları farklılık göstermektedir. Porter ve ark. yaptıkları retrospektif çalışmada mastektomi sırasında elektrokoter kullanılan hastalarının %38'inde seroma gözlerken, bistüri kullanılan hastalarının %13'ünde seroma gözlemişlerdir (95). Lumachi ve ark. Yaptıkları prospektif randomize çalışmada mastektomi sırasında ultrasonik disektör kullandıkları vakaların %20'sinde seroma gelirken, ultrasonik disektör kullanmadıkları vakalarda bu oranı %40 düzeyinde görmüşlerdir (72). Nadkarni ve ark. mastektomi sırasında elektrokoter ve ligasure kullanımının seroma oluşumu üzerine etkilerini yaptıkları randomize çalışmada incelemişler,elektrokoter kullanılan ameliyatlarda postoperatif seroma insidansı %88.3, hemostaz için ligasure kullanılan ameliyatlarda seroma insidansının %82.2'ye düştüğünü tespit etmişlerdir (101).

Seromayı engellemede baskılı bandaj ve basınçlı kıyafetler sıkça tercih edilmektedir. Classe ve ark. yaptıkları çalışmalarda flep üzerine ve aksillaya uygulanan baskılı bandajın seromayı %22 azalttığını göstermişlerdir (99). O'Hea ve ark. ise dışarıdan basınç uygulayan kıyafet giymenin seroma oluşum insidansını

artırdığını bulmuşlar (102), Anand ve ark. günlük semptomatik seroma aspirasyonun daha hızlı rezolüsyonda olumlu katkısının olmadığını göstermişlerdir (72).

Sklerozan ajanların seroma oluşumuna etkisini araştırmak amacıyla birçok deneysel ve klinik çalışma yapılmıştır. Fibrin glue (Fg) bunlardan biridir. Fg'nin seromayı azaltıcı mekanizması sıvı kolleksiyonuna katkıda bulunan birçok faktörün çoğunu antagonize edebilme yeteneğine bağlıdır.(103) Lindsey ve ark tarafından yapılan bir çalışmada, mastektomi ve aksiller diseksiyon yapılan ve perop Fg verilen ratlarda % 15 oranında seroma görülürken, kontrol grubunda ise seroma oranı %90 tespit edilmiştir (104). Harada ve ark. yaptıkları bir çalışmada, mastektomi ve aksiller diseksiyon yapılan ve intraoperatif Fg verilen 21 ratın 4'ünde (%19) seroma tespit ederlerken, kontrol grubundaki 21 ratın 17'sinde (%81) seroma belirlemişlerdir(103). Mustenon ve Seguro Castillo'da yaptıkları prospektif randomize çalışmalarda modifiye radikal mastektomi yapılan meme kanserli hastalarda aksiller fossada ve flep altında kullanılan fibrin yapıştırıcıların seroma oluşumunu azalttığını göstermişlerdir (105). Burak ve ark. sığır trombini uyguladıkları hastaların %37'sinde seroma tespit etmişler, uygulamadıkları grupta %40 oranında seroma oluşumunu gözlemişlerdir.(69)

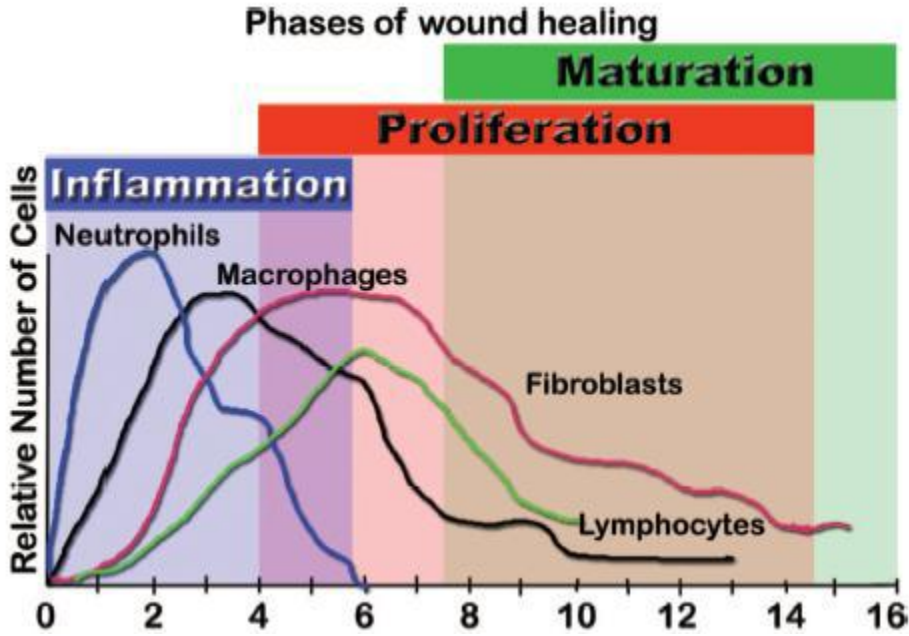
Mastektomi ve aksillar diseksiyon sonrası seroma oluşumunu engellemede kullanılmış diğer bir sklerozan ajan da tetrasiklin HCL 'dir. Tetrasiklin ile ilgili farklı sonuçların ortaya konulduğu birçok çalışma yapılmıştır. Tetrasiklin pariyetal membranların sklerozisini sağlamaktadır. Tam mekanizması bilinmemekle beraber sklerozisin asidik PH'a bağlı olduğu düşünülmektedir. Tetrasiklin kullanılan hastalarda ağrı önemli bir problemdir . Mccarty ve ark. ortalama 400 postmastektomili hastanın 100'ünde tetrasiklin kulanmışlar ve hastaların önemli kısmında ciddi ağrı tespit etmişlerdir (106).

Talk son zamanlarda pnömotoraks ve masif plevral effüzyonda kullanılmaya başlanmış olup morbiditesi diğer ajanlara göre yüksek bulunmuştur. Diğer sklerozan ajanlar ile malign plevral efüzyonun tedavisinde %30 rekürrens görülürken, iodize talk ile yapılan torakoskopik talkage yöntemi ile rekürrens oranı %10 olarak bildirilmiştir (75).

Corynebacterium parvum (Cp) nonspesifik immunstimülan ve antitümoral aktiviteye sahip olmasının yanında güçlü bir sklerozan ajandır. Ancak Cp'nin ateş, bulantı, kusma, tasikardi, lökositoz, splenomegali gibi yan etkileri vardır. Koçdor ve ark.'nın rat mastektomi modelinde sklerozan ajan olarak Cp'yi kullanmışlar ve seromayı azalttığını kanıtlamışlardır (11). Koçdor ve ark. başka bir deney hayvanı çalışmasında lokal uygulanan 5 FU'nun antiinflamatuvar özelliğinden yararlanarak mastektomi sonrası seromayı azalttığını göstermişlerdir (107). Egeli ve ark. da mikro gözenekli polisakkarit küreciklerin de seromayı azalttığını bildirmişlerdir(12).

X) YARA İYİLEŞMESİ

Yara iyileşmesi inflamasyon, proliferasyon ve remodeling aşamalarından oluşmaktadır (108). Bu fazlar birbirinden kesin sınırlarla ayrılmamakta, her fazda hücreler ve biyokimyasal maddeler arasında organize etkileşimler gerçekleşmektedir (109).



Grafik 1 : Yara iyileşmesinin fazları

Hemostaz, yara iyileşmesinin temeli ve başlangıç aşamasıdır. İnflamasyon, vazodilatasyon ve artmış vasküler permeabilite ile sonuçlanır. Organizmanın yaraya

verdiği ilk yanıt kanamayı durdurmaya çalışmaktır. Trombositlerin intrinsek koagülasyon kaskadını aktive etmesiyle oluşan pıhtı; kollajen, trombositler, trombin ve fibronektinden oluşur. Bunlar inflamasyonu tetikleyen sitokin ve büyüme faktörlerinin salınmasına neden olurlar (110). Fibrin pıhtı ayrıca olay yerine hücum eden nötrofil, monosit, fibroblast ve endotel hücreleri için bir yapı iskelesi görevi üstlenir. Pıhtı oluştuktan sonra nötrofil yanıtını doğuran hücresel sinyaller başlar. İnflamatuar medyatörler biriktikçe, prostaglandinlerin etkisiyle oluşan bölgesel vazodilatasyon sonucu interlökin 1 (IL-1), tümör nekroz faktör alfa (TNF-a), transforming growth faktör (TGF) ve bakteri yan ürünleri yardımıyla olay yerine nötrofiller gelmeye başlar (109). Yara bölgesine ilk göç eden ve miktarı ilk 24 saat içinde zirveye ulaşan immün hücreler nötrofillerdir.

Yaralanmadan 48-96 saat sonra bölgeye daha sonra makrofaja dönüşecek olan monositler gelir. Aktive makrofajlar proliferatif faza geçiş için önemlidir. Ayrıca aktive makrofajlar, vasküler endotelyal growth faktör (VEGF), fibroblast growth faktör (FGF), TNF-a, platelet derived growth faktör (PDGF), IL-1 ve nitrik oksit (NO) sentezleyerek anjiogenezi sağlar (110). Bakteri, hücresel debrisler ve yabancı maddeler nötrofillerden salınan kostik enzimlerle temizlenir. Nötrofiller hedefe göre değişen çeşitli proteazlar içerirler. Bunların tümü yara bölgesindeki ekstraselüler matrikse zarar verir. İnflamatuar yanıtın büyüklüğü ile orantılı olan proteaz salınımı ile bu hasar değişir. Yaralanmamış doku matriksi proteaz inhibitörleri ile korunur.

Günümüzde henüz tam olarak aydınlatılamamış bir mekanizmayla, nötrofiller apoptoza uğrar ve yerlerini makrofajlar almaya başlar. Makrofajların MPO aktivitesi yoktur, ancak NO üreterek ve salarak patojenleri öldürmeye devam ederler. TNF-a ve IL-1'in makrofajlarda bulunan indüklenebilir nitrik oksit sentazı (iNOS) uyarması ile peroksit ve serbest oksijen radikalleri ile reaksiyona girip ortama çok daha toksik olan peroksinitrit ve hidroksil radikallerinin salınmasına neden olan bol miktarda NO üretimi olur.(111) Hasarlanmış ekstraselüler matriksin temizlenmesi ayrıca TNF-a' ya yanıt olarak keratinosit, fibroblast, monosit ve makrofajlardan açığa çıkan matriks metalloproteinaz (MMP) tarafından da gerçekleşir. Yıllarca enflamatuar fazın eksojen sinyaller bittiğinde kendini sınırlayıp bitirdiği görüşü hakim olmuştur (112). Daha sonra ise inflamasyon fazının kontrolörleri olarak kabul edilen prostaglandin, prostosiklin, tromboksan, lökotrienler ve lipoksinler gündeme gelmiştir (112)(113). Lipoksinler ve aspirin tetikli lipoksinler inflamasyonu durdurucu sinyal olarak kabul edilirler (109). Klinik ve deneysel yara sahası çalışmaları inflamasyon sahasında

lökotrienler ve prostaglandinlerin ortaya çıkış zamanı ile nötrofil göçü zamanının örtüştüğünü göstermiştir (109).

