

ارزیابی غشای سیلیکون لیز دیده به عنوان جانشین بخشی از مطالعه Invivo پریکارد

شروین ضیابخش طبری **(M.D.)

حسین احمدی *

چکیده

سابقه و هدف : در گذشته از موادی نظیر پلور اوتو لوگ و یا فاسیا لاتا به عنوان جایگزین پریکارد استفاده می شد که هر دو نیاز به ایجاد یک برش دیگر داشتند که در بیمار هپارینیزه خطر خونریزی و پیدایش هماتوم را بالا می برد، لذا استفاده از آنها منسوخ گردیده و نیاز به پیدا کردن یک غشای سنتیک با عوارض کم ملموس است.

هدف از این مطالعه بررسی نقش غشای سیلیکون لیز رسیده (LTS) به عنوان جایگزین قسمتی از پریکارد در جلوگیری از پیدایش چسبندگی پس از اعمال جراحی قلب در نمونه های گوسفندي است تا مانع بروز عوارض خطرناک ناشی از وجود چسبندگی در اعمال جراحی قلب مجدد گردد.

مواد و روش ها : نمونه های پژوهش تعداد ۳۰ گوسفند ۴۵-۳۵ کیلوگرمی که در دو گروه مورد و شاهد تقسیم شده بودند، بود. در گروه مورد (۱۸ نمونه) پریکارد از بدن حیوان خارج و غشا LTS به عنوان جایگزین پریکارد در محل آن بخیه گردید و در گروه شاهد (۱۸ نمونه) پریکارد بدون جایگزینی از بدن حیوان خارج گردید. در طی مدت پی گیری (۲۸-۳) ماه، گوسفندان از نظر پیدایش هرگونه مشکلات پس از عمل تحت مطالعه قرار گرفتند. در مجموع ۳۰ عمل مجدد در هر دو گروه انجام گرفت تا میزان پیدایش چسبندگی ارزیابی شود.

یافته ها : چسبندگی در تمامی محل های پو شیده شد توسط LTS در گروه مورد کا هش یا فته بود بدون اینکه هیچ گونه اثاری از عفونت و عوارض دیگر مشاهده شود. اما چسبندگی های شدیدی در گروه شاهد در عمل مجدد مشاهده شد.

استنتاج : استفاده از غشا LTS در مدل حیوانی مورد مطالعه، در کاهش چسبندگی های پریکاردی که در اعمال مجدد مشاهده می گردد بسیار موثر و بدون ضرر بود.

واژه های کلیدی : جراحی قلب - چسبندگی پریکارد - سیلیکون - غشای سیلیکون لیزر دیده (LTS)

مقدمه

گرفت های آئور توکورو نری را مستعد صدمه دیدن طی استرنوتومی مجدد نمایند. این گونه صدمه مات غالباً سبب خونریزی شدید عوارض و مرگ و میر قابل توجه می گردد.^(۱-۲)

پیدایش چسبندگی های پریکاردی و خلف جناغی پس از اعمال جراحی قلب سبب عمل جراحی استرنوتومی مجدد بسیار خطرناک و وقت کمتر می گردد. این گونه چسبندگی های تو انند قلب، آورت، عروق بی نام و

* ساری: مرکز آموزشی درمانی فاطمه زهراء (س)

* فوق تخصص جراحی قلب، عضو هیأت علمی (دانشیار) دانشگاه علوم پزشکی تهران

** فوق تخصص جراحی قلب، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران

E تاریخ دریافت :

تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :

تاریخ تصویب:

مواد و روش ها

تولید غشای سیلیکون : Laser Treated

جهت کاهش کشش سطحی فیلم های لاستیکی سیلیکون silicone rubber film اشعه لیزر با مشخصات زیر به آن تابانده شد.

(TEA CO₂ LASER LUMINCS -103-2) Line-tunable pulsed CO₂Laser با طول موج هایی از ۹/۱ تا ۱۰/۶ میکرومتر (1-۹۳۳ cm⁻¹) مدت پالس ۱۰۰ ns بوده است. هر نمونه با شرایط انتخاب شده زیر فرکانس ۱-۵J/cm²، طول موج ۹/۵۸ میکرون و میزان تکرار ۴/. هرتز قرار گرفته بود(۶).

