

## ارزیابی غشای سیلیکون لیز دیده به عنوان جانشین بخشی از مطالعه Invivo پر یکارد

شروین ضیابخش طبری (M.D.)\*\*

حسین احمدی (M.D.)\*

### چکیده

**سابقه و هدف:** در گذشته از موادی نظیر پلور اوتولوگ و یا فاسیا لاتا به عنوان جایگزین پریکاردا 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 سنتتیک با عوارض کم ملموس است.

هدف از این مطالعه بررسی نقش غشای سیلیکون لیز رسیده (LTS) به عنوان جایگزین قسمتی از پریکاردا در جلوگیری از پیدایش چسبندگی پس از اعمال جراحی قلب در نمونه های گوسفندی 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، در گروه مورد (۱۸ نمونه) پریکاردا از بدن حیوان خارج و غشای LTS به عنوان جایگزین پریکاردا در محل آن بخیه گردید و در گروه شاهد (۱۸ نمونه) پریکاردا 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 پوشیده شد توسط LTS در گروه مورد کاهش یافته بود بدون اینکه هیچ گونه اثاری از عفو نت و عوارض دیگر مشاهده شود. اما چسبندگی های شدیدی در گروه شاهد در عمل مجدد مشاهده شد. **استنتاج:** استفاده از غشای 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 پریکاردا - سیلیکون - غشای سیلیکون لیز دیده (LTS)

### مقدمه

گرفت های آئورتو کورونری را مستعد صدمه دیدن طی استرونتومی مجدد نمایند. این گونه صدمات غالباً سبب خو نریزی شدید عوارض و مرگ و میر قابل توجه می گردند (۱-۲).

پیدایش چسبندگی های پریکاردی و خلف جناغی پس از اعمال جراحی قلب سبب عمل جراحی استرونتومی مجدد بسیار خطرناک و وقت گیر می گردند. این گونه چسبندگی ها می تواند قلب، آئورت، عروق بی نام و

\* ساری: مرکز آموزشی درمانی فاطمه زهرا (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: ۸۳/۶/۱۰

تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۳/۱۱/۱۲

تاریخ تصویب: ۸۳/۲/۲۸

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

مواد طبیعی و مصنوعی متعددی نظیر غشای پلی تترا فلورو اتیلن (PTFE) سیلیکون الاستومر، داکرون، پلور اتولوگ، فاسیالا تاو پریکارد گاوی به عنوان جایگزین پریکارد استفاده شده‌اند تا سبب کاهش بروز چسبندگی خلف جناغی بعد از اعمال جراحی قلب گردند (۵-۱). با توجه به ترکیب شیمیایی و ساختمان فیزیکی هر یک از این مواد مزایا و مضرراتی دارند. لاستیک سیلیکون در پروتزهای مختلف پزشکی از جمله در کاشت بافت‌های 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 ننگرفته می‌باشد (۶). بنابراین فرض شد که غشای سیلیکون لیزر دیده ممکن است این توانایی را داشته باشد که جلوی چسبندگی‌های بین محتویات مدیاستن و دیواره قفسه صدری را بگیرد به همین دلیل در این تحقیق از غشای LTS به عنوان جایگزینی برای پریکارد جهت کاهش چسبندگی‌های پس از اعمال جراحی قلب در نمونه‌های گوسفندی استفاده شده است.

## مواد و روش‌ها

تولید غشای سیلیکون Laser Treated :

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

(TEA CO2 LASER LUMINCS -103-2) فلورواتیلن خطی با طول موج‌هایی از ۹/۱ تا ۱۰/۶ میکرومتر (۱-۱۰۹۸-۹۴۳) مدت پالس ۱۰۰ ns بوده است. هر نمونه با شرایط انتخاب شده زیر فرکانس ۵J/cm<sup>2</sup>، طول موج ۹/۵۸ میکرون و میزان تکرار ۴/ هر تریز قرار گرفته بود (۶).

