

تجربه آزمایشگاهی تأثیر پنتوکسی‌فیلین در جلوگیری از چسبندگی

داخل شکمی پس از عمل

دکتر حیدرعلی داوری*، دکتر وحید گوهریان**، دکتر امیرپاشا اقبال***

چکیده:

زمینه و هدف: چسبندگی داخل شکم که معمولاً به دنبال عمل جراحی شکمی ایجاد می‌شود، یکی از مهمترین علل انسداد روده می‌باشد. این چسبندگی‌ها معمولاً به صورت باندهایی بوده (Adhesion Band) و می‌توانند عارضه‌ای برای تمام طول عمر بیمار بوده و بارها منجر به اقدام جراحی مجدد شوند. لذا هر گونه اقدام جهت پیشگیری از چسبندگی‌های بعد از اعمال جراحی می‌تواند طول عمر و کیفیت زندگی بیماران را افزایش دهد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه که از نوع تجربی و به روش آزمایشگاهی می‌باشد، ۳۰ عدد موش صحرایی مذکر با وزن تقریبی 20 ± 220 گرم به صورت تصادفی در ۲ گروه مساوی مورد و شاهد تقسیم شدند. شکم کلیه موش‌های صحرایی پس از بیهوشی با کتامین هیدروکلراید، از خط وسط باز شد. قطعه‌ای صفاق از دیوارهٔ چپ شکم برداشته شد و ۱۰ شیار طولی بر روی صفاق دیواره راست شکم ایجاد گردید. پس از بسته شدن شکم و بدست آوردن هوشیاری کامل، گروه اول که شاهد هستند، بدون مصرف پنتوکسی‌فیلین بررسی شدند و گروه دوم همراه با غذا پنتوکسی‌فیلین دریافت کردند. پنتوکسی‌فیلین مورد استفاده به صورت قرص بود که ساخت شرکت داروسازی Apotex Inc کانادا می‌باشد. جهت تعیین میزان چسبندگی، ۲ هفته پس از عمل جراحی مجدداً شکم موش‌ها با همان تکنیک قبلی باز شد. سپس درجه‌بندی میزان چسبندگی‌های ایجاد شده انجام گرفت. این اطلاعات با آزمون آماری Mann Whitney Test تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: در بین ۳۰ موش، ۳ موش از گروه شاهد فوت شدند. در مقایسه دو گروه شاهد و مورد، مشاهده شد که میزان چسبندگی در گروه مورد، به طور معنی‌داری، کمتر از گروه شاهد بود.

میانگین (+ انحراف معیار) درجهٔ چسبندگی در گروه شاهد، $2/5 \pm 0/9$ درجه و در گروه مورد، برابر با $1/06 \pm 0/866$ درجه بود و بدین ترتیب، اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود داشت ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: در موش صحرایی قرص پنتوکسی‌فیلین در صورت استفاده بعد از اعمال جراحی داخل شکمی از میزان تشکیل باندهای چسبندگی می‌کاهد. تحقیقات بیشتری لازم است تا تأثیر مثبت این دارو به عنوان ترکیب مؤثر در جلوگیری از تشکیل چسبندگی در انسان مورد تأیید قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: پنتوکسی‌فیلین، باندهای چسبندگی، موش صحرایی

زمینه و هدف

ایجاد این چسبندگی‌ها دخیل می‌باشند از جمله ایسکمی صفاق، وجود اجسام خارجی و عفونت‌ها که همگی با ایجاد

به اتصالات پاتولوژیک بین سطوح صفاق یا حفره لگن، چسبندگی‌های شکمی و لگنی گفته می‌شود. علل متعددی در

نویسندهٔ پاسخگو: دکتر حیدرعلی داوری
تلفن: ۰۳۱۱-۶۲۵۵۵۵۵

* دانشیار گروه جراحی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، بیمارستان الزهراء اصفهان، بخش جراحی اطفال
** دستیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، بیمارستان الزهراء اصفهان