Eikozanoid sentezinde nötrofillerin prostaglandin E₂'ye (PGE₂) maruz kalması ile polimorfonükleer lokosit göçünü durduran lökotrien B₄' den (LTB₄), lökotrien A₄' e (LTA₄) değişim olur. Görevleri birbirinden kesin sınırlarla ayrılmış bu lipid medyatörler, yara eksudasını değişime uğratmak için değişime uğrarlar (112). Ayrıca prostaglandin ürünlerinin inhibisyonu rezolüsyon süresini değiştirebilir (109). Epitelizasyon, anjiyogenez ve geçici matriks oluşumu aşamalarından oluşan proliferasyon fazında (4-14. günler) epitelyal hücreler sıvı kaybı ve bakteri invazyonunu engellemek için yeniden koruyucu bir bariyer oluşumu başlatırlar. Aktive makrofaj ve trombositlerden salgılanan, EGF ve TGF ile epitelyal proliferasyon başlar. Epitelizasyon yaralanma ile başlar ve ilk olarak inflamatuvar sitokinler olan IL-1, TNF-a ve fibroblastlardaki keratinosit growth faktörü (KGF) tarafından uyarılır (113). Daha sonra fibroblastlar tarafından sentezlenip salınan KGF-1, KGF-2 ve IL-6 tarafından diğer fibroblastların farklılaşması ve sahaya göçü uyarılır (114). Proliferasyonun fazının baskın hücreleri fibroblastlar ve endotel hücreleridir. VEGF tarafından ise sağlam venüllerde lokalize endotel hücrelerinin uyarılması ile anjiogenez başlar. Yara iyileşmesinde anjiogenez aşamasında VEGF ailesi ürünleri; damar dışı plazma proteinleri ve endotelyal hücre proteinleri arasında komplike etkileşimleri yönetir. Keratinositler IL-1, TNF-a, TGF-1 ve KGF tarafından VEGF oluşturmak için uyarılır. Hipoksiye sekonder olarak endotel hücrelerinde üretilen NO ile daha çok VEGF üretimi uyarılır (115). Ayrıca artan NO konsantrasyonu ile olan endotel vazodilatasyonu sayesinde yeni doku iskemi ve reperfüzyon hasarına karşı korunmuş olur(111). Kollajen sentezinin başlaması ve proliferasyon için fibroblastlar yaralı dokunun etrafındaki sağlam dokudan gelip, aktive olurlar. Trombosit ve makrofajlardan üretilen PDGF ve epidermal büyüme faktörü (EGF) fibroblastlar için ana sinyaldir. Otokrin ve parakrin sinyallerde PDGF salınımı artırılır. PDGF ye yanıt olarak fibroblastlar tip III kollajen, glikozaminoglikan ve fibronektinden oluşan geçici matriks sentezine başlarlar(109). TGF fibroblastların tip III kollajen sentezini uyarır, MMP üretimini azaltır, doku inhibitörlerinin üretimini uyarır ve hücre adezyon moleküllerinin üretimini artırır(111). Bu fazı durduran sinyalin fibroblastları inhibe eden interferon indüklenmiş proteinden geldiği düşünülmektedir (116). Sekonder iyileşme ile iyileşen yaralar, yara kontraksiyonu ve epitelizasyonu sağlayan TGF tarafından yönetilir (117).

Yara iyileşmesinin klinik olarak en önemli aşaması maturasyon ve remodeling aşamasıdır. Bu fazın en önemli aşaması kısmi organize bir ağ oluşturmak için varolan kollajen birikimidir. Matrikste birikimin problemlili olduğu durumlarda (çeşitli bağ dokusu hastalıkları veya diabete bağlı olarak) yara mukavemeti azalacaktır. Zıt olarak, aşırı kollajen sentezinin olduğu durumda ise hipertrofik skar veya keloid ortaya çıkar.(109) 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 (109). Mekanik gerilmenin ortadan kalkması azalmış kollajen sentezine neden olur ve düzgün bir skar meydana gelir. Devam eden mekanik gerilim/yük; uzamış kollajen sentezi ile hipertrofik skar oluşumuna neden olur (109). Yara iyileşmesinde kollajen sentezi 4-5 hafta sürer. Yaralanmış dokunun kollajeni daha incedir ve cilde paralel organize olur. Zamanla başlangıç aşamasındaki kollajen fibrilleri reabsorbe olur ve stres altındaki bölgelerde daha çok organize olurlar. Granülasyon dokusundaki kollajen biyokimyasal olarak da sağlam dokudakinden farklıdır. Bu durum; lizin rezidülerinin daha çok glikolizasyon ve hidroksilasyona uğraması nedeniyle daha ince boyutta fibrin oluşturmaya bağlanmıştır(118). Yaralanmadan bir yıl sonrasında bile skar dokusundaki kollajen sağlam dokudaki kadar organize değildir. Ayrıca yara mukavemeti hiçbir zaman % 100'e ulaşamaz. Bir hafta sonra % 3, üç hafta sonra % 30 ve 3 ay sonra en fazla % 80 civarındadır (118).

Bu çalışmada kullanılan Porcine dermal kollajen; aselüler domuz matriksinden üretilen, sıklıkla batın duvarı defektlerinin onarımında kullanılan; yapısal olarak insan dermis ile benzerlik gösteren nonallerjik, nontoksik, yabancı doku reaksiyonu oluşturmeyen bir malzemedir. İçerdiği 3 boyutlu kollajen yapının fibroblast infiltrasyonunu , fibroblast gelişmesini ve neovaskularizasyonu arttırdığı gösterilmiştir (13)(14)(15)(16); dolayısıyla yara iyileşmesinde olumlu etki yaratacağı düşünülmektedir.

XI) GEREÇ ve YÖNTEM

11.1. Deney Hayvanları ve Gruplar

Bu deneysel çalışmada ortalama ağırlığı 200–250 gr. olan toplam 18 dişi Wistar rat kullanıldı. Çalışma için Deney Hayvanları Araştırmaları Etik Kurul’undan onay alındı (Toplantı tarihi: 07/06/2012, protokol no: 20/2012) ve ratlar Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Deney Hayvanları Laboratuvarı’ndan temin edildi. Tüm ratlar standart laboratuvar yemi ve su ile beslenip, 12 saatlik gece - gündüz aydınlatması ısı kontrolü sağlanmış (22 ± 2 santigrad derece) izole ortamda izlendiler. Ameliyatlar Deney Hayvanları Laboratuvarı’nda steril olmayan, temiz koşullar sağlanarak gerçekleştirildi. Proflaktik antibiyotik uygulanmadı. Anestezik madde olarak intraperitoneal ketamin (Ketalar®, Parke Davis and Co.Inc., 50mg/kg) ve ksilazin (Rompun®, Bayer 5 mg/kg) uygulandı. Tüm ratlara Harada’nın tarif ettiği yöntem(103) ile tek taraflı (sağ) mastektomi ve aksiller diseksiyon uygulandı. Ratlar üç gruba ayrıldı:

1. Grup (kontrol grubu) (n=6): Bu gruptaki ratlara operasyon sonrasında herhangi bir uygulama yapılmadan cilt kapatıldı

2. Grup (Mastektomi sahasına %50 porcine dermal kollajen implantasyonu grubu) (n=6): 2 no’lu çalışma grubuna ameliyat sonrası mastektomi sahasının % 50 sini kaplayacak şekilde porcine dermal kollajen uygulandı

3. Grup (Mastektomi sahasına %100 porcine dermal kollajen implantasyonu grubu) (n=6): 3 no’lu çalışma grubuna ameliyat sonrası mastektomi sahasının % 100 ünü kaplayacak şekilde porcine dermal kollajen uygulandı.

Ratlar ameliyat sonrasında 10 gün izlendi. Bu süreçte ratların canlılıkları, kol hareketleri, yara yeri iyileşme durumları, yara enfeksiyonu, flep nekrozu ve seroma oluşumları kaydedildi. Ameliyat sonrası 10.günde tekrar ketamin-ksilazin anestezisi uygulaması sonrasında steril enjektörlerle seromalar aspire edildi ve miktarları kaydedildi. Histopatolojik inceleme için diseksiyon alanında bulunan ciltten, aksilla ve toraks duvarından doku örnekleri alınarak % 10’ luk formaldehid solüsyonuna konuldu. Tüm işlemler sonrasında ratlar yüksek eter anestezisi ile kurban edildi.

11.2. Ameliyat Tekniği

İntraperitoneal ketamin (Ketalar®, Parke Davis and Co. Inc., 50mg/kg) ve ksilazin(Rompun®,Bayer 5 mg/kg) anestezisi sonrasında ratlar flasterlerle çalışma masasına tesbit edildi (resim 11).



Resim 11 : Operasyon ncesi anestezi uygulanan ratların çalışma masasına tespiti

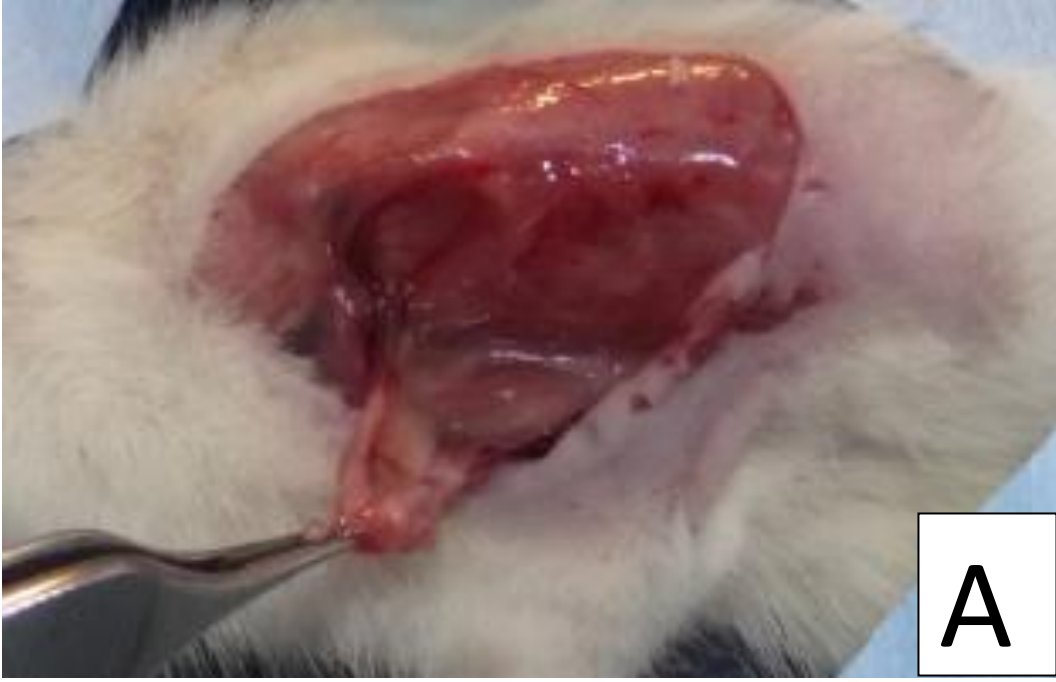
Ratların toraks ön duvarı ve sağ aksiller bölge bistüri ile traş edilerek % 10' luk povidon iyodin ile temizlendi (resim 12).



