



DOI: 10.14744/SEMB.2018.66933

Med Bull Sisli Etfal Hosp 2018;52(3):212-219

## Orijinal Araştırma

# Celecoxib'in Mastektomi Sonrasında Gelişen Seroma ve Yara İyileşmesine Etkisinin İncelenmesi

Evren Besler,<sup>1</sup> Ömer Harmancıoğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul

<sup>2</sup>Özel Kent Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir

### Özet

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

**Yöntem:** Bu çalışmada antiinflamatuvar, antiangiyojenik ve antioksidan etkinliği gösterilmiş olan celecoxib'in dişi Wistar ratlar üzerinde uygulanan mastektomi modelinde seroma'ya etkinliği incelendi. Kontrol grubunda 10, celecoxib grubunda 10 olmak üzere toplam 20 rat incelemeye alındı. Mastektomi sonrasında celecoxib grubuna intraperitoneal 0,25 cc/250gr (20 mg/kg/gun) celecoxib beş gün süre ile, kontrol grubuna ise aynı volümde serum fizyolojik beş gün süre ile verildi. Ratlar ameliyat sonrasında 10 gün izlendi. Bu süreç içinde ratların canlılıkları, kol hareketleri, yara yeri iyileşme durumları, yara infeksiyonu, flep nekrozu ve seroma oluşumları kaydedildi. Bu süre sonunda seromalar aspire edildi ve doku örnekleri alınarak ratlar sakrifiye edildi. Doku örneklerinde fibrin, kanama, ödem, damarlanma, konjesyon, polimorf nüveli lokositler, fibroz doku artışı, fibroblast, lenfosit ve makrofajlar değerlendirildi. Seroma sıvılarında ise inflamasyon parametrelerinden akut faz reaktani olan interlokin 1 beta ve damar proliferasyonu ve anjiyogenezin temel parametresi olan vasküler endotelial büyüme faktörü incelemesi yapıldı.

**Bulgular:** Deneyler sonunda biyokimyasal incelemede celecoxib uygulanan grupta seroma hacimlerinin belirgin olarak azaldığı (p and #8804;0,001), seroma sıvısında interlokin 1 beta düzeyinin belirgin olarak azaldığı (p=0,014), histopatolojik incelemede ise celecoxib grubunda konjesyonun arttığı (p=0,044) tesbit edildi.

**Sonuç:** Bu çalışmanın sonucunda, celecoxib'in mastektomi sonrası seroma hacimlerini belirgin olarak azalttığı, bir akut faz reaktani olan interlokin 1 betayı baskıladığı; bu etkisinin antiinflamatuvar etkisi ile olduğu sonucuna varıldı. Celecoxib'in etkilerinin farklı doz uygulamalarıyla ve daha geniş sayıda denek üzerinde araştırılması gerektiği düşünüldü.

**Anahtar sözcükler:** Celecoxib; inflamasyon; mastektomi; seroma; yara iyileşmesi.

Atf için yazım şekli: "Besler E, Harmancıoğlu Ö. Examination of the Effects of Celecoxib on Postmastectomy Seroma and Wound Healing. Med Bull Sisli Etfal Hosp 2018;52(3):210-217".

**Yazışma Adresi:** Evren Besler, MD. Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Turkey

**Telefon:** +90 212 373 50 00 **E-posta:** evrenbesler@hotmail.com

**Başvuru Tarihi:** 09.07.2018 **Kabul Tarihi:** 16.07.2018 **Online Yayınlanma Tarihi:** 28.09.2018

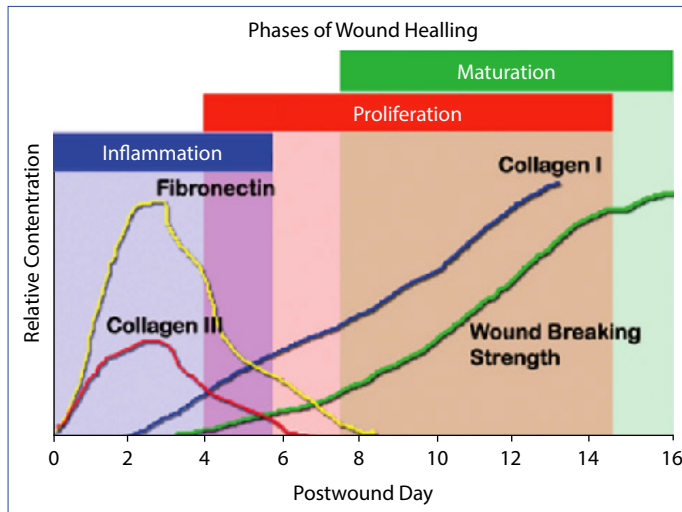
©Telif hakkı 2018 Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni - Çevrimiçi erişim [www.sislietfalthip.org](http://www.sislietfalthip.org)

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).



Seroma, meme kanseri cerrahisi tedavisinde en sık görülen cerrahi sonrası komplikasyondur.<sup>[1, 2]</sup> Görülme sıklığı %10–52 arasında değişmektedir.<sup>[3]</sup> Sıklıkla birkaç hafta içinde gerilese bile bazı hastalarda birkaç ay kadar sürebilmektedir.<sup>[1–4]</sup> Modifiye radikal mastektomi (MRM) ve aksiler lenf nodu diseksiyonu (ALND) sonrasında daha fazla.<sup>[2, 5]</sup> olmakla birlikte sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB),<sup>[6]</sup> meme koruyucu cerrahi<sup>[7]</sup> ve subkütan mastektomi/meme başı koruyucu cerrahi sonrasında da<sup>[8]</sup> ortaya çıktığı bildirilmektedir.