*** پزشک عمومی

Email: davari@med.mui.ac.ir

تاریخ وصول: ۱۳۸۴/۰۵/۲۹

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۴/۰۸/۱۷

www.SID.ir

صورت احتمالی آسان انتخاب شدند و به صورت یک در میان به دو گروه مساوی ۱۵ تائی مورد و شاهد تقسیم شدند. محل انجام این طرح آزمایشگاه حیوانات وابسته به مرکز تحقیقات و پژوهش‌های پروفیسور ترابی‌نژاد در دانشکده دندانپزشکی اصفهان بود. به منظور بررسی اثر قرص پنتوکسی‌فیلین در جلوگیری از ایجاد باندهای چسبندگی بعد از عمل جراحی، موش‌های صحرایی به دو گروه ۱۵ تایی تقسیم شدند و چسبندگی داخل شکمی ۱۴ روز پس از عمل جراحی اول مورد بررسی قرار گرفت. پنتوکسی‌فیلین به صورت قرص ۴۰۰ میلی‌گرمی از شرکت داروسازی Apotex Inc کانادا مورد استفاده قرار گرفت. به نظر می‌رسد، پنتوکسی‌فیلین با اثر مهاری بر روی تکثیر فیبروبلاست‌ها و سنتز کلاژن بتواند باعث کاهش تشکیل و شدت باندهای چسبنده شود. تکنیک عمل در دو گروه یکسان بوده و به شرح زیر می‌باشد.

ابتدا کلیه موش صحرایی‌ها با تزریق ۶۰mg/kg کتامین هیدروکلراید بیهوش شده و در وضعیت *Supine* روی تخت عمل *Fix* شدند. سپس شکم موش‌های صحرایی *Shave* شده و با بتادین پرپ شد. سپس در شرایط استریل با یک شکاف طولی در خط وسط به طول ۴ cm جدار شکم باز شد. ۱۰ خراش طولی به طول ۲-۳cm بر روی صفاق دیواره راست شکم ایجاد و یک قطعه‌ای ۱ cm² (۱×۱) از دیواره چپ شکم برداشته شد. سپس شکم موش‌های صحرایی با نخ نایلون ۴ صفر در دو لایه پوست و عضلات شکمی و به صورت پیوسته (*Continuous*) دوخته شد. در گروه I موش‌های صحرایی بودند که به عنوان شاهد در نظر گرفته شدند. موش‌های صحرایی این گروه پس از لاپاراتومی و دستکاری صفاق با تکنیک بالا و بعد از هوشیاری بدون مصرف پنتوکسی‌فیلین پیگیری شدند. سه موش در این گروه حین مطالعه فوت کردند. گروه II موش‌های صحرایی بودند که پس از لاپاراتومی و دستکاری صفاق به روش ذکر شده و بعد از هوشیاری کامل روزانه دو مرتبه ۲۵۰mg/kg قرص پنتوکسی‌فیلین دریافت کردند. ۱۴ روز پس از عمل جراحی اول موش‌های صحرایی هر گروه در روز مقرر با تزریق ۲cc لیدوکائین ۰.۲٪ بیهوش شدند و شکم در محل برش قبلی باز شد و درجه باندهای چسبندگی ایجاد شده در محل‌های آسیب دیده در طی عمل جراحی قبلی با استفاده از جدولی که توسط M. Ahmet Canbaz و همکاران مورد استفاده قرار گرفته تعیین گردید (جدول شماره ۱) و در فرم جمع‌آوری اطلاعات برای هر موش ثبت شد. در این مرحله با