Resim 12 : girişim öncesi cilt hazırlığı ve yüzey temizliği

Sternal çentikten, ksifoide kadar uzanan orta hat insizyonu sonrası sağ taraf cilt, ciltaltı flebi toraks duvarından dekole edildi. Major pektoral kas toraks duvarından diseke edildi (resim 13A).

Bu aşamada brakial pleksus, aksiller ven aksiller arter görüldü. 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 sütür ile bağlanıp eksize edildi (resim 13B).

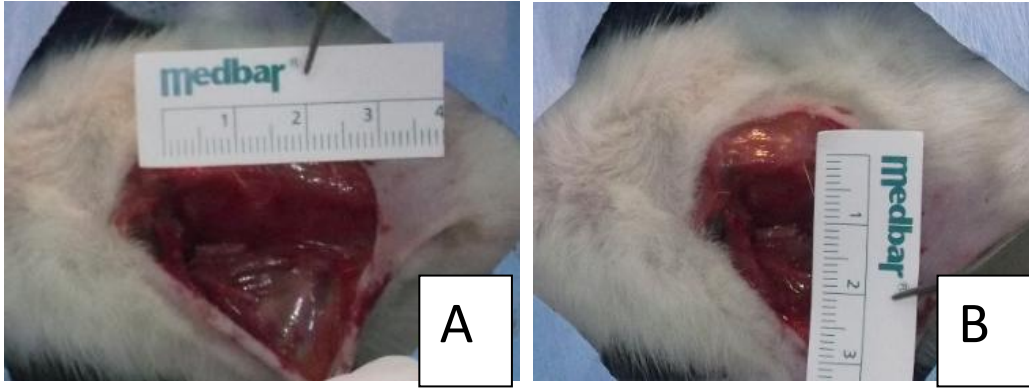


Resim 13 :

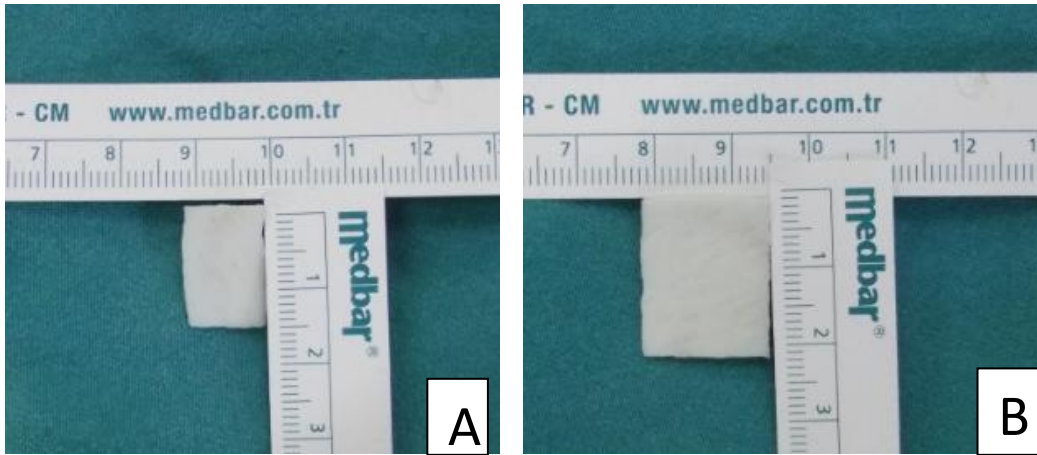
A) Sternal çentikten ksifoide kadar uzanan orta hat insizyonu sonrası sağ taraf cilt, ciltaltı flebi toraks duvarından dekole edildi. Pektoral kas diseke edildi.

B) Aksiller fossadaki yağlı gözeli doku diseke edilerek ortaya konuldu

Hemostaz kontrolü sonrası, kontrol grubuna ek müdahale yapılmadı. Diseksiyon alanı ölçüldü. Ortalama diseksiyon alanı 3 cm² olarak bulundu (resim 14 A-B). 2 no'lu çalışma grubuna ameliyat sonrası mastektomi sahasının % 50 sini kaplayacak şekilde porcine dermal kollajen uygulandı. 3 no'lu çalışma grubuna ameliyat sonrası mastektomi sahasının % 100 ünü kaplayacak şekilde porcine dermal kollajen uygulandı (resim 16 A-B) . Tüm gruplarda cilt 2/0 keskin ipek sütür ile sürekli teknikle kapatıldı (resim 17).



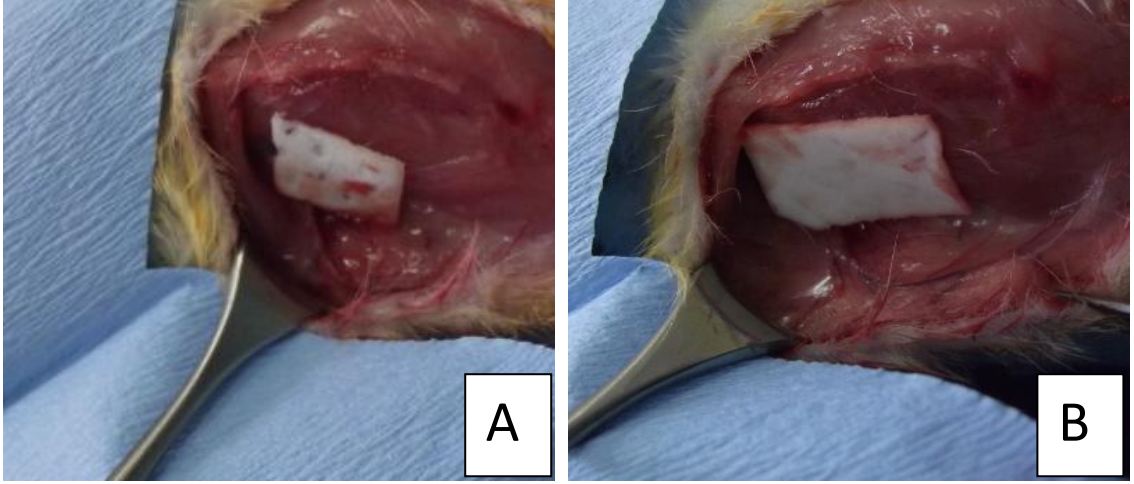
Resim 14 : A) ve B) Mastektomi ve aksiller diseksiyon alanlarının ölçümü



Resim 15 :

A) Mastektomi ve aksiller diseksiyon sahasının % 50 sini kaplayacak şekilde 1.5 cm² boyutta porcine dermal kollajen mesh hazırlanması

B Mastektomi ve aksiller diseksiyon sahasının % 100 ünü kaplayacak şekilde 3 cm² boyutta porcine dermal kollajen mesh hazırlanması



Resim 16 :

A) Mastektomi ve aksiller diseksiyon sahasının % 50 sini kaplayacak şekilde 1.5 cm² boyutta porcine dermal kollajen mesh implantasyonu

B) Mastektomi ve aksiller diseksiyon sahasının % 100 ünü kaplayacak şekilde 3 cm² boyutta porcine dermal kollajen mesh implantasyonu



Resim 17 : Cilt kapatılması sonrası görünüm

11.3. İncelemeler

11.3.1. Histopatolojik inceleme yöntemleri

Alınan doku örnekleri % 10' luk formaldehid solüsyonu içerisinde DEÜTF Patoloji Anabilim Dalı' na gönderildi. Dokuların tümü rutin işlemde geçirildi. Parafin bloklara gömüldükten sonra 5 mikrometrelilik kesitler yapıldı ve hemotoksilen - eosin (HE) ile boyandı. Daha sonra ışık mikroskobu altında kalitatif olarak nekroz, granülasyon dokusu, fibröz doku, damarlanma özellikleri, sekonder infeksiyonu yansıtan mikroorganizma popülasyonu incelemeye alındı.

İnflamasyon ve yara iyileşmesi parametreleri olarak;

1. Fibrin
2. Kanama
3. Ödem
4. Konjesyon
5. Polimorfonükleer lökositler
6. Fibröz doku artışı
7. Fibroblast
8. Lenfosit
9. Makrofajlar
10. Granülasyon dokusu
11. Damar proliferasyonu
12. Nekroz gelişimi değerlendirildi.

Enfekte yarayı saptayabilmek amacıyla mikroorganizma varlığı değerlendirildi.

Hücrel ve histopatolojik skora semikantitatif olarak 4 kademe değerlendirildi. Buna göre hücrel yoğunluk; 0: yok, 1: az, 2: orta, 3: çok şeklinde yorumlandı.

11.3.2. İstatiksel Yöntemler

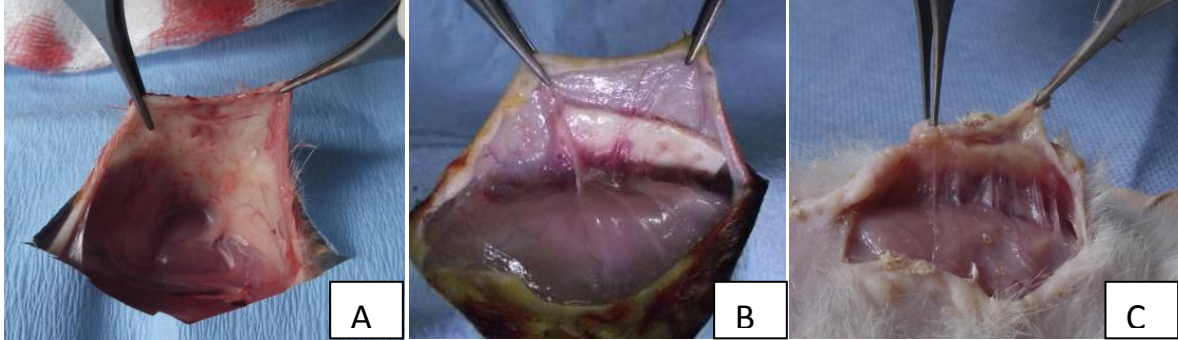
İstatistiksel analizler için Sigmastat 3.01 (Santa Cruz, CA) kullanıldı. Kantitatif parametrelerin karşılaştırılmasında ANOVA ve Holm-Sidak ; semikantitatif karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis testi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

XII) BULGULAR

12.1. Makroskopik bulgular

Çalışmaya alınan ratlarda kol hareketlerinde bozulma, beslenme bozukluğu, yara enfeksiyonu, yara ayrışması, flep nekrozu gibi komplikasyonlar gelişmedi, ratların hiçbirisi eksitus olmadı.