فیلم های سیلیکونی دارای سطحی صاف می باشد که پس از عمل پرتودهی به صورت ناهموار و خلل و فرج دار تبدیل می شود خلل و فرج سطح در ابعاد میکرونی بوده و بین ۱۰-۱ میکرون می باشد. مراحل چسبیدن و رشد و پهن شدن شکی و ایجاد زوائد سیتوپلاسمی روی سیلیکون لیزر ندیده بهتر و مشخص تراز غشاها را لیزر دیده LTS می باشد(۹).

با استفاده از این سیستم، غشاها با ۱۵ سانتی متر قطر و ۰/۳ میلی متر ضخامت تهیه گردید و با استفاده از گازاتیلن اکساید استریل شد این غشا حداقل ۱۴ روز پس از استریلیزاسیون مورد مصرف جراحی قرار گرفت تابقاً ایلن اکساید به حداقل رسد.

In Vitro مطالعات

برای ارزیابی زیست سازگاری فیر و بلاست های موش، سلول های ۹۲۹ L بروی نمونه های مختلفی کشت داد شد تعداد سلول ها و رفتار های رشدی آن ها با میکروسکوپ نوری Inverse تحت بررسی قرار گرفت. نمونه های که بهترین زیست سازگاری داخل آزمایشگاهی داشتند مورد مصرف قرار گرفتند

بستن اولیه پریکارد بعد از اعمال جراحی قلب منجر به کاهش چسبندگی می گردد ولی این امر همیشه قابل انجام نیست چرا که ادم قلبی مانع از بستن اولیه کامل پریکارد می گردد و در صورت انجام آن خطر تامپوناد قلبی به وجود خواهد آمد.

مواد طبیعی و مصنوعی متعددی نظری غشای پلی تترا فلورواتیلن (PTFE) سیلیکون الاستومر، داکرون، پلور اтолوگ، فاسیالا تاوبریکارد گاوی به عنوان جایگزین پریکارد استفاده شده اند تا سبب کاهش بروز چسبندگی خلف جناغی بعد از اعمال جراحتی قلب گرددند (۱-۵).

با توجه به ترکیب شیمیایی و ساختمان فیزیکی هر یک از این مواد مزایا و مضر راتی دارند. لاستیک سیلیکون در پروتزهای مختلف پزشکی از جمله در کاشت بافت های نرم بدن مثل پوست مصنوعی و قلب مصنوعی و لنزهای تماسی چشم کاربرد دارد غشای سیلیکون لیزر دیده LTS در واقع یک غشای سیلیکون است که با استفاده از تابش لیزر کشش سطحی آن کاهش یافته است. تاکنون از غشای LTS به این منظور استفاده نگر

دیده است در تحقیقات قبلی مشاهده شد که چسبندگی پلاکتی و رسوب پروتئینی روی غشای سیلیکون که تحت تابش لیزر قرار گرفته به مراتب کمتر از غشای سیلیکون که تحت تابش لیزر قرار نگرفته می باشد(۶). بنابراین فرض شد که غشای سیلیکون لیزر دیده ممکن است این توانایی را داشته باشد که جلوی چسبندگی های بین محتويات مدیاستن و دیواره قفسه صدری را یگیرد به همین دلیل در این تحقیق از غشای LTS به عنوان جایگزینی برای پریکارد جهت کا هش چسبندگی های پس از اعمال جراحی قلب در نمونه های گو سفتندی استفاده شده است.

بی‌گیری پس از عمل، حیوانات از نظر پیدایش هرگونه علایم عوارض پس از عمل تحت نظر قرار گرفتند.

حیوانات تا زمان عمل مجدد برای ارزیابی میزان چسبندگی تحت مراقبت معمولی قرار گرفتند و پروتکل زیر برای درجه‌بندی میزان چسبندگی مورد استفاده قرار گرفت:

- * زمانی که هیچ‌گونه چسبندگی بین بافت‌ها و غشای ITS موجود نباشد.

- * = زمانی که چسبندگی بین بافت‌ها و غشای ITS چیز باشد.

- * = زمانی که چسبندگی بین بافت‌ها و غشای ITS متوسط باشد.