آسیب در صفاق جداری یا احشایی باعث واکنش التهابی موضعی، ترشح فیبرین و رسوب آن در محل شده^۳ و در نهایت فیبروز و چسبندگی طی ۱۰ روز ایجاد می‌شود.^۴ در حقیقت این چسبندگی‌ها در جریان ترمیم آسیب‌های سطوح صفاق تشکیل می‌شوند و جنس این اتصالات ممکن است از باریکه نازکی از بافت همبندی تا یک پل ضخیم و فیبروز شامل عروق خونی یا اتصال مستقیم بین سطح دو عضو متغیر باشد. انسداد روده باریک، ناباروری، دردهای مزمن شکم و لگن و ایجاد اشکال در انجام جراحی‌های دیگر، شایعترین نتایج حاصل از تشکیل چسبندگی صفاق می‌باشند.^۵ بیش از ۱٪ کل پذیرش بیماران بالغ در بخش‌های جراحی ناشی از چسبندگی بوده و بالغ بر ۳/۳٪ از تمام لاپاراتومی‌های انجام شده در ارتباط با انسداد روده‌ای ناشی از چسبندگی می‌باشد. این در حالی است که در سال ۱۹۸۸ در ایالات متحده آمریکا، هزینه اعمال جراحی مرتبط با چسبندگی بالغ بر ۱/۲ میلیارد دلار بوده است.^۶ چسبندگی احشاء، عامل بیش از ۵۰٪ تا ۶۰٪ موارد انسداد روده باریک به شمار می‌رود. اعمال جراحی قسمت پایین شکم همچون آپاندکتومی، هیستریکتومی و رزکسیون‌های احشاء شکمی شایع‌ترین اعمال جراحی مساعدکننده انسداد ناشی از چسبندگی داخل شکمی می‌باشند. به هر حال چسبندگی‌ها پس از هر عمل جراحی شکم، همچون کوله‌سیستکتومی، گاسترکتومی و جراحی‌های عروق شکم، نیز ممکن است ایجاد شوند.^۹

با توجه به پیشرفت‌های حاصله در درمان جراحی و افزایش تعداد موارد جراحی الکتیو شکم به خصوص در سنین پائین‌تر (کودکان و نوزادان) در دهه‌های اخیر، این عوارض مورد توجه بیشتری قرار گرفته‌اند.^{۱۰} هر اقدامی که بتواند منجر به کاهش این چسبندگی‌ها و عوارض ناشی از آن شود می‌تواند کمک کننده باشد. این مطالعه انجام شد تا میزان اثر بخشی پنتوکسی‌فیلین در جلوگیری از چسبندگی داخل شکمی پس از عمل جراحی داخل شکم بر روی موش صحرایی را به منزله پیش درآمدی برای اجرای طرح‌های انسانی جهت استفاده گسترده‌تر از این دارو جهت پیشگیری از بروز چسبندگی‌های روده بسنجیم.

مواد و روش‌ها

مطالعه تجربی و به صورت آزمایشگاهی صورت گرفت. جمعیت مورد مطالعه موش‌های صحرایی مذکر با وزن تقریبی ۲۰±۲۲ گرم بودند. حجم نمونه ۳۰ عدد بود که موش‌ها به

جدول شماره ۳- میانگین درجه باند چسبندگی در گروه‌های مورد و شاهد

گروه مطالعاتی	میانگین درجه چسبندگی
گروه کنترل	۰/۹ ± ۲/۵
گروه مورد	۰/۸۶۶ ± ۱/۰۶

بحث و نتیجه‌گیری

چسبندگی داخل صفاق که معمولاً به دنبال عمل جراحی قبلی شکمی ایجاد می‌شود، یکی از مهمترین علل انسداد روده‌ها می‌باشد.^۵

در مطالعه‌ای ۲۲۹۵ بیمار به علت انسداد روده باریک بررسی شده‌اند که بیش از ۶۴٪ از آنها به دلیل چسبندگی داخلی شکمی بودند و ۸۶٪ از آنها تحت عمل جراحی شکمی قبلی قرار گرفته بودند. به علت این بروز بالا، پیشگیری از تشکیل باند چسبندگی هم برای بیمار و هم برای پزشک اهمیت قابل توجهی دارد.^۱ در مطالعه‌ای نشان داده شد که پس از اولین لاپاراتومی تقریباً در ۹۵٪ از بیماران شواهدی از چسبندگی در جراحی‌های بعدی مشاهده می‌شود.^{۱۲} در ۵۰ سال اخیر مطالعات مختلفی جهت یافتن پاتوژنز چسبندگی انجام شده است. در سال ۱۹۷۱ Ryan تشکیل بافت چسبندگی را در موش‌ها نشان داد.^{۱۳} فرضیه او این بود که محصولات خونی یک منبع برای تشکیل فیبرین می‌باشند و واکنش‌های ایمنی سلولی لیز شدن فیبرین را مشکل می‌سازند.