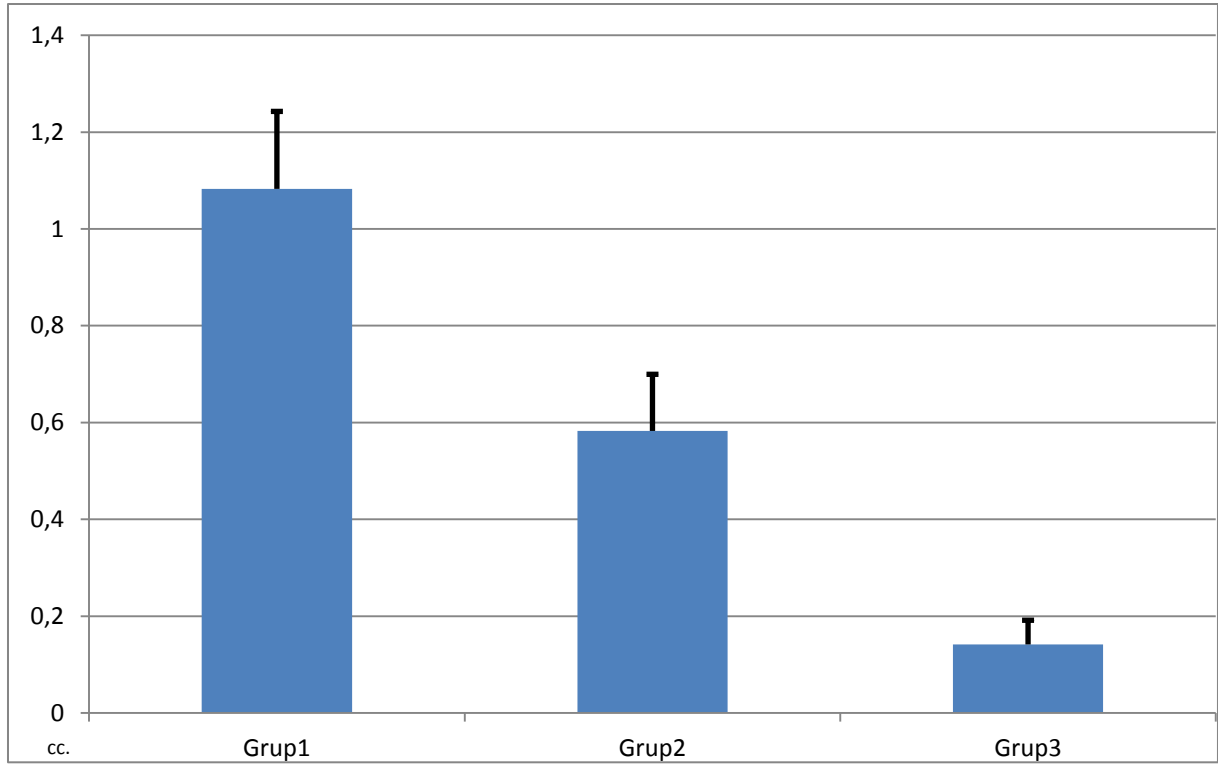
Makroskopik olarak adhezyon en çok grup 3 te artmıştı



Resim 18: A) grup 1 B) grup 2 C) grup 3 Makroskopik olarak c grubunda adezyonlar artmış.

Ortalama seroma volümü kontrol grubunda (grup 1) 1,083cc. ($\pm 0,16$ cc.). % 50 porcine dermal kollajen mesh implantasyon grubunda (grup 2) 0,583cc. ($\pm 0,11$ cc.) ; % 100 porcine dermal kollajen mesh implantasyon grubunda (grup 3) 0,142 cc. ($\pm 0,05$ cc.) olarak saptandı. Buna göre 3 no'lu grupta grup 2 ve grup 1 e göre seroma volümü anlamlı şekilde azaldı ($p < 0,001$); grup 2 ratlarda grup 1 ratlara göre seroma volümü anlamlı düşük bulundu ($p < 0,001$).

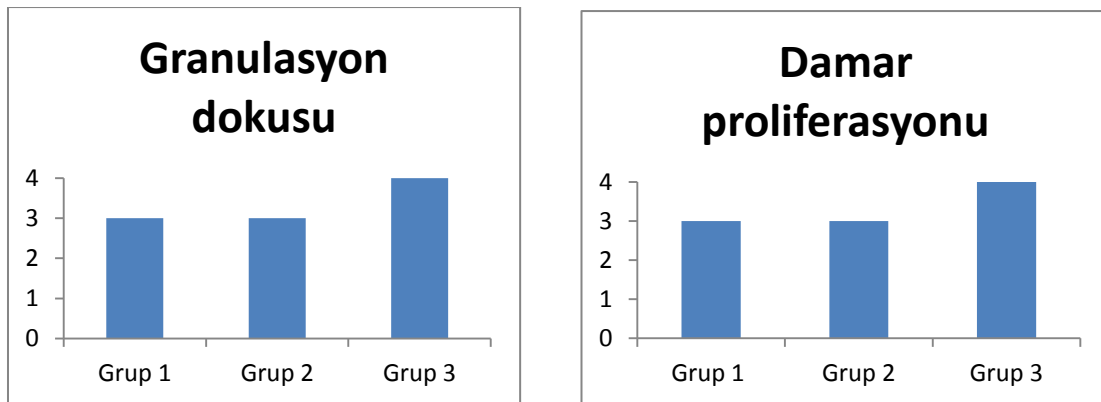
. Buna göre 3 no'lu grupta grup 2 ve grup 1 e göre seroma volümü anlamlı şekilde azaldı ($p < 0,001$); grup 2 ratlarda grup 1 ratlara göre seroma volümü anlamlı düşük bulundu ($p < 0,001$). Gruplardaki ortalama seroma volümleri grafik 2 de gösterilmiştir.



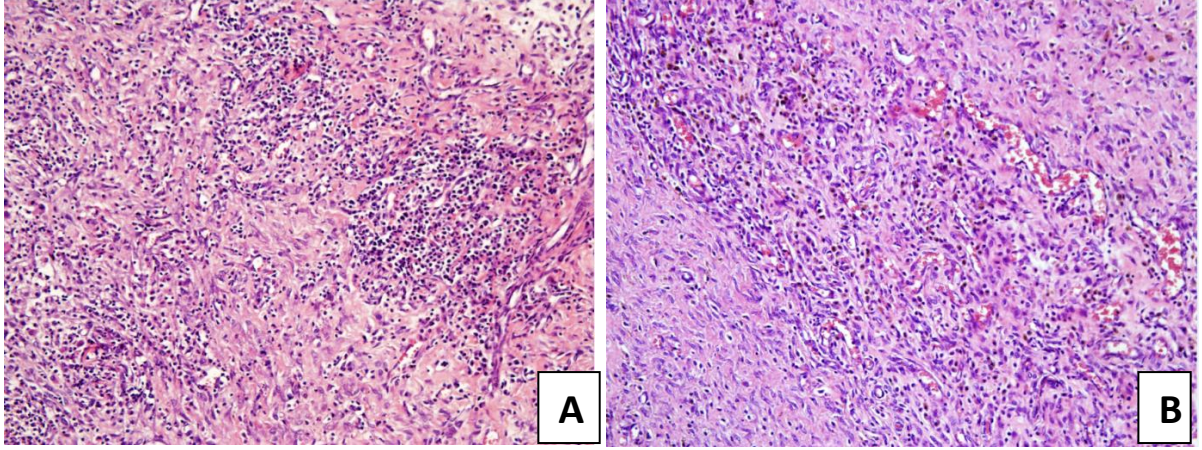
Grafik 2 : Kontrol ve çalışma gruplarının ortalama seroma volümlerinin karşılaştırılması. grup 1 = 1,083cc. ($\pm 0,16$ cc.); grup 2 = 0,583cc.($\pm 0,11$ cc.) ; grup 3= 0,142 cc. ($\pm 0,05$ cc.). $p < 0.001$

12.2. Histopatolojik bulgular:

Damar proliferasyonu ve granülasyon dokusunun grup 3 ratlarda grup 2 ve grup 1 ratlara göre anlamlı olarak arttığı saptandı. ($p < 0,05$); grup 2 ve 1 arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). (grafik 3)

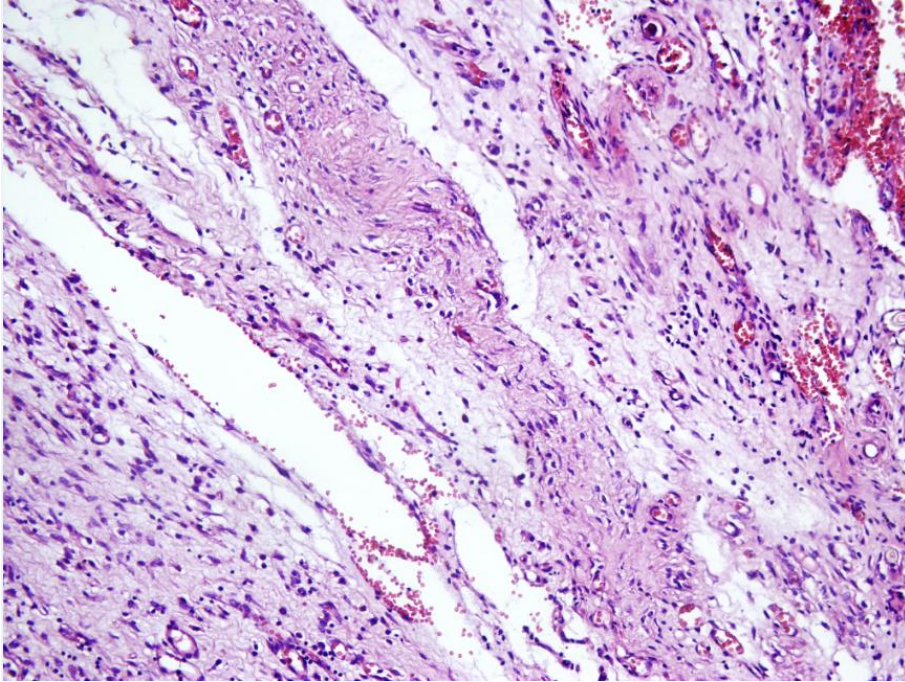


Grafik 3: Kontrol ve çalışma gruplarında granülasyon dokusu ve damar proliferasyonu. $p < 0.05$