Yara iyileşmesi klasik olarak inflamasyon, proliferasyon ve yeniden şekillenme olarak üç faza ayrılır (Şekil 1).<sup>[2, 9]</sup> Yaralanmanın hemen sonrasında oluşan kısa süreli geçici vazokonstriksiyon, intrensik koagülasyon zinciri aktivasyonu, hemostaz ve pıhtı oluşumu reaksiyonlarından yaklaşık 1 saat sonra endotelial siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimi; trombosit disagregasyonu ve vazodilatasyon için prostaglandinleri ayrıca vasküler permeabilite artışı, kemotaksis ve lökosit adezyonu için lökotrienleri sentezlemek için aktive olur (inflamasyon) (Şekil 2).<sup>[9]</sup> Mastektomi; cerrahi sonrası akut inflamatuvar yanıtı ve yara iyileşmesini değerlendirmek için ideal bir modeldir.<sup>[10]</sup> Meme cerrahisindeki geniş diseksiyon ile birçok kan ve lenfatik damar hasarı ve burardan daha sonra oluşan kan ve lenfatik sızıntı seromaya yol açmaktadır.<sup>[11]</sup> Bu sıvının akut inflamasyona ait hücresel komponentleri içeren, eksuda niteliğinde bir sıvı olduğu belirtilmiştir.<sup>[12]</sup> McCaul ve ark.'nın yaptığı çalışmada meme kanser cerrahisi sonrası biriken sıvının yara iyileşmesinin eksüdatif-inflamatuvar fazı sonucu olduğu bildirilmiştir.<sup>[3]</sup> Watt-boolsen ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada seromanın yara iyileşmesinin ilk fazının uzamasının bir göstergesi olarak kabul edilmiştir.<sup>[1]</sup> Bir başka çalışmada rat beyinde int-

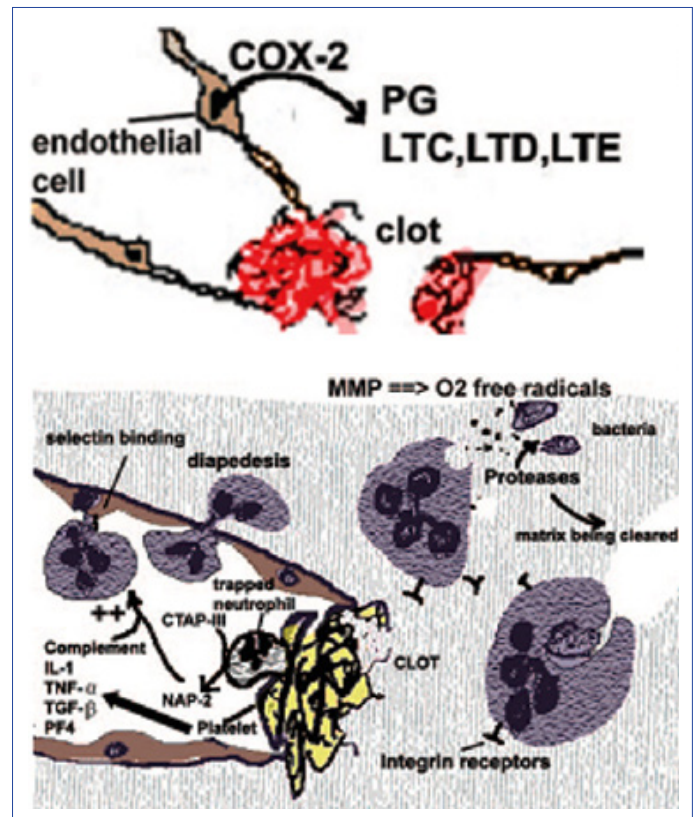


**Şekil 1.** Yara iyileşmesi fazlarının (inflamasyon, proliferasyon, matürasyon) ve yara matris elemanlarının (kollajen III, fibronektin, kollajen I) yara bölgesindeki konsantrasyonlarının, yara ayrılma mukavemeti ile birlikte yaralanma sonrası dönemde şematize edilmesi.<sup>[9]</sup>

raserebral hemoraji oluşturularak memantin ve celecoxib ile tedavi edilmeleri denenmiş, kombine tedavinin tek başına memantin tedavisine göre fonksiyonel kayıpları azalttığı, serebral inflamasyonu azalttığı ve apoptozisi azalttığı gösterilmiş, celecoxib'in nöroprotektif ve antiinflamatuvar etkinliğinden bahsedilmiştir.<sup>[13]</sup> Bu etkinliği celecoxib'in perihematoma alanda prostaglandin E2 (PGE2) seviyesini artırarak sağladığı gösterilmiştir.<sup>[13]</sup> Farelerde deneysel artrit modelinde Celecoxib'in antiinflamatuvar etki ile eklem ağrısı ve destrüksiyonunu (radyografik ve histopatolojik kanıtlarla) belirgin şekilde engellediği görülmüştür.<sup>[14]</sup> Bir başka deneysel çalışmada Celecoxib'in deneysel otoimmün ensefalomyeliti belirgin şekilde baskıladığı görülmüş, aynı çalışmada bu ajanın multipl skleroz tedavisinde yeni bir tedavi seçeneği olabileceği belirtilmiştir.<sup>[15]</sup> Celecoxib'in rat pençe ödemi ve karageninle oluşturulmuş hava kesesi modellerinde plevral eksuda miktarını ve pençe ödemi belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir.<sup>[16]</sup>

Celecoxib insanda ve çeşitli deneysel hayvan modellerinde antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik aktiviteleri amacıyla kullanılan bir non-steroid antiinflamatuvar ajandır (NSAII). Etki mekanizması COX-2 enzim inhibisyonu ile prostaglandin sentez inhibisyonuna bağlıdır.<sup>[17]</sup>

Bu çalışmada antiinflamatuvar, antianjiyogenik ve antioksi-



**Şekil 2.** İnflamasyon aşaması, siklooksijenaz-2 izoenzimi ve nötrofillerin rolü.<sup>[9]</sup>

dan etkinliği gösterilmiş olan Celecoxib'in rat mastektomi modelinde seroma'ya etkinliğini araştırmayı amaçladık.