Ellis پیشنهاد کرد که ایسکمی بافت صفاق، عامل مهمی جهت تشکیل بافت چسبنده می‌باشد.^{۱۳} صفاق ایسکمیک قدرت خود را جهت لیز فیبرین در پاسخ به تشکیل فیبرهای کلاژنی از دست می‌دهد.^۱ Ellis همچنین فهمید که نقص صفاق پاریتال باعث ایجاد واکنش‌های آگزوداتیو التهابی با شرکت مونوسیت‌ها، هیستوسیت‌ها و پلی‌مورف‌ها در زمینه فیبرین می‌شود.^{۱۳} ۷۲ ساعت بعد این سلول‌ها توسط فیبروبلاست‌ها جایگزین شده و مزوتلیوم جدید ایجاد می‌کنند.^۴ این فیبروبلاست‌ها روی زخم ایجاد شده، سرور جدید ایجاد می‌کنند. چندین مطالعه جهت کاهش واکنش التهابی طراحی شده است که بر اساس مهار مکانیزم‌های انعقادی و افزایش فیبرینولیز و مهار تکثیر فیبروبلاست‌ها بوده است.^{۳،۴} با این حال هنوز مکانیسم پیشگیری از چسبندگی مشخص نشده است. داروهائی مثل ترکیبات ضد التهابی، داروهای

استفاده از دوربین عکاسی از مراحل تعیین درجه بندی عکس گرفته شد، پس از اتمام لاپاراتومی مجدد کلیه موش صحرايي‌ها، اطلاعات در فرم جمع‌آوری اطلاعات ثبت شد و توسط نرم افزار SPSS نسخه ۱۰ آنالیز گردید. آنالیز آماری با استفاده از تست غیر پارامتریک Mann-Whitney انجام شد و $P < 0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

جدول شماره ۱- نحوه درجه‌بندی باندهای چسبندگی

درجه چسبندگی	تعداد و مشخصات
۰	چسبندگی قابل رؤیت وجود ندارد
۱	وجود یک باند چسبندگی باریک، بدون عروق و به راحتی جدا شونده
۲	وجود دو باند چسبندگی باریک، بدون عروق و به راحتی جدا شونده
۳	وجود سه باند چسبندگی باریک، بدون عروق و به راحتی جدا شونده
۴	وجود بیشتر از ۳ باند چسبندگی باریک، بدون عروق و به راحتی جدا شونده یا چسبندگی‌های پراکنده و دارای عروق

یافته‌ها

در این تحقیق ۱۵ موش به عنوان گروه مورد تحت درمان با پنتوکسی‌فیلین خوراکی قرار گرفتند و با ۱۲ موش شاهد (۳ موش از ۱۵ موش گروه شاهد در حین مطالعه فوت شدند) مقایسه شدند.

در پایان دو هفته پس از عمل جراحی اولیه شکم در دو گروه لاپاراتومی مجدد انجام شد و درجه چسبندگی روده‌ها با هم مقایسه شدند. نتایج آن در جدول شماره ۲ به صورت توزیع فراوانی نسبی و در جدول شماره ۳ به صورت میانگین درجه باند چسبندگی در گروه‌های مورد و شاهد آورده شد.

جدول شماره ۲- توزیع فراوانی درجه چسبندگی در گروه‌های شاهد و مورد

درجه چسبندگی	گروه کنترل تعداد (%)	گروه مورد تعداد (%)
۰	۰ (۰٪)	۶ (۴۰٪)
۱	۱ (۸٫۳٪)	۷ (۴۶٫۶٪)
۲	۶ (۵۰٪)	۱ (۶٫۷٪)
۳	۳ (۲۵٪)	۰ (۰٪)
۴	۲ (۱۶٫۷٪)	۱ (۶٫۷٪)
جمع	۱۲ (۱۰۰٪)	۱۵ (۱۰۰٪)

است و این خود ناشی از اثر آنتی‌هیستامینی ائوزینوفیل‌ها است.