Resim 19 : A) Grup2 X20 büyütme B) Grup 3 X20 büyütme

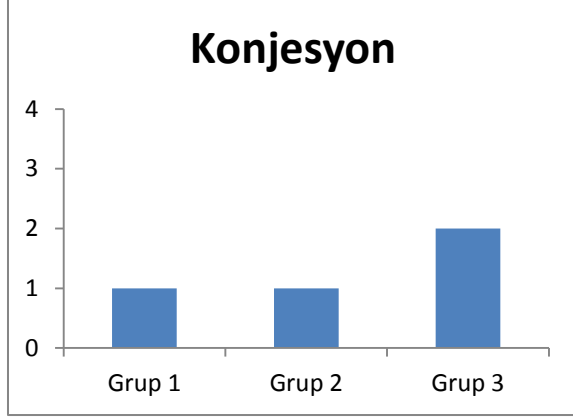
%100 implantasyon grubunda. %50 implantasyon grubuna oranla daha fazla oranda artmış granülasyon dokusu ve damar proliferasyonu izleniyor



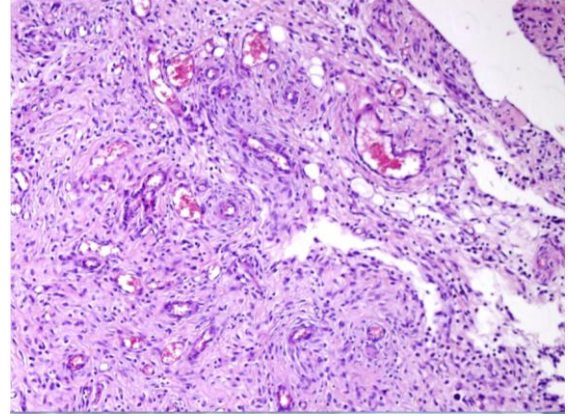
Resim 20: Kontrol grubu. X20 büyütme

Çalışma gruplarına göre daha az granülasyon dokusu oluşumu ve damar proliferasyonu izleniyor

Konjesyon incelendiğinde grup 3 ratlarda grup 2 ve 1 deki ratlara göre konjesyonun anlamlı şekilde arttığı bulundu ($p < 0,05$). (grafik 4)

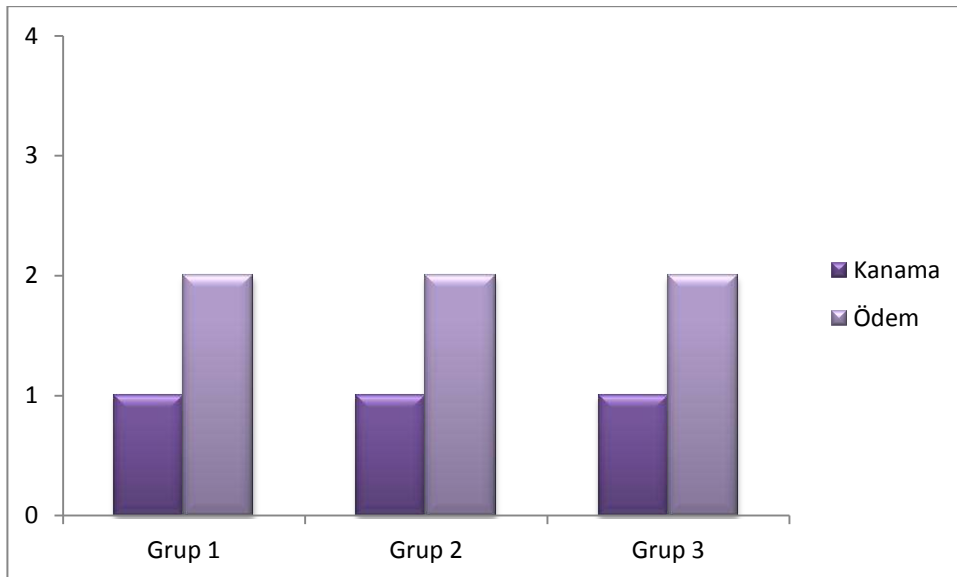


Grafik 4: Kontrol ve çalışma gruplarında konjesyon.
 $P < 0.05$



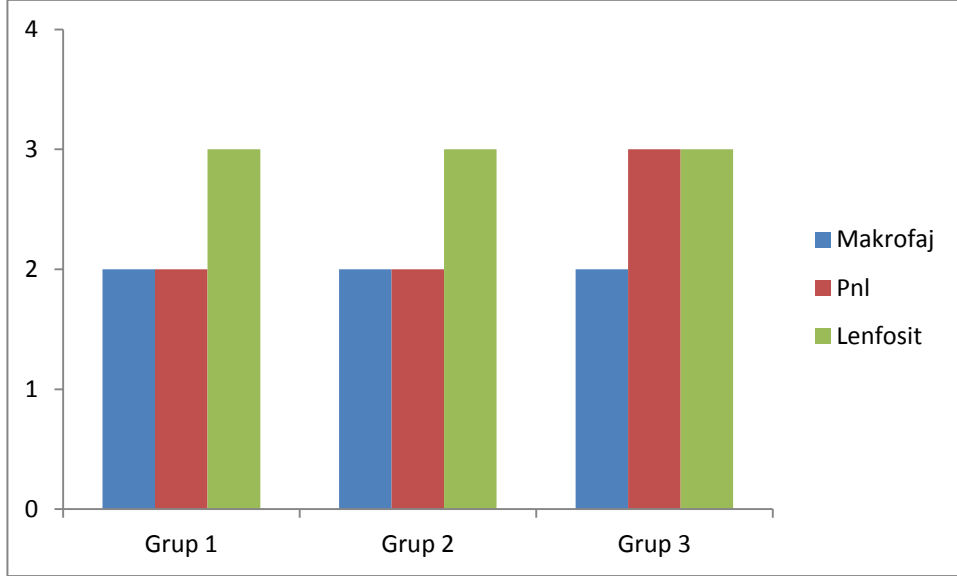
Resim 21 : Grup 3' te konjesyone damar yapıları izlenmekte.
X10 büyütme

Kanama ($p = 0,745$) ve ödem gelişimi ($p = 0,122$) açısından kontrol ve çalışma grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. (grafik 5)



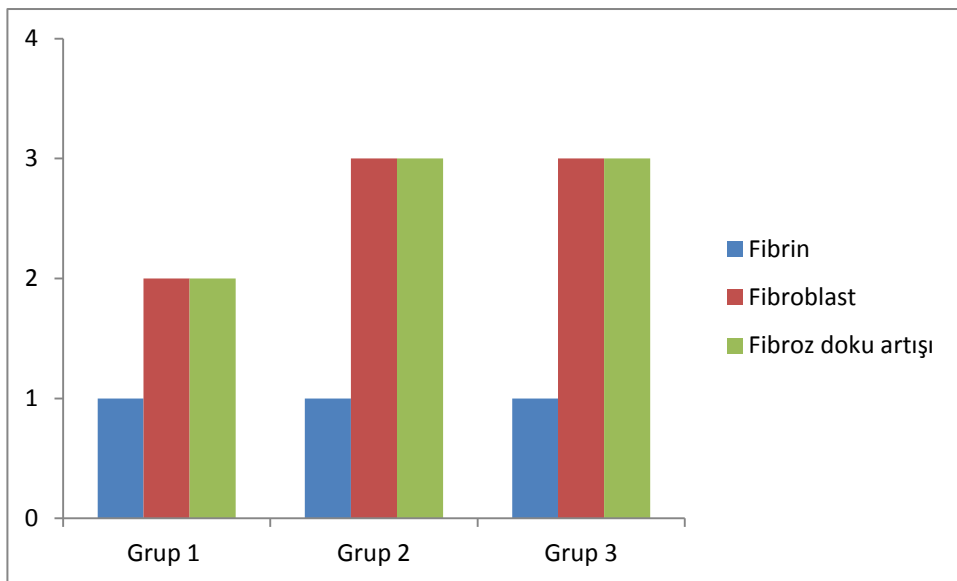
Grafik 5: Kontrol ve çalışma gruplarında kanama ve ödem

Makrofaj ($p= 0,985$), Polimorfonükleer lökosit ($p= 0,066$), Lenfosit ($p= 0,751$) parametrelerinde kontrol ve çalışma grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.(grafik 6)



Grafik 6: Kontrol ve çalışma gruplarında Makrofaj, PNL, Lenfosit

Fibrin miktarı ($p= 0,122$), Fibröz doku artışı ($p=0,081$) ve Fibroblast ($p= 0,081$) parametrelerinde kollajen uygulanan gruplarda daha yoğun fibroblast ve fibröz doku artışı gözlenmesine karşın kontrol ve çalışma grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. (grafik 7)



Grafik 7: Kontrol ve çalışma gruplarında Fibrin, Fiibroblast, Fibröz doku artışı

Nekroz gelişimi ve enfekte yarayı saptayabilmek amacıyla incelenen mikroorganizma varlığına hiçbir grupta rastlanmamıştır.

XIII)TARTIŞMA

Bugüne kadar olan literatüre göz atıldığında; seromayı azaltmak için çok sayıda yöntem önerilmiştir. Bu öneriler kısmen 2 bölüme ayrılabilir. İlk bölümde yer alan öneriler, seroma oluşumunu azaltmak için diseksiyon sonrası oluşan ölü boşluğu engellemeye yöneliktir. Bunlar flep kapama teknikleri (katmanlı sütür tekniği, destek sütürleri, göğüs duvarına fiksasyon) ; drenaj sistemleri (kapalı negatif drenaj, vakumlu drenaj) ve dışarıdan baskı etkisi (baskılı bandaj, basınçlı giysiler, omuz immobilizasyonu) olarak kısaca sınıflandırılabilir.

Aitken'in uyguladığı metotta ise subkutan yağ, flepin derin dermisi, interkostal, pectoral ya da serratus anterior kasları ya da göğüs duvarının periostumundan alınan sütürler ile flep fiksasyonu denenmiştir. Bu yöntemde her inspirium, ekspirium hareketi ile aksiller fossa, flep ve göğüs duvarı arasında oluşan potansiyel boşluğun artımı önlenerek; flepin göğüs duvarına adezyonunun hızlandırılmasına çalışılmış ve seromanın azaldığı sonucuna varılmıştır(76). Kuroi ve ark. meme kanseri cerrahisi sonrası seroma üzerine mekanik etkenlerden; dıştan baskılı kompresyon ile fleplerin sütür ile tespiti tekniklerini kıyasladıkları çalışmada, flepleri sütür ile tespit ettikleri hastalarda seroma oranının daha az olduğunu göstermişlerdir (100). Düşük vakumlu ve yüksek vakumlu negatif basınçlı emici drenleri karşılaştıran Bonnema'nın çalışmasında negatif basınç ile seroma önlenmesi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür. Seroma ile vücut kitle ağırlığının direkt ilişkili olduğu ve kol, omuz hareketlerinin postoperatif kısıtlanmasının koruyucu bir mekanizması olmadığı da vurgulanmıştır (68).