- * = زمانی که چسبندگی بین بافت‌ها و غشای S شدید باشد.

اکووالکتر و کاردیوگرافی در سه تا از حیوانات گروه آزمون ۱۸ ماه پس از عمل انجام گرفت.

جهت ارزیابی درجه شدت چسبندگی بین گروه‌های استفاده Mann whitney U - Test از مطالعه و کنترل از شد و P value کمتر از ۰/۰۵ به عنوان اختلاف معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

همه ۳۰ گوسفند عمل اول را تحمل کردند و به مرحله مجدد رسیدند.

مدت پیگیری برای ارزیابی اثرات زودرس و طولانی مدت کاشت غشای LTS، بین ۳ تا ۲۸ ماه طبق جدول یک بوده است

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی نمونه‌های مورد پژوهش بر حسب تعداد و مدت پیگیری

		گروه مورد				
		تعداد حیوانات				
		۳	۴	۴	۲	۲
مدت پیگیری (ماه)		۳	۶	۱۲	۲۴	۲۸
						گروه شاهد

آماده‌سازی حیوانات و جراحی:

۳۰ گوسفند ۴۵ - ۳۵ کیلوگرمی در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفت. تجویز آنتی‌بیوتیک از یک روز قبل از عمل آغاز گردید و تا چهار روز پس از عمل ادامه یا فت بیهوشی عمومی با استفاده از تزریق وریدی تیوپنتال سدیم ۶ mg/kg آغاز گردید. پس از لوله‌گذاری داخل تراشه‌ای و اتصال به سیستم و نتیلاسیون با فشار مثبت‌ها، لوتان به عنوان یک داروی بیهوشی عمومی استفاده گردید.

در طی عمل گوسفندان به وسیله راه شریانی (Line Arterial) و پالس اکسیمتر مونیتور گر دیدند. یک توراکوتومی چپ از فضای بین دندنه‌ای پنجم انجام گرفت و رزکسیون پریکارد یک پنجره به اقطار $\times 7\text{cm}$ ۵ سانتی‌متر تولید گردید.

در گر وه آزمون (۱۸ نمونه) غشای LTS ($10 \times 7\text{cm}$) سانتی‌متر پس از شتشو در نرم‌مال سالین به لبه‌های پنجره پریکاردی و با استفاده از بخیه‌های پلی‌پروپیلن مجزا دو خته شد سطح قدامی طرفی (anterolateral) قلب در تما س با غشای LTS قرار گرفت.

در گروه کنترل (۱۲ نمونه) پنجره پریکاردی به همان طریق ایجاد گردید ولی غشای LTS جایگزین آن نگردید و پنجره پریکاردی باز گذاشتند.

در پایان عمل Chest tube گذاشته شد و دندنه‌ها نزدیک گردیدند و عضلات نسوج زیرجلدی و پوست دوخته شدند.

پس از ثبوت همودینامیک لوله‌های گوسفندها خارج شدند.

مراقبت پس از عمل:

پس از عمل همه گوسفند‌ها به واحد مرأقبت‌های ویژه منتقل شدند و به دقیقه ۲۴ ساعت پس از عمل تحت نظر قرار گرفتند تا چهار روز پس از عمل آنتی‌بیوتیک دریافت کردند طی مدت ۳ تا ۲۸ ماه

خود قابل جدا کردن بودند و همانند غشاهاي شفاف بر روی قلب نمایان بودند غشاهاي LTS تو سط يك لايه نازك كپسول فيبری پوشیده بودند.

بعداز مدت طولاني (۱۲ماه) پس از کاشت LTS، يك لايه نازك چسبندگی روی سطح اپیکاردی غشا LTS مشاهده شد و در گروه شاهد چسبندگی هاي شد يديين قلب و ريهها و ديوواره قفسه صدری مشاهده گر ديد چنان‌چه جدول شماره ۲ نشان مي‌دهد تفاوت‌های قابل توجهی از نظر چسبندگی بين گروه مورد و شاهد وجود داشت و پيدايش چسبندگی به طور قابل توجهی در تمامی نقاطی که تو سط غشا LTS پوشانده شده بو دکا هش يافته بود.