## Yöntem

### Deney Hayvanları ve Gruplar

Bu deneysel çalışmada ortalama ağırlığı 220,3 gr olan toplam 20 dişi Wistar rat kullanıldı. Tüm ratlar standart laboratuvar yemi ve su ile beslenip, 12 saatlik gece - gündüz aydınlatması ve ısı kontrolü sağlanmış (22±2 °C) izole ortamda izlendiler. Ameliyatlar deney hayvanları laboratuvarı'nda steril olmayan temiz koşullar sağlanarak gerçekleştirildi. İlaç etkileşimini engellemek için preoperatif dönemde profilaktik antibiyotik uygulanmadı. Verilecek ilaç ve serum fizyolojik (%0,9 NaCl) miktar hesaplamaları için tüm ratların ağırlıkları ameliyat öncesi ölçüldü.

### Ameliyat Tekniđi

Tüm ratlara Harada'nın<sup>[18]</sup> tariflediği yöntem ile tek taraflı mastektomi ve aksiller diseksiyon uygulandı Anestetik madde intraperitoneal ketamin 50 mg/kg ve ksilazin 5 mg/kg anestezi sonrasında ratlar flasterlerle çalışma masasına tesbit edildi. Ratların sternumları jilet ile traş edilerek %10 povidon-iyodin ile temizlendi (şekil 3). Sternal çentikten ksifoide uzanan orta hat insizyonu sonrası cilt, cilt altı flebi toraks duvarından dekolle edildi (şekil 4). Major pektoral kas toraks duvarından diseke edildi. Bu aşamada brakial pleksus, brakial ven ve aksiller arter görüldü (şekil 5). Bu oluşumlar korunarak aksiller fossadaki lenf nodları ve yağlı gözeli doku diseke ve eksize edildi. Daha sonra major pektoral kas bağlandığı yerden 4/0 ipek sütürler ile bağlanıp eksize edildi. Hemostaz sonrasında kontrol grubuna serum fizyolojik, celecoxib grubuna celecoxib uygulandı ve cilt flebi kontinü teknik ile 4/0 prolene sütür ile kapatıldı (şekil 6)

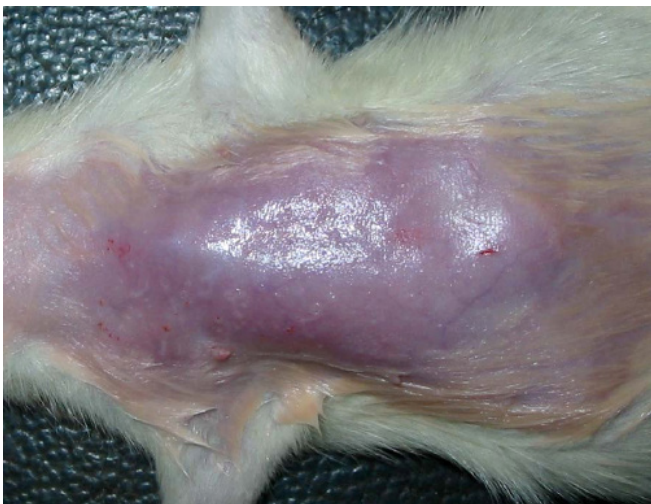


Figure 3. Ameliyat öncesi cilt görünümü.

Ratlar iki gruba ayrıldı:

1. Grup (Kontrol): Bu grupta bulunan 10 rata flep kapatıldıktan sonra beş gün süre ile günlük intraperitoneal 0,25 cc/250 gr beş gün serum fizyolojik verildi ve incelemeye alındı.

2. Grup (Celecoxib): Bu grupta bulunan 10 rata flep kapatıldıktan sonra beş gün süre ile günlük intraperitoneal 0,25 cc/250 gr (20 mg/kg/gün) celecoxib verildi ve incelemeye alındı.

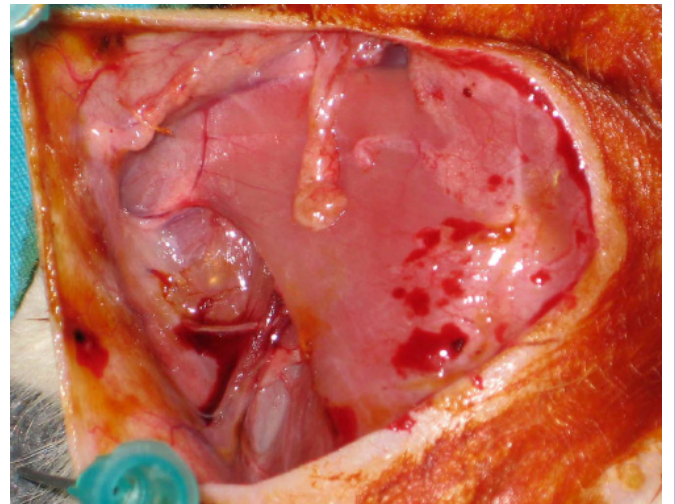
Ratlar ameliyat sonrasında 10 gün izlendi. Bu süreç içinde ratların canlılıkları, kol hareketleri, yara yeri iyileşme durumları, yara enfeksiyonu, flep nekrozu ve seroma oluşumları kaydedildi. Ameliyat sonrası 10. günde tekrar ketamin-ksilazin anestezi uygulaması sonrasında steril enjektörlerle tüm seroma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

Önceki insizyon açılarak diseksiyon sahasında kalan seroma sıvıları tekrar aspire edilerek önceki aspiratlara eklendi. Bu aspiratlar biyokimya laboratuvarında daha sonra incelemek üzere Eppendorf tüpüne alınarak -70 C°de saklandı. Histopatolojik inceleme için diseksiyon alanında bulunan ciltten, aksilla ve toraks duvarından doku örnekleri alınarak %10'luk formaldehid solüsyonuna konuldu. Tüm işlemler sonrasında ratlar yüksek doz eter anestezi ile sakrifiye edildiler.