İkinci bölümdeki önerilerse seroma oluşumunu baskılamayı amaçlamaktadır. Bu amaçla kullanılanlar; Sklerozan ajanlar (fibrin glue, tetrasiklin HCL, mikrogözenekli polisakkarit kürecikler, iodyze talk); Antiinflamatuvar ilaçlar (ASA, NSAİİ) ; Kemoteropatik ajanlar (5- FU, Mitomisin – C) ve Radyoterapidir.

Bu sklerozan ajanlarla yapılan klinik çalışmalarda Burak ve ark. sıgır trombini uyguladıkları hastaların %37'sinde seroma tespit etmişler, uygulamadıkları grupta %40 oranında seroma oluşumunu gözlemişlerdir (69). Berger ve ark. fibrin glue uygulanan hastalarda seroma oranlarını %39 uygulanmayan hastalarda %42 olarak tespit etmişler , Wadderburn ve ark. ise bu oranları %12- %16 düzeyinde bulmuşlardır (72).

Sklerozan ajanların kullanıldığı deneysel çalışmalarda klinik çalışmalara göre daha yüz güldürücü sonuçlar mevcuttur.

Araştırmacılar	Denek cinsi	Kullanılan ajan	Kontrol grubu ortalama seroma volumu	Çalışma grubu ortalama seroma volumu
Silverman ve ark.	Sprague- Dawley rat (280-320 gr)	Poliethylene oxide dimethacrylate	3,25 cc.	0,37 cc.
Wang ve ark.	Sprague- Dawley rat (280-320 gr)	Isıkla aktive edilen Fibrin yapıştırıcı	4,2 ± 2,9 cc.	1,1 ± 1,6 cc.
Lindsey ve ark.	Sprague- Dawley rat (280-320 gr)	Fibrin yapıştırıcı	1,1- 4,3 cc.	1,8- 2,4 cc.
Menon ve ark.	Sprague- Dawley rat (280-320 gr)	Albumin- Gluteraldehyde	5,19 ± 3,65 cc.	0,25 ± 0,43cc.
Koçdor ve ark.	Sprague- Dawley rat (280-320 gr)	Corynebacterium parvum	1,4 cc.	0,3 cc.
Eroglu ve ark.	Male guinea pigs (480-900 gr)	Fibrin yapıştırıcı	4- 6,8 cc.	1,3 cc.
Koçdor ve ark.	Wistar rat (215,2gr)	5 – FU	1.04 cc.	0.3 cc.
Egeli ve ark.	Wistar rat (200-250 gr)	Mikrogözenekli polisakkarit kürecikler	1,6 cc.	0.3 cc.
Chung ve ark.	Sprague- Dawley rat (280-320 gr)	Myhtilus edilus proteini	5,3 ± 2,61 cc.	1,8 ± 1,5 cc.

Tablo 8: Deneysel mastektomi modelinde çeşitli araştırmacıların kullandıkları ajanlar ve sonuçları.

Tüm literature göz atıldığında sklerozan ajanlarla yapılan çalışmaların; ölü boşluğu azaltmayı amaçlayan çalışmalara göre daha rasyonel olduğu sonucuna varıldı. Bu nedenle ölü boşluğu kısmen azaltabilecek ve diseksiyon sahasına uygulandığında fibrozisi artıracak bir madde kullanmasına karar verildi.

Bu çalışmada kullanılan porcine dermal kollajen aselüler domuz matriksinden üretilen, batın duvarı defektlerinin onarımında, yanık tedavisinde, pelvik rekonstruksiyonlarda, kafa ve yüz rekonstruksiyonunda kullanılan; yapısal olarak insan dermisi ile benzerlik gösteren nonallerjik, nontoksik, yabancı doku reaksiyonu oluşturmeyen bir malzemedir. İçerdiği 3 boyutlu kollajen yapının fibroblast infiltrasyonunu , fibroblast gelişmesini ve neovaskularizasyonu arttırdığı gösterilmiştir (13)(14)(15)(16). Porcine dermal kollajen içerikli malzemelerle yapılan batın duvarı onarımlarında seroma oluşumun diğer malzemelere göre daha az olduğu gösterilmiştir (14)(17). Bu klinik gözlemler ışığında deneysel seroma modelinde porcine dermal kollajen kullanıldı.

Literatürde seroma oluşumunu gözlemek için tariflenen latissimus dorsi kasının çıkarılması gibi çeşitli modeller olsa da; bu çalışmada Harada' nın tariflediği tek taraflı mastektomi ve aksiller diseksiyon modeli kullanıldı (103). Çünkü diğer modellerle kıyaslandığında en az denek mortalitesi bildirilen, operasyon sonrası ratlarda flep nekrozu, yara ayrışması, kol kullanımı ve ağırlık kaybının en az görüldüğü ve daha önce klinik deneyime sahip olduğumuz model Harada' nın modeli idi. Çalışmamızda daha fazla sayıda grup (örneğin : kontrol, %25, %50, %75, %100 gibi 5 grup) ve her grupta istatistiksel güvenilirliği arttırmak amacıyla daha fazla sayıda rat kullanılabilirdi. Ancak DEÜTF Deney Hayvanları Araştırmaları Etik Kurulu onayı gereği 3 grup ve toplam 18 ratla çalışma tamamlandı.

Bu çalışmada ortalama seroma volümü Grup 1de 1,083cc. ($\pm$ 0,16 cc.). Grup 2 de 0,583cc.($\pm$ 0,11 cc.) ; Grup 3 te 0,142 cc. ($\pm$ 0,05 cc.) olarak saptandı. Buna göre 3 no'lu grupta grup 2 ve grup 1' e göre seroma volümü anlamlı şekilde azaldı ($p < 0,001$); grup 2 ratlarda grup 1 ratlara göre seroma volümü anlamlı düşük bulundu ($p < 0,001$). Sonuçta; mastektomi ve aksiller diseksiyon sonrası uygulanan porcine dermal kollajenin seroma volümünü anlamlı şekilde azalttığı görüldü.

Sahaya uygulanan porcine dermal kollajenin miktarı arttıkça seroma oluşumunun azaldığı görüldü. En az seroma oluşumu mastektomi ve aksiller disseksiyon sahasının % 100 ünü kaplayacak şekilde dermal kollajen uygulanan grupta idi

Daha önceki araştırmacılardan aynı cins ve benzer ağırlıkta rat kullanan Koçdor ve Egeli' nin çalışmalarında kontrol gruplarında elde edilen ortalama seroma volümleri (Koçdor 1.04 cc.(107);Egeli 1,6 cc.(12)) ile çalışmamızı karşılaştırdığımızda kontrol grubundaki ortalama seroma volümünün benzer olduğu görüldü. Bu sonuçlarla mastektomi ve aksiller disseksiyon tekniğimizin çalışma için uygun olduğunu düşünüldü. Çalışma gruplarımızda görülen seromada anlamlı azalma sonucunda ise porcine dermal kollajenin; Harada ve arkadaşlarının kullandıkları fibrin yapıştırıcı (103), Chung ve arkadaşlarının kullandıkları mytilus edulis proteini (5), Menon ve arkadaşlarının kullandıkları albumin gluteraldehit bazlı doku yapıştırıcısı(119) gibi sklerozan ajanlarla benzer etkinlik gösterdiği görüldü.

Uygulanan porcine dermal kollajenin miktarının arttıkça seromanın azalması Sanders ve arkadaşlarının çalışmalarında görülen mastektomi sonrası dokuya uygulanan fibrinojen ve trombin konsantrasyonu arttıkça seromanın oluşumunun azaldığı bulgusu ile benzer olarak bulundu (120).

Histopatolojik incelemelerde kontrol ve çalışma grupları arasında, doku iyileşmesi açısından farklılık olup olmadığı araştırıldı. Porcine dermal kollajen' in dokularda yara iyileşme sürecinde etkinliği değerlendirildi.

Çalışmamızda patolojik örneklemelerde mikroorganizmaya rastlanmaması; steril operasyon koşullarının sağlandığını, ratlarda mikroskopik yara ayrışmasının da oluşmadığını göstermektedir.

Grup 3 te diğer gruplara göre konjesyon, granülasyon dokusu ve neovaskularizasyonda artış izlendi ($p < 0.05$). Literaturdeki çalışmalara göre porcine dermal kollajenin 3 boyutlu yapısının mesh içerisine fibroblast infiltrasyonunu artıracak dolayısıyla patolojik örneklemelerde fibroz dokularda artış olacağı öngörülmüştü (14)(15)(16)(17) fakat fibroz doku artışında anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$).

Bu bulgular; porcine dermal kollajenin seroma azaltıcı etkisini sklerozis oluşturmaktan çok ölü boşluğu doldurucu etkisi, adezyonu artırıcı etkisi ,neovaskularizasyon artışı, granulasyon dokusundaki ve konjesyondaki artış ile yara iyileşmesini hızlandırarak oluşturduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda seroma azaltıcı etkinin Wang ve arkadaşlarının ışıkla aktive edilen fibrin yapıştırıcı kullandıkları çalışmalarında (121) ve Egeli ve arkadaşlarının mikrogözenekli polisakkarit kürecikler kullandıkları çalışmalarında (12) olduğu gibi sklerozan ajanlarla yapılan çalışmalarda gösterildiği üzere fibroz doku artışı ile değil daha çok neovaskularizasyonda ve granulasyon dokusundaki artış ile oluştuğunu saptandı.

Literatürde seroma ile ilgili çalışmalara bakıldığında neovaskularizasyonun vurgulanmadığını görülmektedir. Bizim çalışmamızdan çıkan sonucun ışığında seroma oluşumunu baskılamak için neovaskularizasyonu artırıcı ilaçların da kullanılabileceğini düşünülmüştür.

XIV) SONUÇ VE ÖNERİLER

Modern tıptaki gelişmelere rağmen seroma, cerrahinin hala tam olarak çözümlenememiş problemlerinden biridir. Yeni tedavi yöntemlerine ihtiyaç göstermektedir. Bu çalışmada, deneysel mastektomi ve aksiller diseksiyon modelinde, profilaktik ajan olarak kullanılan porcine dermal kollajen' in seroma oluşumunu azalttığı sonucuna varılmıştır. Yüzeye uygulanan porcine dermal kollajenin diseksiyon alanına olan oranı arttıkça seroma azaltıcı etkisi artmaktadır. Porcine dermal kollajen bu etkisini, üç boyutlu ekstrasellüler matriks yapısı sayesinde ölü boşluğu doldurarak ,adezyonu artırarak, granülasyon dokusunu, konjesyonu ve damar proliferasyonunu artırarak, yara iyileşmesini hızlandırarak gerçekleştirmektedir.