از ۱۲ حیوان گروه مورد که ظرف ۱۲ ماه عمل مجدد شدند فقط يكی پس از دوازده ماه چسبندگی ناچيز داشت و بقیه هیچ‌گونه چسبندگی نداشتند و از شش حیوان گروه مورد که بین ۲۴-۲۸ ماه عمل شدند، فقط يكی پس از ۲۴ ماه و دیگری پس از ۲۸ ماه چسبندگی ناچيز داشته بقیه هیچ‌گونه چسبندگی نداشتند. در صورتی که در گروه شاهد ۱۰ حیوان از شانزده حیوان در کل ۲۴ ماه دچار چسبندگی شدید گردیدند، جدول شماره ۲.

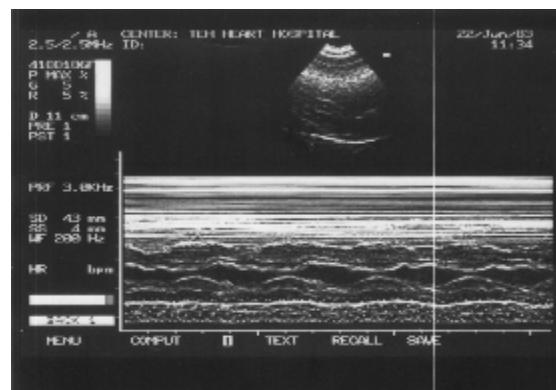
جدول شماره ۲: توزيع فراوانی نمونه‌های مورد پژوهش بر حسب

تعداد ارزیابی شده چسبندگی در عمل مجدد

	چسبندگی شالید	چسبندگی چسبندگی ناظير	چسبندگی چسبندگی بسیار	متوسط	مدت بی‌گیری ماه	بسیار شالید	مدت بی‌گیری ماه	گروه
گروه مورد	(n=۳)۳	۴	-	-	-	-	-	
	(n=۳)۶	۴	-	-	-	-	-	
	(n=۳)۱۲	۲	۱	-	-	-	-	
	(n=۳)۲۴	۲	۱	-	-	-	-	
	(n=۳)۲۸	۱	۱	-	-	-	-	
گروه شاهد	(n=۳)۳	-	-	۲	۱	-	-	
	(n=۳)۶	-	-	۲	۲	-	-	
	(n=۳)۱۲	-	-	۱	۳	-	-	
	(n=۳)۲۴	-	-	-	۴	-	-	

تعداد حیوانات	۳	۳	۳	۳	-
مدت بی‌گیری (ماه)	۳	۳	۱۲	۲۴	-

طی مدت بی‌گیری هیچ‌گونه عفونت و یا سایر عوارض ناشی از غشا LTS رخ نداد چنان‌چه شکل شماره یک نشان می‌دهد اکووالکتروکاردیوگرافی ۱۸ ماه پس از کاشت غشا LTS به عنوان جایگزین پریکارد در گروه کترول هیچ‌گونه اختلالات همودینامیکی را نشان نداد.



نمودار شماره ۱: نمای اکوکاردیوگرافی - ۱۸ ماه پس از کاشتن غشا LTS به عنوان جایگزین پریکارد

عمل مجدد در همه ۳۰ حیوان برای ارزیابی چسبندگی های پس از عمل انجام گرفت. در عمل مجدد در گروه کترول هیچ‌گونه چسبندگی مشکل سازی بین LTS و قلب، ریهها و دیواره داخلی قفسه صدری وجود نداشت غشاهاي LTS به را حتی از محل کاشت

چسبندگی می باشد که شامل استفاده از غشاهاي مصنوعی و طبیعی متعددی از جمله Silicone rubber می باشد.

مدلهای حیوانی متفاوتی شامل خرگوش(۱۱) سگ(۱۲) و گوسفند(۱۳-۱۷) مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

مطالعات قبلی نشان داده است که Silicone rubber باز کردن قفسه صدری را راحت تر می کند ولی روی چسبندگی‌ها تاثیری ندارد(۳).