داروی پنتوکسی‌فیلین که در این مطالعه استفاده شده بیشترین تأثیرش را با کاهش تولید کلاژن‌ها اعمال می‌کند که می‌تواند با جلوگیری از تشکیل باندهای فیبروبلاست مانع از ایجاد باندهای چسبنده شود. این نتایج نشان می‌دهد که پنتوکسی‌فیلین، بالقوه می‌تواند در کاهش چسبندگی پس از لاپاراتومی در انسان مؤثر باشد؛ ولی نیاز به مطالعات بیشتر به صورت کارآزمایی بالینی وجود دارد. هیچ‌گونه عارضه‌ای در موش‌هایی که پنتوکسی‌فیلین دریافت کردند مشاهده نشد و مرگ و میر در این گروه صفر بود.

پیشنهادها

نتایج این کار تحقیقاتی بر این نکته توجه دارد که پنتوکسی‌فیلین خوراکی، همانند مطالعات قبلی که بر روی پنتوکسی‌فیلین تجویز عضلانی و داخل صفاقی انجام شده، می‌تواند در کاهش چسبندگی داخل شکم پس از عمل جراحی داخل شکمی در موش مؤثر باشد و با توجه به نداشتن عوارض قابل توجه پیشنهاد می‌گردد این دارو در انسان مورد آزمون بالینی قرار گیرد.

تشکر

از زحمات جناب آقای دکتر شهریار ادیبی مسئول محترم مرکز «لانه حیوانات پرفسور محمود ترابی‌نژاد» دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان که در طراحی و انجام این طرح ما را یاری فرمودند، صمیمانه تشکر می‌نمائیم.

سایتوتوکسیک و آنتی‌هیستامین‌ها برای کاهش تعداد چسبندگی‌ها به کار رفته است، اما عوارض ناخواسته‌ای مثل اختلال در ترمیم زخم و افزایش احتمال عفونت را ایجاد کرده‌اند. از داروهایی که جهت جلوگیری از چسبندگی پس از عمل پیشنهاد شده ولی مطالعات کافی روی آن انجام نشده، پنتوکسی‌فیلین می‌باشد. در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۴ توسط Lai انجام شده، نشان داد که پنتوکسی‌فیلین داخل عضلانی (IM) به طور معنی‌داری تشکیل بافت فیروز را در محل آناستوموز در مقایسه با گروه شاهد کاهش می‌دهد؛ ولی در محلی غیر از آناستوموز تفاوت معنی‌داری در میزان تشکیل بافت‌های چسبنده ایجاد نمی‌شود. از طرفی تفاوت معنی‌داری بین قدرت باندهای چسبنده و گسترش چسبندگی روده‌ای در گروه مورد و شاهد مشاهده نشد.^{۱۵}

با این وجود نتایجی که در مطالعه ما بدست آمد، نشان داد که پنتوکسی‌فیلین خوراکی هم به طور قابل توجهی باعث کاهش باند چسبندگی و میانگین تعداد چسبندگی پس از عمل لاپاراتومی در موش‌ها شده است. توانائی پنتوکسی‌فیلین در کاهش تشکیل باندهای چسبنده ممکن است به دلیل اثر مهارتی آن بر روی تکثیر فیبروبلاست‌ها و سنتز گلیکوزآمینوگلیکان و کلاژن به وسیله فیبروبلاست‌ها باشد.^{۱۶} مطالعات دیگری هم که در این زمینه بر روی چسبندگی ناشی از لاپاروتومی انجام شده است، داروهائی مثل آنتی‌هیستامین‌ها و ندوکرومیل سدیم که با جلوگیری از آزاد شدن آنزیم‌های ماست سل‌ها، باعث جلوگیری از تبدیل پروترومبین به ترومبین در فاز ترمیمی تشکیل چسبندگی می‌شوند را مطرح می‌کنند.^۷ این مطالعات نشان دادند که مواردی که ائوزینوفیل‌ها در واکنش‌های التهابی ارجحیت داشته باشند، تشکیل چسبندگی کمتر

Abstract:

Experimental Study of Pentoxifylline in Prevention of Post – Operative Intraperitoneal Adhesion Band

Davari H.A. MD^{}, Goharian V. MD^{**}, Eghbal A.P. MD^{***}*

Introduction & Objective: Intraperitoneal adhesion bands which usually occur after previous abdominal surgery, is one of the most important causes of bowel obstruction. It can be as a morbid condition for long life. Therefore, any research for its prevention after abdominal surgery can improve length and quality of life of patients.

