



**T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP ve DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**POSTOPERATİF PERİKARDİYAL ADEZYONLARI ÖNLEMEDE
BİYOEMİLEBİLİR POLİLAKTİD BARIYERİN ETKİNLİĞİNİN TAVŞAN
MODELİNDE ARAŞTIRILMASI**

Dr. Orçun GÜRBÜZ

UZMANLIK TEZİ

Bursa – 2008



**T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP ve DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**POSTOPERATİF PERİKARDİYAL ADEZYONLARI ÖNLEMEDE
BİYOEMİLEBİLİR POLİLAKTİD BARIYERİN ETKİNLİĞİNİN TAVŞAN
MODELİNDE ARAŞTIRILMASI**

Dr. Orçun GÜRBÜZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Davit SABA

Bursa – 2008

İÇİNDEKİLER

TÜRKÇE ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET	iii
GİRİŞ	1
1.1 Kardiyak Cerrahi ve Perikardiyal Adezyonlar	
1.2 Adezyon Oluşumunun Patofizyolojisi	
1.3 Adezyon Oluşumunda Rol Oynayan Faktörler	
1.4 Adezyon Oluşumunu Önlemede Kullanılan Yöntemler	
1.5 Deneysel Çalışmanın Amacı	
GEREÇ VE YÖNTEM	10
2.1 Cerrahi ve Anestezi Prosedürü	
2.2 Histopatolojik Değerlendirme	
2.3 İstatistiksel Analiz	
BULGULAR	15
TARTIŞMA VE SONUÇ	21
KAYNAKLAR	28
TEŞEKKÜR	34
ÖZGEÇMİŞ	35

ÖZET

Postoperatif retrosternal ve intraperikardiyal adezyonlar resternotomiye, cerrahi ekip için, tehlikeli ve zaman alıcı hale getirir. Bu problemi çözmek için, farklı perikardiyal materyaller kullanılarak, birçok çalışma yapılmıştır. Ancak, bu materyallerin klinik faydalarını gösteren kesin kanıt olmadığından, hiçbirisi rutin kullanıma geçmemiştir. Bu çalışmanın amacı biyoemilebilir polilaktid tabakanın postoperatif perikardial adezyonları önlemedeki etkinliğini araştırmaktır.

Yeni Zelanda beyazı kırk tavşan onarlı dört gruba ayrıldı. Sol anterior torakotomiye takiben perikardiyotomi yapıldı ve kalbin anterolateral yüzeyine karegaz ile epikardiyal abrazyon uygulandı. Kontrol gruplarında, grup 1 ve 2, perikard retrosternal adezyonlara imkan sağlamak için açık bırakıldı. Tedavi gruplarında, grup 3 ve 4, 0,02 mm'lik transparan biyoemilebilir polilaktid tabaka perikarda yerleştirildi ve 6/0 prolene ile fiske edildi. Postoperatif makroskopik ve mikroskopik değerlendirmeler, grup 1 ve 3'te 3 hafta sonra, grup 2 ve 4'te 6 hafta sonra yapıldı.

Emilebilir perikardiyal materyal 3 hafta sonra tamamen emilmişti. Adezyon, inflamatuvar reaksiyon ve fibröz reaksiyon skorları, kontrol ve tedavi grupları karşılaştırıldığında anlamlı farklı değildi. Ancak, mikroskopide tüm tedavi gruplarında görüldüğü üzere, polilaktid tabaka yeni mezotel benzeri hücre tabakası gelişimine yardımcı oldu.

Polilaktid tabaka perikardiyal adezyonların gelişimini önlemedi ancak kabuk görevi görerek perikardiyal rejenerasyona ve mezotel benzeri hücre tabakası gelişimine yardımcı oldu.

Anahtar Kelimeler: Kalp cerrahisi, perikardiyal adezyonlar, biyoemilebilir polilaktid tabaka.

SUMMARY

EVALUATION OF BIOABSORBABLE POLYLACTIDE FILM FOR PREVENTION OF POSTOPERATIVE PERICARDIAL ADHESION IN A RABBIT MODEL

Postoperative retrosternal and intrapericardial adhesions make a repeat sternotomy time consuming and dangerous for the surgical team. Several studies have been made to resolve this problem by using different types of pericardial substitutes. However, none of them have yet been routinely applicable in the clinical setting, as solid clinical evidence on their beneficial effects is absent. The purpose of this study was to evaluate the efficacy of a bioabsorbable polylactide film for preventing postoperative pericardial adhesions.

Forty New Zealand white rabbits were divided into four groups of ten. After performing a left anterior thoracotomy, a pericardiotomy was made and epicardial abrasions were done on the anterolateral surface of the heart with gauze. In control groups, group 1 and 2, the pericardium was left open to allow retrosternal adhesions. In treatment groups, group 3 and 4, 0.02 mm transparent bioabsorbable polylactid film was placed inside the pericardium and 6/0 prolene sutures were used to fix it. Postoperative macroscopic and microscopic evaluations were made at 3 weeks in group 1 and 3, at 6 weeks in group 2 and 4, after implantation.

The absorbable pericardial substitute was completely absorbed by 3 weeks after implantation. There were no significant differences in adhesion, inflammatory reaction and fibrous reaction scores, between control and treatment groups. However, polylactid film supported the growth of new mesothelium like layer, as microscopy showed in all treatment groups.

Polylactid film did not prevent development of pericardial adhesions but may have served as a scaffold for the regeneration of pericardium and the growth of mesothelium like layer.

Key words: Cardiac surgery, pericardial adhesions, bioabsorbable polylactid film

GİRİŞ

1.1 Kardiyak Cerrahi ve Perikardiyal Adezyonlar

Kardiyak cerrahi son otuz yılda tüm dünyada giderek artan sıklıkta yapılmaktadır. Cerrahi mortalitenin azalması ve sekonder koruma prensiplerinin yaygın uygulanması nedeniyle postoperatif takipteki hasta sayısında ve ortalama yaşta artış görülmektedir. Bunlara paralel olarak reoperasyon cerrahisi gerektiren hasta sayısı günden güne artmaktadır. Günümüzde Amerika Birleşik Devletlerinde bir yıl içinde yapılan koroner baypas operasyonlarının yaklaşık %30'unu reoperasyonlar oluşturmaktadır (1,2). Kalp kapak hastalıkları reoperasyonları da, biyoprotezlerin yapısal bozulmaları ve diğer kalp ameliyatları sonrası gelişen nativ kapak hastalıkları nedeniyle, günümüzde benzer şekilde artmaktadır (3).

Reoperasyon cerrahisinde morbidite ve mortalite ilk cerrahi girişime oranla anlamlı olarak yüksektir (4-7). Bunun en büyük nedeni ise açık kalp cerrahisi sonrasında gelişen ve reoperasyon cerrahisi sırasında anatomiye gizleyen, cerrahi diseksiyon süresini uzatan, epikard ile çevre dokular arasında gelişen adezyonlardır. Adezyonlar reoperasyon cerrahisinde uzun operasyon ve perfüzyon süresinin, artmış kan kaybının, kalp ve büyük damar yaralanmasının en önemli nedenidir (8).

Duncan ve ark. (6) resternotomide majör vasküler yaralanmayı % 2-6 olarak rapor etmişlerdir. Dobell ve ark. (7) ise resternotomi sonrası gelişen hemorajiye bağlı mortalite riskini % 39 olarak bildirmişlerdir. Eğer aortokoroner baypaslar da hasarlanırsa bu oran %59'a çıkmaktadır.

Abdominal cerrahi sonrası benzer şekilde gelişen adezyonlar postoperatif karın ağrısı, intestinal obstrüksiyon ve infertiliteye neden olabildiklerinden dolayı semptomatiktirler ve ciddi bir ekonomik yüke mal olurlar. Amerika Birleşik Devletlerinde 1994 yılında adezyolizise ilişkin harcamaların toplamı 1,33 milyar dolar olarak hesaplanmıştır (9).

Kalp cerrahisi sonrasında gelişen adezyonların hemen tamamının asemptomatik olmaları sebebiyle, adezyon oluşumunun patofizyolojisi ve önlenmesi üzerine yapılaşmış araştırmalar daha çok abdominopelvik cerrahi üzerine odaklanmıştır. Son 10 yılda ise, kardiyak reoperasyon cerrahisinin giderek artan sayıda yapılması nedeniyle, kalp cerrahisi sonrası gelişen adezyonların önlenmesine yönelik araştırmalara ilgi giderek artmaktadır.

1.2 Adezyon Oluşumunun Patofizyolojisi

Adezyon oluşumunun patofizyolojisini anlayabilmek için, perikardın yapısını ve iyileşme fizyolojisini anlamak gerekir. İntrauterin hayatın 4. haftasında, coelom transversum bir septum ile ayrılmaya başlar. Bu septum daha sonra diafragmayı meydana getirecektir. Böylece göğüs ve karın boşluğu olmak üzere iki boşluk meydana gelmiş olur. Her iki boşluk seröz zarlarla kaplıdır. Perikardiyum mezotel hücreleriyle döşeli pariyetal ve viseral doku katlarından oluşan, kalp ve büyük damarların köklerini de içine alan, çift tabakalı, fibroseröz bir kesedir. Dış tabakayı oluşturan pariyetal perikardiyum sağlam kollajen liflerden oluşan fibröz bir dokudur. Kalbe temas eden iç tabaka olan seröz perikardiyum ise parlak bir zar olup kalp tabanındaki büyük damarların çevresini sarar ve epikardiyum ile devam eder. İki perikard katmanı arasında normalde yaklaşık 15-30 ml, kaygan bir sıvı mevcuttur. Bu perikardiyal sıvı dolaşımdaki kanın ultrafiltratıdır ve seröz perikardın filtrasyon ve rezorbsiyon fonksiyonları ile dengede tutulur. Bu sıvı sayesinde kalp perikardiyal boşlukta serbestçe çalışır. Seröz perikardı örten mezotel hücrelerinin yüzeylerinde 1 mikron genişliğinde ve 3 mikron yüksekliğinde mikrovilliler mevcuttur. Pariyetal perikardın fibroelastik yapıları sürtünmeyi azaltırken, seröz hücrelerin mikrovillileri sıvı ve iyon değişimini sağlarlar. Mezotel hücreleri ve onların mikrovillileri sıvının temizlenmesini sağlarlar. Mezotelyal tabaka kollajen, elastik lifler, makrofajlar ve bir çok inflamatuvar hücreleri içeren mezenkimal dokuyu örter (10).