### Analitik İşlemler

#### Histopatolojik İnceleme Yöntemleri

Alınan doku örnekleri %10'luk formaldehid solüsyonu içerisinde patolojik incelemeye gönderildi. Dokuların tümü rutin işlemden geçirildi. Parafin bloklara gömüldükten sonra 5 mikrometrelik kesitler yapıldı ve hematoksilin-eosin (HE) boyası ile boyandı. Fibröz dokuyu daha iyi değerlendire-

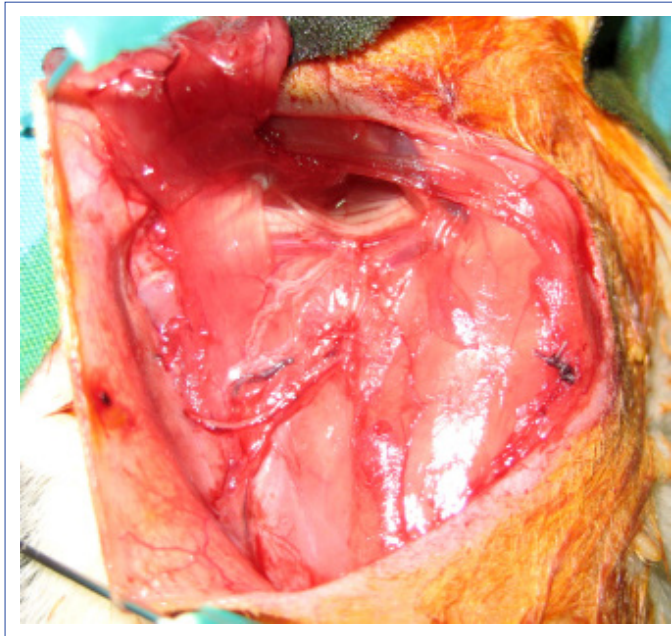


şekil 4. Flep diseksiyonu sonrası görünüm.

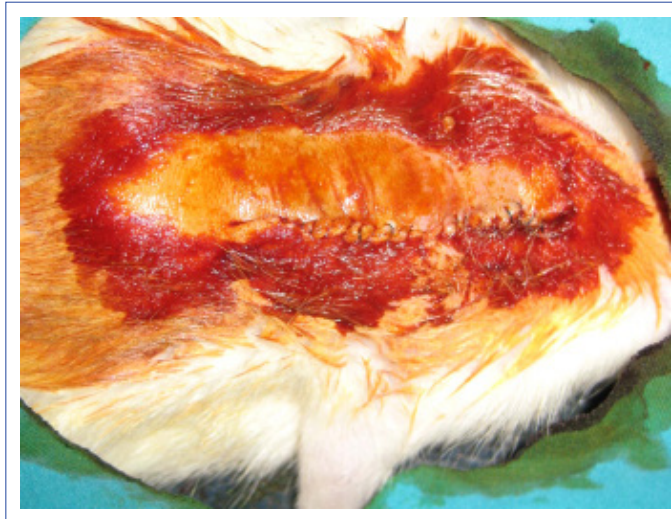
bilmek amacıyla Masson-trikrom boyası uygulandı. Daha sonra ışık mikroskobu altında kalitatif olarak nekroz, akut inflamatuvar granülasyon dokusu, fibröz doku, damarlanma özellikleri, sekonder infeksiyonu yansıtan mikroorganizma popülasyonu incelemeye alındı.

Akut inflamasyon parametreleri olarak fibrin, kanama, ödem, damarlanma, konjesyon, polimorf nüveli lökositler (pmnl) semikantitatif olarak belirlendi.

Kronik inflamasyon - yara iyileşme parametreleri olarak fibröz doku artışı, fibroblast, lenfosit ve makrofajlar değerlendirildi. Yaranın aktifliği açısından pmnl değerlendirildi.



**Şekil 5.** Ameliyat görüntüsü: Pektoralis major kası sternumdan ayrılmış, aksiller diseksiyon tamamlanmış, brakial pleksus, torakodorsal sinir ve aksiller ven.



**Şekil 6.** Cilt flebi kapatıldıktan sonra görünüm.

Damarlarda; konjesyon, proliferasyon, yoğunluk parametrelerine bakıldı. Proliferasyon için damarların sayısal çokluğu ve lümenlerinin dar olması, konjesyon için ise lümenlerinin geniş olup olmamalarına bakıldı.

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

### Biyokimyasal İnceleme Yöntemleri

Alınan seroma sıvılarında inflamasyon parametrelerinden akut faz reaktanı olan İnterlökin-1 beta (IL-1 $\beta$ ) ve damar proliferasyonu ve anjiyogenezin temel parametresi olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) incelemesi yapıldı.