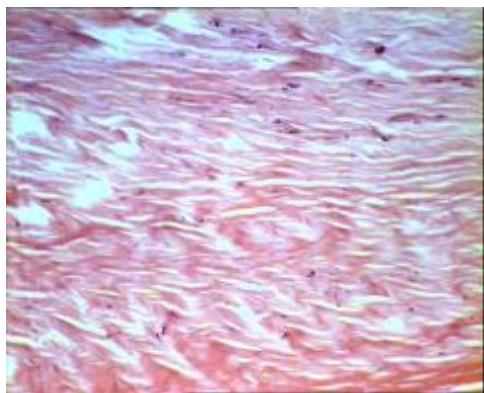
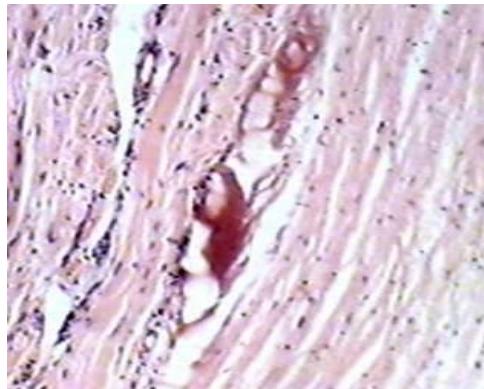
بعد از کاشت LTS مشاهده شد که غشای سیاپیکو نلیز ردیده LTS نه تنها باز کردن قفسه صدری را راحت می کند بلکه پیدایش چسبندگی بین قلب، محتویات مدیاستن و دیواره قفسه صدری را نیز کاهش می دهد. در طی مدت پی‌گیری پس از کاشت LTS هیچ‌گونه عفونت یا سایر عوارض ناشی از استفاده از غشای سیلیکون مشاهده نگردید ولی به وضوح پیدایش LTS چسبندگی‌ها در تمامی نقاطی که توسط غشای LTS پوشانده شده بود کاهش یافت درصورتی که در حیوانات گروه شاهد که بدون استفاده از LTS مجدداً توراکوتومی شدند چسبندگی شدید مشاهده شد.

تحقیقان زیادی گزارش کرده اند که چسبندگی سلول‌های زنده حیاتی روی سطح پلیمرهایی که به عنوان پروتز عروقی در بدن به کار می روند از جمله تفلون و داکرون بسیار کم می باشد(۶-۸). این رفتار به خاصیت آب‌زدایی این نوع پروتزهای نسبت داده می شود(۷).

هر چند سطح داخلی این نوع پروتزهای عروقی خون، ساز گار بوده و چسبندگی پلاکت‌ها روی آن کم می باشد ولی در سطح بیرونی آن که در تماس با سلول‌ها و بافت‌های زنده است به علت عدم چسبندگی بافت‌ها دچار لغزش و جابه‌جایی در بدن خواهد شد با استفاده از لیزر می توان اولاً یک پلیمر خون ساز گار خوب و بدون چسبندگی پلاکت تولید نمود به طوری که فرایند تولید لخته که ابتدای آن چسیدن پلاکت می باشد را حذف کرد و ثانیاً در نا حیه بیرونی آن که

مطالعات بافتی غشا، هیچ‌گو نه رشد بافتی به داخل پروتز را نشان نداد فقط مناطق محدود و فوکالی از چسبندگی‌های پروتئینی پس از کاشت طولانی مدت غشا مشاهده گردید.

به هر صورت پیدایش چسبندگی‌ها در تمامی نقاطی که توسط غشا (LTS) پوشانده شده بود کاهش یافته بود.



تصویر شماره ۳: A- غشای LTS و بافت‌های مجاور B - کپسول فیبری غشای LTS

بحث

عمل جراحی مجدد پس از جراحی قلب به خاطر خطر صدمه به قلب - عروق بزرگ یا گرفتها که در اثر چسبندگی به استرنوم و دیواره قدامی قفسه صدری می باشد دارای ریسک بالایی می باشد(۲ و ۱) مطالعات قبلی حاکی از کوشش‌های زیادی برای جلوگیری از این

قلب قرار می‌گیرند و احتمال عمل مجدد در آن‌ها وجود دارد بتوان از غشای LTS استفاده نمود و مانع بروز چسبندگی بین قلب و استرئونوم گردید و از خطرات استرنوتومی مجدد که باعث صدمه به قلب و عروق بزرگ می‌گردد جلوگیری کرد.