Adezyon gelişimi mezotelyal iyileşmenin normal patofizyolojik cevabı olarak değerlendirilmektedir (11). Bir çok yıldır mezotelin mükemmel bir rejenerasyon özelliğinin olduğu bilinmektedir. Ellis ve ark. (12) bir sıçan modelinde, büyük ve küçük peritoneal hasarların cilt dokusu hasarları kadar hızlı iyileştiğini göstermişlerdir.

Adezyon gelişimi inflamatuvar hücreler, mezotelyal hücreler ve fibroblastların migrasyon ve proliferasyonlarını içeren, fibrinolitik mekanizmaların rol aldığı kompleks bir süreçtir. Bu süreçte ayrıca ekstrasellüler matriks sentez ve depo edilir.

Adezyon formasyonu doku hasarlanması tarafından tetiklenen inflamatuvar bir cevaptır. Bu hasarlanma sonucunda kemotaktik ajanlar, permeabilite faktörleri (bradikinin, serotonin, histamin), doku tromboplastini gibi kimyasal medyatörleri içeren fibrinden zengin seröz eksuda salgınır. Doku faktörü tarafından aktive edilen trombin fibrinojeni aktive ederek fibrin polimerlerinin oluşmasına neden olur. Fibrin polimerleride koagulasyon faktörleri ile reaksiyona girerek insolubl fibrinöz koagulum veya diğer adı ile "fibrin jel matriks" in oluşumuna neden olur. Böylece üç saat gibi kısa bir sürede adezyon oluşumunun başlangıcı olarak kabul edilen fibrin jel matriks hasarlanmış komşu yüzeyleri kaplamış olur. Sonraki aşamada ise bu iki yüzey arasında bantlar ve köprüler halinde uzantılar oluşur. Dolayısıyla fibrinoliz ve fibrin depolanması arasındaki denge adezyon gelişimini belirleyen ana faktördür (13,14).

Mezotel hücrelerinin fibrinolitik ajanı, hasarlanmayı takiben azalan, tPA (doku plazminojen aktivatörü)'dir. Ek olarak travma ve inflamasyon alanlarında plazminojen aktivatör inhibitörünün (PAI) seviyeside artar. Böylece fibrinoliz daha fazla inhibisyona uğrar (14,15).

Kalıcı adezyonlar mezotelyal hasarlanma sonrası uzamış fibrinolitik aktivite supresyonu nedeniyle oluşur. Birinci, üçüncü günler arası fibrin jel matriks makrofaj, fibroblast ve dev hücreleri içeren granülasyon dokusuna dönüşür. Dördüncü günden itibaren fibrin kaybolur ve fibroblastlar ile kollajenden oluşan fibröz bantlar görülür. Daha sonra iki aya kadar devam

eden organizasyon safasında kalsifikasyon içeren matür fibröz bantlar oluşur. Adezyonların üzeri mezotel tabakasıyla örtülür (16).

Eğer fibrin jel matriksin komşu yüzeyleri kaplayarak iki yüzey arası uzantılar oluşması önlenbilirse, hasara uğramamış yüzeylerden mezotelyal hücre göçü olur ve ilk 48 saatte görülen makrofaj tabakasının yerini üç ve yedinci günler arasında mezotelyal tabaka almaya başlar ve mezotelyal iyileşme yedi günde tamamlanır. Hasarlanma sonrası üç gün, mezotelyal tabakanın kaybından dolayı, potansiyal adezyojenik etkinin sürdüğü bildirilmiştir (13,14).

1.3 Adezyon Oluşumunda Rol Oynayan Faktörler

Dokuların Mekanik Hasarı: Adezyon gelişiminin en potent uyarıcısı perikardiyal veya peritoneal travmadır. Cerrahi esnasında perikard; termal, elektiriksel, mekanik ve hipoksik hasara maruz kalır. Bu hasarlanmalar yüzeyel mezotelyal tabakanın kaybına neden olur. Mezotelyal tabakanın altındaki bağ dokusunun parçalanması ve bu dokunun ilişkide olduğu mikrovasküler yapı inflamatuvar yanıtın başlamasına sebep olur. Bu olay fibrinolitik aktiviteyi azaltıp adezyon oluşumunu hızlandırır (13,14,17).

İskemi: Cerrahi yaralanma ile birlikte görülen yetersiz kanlanma ve azalmış doku oksijenizasyonu, fibrinolizisi önlemekte ve fibrinolitik aktiviteyi azaltmaktadır. Bu da fibrinoproliferatif yapımın sürekli hale gelmesine izin vermekte ve fibrovasküler adezyonların gelişimine yol açmaktadır (14,17).

Yabancı Materyaller: Eldiven pudrası, gazlı bezlerden çıkan iplikler, sütürler ve diğer materyallerin inflamasyona neden oldukları rapor edilmiştir (17).

Dokuların Kuruması: Cerrahi sırasında lambalar nedeniyle dokuların kuruması yüzeyel mezotel tabakasının kaybına neden olduğu bildirilmiştir (17).

1.4 Adezyon Oluşumunu Önlemede Kullanılan Yöntemler

Adezyon oluşumunu önlemeye çalışan tüm yöntemlerin amacı normal iyileşme süreci tamamlanana kadar, enfeksiyona eğilimi artırmadan, adeziv dokunun gelişimini yavaşlatmak, yaygınlığını ve sertliğini azaltmaktır (17).

Bundan tam altmış beş yıl önce Boys (18) postoperatif adezyonları önlemede, hala geçerliliğini koruyan, beş yaklaşım tariflemiştir:

1. Cerrahi sırasında doku travmasını sınırlandırmak.
2. Seröz eksudanın pıhtılaşmasını önlemek.
3. Fibrini lizise uğratmak.
4. Mezotelin rejenerasyonu tamamlanana kadar komşu yüzeyleri birbirinden ayırmak.
5. Fibroblastik proliferasyonu inhibe etmek.

Tüm bunların ışığı altında adezyon oluşumunu önlemek için kullanılan yöntemler üç başlık altında toplanabilir: 1. Cerrahi tekniğin geliştirilmesi, 2. Farmakolojik ajanlar ile inflamatuvar cevabın azaltılması, koagülasyonun inhibisyonu ve fibrinolizin teşviki, 3. Adezyojenik yüzeylerin doku iyileşmesi süresince birbirlerinden ayrılması.

Cerrahi Tekniğin Geliştirilmesi

Aslında bu bütün cerrahların uygulaması gereken; cerrahi travmanın mümkün olduğunca azaltılması, gereksiz ve aşırı manipülasyonlardan kaçınmak ve dokuları mümkün olduğunca nazik tutmak, yabancı cisimlerin ve nekrotik dokuların uzaklaştırılması, dokuda iskemi ve dehidratasyona bağlı kurumunun önlenmesi, aşırı sıcak yıkamadan kaçınmak, ekartör ve koteri uygun kullanmak, iyi hemostaz yapmak, minimal invaziv girişimleri uygulamak gibi, uygun bir cerrahi teknikteki temel ilkeleri içerir (18). Ancak yapılan çalışmalar cerrahi teknikte yapılacak olan iyileştirmelerin adezyon oluşumunu azalttığı ancak önleyemediğini göstermiştir (17).

Farmakolojik Ajanlar

Genel olarak literatüre bakıldığında adezyonların önlenmesi amacıyla kullanılmış farmakolojik ajanlar ya inflamatuvar sürecin farklı dönemlerine etki ederek yada antikoagulan veya fibrinolitik etkileriyle öne çıkmaktadırlar. Ancak hasarlı ve iskemik alanların adezyon oluşumuna yatkın fakat yeterli kanlanmadan yoksun olmaları ve hasarsız alanlardaki mezotel tabakasının çok hızlı bir absorpsiyon yeteneğinin olması lokal ajanların etkinliğini azaltır. Yine hasarlı dokudaki azalmış kan akımı, sistemik yolla kullanılan farmakolojik ajanların etkinliğinde azaltacaktır. Sonuçta antiadeziv ajanların yapışıklık önleyici etkileri ajanların hasar yerinde yapışıklık oluşumunun kritik süreci boyunca kalma yetenekleri ile orantılıdır (20). Aynı zamanda ajanın yapışıklığa spesifik olup normal yara iyileşmesini etkilememesi gerekir.

Literatürde; kortikosteroidler (16,21-23), antihistaminikler (21,24), nonsteroid antiinflamatuvarlar (16,21-28), interferon (29), E vitamini (30), kalsiyum kanal blokörleri (31,32), antikoagulanlar (21), doku plazminojen aktivatörü (tPA) (33,34), streptokinaz ve ürokinaz (35,36), kimaz inhibitörleri (37), progesteron ve östrojen (21,38), peritoneal ve perikardiyal adezyonları önlemek amacıyla, lokal veya sistemik olarak, çeşitli çalışmalarda kullanılmış ve farklı sonuçlar bildirilmiştir. Ancak bunlardan hiç birisi bugün için, yeterli klinik fayda gösterilemediğinden, klinik uygulamaya geçmemiştir.

Fiziksel Bariyerler

Fiziksel bariyerler; sistemik farmakolojik ajanların travmaya uğramış dokuya yetersiz geçişleri ve sistemik yan etkileri, lokal farmakolojik ajanların ise toraksı açılmış bir olguda doğru anatomik bölgeye uygulanma ve bırakılma zorluğu nedeniyle, perikardiyal adezyonların önlenmesinde daha çok ilgi çekmiştir (36).

Fiziksel bariyerler biyoemilebilirliklerine göre ikiye ayrılırlar:

1. Biyoemilebilir olmayanlar : Sentetik materyaller, kseno ve otogreftler.

2. Biyoemilebilir olanlar : Biyoemilebilir membranlar ve solusyonlar.

1. Biyoemilebilir olmayan materyaller:

Sentetik materyaller arasında e-PTFE (39,40,41,42), silikon kauçuk (43), poliüretan (39), dakron (44) yamalar sayılabilir.

Sentetik materyaller arasında e-PTFE en iyi sonuçları veren ve en yaygın olarak kullanım bulmuş olandır. (40,41). Ancak e-PTFE'nin fibröz kapsül oluşumu ile sonuçlanan yoğun inflamatuvar reaksiyona neden olması sebebiyle klinik kullanımı sınırlanmıştır. Bu özellikle kalbin büyümesi devam edecek olan pediyatrik olgularda sorun yaratabilir. Yine kalıcı olduğundan ileri ki zaman diliminde enfekte olabilir. Transparan olmadığından reoperasyon esnasında kardiyak yapıların görülmesini önler.