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

### İstatistiksel Yöntemler

İstatistik analizleri 'SPSS Data Editor for Windows version 15,0' programı ile yapıldı. Seroma volümleri, VEGF ve IL-1 $\beta$  değerleri Mann-Whitney U testi ile, histopatolojik parametreler ise Ki-kare testi ile değerlendirildi.  $p < 0,05$  veya  $\chi^2 < 0,05$  değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

### Bulgular

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

### Makroskobik Bulgular

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

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

**Makroskobik flep nekrozu:** Deneklerden hiçbirinde makroskobik flep nekrozu görülmezken daha sonrada bah-

**Tablo 1.** Hücresel ve histopatolojik skollama

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

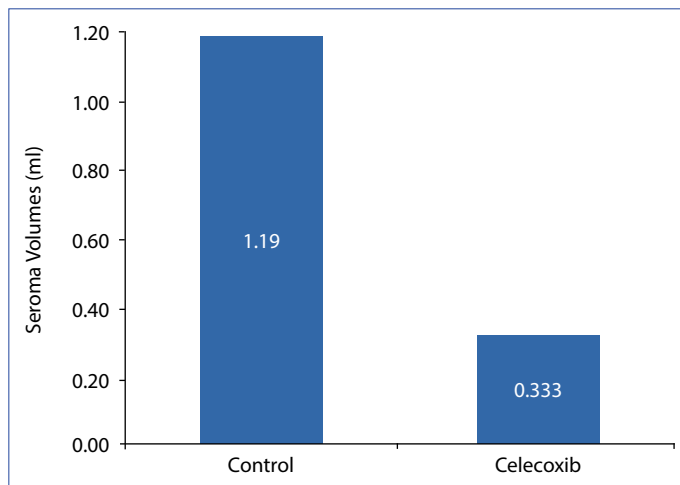
sedileceği üzere kontrol grubunda bir ratta mikroskobik nekroz tesbit edildi.

**Seroma miktarları:** Deneyler sonunda saptanan seroma miktarları Şekil 7'de gösterilmiştir.

Kontrol grubunun seroma miktarları ortalaması  $1,19 \pm 0,074$  ml ( $\pm$ standart hata) iken Celecoxib grubunun seroma miktarlarının ortalaması  $0,333 \pm 0,024$  ( $\pm$ standart hata) olarak bulundu. Buna göre Celecoxib grubunda seroma volümleri anlamlı olarak düşük bulundu ( $p \leq 0,001$ ) (Şekil 7).

### Histopatolojik Bulgular

Hücresel ve histopatolojik skollama Tablo 1'de gösterilmiştir. C; Celecoxib verilen ratları, K; ise kontrol grubu ratları ifade etmektedir. Hücresel yoğunluk; 1 (-): yok, 2 (+): az, 3 (++): orta, 4 (+++): çok şeklinde yorumlanmıştır (Tablo 1). İki grup arasında damar proliferasyonu, fibrin içeriği, kanama, ödem, nekroz, mikroorganizma toplulukları, pmnl, fibroblast, lenfosit, makrofaj, fibröz doku yoğunluğu yönünden anlamlı fark bulunamadı.

**Şekil 7.** Seroma volümlerinin deney gruplarına göre dağılımı.

**Konjesyon:** Kontrol grubunda Celecoxib grubuna oranla konjesyon oranı anlamlı düşük bulundu ( $p=0,044$ ) (Şekil 8).

### Biyokimyasal Bulgular

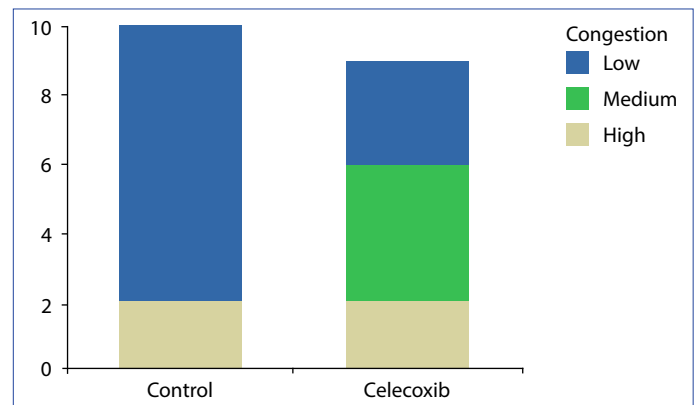
Biyokimyasal parametreler olarak VEGF ve IL-1 $\beta$  değerlendirildi. C; Celecoxib verilen ratları, K ise kontrol grubu ratları ifade etmektedir (Tablo 2).

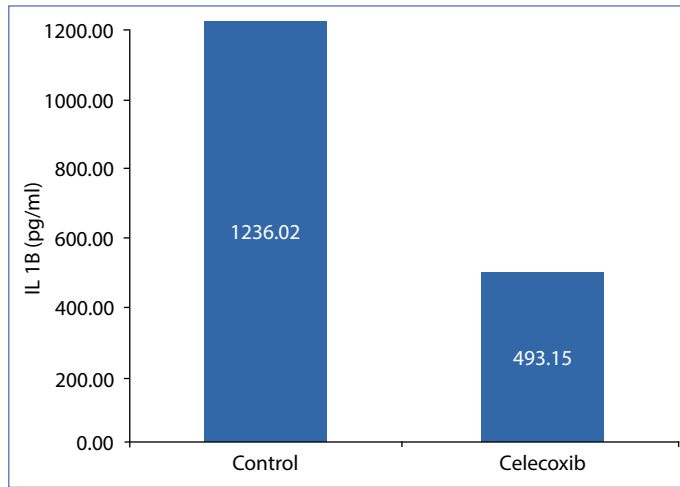
**VEGF:** İki grup arasında VEGF düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,447$ )

**IL-1 $\beta$ :** Celecoxib verilen grupta anlamlı azalma görüldü ( $p=0,014$ ) (Şekil 9).

### Tartışma

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda seromanın patofizyolojisi net olarak aydınlatılamamıştır.<sup>[2, 5]</sup> Seroma oluşumunda; fleplerin göğüs duvarına zayıf yapışması, peroperatuvar lenfatik ve kapiller damarların kesilmesi, geniş ölü boşluk, kol ve ön kol kaslarının pompa etkisi, lokal inflamatuvar mediyatörler, aksilla ve göğüs duvarının şekli sorumlu tutulmuştur.<sup>[3]</sup> Oertli ve ark.<sup>[19]</sup> yaptıkları bir çalışmada fibrinolitik aktivitenin seroma oluşumuna katkıda

**Şekil 8.** Konjesyonun gruplara göre dağılımı.



**Şekil 9.** Gruplar arasında IL-1β düzeylerinin karşılaştırması.

bulduğunu iddia etmişlerdir.