Materials & Methods: In an experimental study, 30 male rats (mean weight: 220 ± 20 , gr) were selected and divided in two equal groups (case and control) randomly. After anesthesia with ketamin laparotomy was performed. A segment of left peritoneal wall was removed and longitudinal incisions was performed on right side of abdominal peritoneum.

After operation, in cases group Pentoxifylline tablet was added to regimen. Two weeks later, laparotomy was performed with previous technique and severity of adhesions was evaluated.

Mann-Whitney test analysis was used for evaluation.

Results: Three rats were died from control group. Mean of adhesion scores was 2.5 ± 0.9 in controls and 1.06 ± 0.866 in case group ($P < 0.05$).

Conclusions: Pentoxifylline can decrease adhesion band formation after abdominal surgery in rats. For its effects on human, more research should be done.

Key Words: Pentoxifylline, Adhesion bands, Rat

** Associate Professor of Pediatric Surgery, Esfahan University of Medical Sciences and Health Services, Al-Zahra Hospital, Esfahan, Iran*

*** Resident of General Surgery, Esfahan University of Medical Sciences and Health Services, Al-Zahra Hospital, Esfahan, Iran*

**** General Practitioner*

References:

1. Avsar FM, Sahin M, Aksoy F, Avsar AF, Akoz M, et al. Effect of Diphenhydramine HCL and Methylprednisolone in the prevention of Abdominal Adhesion American J. of surgery, 2001; 181: 512-15.
2. Hellebrekers Bart WJ, Trimbos - Kemper Trudy CM, Trimbos J, Baptist MZ, Emeis JJ. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. Fertility and Sterility, 2000; 74(2): 203-12.
3. Xiang X, Orit P, Ekaterina G, Stephan CB, et al. Mast Cell Dynamics and Involvement in the Development of Peritoneal Adhesions in the rat. Life Science, 2002; 70: 951-67.
4. Seymow I, Schwartz G, Tom S, Frank S, et al, Principles of surgery (vol. 3), 7th edition: New York, Mc Grow Hill, 1999: 1325-30.
5. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. [Review]. Digestive surgery, 2001; 18(4): 260-73.
6. Paul BB, Steven DW. Current Challenges in Colorectal Surgery. 1st edition, London: W.B Sanders, 2000: 9-10.
7. George Dz. Shackelford's Surgery of The Alimentary Tract (Vol.5). 4th edition. Philadelphia: W B Saunders, 1996: 387-89.
8. Wilmore, Douglas W. Intestinal obstruction in: ACS Surgery: principles and practice: New York, Web MD, 2002: 263-81.
9. Lazr JG, Michael WM {et al}. Surgery: scientific principles and practice, 3rd edition, Philadelphia, Lippincott Willians and Willkins, 2001: 805.
10. Alexander H. Clinical problem of intraperitoneal post surgical adhesion formation following general surgery. Surg Clin North Am. 1997; 3: 671-688.
11. Ahemet CM, Ustun C, Kocak I, F Yanik F. The Comparison of Gonadotropin releasing Hormone Agonist therapy and Intraperitoneal Ringer's Lactate Solution in prevention of Postoperative Adhesion formation in rat Model. Euro J. of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Bio, 1999: 82; 219 - 22.
12. Karl AZ, Surgical Laparoscopy. 2nd edition, Philadelphia: Lippincott Willians and Willkins, 2001: 741-43.
13. Ellis H, Harrison W, Hugh TB: The healing of peritoneum under normal and abnormal conditions. Br J Surg 1992; 52; 471-6.
14. Hai NS, Cha SY, chen Y, Wud, lal T. Effect of pentoxifylline on intra peritoneal adhesions after intestinal resection in rats. J Forms med Assoc. 1994; 93(11-12): 911-5.
15. Berman B, Duncan MR: Pentoxifylline inhibits normal human dermal fibroblasts in vitro proliferation, collagen, glycosaminoglycan and fibronectin production and increases collagenase activity. J Invest Dermatol 1989; 92: 605-10.

Archive of SID