Ksenogreftler ve otogreftler olarak ise, gluteraldehit ile muamele edilmiş domuz ve sığır perikardı (45-48), dura mater (49) ve otolog fasya lata (50), sayılabilir.

Sentetik materyallere benzer olarak ksenogreftlerle yapılan çalışmalarda da yamada kalsifikasyon gelişimi, enflamatuvar reaksiyon ve buna bağlı yüzeysel kardiyak anatomide belirsizlik tespit edilmiştir (51,52). Yine enfeksiyon riski olması ve implantasyon sonrası büyüme potansiyelinin olmaması da karşılaşılan diğer problemler olarak göze çarpmaktadır.

Biyoemilebilir olmayan materyallerin, yapılan çalışmalarda kesin klinik faydaları gösterilemediğinden ve mezotelyal iyileşme tamamlandıktan sonra da mediastende kalmaya devam etmelerinden ötürü, ideal ajan olmadıklarına karar verilmiştir. En çok kullanım alanı bulmuş olan e-PTFE membran, Amerika Birleşik Devletlerinde piyasadan çekilmiştir.

Sonuç olarak ideal bariyer, güvenli ve etkin olmanın yanında, inflamasyona neden olmamalı, non-immunojenik olmalı, kritik remezotelizasyon safhasında dayanıklı olmalı ve takiben biyolojik olarak yıkılabilmelidir. Ayrıca yara iyileşmesini olumsuz etkilememeli, adezyon ve enfeksiyona neden olmamalıdır (19,53).

2. Biyoemilebilir Materyaller:

Bu gün için piyasada; okside rejenere selüloz, hyaluronik asit karboksimetilselüloz ve polilaktik asit içeren, üç biyoemilebilir adezyon bariyeri bulunmaktadır.

Okside Rejenere Selüloz (İnterceed) : Hemostatik ajan olarak kullanılan Surgicel'den doksanlı yılların başında geliştirilmiştir. Nonreaktif ve uygulandıktan 10-14 gün sonra absorbe edilir. Ayrıca antibakteriyel özelliği mevcuttur (36). Pelvik cerrahide yaygın kullanım alanı bulmuştur (16). Kuru, kanamayan yüzeylere uygulanabilir olması nedeniyle kardiyak cerrahide yaygın kullanım alanı bulamamıştır.

Hyaluronik asit karboksimetilselüloz (Seprafilm): Eksrasellüler matriksin önemli bir komponenti olan hyaluronik asit non-immunojenik, non toksiktir. Uygulamadan 7 gün sonra uygulama yerinde bulunmaz ve 4 hafta içinde tüm vücuttan atılır. Kanamalı ve ıslak olan bölgelerde kullanılabilir olması nedeniyle perikardiyal adezyonların önlenmesi üzerine yapılmış birçok çalışmada kullanılmış ve adezyon oluşumunu ve şiddetini azalttığı bildirilmiştir (36,54-56).

Yine bir hyaluronik asit derivativesi olan Carbylan SX, Seprafilm'den farklı olarak daha geç emilir, film tabaka ve hidrojel formları vardır. Connors ve ark. (57), Seprafilm ile karşılaştırmalı yapılan çalışmada daha iyi sonuçlar bildirilmişlerdir.

Polilaktik asit (SurgiWrap): Amorf polilaktik asit kopolimeridir (L-Laktid-co-D,L-Laktid). 2003 yılında pelvik ve abdominal cerrahide kullanımı için FDA onayı almıştır. Sekiz haftaya kadar uzayan uzun absorpsiyon süresi bildirilmiştir. Laktik asite metabolize olur, laktik asit ise karaciğer tarafından CO₂ ve H₂O'ya hidrolize edilir, takiben solunum yolu ile atılır. 0,02 ve 0,05 mm kalınlığında transparan film tabaka halinde piyasaya sürülmüştür. Manipülasyonu kolaydır. Sütüre edilerek veya edilmeden kullanılabilir.

Son yıllarda polilaktik asit ile yapılmış, iki çalışmada, köpek (58) ve domuz (59) modellerinde, perikardial adezyon gelişiminin azaldığı bildirilmiştir. Ancak etkinliğini kanıtlamak için daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

Solusyonlar: Hidrofilik polimer solusyonu (6), hyaluronik asit solusyonu (60), karboksimetilselüloz solusyonu (61), hidrojeller (62), püskürtülebilir yapışkanlar (63,64,65), fibrinolitik ajanları içeren solusyonların perikardiyal adezyonlar üzerine farklı etkileri bir çok yayında rapor edilmiştir (36).

Mitchel ve ark. Hyaluronik asit solusyonunun efektif olarak perikardiyal adezyonları önlediğini bildirmiştir (60). Ancak hyaluronik asit esaslı solusyonlar, pelvik cerrahide kullanımlarının geç dönemlerinde, müdahale gerektiren karın ağrılarına neden olduklarından, FDA onayı alamamışlar ve piyasadan çekilmişlerdir.

Klinik çalışmalarda polietilen glikol solusyonu (66) ve karboksimetilselüloz-polietilen oksit jel solusyonunun (67) pelvik adezyonlar üzerine kısa dönemde etkili olduğu görülmüştür.

1.5 Deneysel Çalışmanın Amacı

Polilaktik asit esaslı biyoemilebilir mebranın abdominal adezyonları önlemede ki etkisi, kısa dönem için, gösterilmiştir. Perikardiyal adezyonları önlemedeki etkinliği ise son dönemde, birkaç çalışmada, domuz ve köpek modellerinde rapor edilmiştir. Bu materyelin perikardiyal adezyonları önleme etkinliği üzerine daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada tavşan modelinde polilaktik asit esaslı biyoemilir membranın, perikardiyal adezyonları, makroskopik ve histopatolojik olarak, kabul edilebilir düzeyde azaltacağı, hipotezi test edilecektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

2.1 Cerrahi ve Anestezi Prosedürü

Uludağ Üniversitesi Deneysel Hayvanları Merkezi Laboratuvarı'nda yetiştirilen ve standart şartlarda diet ve su ile beslenen, 40 adet dişi Yeni Zelanda türü, ağırlıkları 2,5-4 kg arasında değişen, beyaz tavşan Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun izni ile (20.Kasım.2007/5 sayılı karar) çalışmaya alındı. Denekler her grupta 10'ar adet olacak şekilde dört farklı gruba ayrıldı. Çalışmadan 2 saat önce standart diet kesilerek sadece su almalarına izin verildi. Tüm tavşanlarda genel anestezi; 35 mg/kg Ketamin (Ketalar, Eczacıbaşı) ve 5 mg/kg Ksilazine (Rompun, Bayer), intramüsküler uygulanması ile sağlandı. Anesteziyi takiben oksijen destekliambu ile denekler havalandırılmaya başlandı. Cilt traş edildikten sonra polivinilpirolidon iyot (Batticon, Adeka) ile deri antisepsisi sağlandı. Aseptik koşullarda 4. interkostal aralıktan sol anterior torakotomi yapılarak mediastene ulaşıldı ve 1,5-2 cm² lik perikardiyotomi uygulandı (Resim-1). Steril karegaz ile kalbin ön ve lateral yüzeyinde abrazyon oluşturuldu. Perikard kontrol grupları grup 1 (n=10) ve grup 2 (n=10)'de açık bırakılırken, grup 3 (n=10) ve grup 4 (n=10)'de 0,02 mm kalınlıkta polilaktik asit esaslı membran (SurgiWrap, Macropore Biosurgery, San Diego, USA) ile, 6-0 prolene ile iki farklı yerden tutularak, kapatıldı (Tablo-1). Tüm deneklerde toraksa minivac dren yerleştirildikten sonra kas tabakası 3/0 vicryl ile devamlı, deri 3/0 vicryl ile intrakutan kapatıldı. Denekler uyanıncayadek solunum O₂ destekli olarakambu ile desteklendi. Tam olarak uyanıklık sağlandığından minivac dren çekildi ve denekler iki saat yakın takip edildi.

Postoperatif beslenme sıvılarına asetaminofen (Parol, Atabay) 500 mg tablet ezilip konularak analjezi sağlandı. Preoperatif tek doz ve postoperatif ilk dört gün antibiyotik profilaksi, ampisilin 100 mg/kg IM olarak, uygulandı.

Deneklerin postoperatif standart diet ve su almaları serbest bırakıldı. Denekler grup 1 ve 3'te 3 hafta sonunda grup 2 ve 4'te ise 6 hafta sonunda aynı doz ketamin ve xylazin ile uyutulduktan sonra sternotomi yapılarak mediastene ulaşıldı. Adezyon derecesi makroskopik olarak, Heydorn (68) tarafından tarif edilen skorlamaya göre puanlandı (Tablo-2).

Histopatolojik inceleme için önce kalp blok olarak çıkarıldıktan sonra adezyon bölgesini içerecek şekilde örnek alındı. Alınan bu doku örnekleri standart % 10'luk formalin solüsyonu içinde tespit edilerek en az üç gün saklandı.



Resim-1: Aseptik koşullarda 4.interkostal aralıktan sol anterior torakotomi yapılarak mediastene ulaşıp, perikardiyotomi uygulanması.

Tablo-1: Grupların, yaş, cins ve uygulanan işleme göre dağılımı

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Yaş	4 aylık	4 aylık	4 aylık	4 aylık
Cins	Yeni Zelanda Beyazı	Yeni Zelanda Beyazı	Yeni Zelanda Beyazı	Yeni Zelanda Beyazı
İşlem	Perikard açık bırakıldı	Perikard açık bırakıldı	Perikard Surgiwrappe ile kapatıldı	Perikard Surgiwrappe ile kapatıldı
Takip	3 hafta	6 hafta	3 hafta	6 hafta

Tablo-2: Makroskopik adezyon skorlaması

0 PUAN	ADEZYON YOK
1 PUAN	HAFİF ADEZYON: Parmak diseksiyonu ile kolayca ayrılan adezyonlar
2 PUAN	ORTA ŞİDDETTE ADEZYON: Künt diseksiyonla ayrılabilen adezyonlar
3 PUAN	SİDDETLİ ADEZYON: Ancak keskin diseksiyon ile ayrılan adezyonlar

Tabloda Heydorn (68) tarafından tarif edilen skorlama gösterilmiştir.