Harada<sup>[18]</sup> mastektomize ratlar üzerinde yaptığı deneysel çalışmada fibrin tutkalı ile seromayı azalttığını göstermiştir. Ancak yapılan birçok randomize kontrollü çalışmada da fibrin tutkalı veya sığır trombinin seromayı önlemede belirgin etkisinin olmadığı gösterilmiştir.<sup>[20-24]</sup> Hatta Vaxman ve ark.'nın yaptığı randomize kontrollü bir diğer çalışmada ise fibrin tutkalının seroma oluşumunu tersine arttırdığı gözlemlenmiştir. Johnson ve ark.<sup>[25]</sup> ise drenli veya drensiz fibrin tutkalı kullanımının herhangi bir avantajı olmadığını göstermişlerdir. Bu çalışmaların devamı olarak yapılan diğer birçok çalışmada fibrin tutkalı ve fibrinoliz inhibitörünün preoperatif veya postoperatif uygulanmasının seroma oluşumunu azaltmadığı belirtilmiştir.<sup>[19, 20]</sup>

Seromanın önlenmesi/engellenmesinde talk pudrası,<sup>[26]</sup> tranexamik asit,<sup>[19]</sup> Corynebacterium Parvum,<sup>[27]</sup> tetrasiklin,<sup>[28, 29]</sup> polidocanol,<sup>[30]</sup> oktreotid,<sup>[31]</sup> çeşitli antineoplastikler ve diğer birçok yöntem ve ajan denenmiş, ancak hiçbirinde anlamlı etkinlik bulunmamış veya yüksek yan etkileri nedeniyle rutin kullanıma geçmemiştir.<sup>[32]</sup> Ayrıca cerrahi fiksasyon yöntemlerinin seromayı önlemede etkisiz kaldığı ve kötü kozmetik sonuçlara yol açtığı görülmüştür. Daha güncel bir madde olan doku tutkalı kullanımının da seromanın engellenmesinde anlamlı etkinliği bulunamamıştır. Eichler ve ark.'nın<sup>[33]</sup> 205 hastalık çalışmasında doku tutkalının dren çekilme zamanını %17 oranında kısaltıp postop hematoma oluşumunu %14 oranında engellemesine rağmen takiplerde seroma oluşumunda herhangi bir farklılık yaratmadığını belirtmişlerdir.

Seroma tedavisinde sıklıkla uygulanan yöntem ameliyat sonrası beş - yedi gün süre ile drenaj ve tekrarlanan aspirasyonlardır. Srivastava ve ark.'nın<sup>[34]</sup> derleme çalışmasından çıkan tek anlamlı sonucun taburcu edilen hastanın multipl aspirasyonları ile yönetilebileceği de bunu desteklemektedir.

**Table 2.** VEGF ve IL-1β oranları (pg/ml)

VEGF(K)	VEGF(C)	IL-1β(K)	IL-1β(C)
155.70	124.50	2457.21	494.73
137.40	141.00	1638.14	294.03
126.60	153.60	559.34	379.53
161.40	174.30	327.03	108.76
137.40	138.30	596.75	1172.85
146.10	141.90	571.80	337.97
150.60	135.30	1175.61	403.29
127.80	166.80	537.23	133.70
139.80	142.80	3328.68	1113.47
122.40		1168.48	

Seroma oluşumunda araştırılan 'fleblerin göğüs duvarına zayıf yapışması, diseksiyon sırasında oluşan vasküler ve lenfatik damarların kesilmesi sonucu ortamda yüksek ozmotik basınçlı sıvı birikmesi' hipotezi, tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Doku travması sonrasında ortama göç eden inflamatuvar mediyatörlerin etkisi ile oluşan vazodilatasyon ve gelişen uzun süreli sızıntının etiolojide rol aldığı düşünülmüştür. Moleküler bazda seromanın klasik basit eksuda sıvısı olması düşüncesine kısmen ters düşerek seromanın yara iyileşmesinde bazı aşamalarda aksamaya özellikle 'uzamış inflamasyon fazına sekonder' olabileceği düşüncesi doğmuştur.<sup>[1-3, 5, 35, 36]</sup> Bu aşamanın COX-2 izoenzim inhibisyonu ile kısaltılabileceği ve sıvı birikiminin azaltılabileceği veya engellenebileceği fikri ortaya çıkmaktadır. Khan<sup>[37]</sup> antiinflamatuvar etki ile seromanın azaltılabileceğini belirtmiştir. Çalışmamızın hipotezinde de COX-2 izoenziminin inhibisyonu ve antiinflamatuvar etki hedeflendi. Ancak COX-2 enzim inhibisyonu ile tüm yara iyileşme süreci ve yara mukavemeti de bozulmamalıdır. Karin Müller-Decker ve arkadaşlarının ratlarda yara iyileşme modelinde izole COX-2 enziminin inhibisyonu ile anjiyogenezin, kollajen birikiminin ve yara mukavemetinin azalmadığı gösterilmiştir.<sup>[38]</sup> Ayrıca Blomme ve ark.'nın<sup>[39]</sup> yaptıkları deneysel bir çalışmada COX-2 izoenzim inhibisyonunun yara iyileşme sürecini uzatmadığı görülmüştür. Bu sonuçlar ve daha önce bahsedilen deneysel modeller ile optimal yara iyileşmesini bozmadan inflamatuvar faza etki ederek seroma oluşumu azaltılabilir düşüncesi pekişmektedir. Çalışmamızda antiinflamatuvar ve antianjiyogenik etkinliği gösterilmiş olan Celecoxib'in rat mastektomi modelinde seroma'ya etkinliği bu düşüncelere paralel olarak araştırıldı. Çalışma esnasında Celecoxib grubunda bir ratta infeksiyon ve yara ayrılması, kontrol grubunda ise histopatolojik inceleme sonucu az miktarda mikroorganizma görülmesi sonucunda iki rat çalışma dışına çıkarıldı. Bunun dışındaki ratların histopatolojik incelemesinde hiçbirinde mikroor-