Dermal kollajen seroma oluşumunun önlenmesinde, klinik kullanıma aday bir ajan olarak düşünülebilir. Porcine dermal kollajen' in seroma oluşumunu azaltıcı etkinliğinin desteklenmesi bakımından, diğer modellerin kullanıldığı çalışmalara ve klinik çalışmalara gereksinim vardır. Porcine dermal kollajenin damar proliferasyonunu artırıcı etkisinden dolayı bundan sonraki çalışmalarda vasküler büyüme faktörlerinin de değerlendirilmesini öneriyoruz.

Bizim çalışmamızın önemli bir sonucu da neovaskularizasyonun seroma oluşumunu baskılayıcı etkisinin gösterilmesiydi. Bu bulgu neovaskularizasyonu artırıcı ajanların da seroma çalışmalarında kullanılabileceğini düşündürmektedir.

XV) KAYNAKLAR:

1. Balkan M. "Meme Kanseri" Seminer,2003.
2. Katsumasa Kuroi, Kojiro shimozuma, Tetsuya Taguchi, Hirohisa Imai, Hiroyasu Yamashiro, Shozo Ohsumi, Shinya Saito. Pathophysiology of Seroma in Breast Cancer. Breast Cancer 2005;12(4):288-293.
3. William E. Stehbens. Postmastectomy serous drainage and seroma: probable pathogenesis and prevention. ANZ J. Surg. 2003;73:877-880.
4. J.A. McCaul, A. Aslaam, R. J. Spooner, I.Louden, T. Cavanagh, A. D. Purushotham. Aetiology of seroma formation in patients undergoing surgery for breast cancer. The Breast 2000;9:144-148.
5. Thomas L. Chung, DO, Luther H. Holton III, MD, Nelson H. Goldberg, MD, FACS, Ronald P. Silverman, MD, FACS. Mytilus edulis Seroma Prevention Using Protein in a Rat Mastectomy Model. The Breast Journal 2006;12(5):442-445.
6. Ernest A. Gonzalez, MD, Edward C. Saltzstein, MD, Carola S. Riedner, MD, Brian K. Nelson, MD. Seroma Formation Following Breast Cancer Surgery. The Breast Journal 2003;9(5):385-388.
7. Esmat Hashemi, Ahmad Kaviani, Masoume Najafi, Mandana Ebrahimi, Homeira Hooshmand, Ali Montazeri. Seroma formation after surgery for breast cancer. World Journal of Surgical Oncology 2004;2:44.
8. Katsumasa Kuroi, Kojiro Shimozuma, Tetsuya Taguchi, Hirohisa Imai, Hiroyasu Yamashiro, Shozo Ohsumi, Shinya Saito. Evidence –Based Risk Factors for seroma formation in Breast Surgery. Jpn J Clin Oncol 2006;36(4):197-206.
9. Antony Gardner. Techniques in the prevention and management of breast seroma: An evaluation of current practice. The Women's Oncology Review, September 2005;5(3):135-143.
10. Gercel-Taylor C, Hoffman JP, Taylor DD, Owens KJ ve ark. Interleukin-2 activation of cytotoxic cells in postmastectomy seroma. J Surg Res 1996; 15:89- 96.
11. E.Tekin, M. A. Kocdor, S. Saydam, S. Bora, O. Harmancioğlu. Seroma Prevention by Using Corynebacterium parvum in a Rat Mastektomi Model. Eur Surg Res 2001;33:245- 248.
12. Tufan E, Ali Ibrahim S, Seymen B, Can YM, Tansu C, Tulay C, et al. The Effects of Microporous Polysaccharide Hemospheres on Seroma Formation after Mastectomy and Axillary Dissection in Rats. Balkan Medical Journal [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2013 Mar 9];179–83. Available from: http://balkanmedicaljournal.org/summary_en.php3?id=858
13. Hsu PW, Salgado CJ, Kent K, Finnegan M, Pello M, Simons R, et al. Evaluation of porcine dermal collagen (Permacol) used in abdominal wall reconstruction. Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS [Internet]. Elsevier Ltd; 2009 Nov [cited 2012 May 29];62(11):1484–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18718829>

14. Zheng F, Lin Y, Verbeken E, Claerhout F, Fastrez M, De Ridder D, et al. Host response after reconstruction of abdominal wall defects with porcine dermal collagen in a rat model. *American journal of obstetrics and gynecology* [Internet]. 2004 Dec [cited 2012 Mar 15];191(6):1961–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592278>
15. Loganathan a, Ainslie WG, Wedgwood KR. Initial evaluation of Permacol bioprosthesis for the repair of complex incisional and parastomal hernias. *The surgeon : journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010 Aug [cited 2012 May 29];8(4):202–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20569939>
16. Parker DM, Armstrong PJ, Frizzi JD, North JH. Porcine dermal collagen (Permacol) for abdominal wall reconstruction. *Current surgery* [Internet]. 2006 [cited 2012 Apr 19];63(4):255–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16843776>
17. G. Broderick • J. McIntyre • M. Noury • H. M. Strom • C. Psinos • A. Christakas • K. Billiar • Z. M. Hurwitz • J. F. Lalikos • R. A. Ignatz • R. M. Dunn Dermal collagen matrices for ventral hernia repair: comparative analysis in a rat model *Hernia* DOI 10.1.
18. Donegan WL. History of Breast Cancer in Breast Cancer DJ Winchester, DP Winchester, CA Hudis and L. Norton. Editors. DC Decker Inc. Ontario 2006, p.1-14.
19. Beenken SW, Wanger FB, Bland K. History of the therapy of breast cancer in *The Breast*, KI Bland and EM Copeland III. Saunders – Elsevier, St.Louis 2004, p.3-18.
20. Kalaycı G. “ Genel Cerrahi Cilt-1” 2002; 41:533-630.
21. Osborne M. Breast development and anatomy. In: Haris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S, eds. *Diseases of the breast*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven, 1996; 1- 14.
22. Monaghan P, Perusinghe NP, Cowen P, Gusterson BA. Peripubertal human breast development. *Anat Rec* 1990; 226:501-508.
23. McKierman J, Coyne J, Cahalane S. Histology of breast development in early life. *Arch Dis Child* 1988; 63:136-139.
24. Kirby IB, Coppeland EM. Breast. *Principles of surgery*, vol 1.Ed. Seymour IS, Shires GT, Spencer FC, Husser WC. 6th edition. Mc Graw Hill, New York: 531-593; 1994.
25. Rosenbloom AL. Breast physiology: Normal and abnormal development and function. *The breast. Comprehensive management of benign and malignant disease*. Vol 1. Ed: Kirby IB, Coppeland EM. 2nd edition, W.B.Saunders. USA: 38-50; 1988.
26. Farrar WB, Walker MJ, Minton JP. Physiology of the breast. *Cancer of the breast*. Ed: Donegan WL, Spratt JS. 4th edition. W.B.Saunders USA: 43-51; 1995.
27. Haagensen CD. Anatomy of the Mammary Glands. In: Cann C (Ed). *Diseases of the Breast*. 3.Baskı, WB Saunders Company, Philadelphia, 1986, s:1-46.
28. Sayek İ. “Temel Cerrahi” 2004 ; 75:895-897.

29. Kopuz C. Thorax (Göğüs) Ön ve Yan Duvarlarının Anatomisi. Journal of Clinical and Analytical Medicine [Internet]. [cited 2012 Dec 8];20–3. Available from: <http://www.jcam.com.tr/files/KATD-796.pdf>
30. Bland I, Vezeridis I. Breast. In: S. Schwartz (Ed). Principles of Surgery, 7. baskı, Mc Graw-Hill Book Company, Newyork, 1999, s: 533-599.
31. Netter FH, Interactive Atlas of Clinical Anatomy. California: D&R Development Group; 1998.
32. Gülay H. “Temel ve Sistemik Cerrahi Cilt-1” 2005; 5: 931-977.
33. O'Brien PH, Seymour EQ. Meme kitlelerinde tanısal yaklaşım. In: Dağoğlu T, Bozfakioğlu Y, Değerli Ü. (Eds). Cerrahide modern teknikler. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1. cilt, 1987, s: 248-261.
34. Topuz, E. Memenin Anatomisi. Meme Kanseri, Biyoloji, Tanı, Evreleme, Tedavi. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları, İstanbul, 1997, s:1-15.
35. Ünal M, Ünal AE, Eryavuz Y, Atabekoğlu Ş. Meme kanserlerinde koltukaltı disseksiyonu. Türkiye Klinikleri Cerrahi 1996; 1:23-35.
36. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics 2000. Cancer J Clin 2000;50:7-33.
37. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics 1993. Cancer J Clin 1993;43:4-26.
38. Silvenberg E, Lubera J. Cancer statistics 1987. Cancer J Clin 1987;37:19.
39. Bilgel H. “Genel Cerrahi”, 2007; 3:319-320.
40. DEMENTG (Dokuz Eylül Meme Tümörleri Grubu), “ Meme tümörlerinde tanı ve tedavi protokolü” 2005; 7-8.
41. Locke FB, King H. Cancer mortality risk among Japanese in the United States. JNCI 1980;64:1149- 1156.
42. Buell P. Changing incidence of breast cancer in Japanese Amerikan women. JNCI 1974;51:479-487.
43. Hoveer R. Breast cancer: geographic, migrant, and time-trend patterns In: Fortner JSP, ed. Accomplishments in cancer research. New York: Lippincott-Raven, 1996.
44. Kathleen H. “Breast Cancer Awareness”;Oct. 2005. 28.
45. Özmen V. meme hastalıkları derneği federasyonu - meme hastalıkları kitabı 2012.
46. Dixon YJ, Greco M. Concensus document on staging for breast cancer. Breast 1994;3:238.
47. Harris JR. Staging of breast carcinoma. In: Harris JR, et al. Eds. Breast Diseases. Philadelphia: Lippincott Co, 1996.