2.2 Histopatolojik Değerlendirme

Tavşanlardan alınan doku örnekleri, doku gömme cihazında (Shandon Histocentre3 Thermo Electron Corporation, Pittsburgh, U.S.A.) parafin ile blok haline getirildi. 2 mikron kalınlıkta kızaklı mikrotom (Leica SM2000R Microtome, Leica Instruments GmbH, Germany) ile kesilerek Hematoksilen Eosin ile boyandıktan sonra ışık mikroskopu altında, orta büyütme alanında (20 X plus objektif), gruplar hakkında hiçbir bilgisi olmayan uzman patolog tarafından, inflamasyon, fibrozis ve mezotel tabakası oluşumu açısından değerlendirildi. Granülasyon dokusunda oluşan inflamasyon ve fibröz reaksiyon Lu ve ark. (69)'nın rapor ettiği şekilde değerlendirildi (Tablo-3 ve Tablo-4). Mezotel hücre tabakası Tsukihara ve ark. (70)'nin tarif ettiği üzere 1-5 arası derecelendirildi: 1, çok ince mezotel tabakası; 5, nativ perikard ile aynı kalınlıkta mezotel tabakası.

Tablo-3: İnflamasyon skorlaması

0 PUAN	Hücre infiltrasyonu yok.
1 PUAN	Nadir fokal nötrofil, lenfosit, plazma hücre infiltrasyonu
2 PUAN	Fokal nötrofil, lenfosit, plazma hücre infiltrasyonu
3 PUAN	Diffüz nötrofil, lenfosit, plazma hücre infiltrasyonu

Tabloda Lu ve ark. (69) tanımladığı inflamasyon skorlaması tanımlanmaktadır.

Tablo-4: Fibröz reaksiyon skorlaması

0 PUAN	Fibröz reaksiyon yok.
1 PUAN	Nadir fokal fibröz bağ dokusu, hyalinizasyon ve fibrin depolanması
2 PUAN	İnce tabaka fibröz bağ dokusu, hyalinizasyon ve fibrin depolanması
3 PUAN	Kalın tabaka fibröz bağ dokusu, hyalinizasyon ve fibrin depolanması

Tabloda Lu ve ark. (69) tanımladığı fibröz reaksiyon skorlaması tanımlanmaktadır.

2.3 İstatistiksel Analiz

Çalışmanın verileri *SPSS 15.0* istatistik paket programı kullanılarak analiz edildi. Grupların parametrelere göre tanımlayıcı istatistikleri ortalama±standart sapma, ortanca (medyan) ve minimum-maksimum değerleri sunuldu (Tablo-5). Postoperatif 3. veya 6. hafta sonunda yapılan sternotomiye takiben elde edilen makroskopik adezyon skorları ve histopatolojik değerlendirme sonucunda elde edilen, inflamasyon, fibrozis ve mezotel hücre kalınlığı skorlarının istatistiksel incelemeleri *Kruskal Wallis Test* yardımıyla ve bu parametreler açısından grupların birbirine üstünlükleri *Mann-Whitney U Test* ile hesaplandı, *p-değeri* <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Postoperatif 3. ve 6. haftada sternotomiyi takiben elde edilen makroskopik adezyon (Resim-2) ve histopatolojik değerlendirme (Resim-3,4,5,6,7) skorumları Tablo-5'te görülmektedir.

Tablo-5: Grupların istatistiksel değerlendirme sonuçları

Değişkenler	Grup1	Grup2	Grup3	Grup4
Makroskopik adezyon skoru	2,8±0,42 3 [2-3]	2,3±0,67 2 [1-3]	2,0±0,94 2 [1-3]	2,2±0,79 2 [1-3]
İnflamasyon skoru	2,0±0,67 2 [1-3]	1,6±1,07 2 [0-3]	1,4±0,52 1 [1-2]	1,2±0,79 1 [0-2]
Fibröz reaksiyon skoru	2,0±0,94 2 [1-3]	2,0±1,33 2 [0-3]	2,6±0,52 3 [2-3]	1,6±1,07 2 [0-3]
Mezotelyal hücre tabakası skoru	0 0 [0-0]	0,6±0,5 1 [0-1]	1,6±0,84 1 [1-3]	1,0 1 [1-1]

Tablo-5'te Kruskal Wallis test sonuçlarına göre sırasıyla, her grupta elde edilen, ortalama±standart sapma, ortanca (medyan) ve minimum-maksimum değerleri verilmiştir.

Her grupta 10 denek kullanılmıştır. Grup1: kontrol, 3.hafta değerleri; Grup2: kontrol 6.hafta değerleri; Grup3: polilaktik asit membran 3.hafta değerleri; Grup4: polilaktik asit membran 6.hafta değerleri verilmiştir.

Mann-Whitney U Test'e göre, kontrol ve polilaktik asit esaslı membran gruplarının makroskopik adezyonlar ve inflamatuvar reaksiyon açısından birbirlerine istatistiksel olarak anlamlı üstünlükleri yoktu ($p>0.05$). Ancak

grup3 ile grup1 karşılaştırıldığında adezyon ve inflamasyon skorları polilaktik asit esaslı membran grubunda daha düşüktü ve sonuçlar istatistiksel anlamlılığa yakındı ($p=0,075$).

Mezotel hücre tabaka kalınlığı açısından değerlendirildiğinde üç haftalık polilaktik asit grubunun (Grup 3), kontrol grubuna (Grup1) anlamlı üstün olduğu ($p=0.000$) görüldü (Tablo-6).

Altı haftalık polilaktik asit esaslı membran grubunun (Grup4), 6 haftalık kontrol grubuna (Grup2) istatistiksel anlamlı üstünlüğü yoktu (Tablo-7).

Fibrozis skorlarının analizinde, sadece altı haftalık polilaktik esaslı membran grubunun (Grup4), üç haftalık polilaktik asit esaslı membran grubuna (Grup3) göre istatistiksel olarak anlamlı üstünlüğü mevcuttu ($p=0.035$) (Tablo-8).

Tavşanların postoperatif takibinde biri yedinci, diğeri onbirinci günde olmak üzere grup1'e ait iki denek tamponad nedeniyle kaybedildi ve yeni iki denek çalışmaya dahil edildi. Tüm gruplarda morbidite saptanmadı.

Mikroskopik olarak hem 3 hemde 6 haftalık gruplarda biyoemilebilir materyalin tamamının absorbe edilmiş olduğu görüldü.

Tablo-6: Üç haftalık kontrol ve polilaktik asit gruplarının karşılaştırılması

Değişkenler	Grup1	Grup3	P değeri
Adezyon skoru	2,8±0.42	2,0±0,94	<i>p=0,075</i>
İnflamasyon skoru	2±0.67	1,4±0,52	<i>p=0,075</i>
Fibröz reaksiyon skoru	2±0.94	2,6±0,52	<i>p=0,19</i>
Mezotelyal hüce tabakası skoru	0	1,6±0,84	<i>p=0</i>

Tablo-6'da 3 haftalık kontrol grubu grup1 ve 3 haftalık polilaktik asit esaslı membran grubu grup3 verileri verilmiştir. Mann-Whitney U testine göre adezyon, inflamasyon ve fibröz reaksiyon skorları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak mezotelyal hüce tabakası oluşumu polilaktik asit esaslı membran grubunda anlamlı olarak daha yüksektir.

Tablo-7: Altı haftalık kontrol ve polilaktik asit gruplarının karşılaştırılması

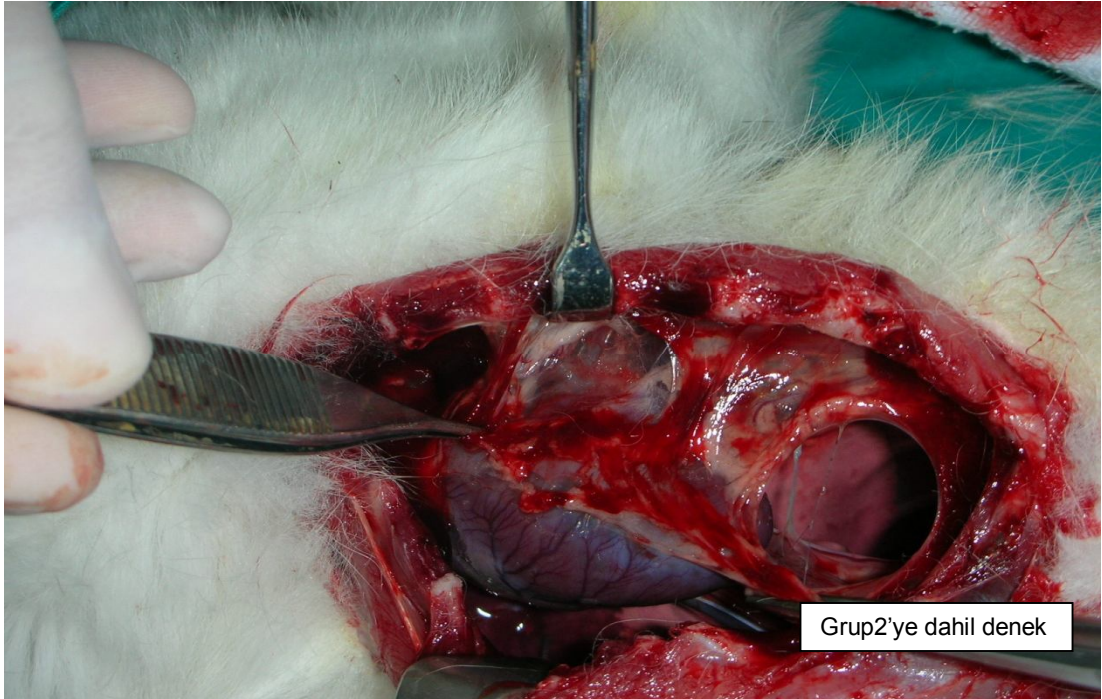
Değişkenler	Grup2	Grup4	P değeri
Adezyon skoru	2,3±0,67	2,2±0,79	<i>p=1</i>
İnflamasyon skoru	1,6±1,07	1,2±0,79	<i>p=0,39</i>
Fibröz reaksiyon skoru	2,0±1,33	1,6±1,07	<i>p=0,39</i>
Mezotelyal hüce tabakası skoru	0.6±0.5	1,0	<i>p=0,14</i>

Tablo-7'de 6 haftalık kontrol grubu: grup2 ve 6 haftalık polilaktik asit esaslı membran grubu: grup4 verileri verilmiştir. Mann-Whitney U testine göre her iki grup arasında adezyon, inflamasyon, fibröz reaksiyon ve mezotelyal hüce tabakası skorları için anlamlı fark saptanmamıştır.