ganizma görülmemesi ile çalışmada steril olmayan temiz koşulların sağlandığı sonucu düşünüldü.

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

Histopatolojik incelemelerde Celecoxib grubunda konjesyon oranlarının anlamlı yüksek bulunmasının; karmaşık inflamatuvar fazda lipid medyatörlerin yara eksudatını rezolüsyona götürmelerinde prostaglandin ürünlerinin inhibisyonunun, rezolüsyon süresini ve miktarını değiştirmesinden dolayı olabileceği düşünüldü. Ancak bu savların desteklenmesi için; günümüzde moleküler düzeyde yapılan araştırmalarla birçok bilinmeyen kısımları ortaya çıkan ama halen karmaşık bir süreç olan yara iyileşmesinin daha çok aydınlatılması gerekmektedir.

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

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

## Sonuç

COX-2 izoenzimine selektif bir antiinflamatuvar olan celecoxib'in 0,25 cc/250gr (20 mg/kg/gün) beş gün süre uygulanması ile ratlarda mastektomi sonrası seroma oluşumunu belirgin oranda azalttığı görülmüştür. Celecoxib'in seroma sıvılarında inflamasyon parametrelerinden 'IL-1β'yı anlamlı şekilde azalttığı görülmüştür. Celecoxib histopatolojik parametrelerdce kontrol grubuna oranla anlamlı bir değişikliğe yol açmamıştır. Seromanın önlenmesinde yara iyileşmesinin inflamasyon fazı, artacak olan literatür bilgisi öncülüğünde daha fazla irdelenmelidir.

## Açıklamalar

**Etik Komite Onayı:** Çalışma Yerel Etik Kurul tarafından onaylandı.

**Hakemli:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Bildirilmemiştir.

**Yazarlık Katkıları:** Konsept – E.B.; Tasarım – E.B., Ö.H.; Kontrol – Ö.H.; Materyal – E.B.; Veri toplama ve/veya işleme – E.B.; Analiz ve/veya yorumlama – E.B.; Kaynak taraması – E.B.; Yazan – E.B.; Kritik revizyon – E.B., Ö.H.

## Kaynaklar

1. Kuroi K, Shimoizuma K, Taguchi T, Imai H, Yamashiro H, Ohsumi S, et al. Pathophysiology of Seroma in Breast Cancer. *Breast Cancer* 2005;12:288–93.
2. Stebhens WE. Postmastectomy serous drainage and seroma: probable pathogenesis and prevention. *Anz J Surg* 2003;73:877–80.
3. McCaul JA, Aslaam A, Spooner RJ, Loudon I, Cavanagh T, Purushotham AD. Aetiology of seroma formation in patients undergoing surgery for breast cancer. *Breast* 2000;9:144–8.
4. Kuroi K, Shimoizuma K, Taguchi T, Imai H, Yamashiro H, Ohsumi S, et al. Evidence-based risk factors for seroma formation in breast surgery. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:197–206.
5. Gardner A, Pass HA, Prance S. Techniques in the prevention and management of breast seroma: An evaluation of current practice. *Wom Oncol Rev* 2005;5:135–43.
6. Killelea BK, Long JB, Dang W, Mougalian SS, Evans SB, Gross CP, et al. Associations Between Sentinel Lymph Node Biopsy and Complications for Patients with Ductal Carcinoma In Situ. *Ann Surg Oncol* 2018;25:1521–9.
7. Ding Y, Li J, Wang W, Wang S, Wang J, Ma Z, et al. A comparative study on the volume and localization of the internal gross target volume defined using the seroma and surgical clips based on 4DCT scan for external-beam partial breast irradiation after breast conserving surgery. *Radiat Oncol* 2014;9:76.
8. Gubitosi A, Docimo G, Parmeggiani D, Pirozzi R, Vitiello C, Schettino P, et al. Acellular bovine pericardium dermal matrix in immediate breast reconstruction after Skin Sparing Mastectomy. *Int J Surg* 2014;12:205–8.
9. Broughton G 2nd, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2006;117:12–34.
10. Chow LW, Loo WT, Yuen KY, Cheng C. The study of cytokine dynamics at the operation site after mastectomy. *Wound Repair Regen* 2003;11:326–30.
11. Budd DC, Cochran RC, Sturtz DL, Fouty WJ Jr. Surgical morbidity after mastectomy operations. *Am J Surg* 1978;135:218–20.
12. Watt-Boolsen S, Nielsen VB, Jensen J, Bak S. Postmastectomy seroma. A study of the nature and origin of seroma after mastectomy. *Dan Med Bull* 1989;36:487–9.
13. Sinn DI, Lee ST, Chu K, Jung KH, Song EC, Kim JM, et al. Combined neuroprotective effects of celecoxib and memantine in experimental intracerebral hemorrhage. *Neurosci Lett* 2007;411:238–42.