فیلم‌های سیلیکونی دارای سطحی صاف می‌باشد که پس از عمل پرتودهی به صورت ناهموار و خلل و فرج‌دار تبدیل می‌شود خلل و فرج سطح در ابعاد میکرونی بوده و بین ۱۰-۱ میکرون می‌باشد. مراحل چسبیدن و رشد و پهن‌شدگی و ایجاد زوائد سیتوپلاسمی روی سیلیکون لیزر ندیده بهتر و مشخص تر از غشاهای لیزر دیده LTS می‌باشد (۹).

با استفاده از این سیستم، غشایی با ۱۵ سانتی متر قطر و ۰/۳ میلی‌متر ضخامت تهیه گردید و با استفاده از گاز اتیلن اکساید استریل شد این غشا حداقل ۱۴ روز پس از استریل‌سازی نورد مصرف جراحی قرار گرفت تا بقایای اتیلن اکساید به حداقل رسد.

### مطالعات In Vitro

برای ارزیابی زیست سازگاری فیبر و بلاست‌های موش، سلول‌های ۹۲۹ L بر روی نمونه‌های مختلفی کشت داد شد تعداد سلول‌ها و رفتارهای رشدی آن‌ها با میکروسکوپ نوری Inverse تحت بررسی قرار گرفت. نمونه‌های که بهترین زیست سازگاری داخل آزمایشگاهی داشتند مورد مصرف قرار گرفتند

پی گیری پس از عمل، حیوانات از نظر پیدایش هرگونه علائم 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 درجه بندی میزان چسبندگی مورد استفاده قرار گرفت:

\* زمانی که هیچ گونه چسبندگی بین بافت ها و غشای ITS موجود نباشد.

\* ۱= زمانی که چسبندگی بین بافت ها و غشای ITS نا چیز باشد.

\* ۲= زمانی که چسبندگی بین بافت ها و غشای ITS متوسط باشد.

\* ۳= زمانی که چسبندگی بین بافت ها و غشای ITS 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 گروه های مطالعه و کنترل از Mann whitney U - Test استفاده شد و P value کم تر از ۰/۰۵ به عنوان اختلاف معنی دار در نظر گرفته شد.

## یافته ها

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 نمونه های مورد پژوهش بر حسب

تعداد و مدت پی گیری

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

آماده سازی حیوانات و جراحی:

۳۰ گوسفند ۴۵-۳۵ کیلوگرمی در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفت. تجویز آنتی بیوتیک از یک روز قبل از عمل آغاز گردید و تا چهار روز پس از عمل ادامه یافت بیهوشی عمومی با استفاده از تزریق وریدی تیوپتال سدیم 6 mg/kg آغاز گردید. پس از لوله گذاری داخل تراشه ای و اتصال به سیستم و نتیلایون با فشار مثبت ها، لوتان به عنوان یک داروی بیهوشی عمومی استفاده گردید.

در طی عمل گوسفندان به وسیله راه شریانی (Line Arterial) و پالس اکسیمتر مونیورگر دیدند. یک توراکتومی چپ از فضای بین دنده ای پنجم انجام گرفت و رزکسیون پریکارد یک پنجره به اقطار ۷cm × ۵ سانتی متر تولید گردید.

در گروه آزمون (۱۸ نمونه) غشای LTS (۱۰×۷cm) سانتی متر پس از ششو در نرمال سالین به لبه های پنجره پریکاردی وبا استفاده از بخیه های پلی پروپیلن مجزا دو خسته شد سطح قدامی طرفی (انتر و لترال) قلب در تماس 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 گذاشته شد.

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

پس از ثبوت همودینامیک لوله ها از گوسفند ها خارج شدند. مراقبت پس از عمل:

پس از عمل همه گوسفند ها به واحد مراقبت های ویژه منتقل شدند و به دقت برای ۲۴ ساعت پس از عمل تحت نظر قرار گرفتند تا چهار روز پس از عمل آنتی بیوتیک دریافت کردند طی مدت ۳ تا ۲۸ ماه

خود قابل جدا کردن بودند و همانند غشاهای شفاف بر روی قلب نمایان بودند غشاهای LTS تو سط یک لایه نازک کپسول فیبری پوشیده بودند.