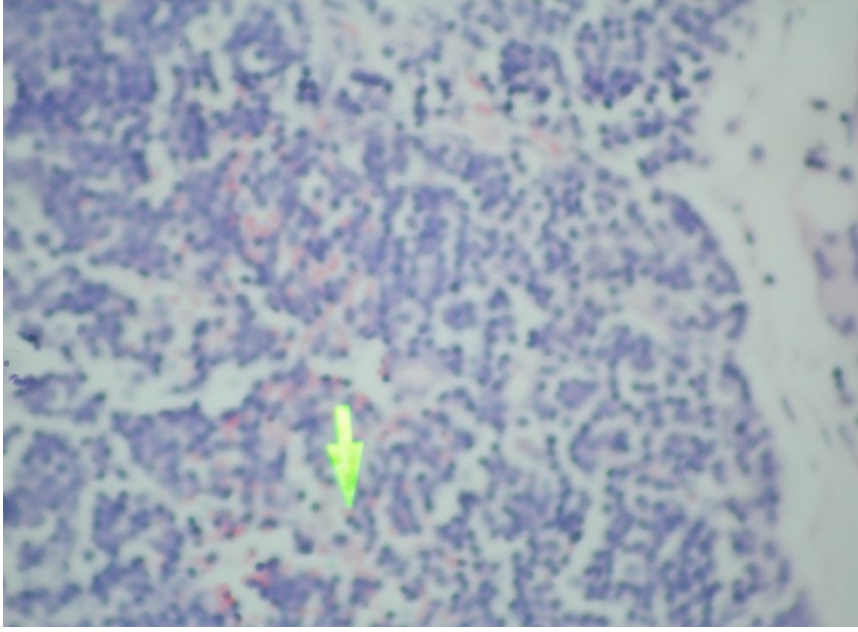
Tablo-8: Üç ve altı haftalık polilaktik asit gruplarının karşılaştırılması

Değişkenler	Grup3	Grup4	P değeri
Adezyon skoru	2,0±0,94	2,2±0,79	$p=0,68$
İnflamasyon skoru	1,4±0,52	1,2±0,79	$p=0,68$
Fibröz reaksiyon skoru	2,6±0,52	1,6±1,07	$p=0,035$
Mezotelyal hüce tabakası skoru	1,6±0,84	1,0	$p=0,143$

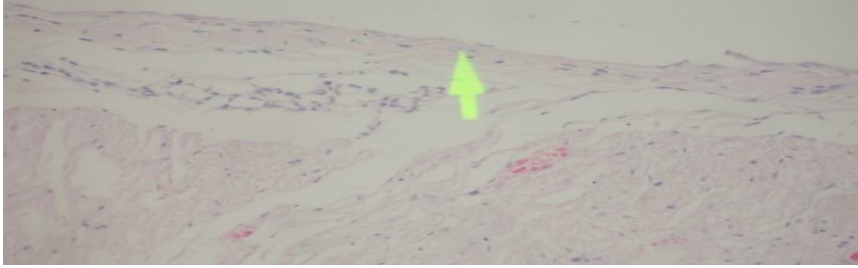
Tablo-8'de 3 haftalık polilaktik asit esaslı membran grubu: grup3 ve 6 haftalık polilaktik asit esaslı membran grubu: grup4 verileri verilmiştir. Mann-Whitney U testine göre grup4'te fibröz reaksiyon skoru anlamlı daha düşüktür. Her iki grup arasında adezyon, inflamasyon ve mezotelyal hücre tabakası skorları için anlamlı fark saptanmamıştır.



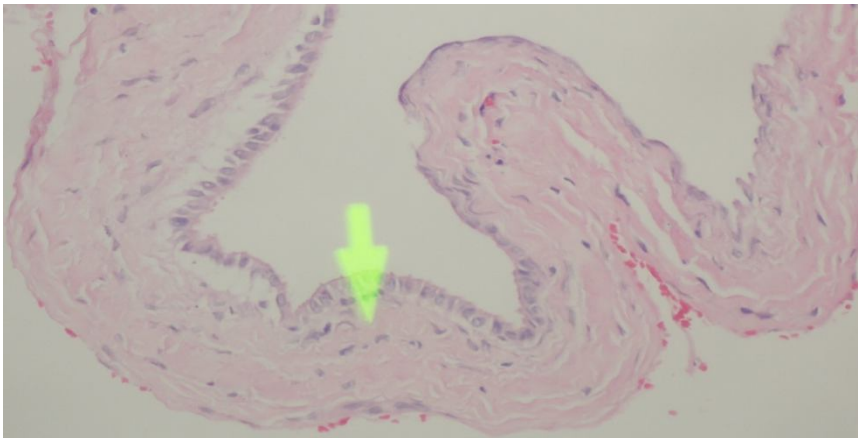
Resim-2: Sternum ve epikard arasında ancak keskin diseksiyon ile ayrılan adezyonlar (3 puan)



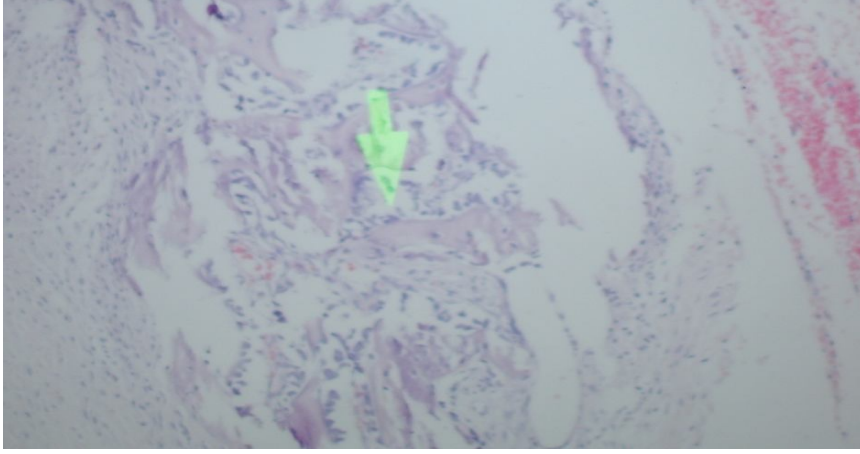
Resim-3: Diffüz nötrofil, lenfosit, plazma hücre infiltrasyonu (3 puan)



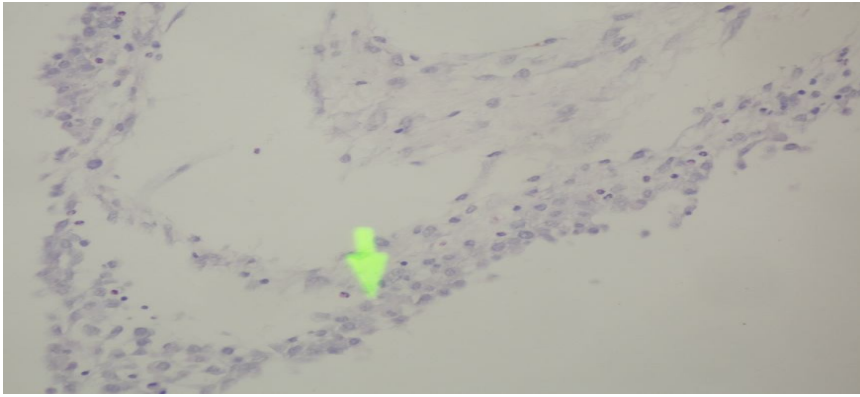
Resim-4: Hafif fibröz reaksiyon (1 puan)



Resim-5: Orta derece fibröz reaksiyon (2 puan) ve mezotel hücre tabakası (2 puan) gelişimi



Resim-6: Ağır fibrois ve hyalinizasyon (3 puan)



Resim-7: Mezotel hücre tabakası gelişimi (3 puan)

TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüzde kalp cerrahisine yönlendirilen olgu sayısının artması, operatif mortalitenin azalması, operasyon sonrası sekonder koruma prensiplerine uyulmasına bağlı olarak, postoperatif takipteki hasta sayısı ve ortalama yaşta artış gözlenmekte olup, uzamış takip süresiyle orantılı olarak reoperasyon cerrahisi sayısı giderek artmaktadır ve gelecekte dahada artacaktır (71). Amerika Birleşik Devletlerinde son dönemde bir yılda yapılan koroner baypas cerrahisinin üçte birini reoperasyonlar oluşturmaktadır (1,2). Aort kapak cerrahisi uygulanan olguların %10-20'sinde, koroner baypas cerrahisi uygulanan olguların ise beşte birinde, hayatlarının gerikalan döneminde reoperasyon ihtiyacı doğduğu bildirilmiştir (8,73). Yine konjenital kalp cerrahisi kademeli cerrahi ihtiyacı nedeniyle tekrarlayan sternotomilere ihtiyaç gösterir.

Bütün cerrahi prosedürleri takiben, iyileşme fizyolojisinin bir parçası olarak, komşu dokular arasında adezyonlar gelişir. Adezyonlar cerrahi travmaya sekonder gelişen enflamatuvar cevap sonucunda birkaç saat içinde gelişmeye başlarlar (9). Rutin cerrahi prosedür sürecinde, dokuların manipulasyon ile abraze edilmesi, gelişen iskemi ve kanama, yabancı materyallere maruz kalma, aşırı ısınma ve kuruma enflamatuvar cevabı indükler, böylece adezyon gelişimi başlar (17).

Kalp cerrahisi sonrasında da benzer olarak epikard ile perikard, mediastinal yağ, plevra ve sternum gibi çevre dokular arası adezyonlar gelişir (72). Daha sonra bu adezyonlar organize olarak skar dokusuna dönüşür (61). Bu hastalar reoperasyon sırasında kalp, büyük damarlar ve aortokoroner greftlerin yaralanması açısından potansiyel adaydırlar. Adezyonlar reoperasyon sırasında mediastene girişi, cerrahın oryantasyonunu ve görüş kalitesini bozarak zorlaştırır, kan kaybını ve operasyon süresini arttırlar (1-9). Tüm bunlardan dolayı adezyon gelişiminin önlenmesi fikri oluşmuştur.