لیزر نتایجده است رشد سلول‌های پیوندی خوب بوده و معایب پروتزهای کنونی برطرف می‌شود(۸). استفاده از غشای LTS به عنوان جانشین پریکارد در مقایسه با غشای سیلیکون لیزر ندیده به مراتب ایجاد چسبندگی کم تری می‌کند و فاقد عوارضی نظیر عفونت محل کاشت غشا می‌باشد لذا انتظار می‌رود همانند نمونه‌های حیوانی در بیمارانی که تحت عمل جراحی

فهرست منابع

1. .. jacbs J P Lyer RS, weston j s, Amato j, martin J E, et al, Expand ed PTFE membrane to prevent Cardiac injury during resternotomy for congenital heart disease,*Ann Thorac Surg* 1996;62:1778-82.
2. Lamon J. G, Vistes LM; Adhesions with rapidly resorbable polymer films ;*Ann Thorac Surg* 1996; 68: 913-8.
3. Laks H, Hommond G, Geha AS, Use of silicone rubber as a pericardial substitute to facilitate reoperation in cardiac surgery, *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 82: 88-92.
4. Lilla JA, vistes LM; Long term study; of reactions to various silicone breast implants in rabbits. *Plast Reconst Surg* 1976 May; 57: 637-49.
5. Rainer CH, Wechselberger G, Bauer T, Neumeister MW, Lille S, piza H, Transplantation Of tracheal epithelial cells onto a capsule pouch With fibringlue as a delivery vehicle ; *J Thorac Cardiovasc Surg*, june; *H, Mirzadeh, et,at, in vitro Studies of platelet*2001; 1187-1194
6. H, Mirzadeh, et ,al, invitro Studies of platelet Adhesion on the Laser Treated, polyethylene Terephthalate Surface, *Journal of Biomedicsl Materials Research* 2001; 54: 540-546.
7. Dadsetan M, Mirzadeh H, Sharifi M, sanjani N, Laser surface Modificat ion of silicone Rubber to Reduce platelet Adhesion, *Journal of Biomaterials Science, polymer Edit ion.* 2004; 15: 59-72
8. Mizadeh H, Khorasani M T, sammes PG ,Laser surface modification of polymers; A novel technique for the preparation of blood compatible materials- (LL), *Iran polymer Journal* 1998; 7 (1): 5- 13-
9. Khorasani MT, Mirzadeh H, Sammes pG, Lasre surface modification of polymers to improve biocompatibility ; HEMA graf ted PDMS, in vivo assay-(lll). *Radiation physics and Chemistry* 1995, 55;685-689;
10. Mirzadeh H, shokrolahi F, Daliri M, Effect of silicone rubber crosslink density

- on fibroblast cell behavior in vitro ;*J Biomed Mater Res* 2003; 67 A: 727– 737,
11. Wiseman DM, Kamp L, Fibrinolytic drugs prevent pericardial adhesions with a hyaluronic acid coating *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 53: 362-8.
12. Okuyama N, Wang CY, Rose EA, Rodgers KE, Pines E, et al; Reduction of retrosternal and Pericardial adhesions with rapidly resorbable Polymer films, *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 913-8.
13. Malm T, Bowald S, Bylock A, Busch C; prevention of postoperative pericardial adhesions by closure of the pericardium with absorbable polymer patches; An experimental study, *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107(2):627-9.
14. Duvernoy o, Malam T, Ramstrom J, Bowald S;A biodegradable patch used as a pericardial Substitute after cardiac surgery; 6- and 24- months evaluation with CT; *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;43(5): 271-4.
15. Bunton RW, Xabregas A A, Miller AP; pericardial closure after cardiac operations; An animal study to assess currently available materials with particular reference to their suitability for useaftercoronary artery bypass grafting *Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100(1):99-107.
16. Gabbay S, Guindy AM, Anderews J F, Amato J J, sevaer p; khan MY, New outlook on pericardial substitution after open heart operation; *Ann Thorac Surg* 1989; 48(6):803-12.
17. Saha K, McEwan W, Frizelle FA, Sing H; Li miting pericardial adhesions after coronary artery bypass; Experimental study; *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2004;12(1): 61-4