بعد از مدت طولانی (۱۲ ماه) پس از کاشت LTS، یک لایه نازک چسبندگی روی سطح اپیکاردی غشای LTS مشاهده شد و در گروه شاهد چسبندگی‌های شدید قلب و ریه‌ها و دیواره قفسه صدری مشاهده گردید چنانچه جدول شماره ۲ نشان می‌دهد تفاوت‌های قابل توجهی از نظر چسبندگی بین گروه مورد و شاهد وجود داشت و پیدایش چسبندگی به طور قابل توجهی در تمامی نقاطی که تو سط غشای LTS پوشانده شده بود کاهش یافته بود.

از ۱۲ حیوان گروه مورد که ظرف ۱۲ ماه عمل مجدد شدند فقط یکی پس از دوازده ماه چسبندگی ناچیز داشت و بقیه هیچ‌گونه چسبندگی نداشتند و از شش حیوان گروه مورد که بین ۲۴-۲۸ ماه عمل شدند، فقط یکی پس از ۲۴ ماه و دیگری پس از ۲۸ ماه چسبندگی ناچیز 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.

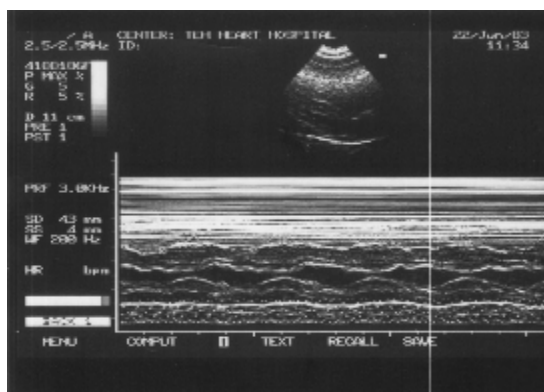
جدول شماره ۲: توزیع فراوانی نمونه‌های مورد پژوهش بر حسب

تعداد ارزیابی شدت چسبندگی در عمل مجدد

گروه	مدت پی‌گیری ماه	چسبندگی بدون چسبندگی	چسبندگی ناچیز	چسبندگی متوسط	چسبندگی شدید
گروه مورد	(n=۳)۳	۴	-	-	-
	(n=۳)۶	۴	-	-	-
	(n=۳)۱۲	۳	۱	-	-
	(n=۳)۲۴	۳	۱	-	-
	(n=۳)۲۸	۱	۱	-	-
گروه شاهد	(n=۳)۳	-	-	۳	۱
	(n=۳)۶	-	-	۲	۲
	(n=۳)۱۲	-	-	۱	۳
	(n=۳)۲۴	-	-	-	۴

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

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



نمودار شماره ۱: نمای اکو کاردیوگرافی ۱۸ ماه پس از کاشت غشای LTS به عنوان جایگزین پریکارد

عمل مجدد در همه ۳۰ حیوان برای ارزیابی چسبندگی‌های پس از عمل انجام گرفت. در عمل مجدد در گروه کنترل هیچ‌گونه چسبندگی مشکل‌سازی بین غشای LTS و قلب، ریه‌ها و دیواره داخلی قفسه صدری وجود نداشت غشاهای LTS به راحتی از محل کاشت

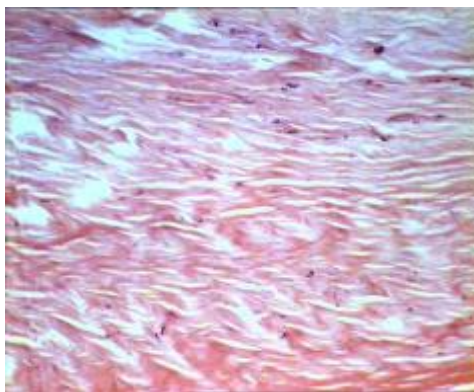
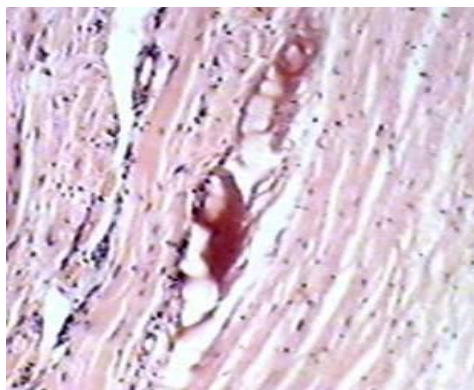
چسبندگی می‌باشد که شامل استفاده از غشاهای مصنوعی و طبیعی متعددی از جمله Silicone rubber می‌باشد. مدل‌های حیوانی متفاوتی شامل خرگوش (۱۱) سگ (۱۲) و گوسفند (۱۷-۱۳) مورد استفاده قرار گرفته‌اند. مطالعات قبلی نشان داده است که Silicone rubber باز کردن قفسه صدری را راحت تر می‌کند ولی روی چسبندگی‌ها تأثیری ندارد (۳).