Postoperatif adezyonlar konusunda yapılmış epidemiyolojik çalışmaların çoğunluğu, semptomatik olmaları nedeniyle, abdominopelvik

adezyonlar üzerine yapılmıştır. Kardiyak adezyonlar, resternotomi gereksinimi olanadek, çoğunlukla komplikasyon oluşturmadan sessiz kalırlar. Reoperasyon cerrahisi öncesinde adezyonlar hakkında yeterli bilgiye sahip olunamayacağı gerçeği cerrahı resternotomiye yüksek morbiditeyi göze alarak yapma durumunda bırakır (61). Tekrarlanan koroner baypas cerrahisinde postoperatif komplikasyon oranları hemen hemen iki misli olarak bildirilmiştir (73). Özellikle sternum ile sağ ventrikül arası gelişen fibrotik adezyonların varlığı resternotomiye zorlaştırır (60). Yine bu adezyonların cerrahi diseksiyonu, operasyon süresini arttırdığı gibi (8,61,73), %2-6 olguda sağ ventrikül, aorta, sağ atrium, innominat ven veya aortokoroner baypasların yaralanmasına neden olur (4,10,73). Kalınlaşmış adezyonlar nedeniyle, cerrahın koroner damarların ve baypaslar gibi önemli epikardiyal yapıları ayırt edilmesi zorlaşır, yaralanma ve kanama riski artar (70,74). Dobell ve ark. (7) resternotomi sonrası gelişen hemorajiye bağlı mortalite riskini % 39 olarak bildirmiştir. Eğer aortokoroner baypas hasarlanırsa bu oran %59'a çıkmaktadır. Yine aynı raporda, ilk operasyon esnasında perikardı açık bırakılan hastalarda kanama insidansını % 88 olarak bildirmişlerdir.

Kardiyak cerrahi sonrasında perikardın kapatılması, adezyonları azaltacak olsada, sıklıkla kardiyak ödem varlığı nedeniyle sağ ventrikülün dolumunu etkileyeceğinden, mümkün değildir. Gerçektende perikardın kapatılması sonrası tamponad daha sık gelişir (4). Ek olarak perikardın kapatılması reoperasyon cerrahisinde düz bir klivaj sağlasada, perikard ve epikard arası gelişen yapışıklıklarda reoperasyon cerrahisi esnasında epikardiyal anatominin dolayısı ile koroner arterlerin vizüalize edilmesini zorlaştırabilir.

Açık kalp cerrahisi sonrası gelişen adezyonlar ile ilişkili problemleri tam olarak saptamak zordur ancak artmış morbidite ve iş yükünün bakım maliyetini arttırdığı bildirilmiştir (14). Yine tartışmalı olmasına rağmen, adezyonların kalp debisini ve koroner baypas greft açık kalımını azaltabilecekleri bildirilmiştir (61,75).

Literatürde abdominopelvik adezyonların aksine, kardiyak cerrahi sonrası gelişen adezyonların önlenmesi üzerine oldukça az çalışma vardır (72). Ancak açık kalp cerrahisi artarak yaygınlaşmakta, reoperasyon insidansı artmakta, buna bağlı olarakda adezyon gelişimi ile mücadele giderek büyüyen bir ilgiye neden olmaktadır.

Doku hasarı tüm cerrahi prosedürlerde normal olarak oluşur ve histolojik çalışmalar göstermiştir ki, peritoneal veya perikardiyal mezotelin hasarlanması adezyojeniktir (76,77). Perikardiyal mezotel hasar bölgesinden, enflamatuar ve kimyasal medyatörleri içeren, fibrinden zengin eksüda salgınır ve kan ile temas eder. Böylece fibrinojen aktive olur ve fibrinöz adezyonlar oluşur (46,61). Bu ilk fibrinöz adezyonlar fibrinolize uğramazlarsa, fibroblast aktivasyonuna sekonder olarak patolojik bağ dokusu sentezlenir. Böylece organize fibröz adezyonlar oluşur. Dolayısıyla fibrinoliz ve fibrin depolanması arasındaki denge adezyon gelişimini belirleyen ana faktördür (13,14). Hasarlanma sahasındaki mezotelyumda fibrinolitik aktivitenin belirgin azaldığı rapor edilmiştir (15).

Adezyon gelişimini azaltmaya çalışan tüm yöntemlerin amacı temelde mezotelyal iyileşme sürecini etkilemeden ve enfeksiyon insidansını arttırmadan, başarılı olabilmektir (17). Bugüne kadar adezyon gelişimini önleyebilen bir yöntem bulunamamış, çalışmalar daha çok adeziv bantların sıklığını, kalınlığını ve serliğini azaltmaya yönelmiştir.

Adezyon oluşumunu önlemek için kullanılan yöntemler; cerrahi tekniğin geliştirilmesi, farmakolojik ajanlar ile inflammatuar cevabın azaltılması, koagülasyonun inhibisyonu ve fibrinolizin teşfiki, adezyojenik yüzeylerin doku iyileşmesi süresince birbirlerinden ayrılmasından ibarettir. Cerrahi teknikte yapılacak olan iyileştirmeler aslında bütün cerrahların uygulaması gereken temel ilkeleri içerir. Bu ilkeler içinde, dokuların mümkün olduğunca atravmatik pensetler ile tutulması, atravmatik sütür materyallerinin kullanılması, yabancı cisimlerin ve nekrotik dokuların uzaklaştırılması, cerrahi süresince dokuların kurummasının önlenmesi, ekartörleri ve koteri gereksiz kullanmamak, iyi hemostaz sağlamak sayılabilir. Farmakolojik ajanlar genel olarak, ya

inflatuar sürecin farklı dönemlerine etki ederek yada antikoagulan veya fibrinolitik etkileriyle öne çıkmaktadırlar. Ancak hasarlı dokuların yeterli kanlanmadan yoksun olması ve mezotel tabakasının çok hızlı bir absorpsiyon mekanizmasının olması farmakolojik ajanların etkinliğini azaltır (20). Literatürde bir çok farmakolojik ajan, peritoneal ve perikardiyal adezyonların önlenmesinde, lokal veya sistemik olarak, çeşitli çalışmalarda kullanılmış, başarılı sonuçlarda bildirilmiştir (16,21-38). Ancak hayvan modellerinde başarı elde edilmiş olsada klinik olarak dren yerleştirilmiş ve toraksı açılmış bir olguda bu sıvıları doğru anatomik bölgede gerekli süre bırakmak çok zordur (4). Bugün için yeterli klinik fayda gösterilemediğinden, farmakolojik ajanlar klinik uygulamaya geçmemişlerdir.

Fiziksel bariyerler ile adezyojenik yüzeylerin birbirinden ayrılması ise açık kalp cerrahisi sonrası gelişen adezyonların önlenmesinde en ilgi çeken yöntem olmuştur (36). Fiziksel bariyerler biyoemilebilir olup olmamalarına göre ikiye ayrılırlar. Bir çok deneysel ve klinik çalışmada biyoemilebilir olmayan silikon kauçuk (43) poliüretan (39), otolog fasia lata (50), e-PTFE (39-42), hetetolog domuz ve sığır perikardı (45-48), dakron (44), ve dura mater (49) kullanılmıştır. Ancak emilemeyen bariyerlerin kalıcı olmaları, fibröz kapsül oluşumuna neden olmaları, enfekte olabilme ihtimalleri ve transparan olmadıklarından ötürü kulanımları sınırlanmıştır (43,51,81). En çok kullanım alanı bulmuş olan e-PTFE membran, Amerika Birleşik Devletlerinde piyasadan çekilmiştir. Sonuç olarak ideal bariyer, güvenli ve etkili olması gerekliliğinin yanısıra inflamasyona neden olmamalı, non-immunojenik olmalı, kritik mezotelizasyon safhasında dayanıklı olmalı ve biyolojik olarak yıkılabilmelidir. Ayrıca yara iyileşmesini olumsuz etkilememeli, adezyon ve enfeksiyona neden olmamalıdır (19,53). Tüm bu özellikleri taşıyan ideal bir ajan arayışı halen devam etmektedir.

Son dönemlerde ise çalışmalar, epikardiyal adezyonların önlenmesinde biyoemilebilir materyaller üzerine yoğunlaşmıştır (13-15). Hyaluronik asid karboksimetilselüloz (36,54-56), hyaluronik asit deriveleri (57), poliglikolik asit (82) ile hayvan modellerinde iyi sonuçlar bildirilmiştir.

Yine Malm ve ark. (74) ise koyun modelinde polihidroksibutirat yamayı kullanmışlar ve etkin olduğunu görmüşlerdir. Fakat uzun dönemde rejenerasyon olan perikard içinde polihidroksibutirat'ın bir miktar kaldığını bununda tekrar enflamatuar reaksiyon gelişimine neden olduğunu görmüşlerdir. Dolayısıyla biyoemilebilir materyalin çeşitliliğinden dolayı optimum emilim süresi tartışmalıdır. Abdominopelvik cerrahide FDA onayı almış ve yaygın kullanımı alanı bulmuş polilaktik asit esaslı membranlar ise son dönemlerde perikardiyal adezyonlar üzerine denenmeye başlanmıştır (58,59,83). Schreiber ve ark. (84), Okuyama (4,83)'nin raporlarından sonra polilaktik asit esaslı membranı, hipoplazik sol kalp sendromlu 13 olgunun aşamalı cerrahisi esnasında, uygulamış ve postoperatif adezyonların istatistiksel anlamlılığa yakın olarak azaldığını bildirmişlerdir. Karşılaştırmalı, değerlendiricinin kör olduğu, randomize, tek merkezli bu çalışmadan sonra FDA çok merkezli çalışmaya onay vermiştir.

Polilaktik asit ideal bir fiziksel membran bariyerinde olması gereken tüm özellikleri içermektedir. Yara iyileşmesini etkilemediği ve fibrozis oluşumunu uyarmadığı, geç dönemde H₂O ve CO₂'ye metabolize olup solunum yolu ile atılıp, kan ve yabancı cisim varlığında etkisini kaybetmediği bildirilmiştir. Ayrıca manipülasyonu kolaydır, suture edilerek veya edilmeyerek kullanılabilir.

Bu çalışmada polilaktik asit esaslı 0,02 mm kalınlığında, transparan film tabaka kullanılmıştır. Yine tavşanlar üzerinde yapılmış bir çok kardiyak çalışmada, daha iyi sağkalım ve düşük morbidite sağlandığından, sol torakotomi sternotomiye tercih edilmiştir. Üç haftalık süre ise adezyonun en sıkı olduğu dönem 2-3 hafta olduğu bilindiğinden seçilmiş, altı haftalık ikinci değerlendirme süresi ise geç dönem adezyonları belirlemek için tercih edilmiştir.