14. Noguchi M, Kimoto A, Kobayashi S, Yoshino T, Miyata K, Sasamata M. Effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, on the pathophysiology of adjuvant arthritis in rat. *Eur J Pharmacol* 2005;513:229–35.
15. Miyamoto K, Miyake S, Mizuno M, Oka N, Kusunoki S, Yamamura T. Selective COX-2 inhibitor celecoxib prevents experimental autoimmune encephalomyelitis through COX-2-independent pathway. *Brain* 2006;129:1984–92.
16. Pinheiro RM, Calixto JB. Effect of the selective COX-2 inhibitors, celecoxib and rofecoxib in rat acute models of inflammation. *Inflamm Res* 2002;51:603–10.
17. Celebrex: Celecoxib capsules. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2005/020998s018,019lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/020998s018,019lbl.pdf). Accessed Sep 4, 2018.
18. Harada RN, Pressler VM, McNamara JJ. Fibrin glue reduces seroma formation in the rat after mastectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1992;175:450–4.
19. Oertli D, Laffer U, Haberthuer F, Kreuter U, Harder F. Perioperative and postoperative tranexamic acid reduces the local wound complication rate after surgery for breast cancer. *Br J Surg* 1994;81:856–9.
20. Mustonen PK, Härmä MA, Eskelinen MJ. The effect of fibrin sealant combined with fibrinolysis inhibitor on reducing the amount of lymphatic leakage after axillary evacuation in breast cancer. A prospective randomized clinical trial. *Scand J Surg* 2004;93:209–12.
21. Moore M, Burak WE Jr, Nelson E, Kearney T, Simmons R, Mayers L, et al. Fibrin sealant reduces the duration and amount of fluid drainage after axillary dissection: a randomized prospective clinical trial. *J Am Coll Surg* 2001;192:591–9.
22. Langer S, Guenther JM, DiFronzo LA. Does fibrin sealant reduce drain output and allow earlier removal of drainage catheters in women undergoing operation for breast cancer? *Am Surg* 2003;69:77–81.
23. Ulusoy AN, Polat C, Alvur M, Kandemir B, Bulut F. Effect of fibrin glue on lymphatic drainage and on drain removal time after modified radical mastectomy: a prospective randomized study. *Breast J* 2003;9:393–6.
24. Medl M, Mayerhofer K, Peters-Engl C, Mahrhofer P, Huber S, Buxbaum P, et al. The application of fibrin glue after axillary lymphadenectomy in the surgical treatment of human breast cancer. *Anticancer Res* 1995;15:2843–5.
25. Johnson L, Cusick TE, Helmer SD, Osland JS. Influence of fibrin glue on seroma formation after breast surgery. *Am J Surg* 2005;189:319–23.
26. Garza-Gangemi AM, Barquet-Muñoz SA, Villarreal-Colín SP, Medina-Franco H, Cortés-González R, Vilar-Compte D, et al. Randomized Phase II Study of Talc Versus Iodopovidone for the Prevention of Seroma Formation Following Modified Radical Mastectomy. *Rev Invest Clin* 2015;67:357–65.
27. Tekin E, Kocdor MA, Saydam S, Bora S, Harmancioglu O. Seroma prevention by using *Corynebacterium parvum* in a rat mastectomy model. *Eur Surg Res* 2001;33:245–8.
28. Rice DC, Morris SM, Sarr MG, Farnell MB, van Heerden JA, Grant CS, et al. Intraoperative topical tetracycline sclerotherapy following mastectomy: a prospective, randomized trial. *J Surg Oncol* 2000;73:224–7.
29. McCarthy PM, Martin JK, Wells DC, Welch JS, Ilstrup DM. An aborted, prospective, randomized trial of sclerotherapy for prolonged drainage after mastectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1986;162:418–20.
30. Laverson S. Polidocanol for refractory seroma. *Plas Reconstr Surg* 1999;104:1212.
31. Carcoforo P, Soliani G, Maestroni U, Donini A, Inderbitzin D, Hui TT, et al. Octreotide in the treatment of lymphorrhoea after axillary node dissection: a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Surg* 2003;196:365–9.
32. Agrawal A, Ayantunde AA, Cheung KL. Concepts of seroma formation and prevention in breast cancer surgery. *ANZ J Surg* 2006;76:1088–95.
33. Eichler C, Fischer P, Sauerwald A, Dahdouh F, Warm M. Flap adhesion and effect on postoperative complication rates using Tissuglu® in mastectomy patients. *Breast Cancer* 2016;23:486–90.
34. Srivastava V, Basu S, Shukla VK. Seroma formation after breast cancer surgery: what we have learned in the last two decades. *J Breast Cancer* 2012;15:373–80.
35. Pogson CJ, Adwani A, Ebbs SR. Seroma following breast cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:711–7.
36. Tadych K, Donegan WL. Postmastectomy seromas and wound drainage. *Surg Gynecol Obstet* 1987;165:483–7.
37. Khan MA. Effect Of Preoperative Intravenous Steroids On Seroma Formation After Modified Radical Mastectomy. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2017;29:207–10.
38. Müller-Decker K, Hirschner W, Marks F, Fürstenberger G. The effects of cyclooxygenase isozyme inhibition on incisional wound healing in mouse skin. *J Invest Dermatol* 2002;119:1189–95.
39. Blomme EA, Chinn KS, Hardy MM, Casler JJ, Kim SH, Opsahl AC, et al. Selective cyclooxygenase-2 inhibition does not affect the healing of cutaneous full-thickness incisional wounds in SKH-1 mice. *Br J Dermatol* 2003;148:211–23.