بعد از کاشت LTS مشاهده شد که غشای سیلیکون لیز رديده LTS نه تنها باز کردن قفسه صدری را راحت می‌کند بلکه پیدایش چسبندگی بین قلب، محتویات مدیاستن و دیواره قفسه صدری را نیز کاهش می‌دهد. 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 چسبندگی‌ها در تمامی نقاطی که توسط غشای LTS پوشانده شده بود کاهش یافت در صورتی که در حیوانات گروه شاهد که بدون استفاده از LTS مجدداً توراکتومی شدند چسبندگی شدید مشاهده شد.

محققان زیادی گزارش کرده‌اند که چسبندگی سلول‌های زنده حیاتی روی سطح پلیمرهایی که به عنوان پروتز عروقی در بدن به کار می‌روند از جمله تفلون و داکرون بسیار کم می‌باشد (۸-۶). این رفتار به خاصیت آب‌زدایی این نوع پروتزها نسبت داده می‌شود (۷). هر چند سطح داخلی این نوع پروتزهای عروقی خون، سازگار بوده و چسبندگی پلاکت‌ها روی آن کم می‌باشد 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 می‌توان اولاً یک پلیمر خون سازگار خوب و بدون چسبندگی پلاکت تولید نمود به طوری که فرایند تولید لخته که ابتدای آن چسبیدن پلاکت می‌باشد را حذف کرد و ثانیاً در ناحیه بیرونی آن که

مطالعات بافتی غشا، هیچ‌گونه 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 غشای (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 استرونوم و دیواره قدامی قفسه صدری می‌باشد دارای ریسک بالایی می‌باشد (۱ و ۲) مطالعات قبلی حاکی از کوشش‌های زیادی برای جلوگیری از این

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

لیزر نتابیده است رشد سلول های پیوندی خوب بوده و معایب پروتزهای کنونی برطرف می شود (۸).  
استفاده از غشای LTS به عنوان جانشین پریکارد در مقایسه با غشای سیلیکون لیزر ندیده به مراتب ایجاد چسبندگی کمتری می کند و فاقد عوارضی نظیر عفونت محل کاشت غشا می باشد لذا انتظار می رود همانند نمونه های حیوانی در بیمارانی که تحت عمل جراحی

### فهرست منابع

1. J. P. Lyer, R. S. Weston, J. S. Amato, J. E. Martin, et al, Expanded PTFE membrane to prevent Cardiac injury during re-sternotomy 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, vistas 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, al, 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 Biomedical Materials Research* 2001; 54: 540-546.
7. Dadsetan M, Mirzadeh H, Sharif i M, sanj ani N, Laser surface Modification of silicone Rubber to Reduce platelet Adhesion, *Journal of Biomaterials Science, polymer Fdit 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– (III). *Radiation physics and Chemistry* 1995, 55; 685-689;
10. Mirzadeh H, shokrolahi F, Daliri M, E f f ect 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 Cardiovas 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 Cardiovas 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 Cardiovas 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 use after coronary artery bypass grafting *Thorac Cardiovas Surg* 1990; 100(1):99-107.
  16. Gabbay S, Guindy AM, Andrews 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; Limiting pericardial adhesions after coronary artery bypass; Experimental study; *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2004; 12( 1): 61-4