Kontrol ve polilaktik asit esaslı membran gruplarının makroskopik adezyonlar açısından birbirlerine istatistiksel olarak anlamlı üstünlükleri yoktu. Ancak 3 haftalık gruplar karşılaştırıldığında adezyon skorları polilaktik asit esaslı membran grubunda daha düşüktü ve sonuçlar istatistiksel

anlamlılığa yakındı ($p=0,075$). Bu sonuç birkaç şekilde açıklanabilir. Sakuma (58) makroskopik değerlerdirmedi geç biyoabsorbe olan mebranın erken absorbe olan mebrana göre anlamlı daha az adezyona neden olduğunu bildirmiştir. İkinci olarak İliopoulos ve ark. (59) ise farklı emilim sürelerinde polilaktid film kullanmışlar ve adezyonları önlemede daha yavaş emilen 0,05mm'lik materyalin daha etkili olduğunu görmüşlerdir. Bu gerçek film tabakanın kabuk gibi davranarak adezyonları uzak tutup doku iyileşmesine olanak sağladığı görüşü ile açıklanabilir. Üçüncü olarak bu bulgu Connors'ın (57), hyoluranik asit derivesi olan Carbylan-SX ile, benzer sonuç bildirdiği tavşan deneyi ile uyumludur. Subjektif skorlamada anlamlı fark saptanmayan bu raporda daha önceki kuzu (79) ve köpek (6) modellerinde subjektif skorlamalarda anlamlı fark saptanması, büyük hayvanların subjektif analiz için daha iyi olduğunu belirtilerek açıklanmıştır. Ancak birçok çalışmada kullanılan ve makroskopik adezyon skorları tedavi gruplarında anlamlı düşük saptanan köpek modelinde ise, köpeklerde perikard ile sternum arası mesafe geniş olduğundan retrosternal adezyon oluşturmanın zor olduğu, dolayısı ile sternum-perikard arası adezyon görülmediği bildirilmiştir (58,82,83). Tavşan modelinde ise mediastinal yapıların sternum ve toraksa yakınlığı nedeniyle adezyon gelişimi çok daha kolay olacaktır.

Kontrol ve polilaktik asit esaslı membran gruplarının enflamatuar reaksiyon açısından birbirlerine istatistiksel olarak anlamlı üstünlükleri yoktu. Tüm gruplarda enflamatuar hücre sayı ve tiplerinin farklı olmaması, tüm uygulamaların enflamatuar yanıtı indüklediği anlamına gelir. Sonuç olarak biyoemilebilir membranlar etkinliklerini, farmakolojik ajanlar gibi, doku hasarlanması sonrası oluşan enflamatuar yanıtı önlemek üzerine göstermezler.

Fibrozis skorlarının analizinde, sadece altı haftalık polilaktik esaslı membran grubunun (Grup4), üç haftalık polilaktik asit esaslı membran grubuna (Grup3) göre istatistiksel olarak anlamlı üstünlüğü mevcuttu ($p=0.035$). Bu sonuç doku hasarlanması sonrası normal iyileşme sürecinin devam

etmesine, hasarlanma sonrası azalan fibrinolitik aktivitenin geri dönmesine bağlı fibrin depolanmasının azalmasına bağlı olabilir.

Tüm polilaktik asit esaslı membran gruplarında epikardiyal yüzeyde mezotel benzeri tabaka oluştuğu görülmüştür. Bu polilaktik asit esaslı membranın, iyileşme döneminde, doku rejenerasyonu için iskelet oluşturduğu hipotezini destekler.

Mikroskopik olarak 0,02mm'lik polilaktik asit esaslı tabakanın hem 3 hemde 6 haftalık gruplarda biyoemilebilir materyalin tamamının absorbe edilmiş olduğu görüldü. Bu bulgu İliopoulos (59)'un, 4 haftalık sürede tamamen biyoabsorbe olduğunu bildirdiği, raporunu destekler.

Tavşanların postoperatif takibinde biri yedinci, diğeri onbirinci günde olmak üzere iki denek tamponad nedeniyle kaybedildi ve yeni iki denek çalışmaya dahil edildi. Kırk denekte enfeksiyon ve diğeri morbiditeler saptanmadı.

Bu çalışmanın sınırlamaları arasında epikardiyal hasarlanmanın minimal olması, kardiyopulmoner baypasın uygulanmamış olması, kanamanın minimal olması sayılabilir. Sonuçta deneysel çalışmalardaki sonuçlar insan çalışmalarından daha iyi sonuçlar vermiştir (5,7,10). Gabby ve ark. (80) bunu kardiyopulmoner baypas sonrası aktive olan pıhtılaşma sistemine bağlamıştır.

Sonuç olarak polilaktik asit esaslı membran, normal iyileşme sürecinde, doku rejenerasyonu için kabuk görevi görerek epikard üzerinde mezotel tabakası gelişimine yardımcı olur, tamamen emilir olmasında yabancı cisim reaksiyonunu önlemektedir. Bu etkiyi enfeksiyon riskini arttırmadan gösterebildiği söylenebilir. Postoperatif perikardiyal adezyonların önlenmesinde bünyesinde yavaş salınım gösteren farmakolojik ajanları içeren biyoemilebilir bariyerlerin geliştirilmesi, hem inflamatuvar reaksiyonu azaltarak hemde mezotel rejenerasyonu için kabuk görevi görerek, problemin her safasına etki edebilecek gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sabik JF 3rd, Blackstone EH, Houghtaling PL, et al. Is reoperation still a risk factor in coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg.* 2005 Nov;80(5):1719-27.
2. Shapira I, Isakov A, Heller I, et al. *Chest.* Long-term follow-up after coronary artery bypass grafting reoperation. 1999 Jun;115(6):1593-7.
3. John G., Bryne/Bradley J., Phillips/Lawrence H. Reoperative Valve Surgery. In: Cohn LH, Edmunds LH editors. *Cardiac Surgery In The Adult.* McGraw-Hill 2003. P.1047-56.
4. Okuyama N, Wang CY, Rose EA, et al. Reduction of retrosternal and pericardial adhesions with rapidly resorbable polymer films. *Ann Thorac Surg* 1999;68:913– 8
5. Parr GVS, Kirklin JW. The early risk of re-replacement of aortic valves. *Thorac Surg* 1997;23:319.
6. Duncan DA, Yaacobi Y, Goldberg EP, et al. Prevention of postoperative pericardial adhesions with hydrophilic polymer solutions. *J Surg Res.* 1988 Jul;45(1):44-9.
7. Dobell AR, Jain AK. Catastrophic hemorrhage during redo sternotomy. *Ann Thorac Surg.* 1984 Apr;37(4):273-8.
8. Hendrix M, Hill U, Egbert AC, et al. Evaluation of a novel synthetic sealant for inhibition of cardiac adhesions and clinical experience in cardiac surgery procedures. *H Surg Forum* 4: 204-210
9. Ellis H, Moran BJ, Thompson JN, Parker MC Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *Lancet.* 1999 May 1;353(9163):1476-80.
10. Spodick DH. Physiology of the normal pericardium: Functions of the pericardium. In: Spodick DH. *The Pericardium: A Comprehensive Textbook.* New York: Marcel Dekker, 1997: pp. 15–26.
11. Tomizawa Y, Moon MR, Noishiki Y. Antiadhesive membranes for cardiac reoperations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994 Feb;107(2):627-9.
12. Ellis H, Harrison W, Huhg TB. The healing of peritoneum under normal and pathological conditions. *Br J Surg.* 1965 Jun;52:471-6.
13. Holmdahl LE, Al-Jabreen M, Risberg B. Role of fibrinolysis in the formation of postoperative adhesions. *Wound Repair Regen.* 1994 Jul;2(3):171-6.
14. Holmdahl L, Eriksson E, Eriksson BI, et al. Depression of peritoneal fibrinolysis during operation is a local response to trauma. *Surgery.* 1998 May;123(5):539-44.
15. Nkere UU, Whawell SA, Sarraf CE, et al. Perioperative histologic and ultrastructural changes in the pericardium and adhesions. *Ann Thorac Surg* 1994;58:437– 44.
16. diZerega GS. Contemporary adhesion prevention. *Fertil Steril.* 1994 Feb;61(2):219-35. Review.

17. Risberg B. Adhesions: preventive strategies. *Eur J Surg Suppl.* 1997;(577):32-9. Review.
18. Boys F, The prophylaxis of peritoneal adhesions: a review of literature. *Surgery* 11:118-168
19. Ellis H. The magnitude of adhesion related problems. *Ann Chir Gynaecol.* 1998;87(1):9-11.
20. Harris ES, Morgan RF, Rodeheaver GT. Analysis of the kinetics of peritoneal adhesion formation in the rat and evaluation of potential antiadhesive agents. *Surgery.* 1995 Jun;117(6):663-9.
21. B. M. Pijlman, P. J. Dörr, E. J. P. Brommer, et al. Prevention of Adhesions. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 1994, Volume 53, Issue 3, Pages 155-163
22. Grosfield JL, Berman IR, Schiller M, Morse TS: Excessive morbidity resulting from the prevention of intestinal adhesions with steroids and anti-histamines. *J. Pediatr Surg.* 1973; 8:221-6.
23. Chorny M, Mishaly D, Leibowitz A et al. Site-specific delivery of dexamethasone from biodegradable implants reduces formation of pericardial adhesions in rabbits. *J Biomed Mater Res A.* 2006 Aug;78(2):276-82
24. Elkins TE, Stovall TG, Warren et al. A histologic evaluation of peritoneal injury and repair. Implications for adhesion formation. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 225-8
25. Bateman BG, Nunley WC Jr, Kitchin JD, Prevention of postoperative peritoneal adhesions with ibuprofen. *Fertil Steril* 1982; 38: 107-08
26. Holtz G, Failure of a nonsteroidal anti-inflammatory agent(ibuprofen) to inhibit peritoneal adhesion reformation after lysis., *Fertility and Sterility*, 37, 582, 1982
27. Iskesen I, Aksoy O, Cerrahoglu M et al. The effect of piroxicam on the prevention of postoperative retrosternal and pericardial adhesions. *Acta Cardiol.* 2007 Dec;62(6):559-64
28. d'Avila A, Neuzil P, Thiagalingam A et al. Experimental efficacy of pericardial instillation of anti-inflammatory agents during percutaneous epicardial catheter ablation to prevent postprocedure pericarditis.
29. Baron S, Tyring SK, Fleishmann WR Jr, et al. The interferons mechanisms of action and clinical applications . *JAMA* 266:1991;1375-83
30. Kagoma P, Burger SN, Seifter E, Levenson SM, Demetriou AA: The effect of vitamin E on experimentally induced peritoneal adhesions in mice *Arch. Surg.* 1985; 120: 949-51
31. Chand N, Diamantis W, Sfia RD. Inhibition of allergic and non-allergic histamine secretion from not peritoneal mast cells by calcium antagonists. *Br.J. Pharmacol* 1984;83:899
32. Holtz G. Prevention and management of peritoneal adhesions. *Fertil Steril.* 1984 Apr;41(4):497-507. Review.