48. American Joint Committee on Cancer. Breast. In: Bears OH, et al, Eds. Manual for Staging of Cancer, Philadelphia: Lippincott JB, 1992.
49. Greene FL, Page DL, Fleming ID et al. AJCC Cancer Staging Manual, 6th Ed., New York: Springer-Verlag, 2002.
50. Singletary E, Allerd C, Ashley P et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for breast cancer. J Clin Oncol 2002;20:3628-3636.
51. Giulliano E.A.: Breast: Way W.L. Current Surgical Diagnosis and Treatment. Librairie of Libnan, Beirut, 1994.
52. Harris JR, Morrow M. Treatment of Early Stage Breast Cancer in Harris JR et al(Ed): Diseases of The Breast. Philadelphia, Lippincott, 1996;pp487-578.
53. Luini A, Gatti G, Ballardini B, et al. Development of axillary surgery in breast cancer. Ann Oncol. 2005; 16:259-262.
54. Naik AM, Fey J, Gemignani M, Heerdt A, Montgomery L, et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: A follow-up study of 4008 procedures. Ann Surg. 2004;24.
55. Cabanas R. An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer. 1977;39:456-66.
56. Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, et al. 200 Sentinel lymph node biopsies without axillary lymph node dissection-no axillary recurrences after a 3-year follow-up. Er J Cancer. 2004;90:1551-4.
57. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg 1994;220:391-401.
58. Morton DL, Wen DR, Wong JH et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg 1992;127:392-399.
59. Foster RS. The biological and clinical significance of lymphatic metastases in breast cancer. Surg Oncol Clin North Am 1996;5:79-104.
60. Swenson KK, Nissen MJ, Ceronisky C, Swenson L, Lee MW, Tuttle TM. Comparison of side effects between sentinel lymph node and axillary node dissection for breast cancer. Ann Surg Oncol 2002;9:745-753.
61. Velanovich V, Szymanski W. Quality of life of breast cancer patients with lymphedema. Am J Surg 1999;177:184-188.
62. C. J. Pogson, A. Adwani and S. R. Ebbs. Seroma following breast cancer surgery. European Journal of Surgical Oncology 2003;29:711-717.
63. White R. Cutting K. "Modern exudate management: a review of wound treatments" World Wide Wounds.

64. Jakub JW, Pendas S, Reintgen DS. Current Status of Sentinel Lymph Node Mapping and Biopsy: Facts and Controversies. *The Oncologist* 2003; 8:59–68.
65. Menton M, Roemar VM. Seroma formation and drainage technic following mastectomy. *Fortschr Med* 1990; 108:350-352.
66. Watt-Boulsen S, Nielsen VB, Jensen J, Bak S. Postmastectomy seroma. A study of the nature and origin of seroma alter mastectomy. *Dan-Med. Bull* 1989; 36:487-489.
67. Somers RG. "The use of closed section drainageafter lumpectomy and axillary node dissection for breast cancer. A prospective randomized trial". *Ann Surg* 1992; 215: 146- 149.
68. Bonnema J. "A prospective randomized trial of high versus low vacuum drainage after axillary dissection for breast cancer". *Am J Surg*1997; 173:76-79.
69. 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.
70. Kumar S. "Post mastectomy seroma: a new look into the aetiology of an old problem". *J R Coll Surg Edinb* 1995; 40: 292- 294.
71. Say CC. "A biostatistical evaluation of complications from mastectomy". *Surg Gynecol Obstet* 1974; 138: 370-376.
72. Lumachi F. "Seroma prevention following axillary dissection in patients with breast cancer by using ultrasoun scissors: a prospective clinical study". *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 526-530.
73. Chilson TR. "Seroma prevention after modified radical mastectomy". *Am Surg* 1992;58: 750-754.
74. Woodworth PA. "Seroma formation after breast cancer surgery: incidence and predicting factors". *Am Surg* 2000; 66:444-450; discussion 450-451.
75. Dalberg K. " A randomized study of axillary drainage and pectoral fascia preservation after mastectomy for breast cancer". *Eur J Surg Oncol* 2004; 30; 602-609.
76. Aitken DR. "Prevention of seromas following mastectomy and axillary dissection". *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158: 327-330.
77. Medl M. "The application of fibrin glue after axillary lymphadenectomy in the surgical treatment of human breast cancer". *Anticancer Res* 1995; 15:2843-2845.
78. Purushotham AD. "Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial". *J Clin Oncol* 2005; 23: 4312-4321.
79. Shamley DR. "Delayed versus immediate exercises following surgery for breast cancer: a systematic review". *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90: 263-71.
80. Morris AM. "A controlled trial of closed wound section". *Br J Surg* 1973; 60: 357-359.

81. Bourke JB. "A comparison between suction and corrugated drainage after simple mastectomy: a report of a controlled trial". Br J Surg 1976; 63: 67-69.
82. Whitfield PC. "Suction versus siphon drainage after axillary surgery for breast cancer: a randomized trial". Br J Surg 1994; 81; 547.
83. Britton BJ. "A comparison between disposable and non- disposable suction drainage units: a report of a controlled trial". Br J Surg 1979; 66: 279-280.
84. Van Heurn LW. "Prospective randomized trial of high versus low vacuum drainage after axillary lymphadenectomy". Br J Surg 1995; 82: 931-932.
85. Chintamani C. "Half versus full vacuum suction drainage after modified radical mastectomy for breast cancer- a prospective randomised clinical trial" BMC Cancer 2005; 5: 11.
86. Tejler G. "Complications and hospital stay after surgery for breast cancer: a prospective study of 385 patients". Br J Surg 1985; 72; 542-544.
87. Petrek JA. "A prospective randomised trial of single versus multiple drains in the axilla after lymphadenectomy". Surg Gynecol Obstet 1992; 175:405-409.
88. Terrell GS "Axillary versus combined axillary and pectoral drainage after modified radical mastectomy". Surg Gynecol Obstet 1992; 175: 437-440.
89. Kopelman D, Klemm O, Bahous H, Klein R, Krausz M, Hashmonai M, et al. "Postoperative suction drainage of the axilla: for how long? Prospective randomised trial. Eur J Surg 1999;165:117-120; discussion 121-122. 70.
90. Yui M, Murphy C, Orr N. "Early removal of drains and discharge of breast cancer surgery patients: a controlled prospective clinical trial". Ann R Coll Surg Eng 1995;77:377-379.
91. Parikh HK, Badwe RA, Ash CM, Hamed H, Freitas R Jr, Chaudary MA, et al. "Early drain removal following modified radical mastectomy: a randomised trial". J Surg Oncol 1992; 51: 266-269.
92. Kerin MJ. "Argon enhanced cutting and coagulation confers advantages over conventional electrocautery for mastectomy". Eur J Surg Oncol 1996; 22: 571-573.
93. Wyman A. "Randomised trials of laser scalpel for modified radical mastectomy". Br J Surg 1993; 80:871-873.
94. Galatius H. "Mastectomy using ultrasonic dissection: effect on seroma formation". Breast 2003;12: 338- 341.
95. Porter KA. "Electrocautery as a factor in seroma formation following mastectomy". Am J Surg 1998;176:8-11.
96. Coveney EC. "Effect of closing dead space on seroma formation after mastectomy: a prospective randomised clinical trial". Eur J Surg Oncol 1993; 19; 143-146.

97. Purushotham AD. "Randomised clinical trial of no wound drains and early discharge in the treatment of women with breast cancer". *Br J Surg* 2002; 89: 286-292.
98. Forouhi P. "Prospective randomized study of surgical morbidity following primary systemic therapy for breast cancer". *Br J Surg* 1995; 82:79-82.
99. Classe JM, Dupre PF, François T et al. Axillary padding as an alternative to closed suction drain for ambulatory axillary lymphadenectomy: a prospective cohort of 207 patients with early breast cancer. *Arch Surg.* 2002; 137:169-172.
100. Kuroi K, Shimosuma K, Taguchi T, Effect of mechanical closure of dead space on seroma formation after breast surgery. *Breast Cancer*, 2006; 13:260-265.
101. Nadkarni MS, Rangole A, Sharma RK. Influence of surgical technique on axillary seroma formation, a randomized study. *ANZ J Surg* 2007; 77:385-389.
102. O'Hea BJ. External compression dressing versus standard dressing after axillary lymphadenectomy. *Am J Surg.* 1999; 177:450-453.
103. Harada RN. "Fibrin glue reduces seroma formation in the rat mastectomy" *Gynecology and Obstetrics.* 1992;175:450-454.
104. Lindsey WH, Masterson TM, Spotnitz WD, Wilhelm MC. Morgan RF. Seroma prevention using fibrin glue in a rat mastectomy model. *Arch Surg* 1990; 125:305- 307.
105. Mustonen PK. "The effect of fibrin sealant combined with fibrinolysis inhibitor on reducing the amount of lymphatic leakage after axillary evacuation in breast cancer. A prospective randomized clinical trial". *Scand J Surg* 2004; 93: 209-212.
106. McCarthy PM, Martin JK Jr, Wells DC. An aborted prospective, randomized trial of sclerotherapy for prolonged drainage after mastectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1986; 162:418-420.
107. Koçdor MA, Yıldız D, Kocdor H. Effects of locally applied 5-Fluorouracil on the prevention of postmastectomy seromas in a rat model. *Eur Surg Res.* 2007; 40:
108. Schilling J. "Wound healing". *Surg. Clin. North. Am.* 1976;56:859.
109. George Broughton. *The Basic Science of Wound Healing.* *Plast. Reconstr. Surg.* 117 (Suppl.):12S,2006.
110. Witte, M. "General principles of wound healing". *Surg. Clin. North. Am.* 1997; 77: 509.
111. Goldman R. "Growth factors and chronic wound healing: Past, present and future". *Adv. Skin wound care* 2004; 17:24.
112. Serhan C. "Novel endogenous small molecules as the checkpoint controllers in inflammation and resolution entre' e for resolemic". *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 2004;30:69.
113. Nathan C. "Points of control in inflammation". *Nature* 2002;420:846.

114. Xia Y. " Effects of keratinocyte growth factor-2 (KGF-2) on wound healing in an ishchemiainpaired rabbit ear model and on scar formation". J.Pahol. 1999; 188:431.
115. Eming SA. " Regulation of angiogenesis: Wound healing as a model" 2007 published by elsevier GmbH. Doi:10.1016/j.proghi.2007.06.001.
116. Henry G. " Inflammatory mediators in wound healing"Sur. Clin. North. Am. 2003;83: 483.
117. Yang C. " Effect of growth factors on dermal fibroblast contraction in normal skin and hypertrophic scar". J. Dermatol Sci.1997; 14:162.
118. Forrest L. " Current concepts in soft connective tissue wound healing". Br J Surg 1983;
119. Menon NG, Downing S, Goldberg NH SR. Seroma prevention using an albumin-glutaraldehyde-based tissue adhesive in the rat mastectomy model. Ann Plast Surg. 2003;Jun;50((6):6.):39–43.
120. Sanders RP, Goodman NC, Amiss LR, Pierce R a, Moore MM, Marx G, et al. Effect of fibrinogen and thrombin concentrations on mastectomy seroma prevention. The Journal of surgical research [Internet]. 1996 Feb 15;61(1):65–70.
121. Wang JY, Goodman NC, Amiss LR Jr, Nguyen DH, Rodeheaver GT, Moore MM, Morgan RF, Abbott RD SW. Seroma prevention in a rat mastectomy model: use of a light-activated fibrin sealant. Ann Plast Surg. 1996;Oct;37((4):):400–5.