33. Mohler M, Hollenback S, Nguyen T. Et al: Effect of recombinant tissue-type plasminogen activator(r-tpa) on the prevention of intraabdominal adhesion formation. *Thromb Haemost* 1987; 58: 270.
34. Door PJ, Vemer HM, Brommer EJ, Willemsen WN: Prevention of postoperative adhesions by tissue plasminogen activator (t-PA) in the rabbit *Eur. J. Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990; 37: 287
35. Hellebrekers BW, Trimbos-Kemper TC, Trimbos JB, et al. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertil Steril.* 2000 Aug;74(2):203-12. Review
36. Wiseman DM, Kamp L, Linsky CB Fibrinolytic drugs prevent pericardial adhesions in the rabbit. *J Surg Res.* 1992 Oct;53(4):362-
37. Soga Y, Takai S, Koyama T et al. Attenuating effects of chymase inhibitor on pericardial adhesion following cardiac surgery. *J Card Surg.* 2007 Jul-Aug;22(4):343-7
38. Yoldemir T, Sagol S, Adakan S et al. Comparison of the reduction of postoperative adhesions by two barriers, one solution, and two pharmacologic agents in the rat uterine model. *Fertil Steril.* 2002 Aug;78(2):335-9.
39. Mester CA, Comas JV, Ninot S, et al. The use of polyetherurethane urea (Mitrathane) and polytetrafluoroethylene (Gore-Tex) membrane for pericardial closure: initial clinical results. *Thai J Surg* 1986;125-8.
40. Jacobs JP, Iyer RS, Weston JS, et al. Expanded PTFE membrane to prevent cardiac injury during re sternotomy for congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1778.
41. Revuelta JM, Gracia-Rinaldi P, Val F, et al. Expanded polytetrafluoroethylene surgical membrane for pericardial closure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:451-5.
42. Minale C, Hollweg G, Nicol S, et al. Closure of the pericardium using expanded polytetrafluoroethylene (Gore-Tex) surgical membrane: clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;35:312-5.
43. Laks H, Hammond G, Ceha AS. Use of silicone rubber as a pericardial substitute to facilitate reoperation in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;82:88-92.
44. Mazuji MK, Lett JC. Siliconized Dacron as a pericardial patch. *Arch Surg* 1963;87:104-7.
45. Gallo JI, Pomer JL, Artinano E, et al. Heterologous pericardium for the closure of pericardial defects. *Ann Thorac Surg* 1987;26:149-54.
46. Gallo JL, Artinano E, Duran CG. Late clinical result with the use of heterologous pericardium for the cardiac cavity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:709-12.
47. Dietzman RH, Hotler AR, Lynch MF, et al. Protection of the heart during reoperation using a bovine pericardial shield: clinical experience. *Contemp Surg* 1984;24:35-9.

48. Yakirevich VS, Abdulali SA, Abbott CR, Ionescu MI. Reconstruction of the pericardial sac with glutaraldehyde-preserved bovine pericardium. *Tex Heart Inst J* 1984;11:238 – 42.
49. Bonnabeau RC, Armanious AW, Tarnay TJ. Partial replacement of pericardium with dura substitute. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973;66:196 – 201
50. Kohanna FH, Adams PX, Cunningham JN, et al. Use of autologous fascia lata as a pericardial substitute following open-heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;74:14 –9.
51. Heydorn WH, Ferraris VA, Berry WR. Pericardial substitutes: a survey. *Ann Thorac Surg* 1988; 46: 567–569.
52. Meus PJ, Wernly JA, Campbell CD, et al. Long-term evaluation of pericardial substitutes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85: 54-58.
53. Luijendijk RW, Lange D, Wauters AP. Foreign material in postoperative adhesions. *Ann Surg* 1998; 3: 242-48
54. Burns JW, Colt J, Burgess L et al. Preclinical evaluation of seprafilm TM bioresorbable membrane. *Eur J Surg* 1997; *Suppl* 577: 40–48.
55. Naito Y, Shin'oka T, Hibino N. A novel method to reduce pericardial adhesion: a combination technique with hyaluronic acid biocompatible membrane *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008 Apr;135(4):850-6.
56. Mueller XM, Tevæearai HT, Augstburger M, et al. [Prevention of pericardial adhesions with a bioresorbable membrane] *Swiss Surg*. 1999;5(1):23-6. French
57. Connors RC, Muir JJ, Liu Y, Reiss GR Postoperative pericardial adhesion prevention using Carbylan-SX in a rabbit model *J Surg Res*. 2007 Jun 15;140(2):237-42
58. Sakuma K, Iguchi A, Ikada Y et al. Closure of the pericardium using synthetic bioabsorbable polymers. *Ann Thorac Surg*. 2005 Nov;80(5):1835-40.
59. Illiopoulos J, Cornwall GB, Evans RON, et al. Evaluation of a bioabsorbable polylactide film in a large animal model for the reduction of retrosternal adhesions. *J Surg Res* 2004;118:144–53.
60. Mitchell JD, Lee R, Hodakowski GT, et al. Prevention of postoperative pericardial adhesions with a hyaluronic acid coating solution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1481– 8.
61. Seeger JM, Kaelin LD, Staples EM, et al. Prevention of postoperative pericardial adhesions using tissue-protective solutions. *J Surg Res* 1997;68:63– 6.
62. Krause, T. J., Zazanis, G., Malatesta, P., and Solina, A. Prevention of pericardial adhesions with N-O carboxymethylchitosan in the rabbit model. *J. Invest. Surg.* 14(2): 93, 2001.

63. Moro H, Hayashi J, Ohzeki H, The effect of fibrin glue on inhibition of pericardial adhesions. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999 Feb;47(2):79-84.
64. Konertz WF, Kostelka M, Mohr FW, et al. Reducing the incidence and severity of pericardial adhesions with a sprayable polymeric matrix. *Ann*
65. Pätälä T, Jokinen JJ, Salminen J. Polyglycolic Acid glue does not prevent intrapericardial adhesions in a short-term follow-up. *J Surg Res*. 2008 Aug;148(2):181-4
66. Tjandra JJ, Chan MK. A sprayable hydrogel adhesion barrier facilitates closure of defunctioning loop ileostomy: a randomized trial. *Dis Colon Rectum*. 2008 Jun;51(6):956-60. Epub 2008 Jan 25.
67. Young P, Johns A, Templeman C, et al. Reduction of postoperative adhesions after laparoscopic gynecological surgery with Oxiplex/AP Gel: a pilot study. *Fertil Steril*. 2005 Nov;84(5):1450-6.
68. Heydorn WH, Daniel JS, Wade CE. A new look at pericardial substitutes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;94:291– 6.
69. Lu JH, Chang Y, Sung HW, Chiu YT, Yang PC, Hwang B. Heparinization on pericardial substitutes can reduce adhesion and epicardial inflammation in the dog. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:1111–20.
70. Tsukihara H, Takamoto S, Kitahori K Prevention of postoperative pericardial adhesions with a novel regenerative collagen sheet. *Ann Thorac Surg*. 2006 Feb;81(2):650-7.
71. Turina MI. Future of heart valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:8.
72. Vander STJ, Okike ON, Marsicano TH, et al. Prevention of postoperative pericardial adhesions. An animal study. *Arch Surg*. 1986;121: 462-467.
73. Loging JA, New RB, Baieu SC, et al. Effects of angiotensin type-I receptor blockade on pericardial fibrosis. *J Surg Res* 1999;87:101-107
74. Malm T, Bowald S, Bylock A, et al. Regeneration of pericardial tissue on absorbable polymer patches implanted into the pericardial sac. An immunohistochemical, ultrastructural and biochemical study in sheep. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;26:15-21
75. Bailey LLZ, Schulz L, Roost E, et al. A cause of right ventricular dysfunction after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;87: 539-540.
76. Burns JW, Skinner K, Colt J, et al. Prevention of tissue injury and postsurgical adhesions by precoating tissues with hyaluronic acid solutions. *J Surg Res* 1995;59:644 –52.
77. Cliff WJ, Grobety J, Ryan GB. Postoperative pericardial adhesions. The role of mild serosal injury and spilled blood. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973;65:744 –50
78. Bogers JC. Massive bleeding at resternotomy despite a polytetrafluoroethylene surgical membrane. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:274–5.

79. Bunton RW, Xabregas AA, Miller AP. Pericardial closure after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:99.
80. Gabbay S, Guindy AM, Andrews JF, et al. New outlook on pericardial substitution after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1989;48:803–12.
81. Copeland, J. G., Arabia, F. A., Smith, R. G., and Covington, D. Synthetic membrane neo-pericardium facilitates total artificial heart explantation. *J. Heart Lung Transplant.* 20(6): 654, 2001.
82. Yoshioka I, Saiki Y, Sakuma K, et al. Bioabsorbable Gelatin Sheets Latticed With Polyglycolic Acid Can Eliminate Pericardial Adhesion *Ann Thorac Surg* 2007;84:864 –70
83. Okuyama N, Wang CY, Eric A. Reduction of Retrosternal and Pericardial Adhesions With Rapidly Resorbable Polymer Films. *Ann Thorac Surg* 1999;68:913– 8
84. Schreiber C, Boening A, Kostolny M et al. European clinical experience with REPEL-CV. *Expert Rev Med Devices.* 2007 May;4(3):291-5.

TEŞEKKÜR

Uzun süre devam eden bu çalışmanın her aőamasında tüm yoğun çalışma temposuna rağmen yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Murat Biçer'e çalışmanın őekillenmesinde desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Mete Cengiz'e ve Doç. Dr. Davit Saba'ya, HADYEK baőkanı Prof. Dr. İsmail Hakkı Ulus'a ve tüm HADYEK çalıőanlarına, histopatolojik incelemeyi yoğunluğunu göz ardı ederek bizzat yapan Prof. Dr. Ömer Yerci'ye, istatistiksel analizi gerçekleőtiren Uz. Dr. őengöl Cangür'e ve deneklerin hazırlanması ile takibinde katkılarından dolayı Dr. Eren Anę ve Vahit Mamedov'a teőekkürü bir borç bilirim.

ÖZGEÇMİŞ

3 Nisan 1976'da İzmir'de doğdum. İlk, orta okul ve lise eğitimimi sırasıyla Ankara İlkokulu ve Saint-Joseph Lisesinde tamamladım. Tıp eğitimine 1994 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde başladım ve 1997 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesine geçiş yaptıktan sonra 2000 yılında Tıp Doktorluğu diplomamı aldım. Aralık 2001'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım. Evli ve bir çocuk babasıyım.