

مقایسه نتایج ترمیم عصب تیبیال پشتی موش صحرائی با بخیه و چسب فیبرینی تهیه شده از خون یک دهنده انسانی

* رضا عرفانیان، ** دکتر معصومه فیروزی، *** دکتر محمدحسین نبیان، **** دکتر مسعود درویش‌زاده،
* دکتر لیلا اوریادی زنجانی، * شایان عبدالله‌زادگان، **** دکتر رضا شهریار کامرانی
«دانشگاه تهران»

خلاصه

پیش‌زمینه: استفاده از چسب‌های فیبرینی، پیشینه گسترده‌ای در پزشکی و ترمیم اعصاب محیطی دارد. ویژگی‌های فیزیکی این نوع چسب‌ها استفاده از آنها را محدود ساخته است. در این مطالعه، کارایی و ویژگی فیزیکی چسب فیبرینی تهیه شده از پلاسما خون یک دهنده انسانی در ترمیم عصب تیبیال پشتی موش صحرائی بررسی گردید.

مواد و روش‌ها: در یک مطالعه آزمایشگاهی- حیوانی، عصب تیبیال پشتی ۴۰ موش صحرائی قطع گردید. موش‌ها به ۵ گروه تقسیم شدند: در گروه «الف» هیچ‌گونه ترمیمی صورت نگرفت. در گروه «ب» دو سر عصب با یک بخیه و در گروه «ج» دو سر عصب به وسیله سه بخیه به هم نزدیک شدند. در گروه «د» ترمیم با یک بخیه و چسب فیبرینی، و در گروه «ه» ترمیم به وسیله چسب فیبرینی به تنهایی صورت گرفت. در طول ۸ هفته پیگیری، شاخص عملکردی عصب تیبیال اندازه‌گیری شد. در پایان مطالعه نیروی چسبندگی، التهاب و میزان تشکیل اسکار سنجیده شد.

یافته‌ها: میزان بهبود عملکرد در هفته هشتم در گروه‌های «الف» و «ه» نسبت به گروه‌های «ب» و «ج» به میزان قابل توجهی پایین‌تر بود ($p=0/03$). هیچ یک از حیواناتی که به وسیله چسب فیبرینی ترمیم شدند، جداشدگی نداشتند و نیمی از حیوانات گروه «الف» دچار جداشدگی کامل شدند که به میزان قابل توجهی بیشتر از سایر گروه‌ها بود ($p=0/02$). از نظر میزان التهاب و بافت اسکار بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. **نتیجه‌گیری:** چسب فیبرینی تولید شده، استحکام لازم را دارد و می‌تواند در درازمدت، دو سر عصب را در کنار هم نگاه دارد. **واژه‌های کلیدی:** عصب تیبیال، چسب فیبرینی، آزمون مواد

دریافت مقاله: ۴ ماه قبل از چاپ؛ مراحل اصلاح و بازنگری: ۲ بار؛ پذیرش مقاله: ۱۵ روز قبل از چاپ

Comparison of Rat Posterior Tibial Nerve Repair with Suture and Single Donor Human Fibrin Adhesive

*Reza Erfanian; **Masoumeh Firouzi, PhD; *** Mohammad Hossein Nabian, MD; **** Masoud Darvishzadeh, PhD;
****Leila Oriadi Zanjani, MD; *Shayan Abdollahzadegan; *****Reza Shahryar Kamrani, MD

Abstract

Background: The use of fibrin adhesive has broad background in medicine and peripheral nerve repair. The physical properties of these adhesives has restricted their usage. This experiment studied the performance and physical characteristics of fibrin glue (which is prepared from single donor human plasma) in the repair of posterior tibial nerve of rat.

Methods: In this study, posterior tibial nerves of 40 rats were transected. In group A no repair was performed; in group B repair was done by one microsuture; in group C repair was done by three microsutures; in group D by one suture plus fibrin adhesive; and in group E repair was done just with fibrin adhesive. After 8 weeks of follow-up, Tibial Function Index; and at the end of the study, adhesive strength inflammation and scar formation were measured.

Results: Functional recovery in the eighth week for groups A and E were significantly lower than groups B and C ($p=0.03$). No rat repaired with fibrin adhesive had dehiscence, while half of rats in group A had complete dehiscence - was significantly higher than the others groups ($p=0.002$). Inflammation and scar tissue were similar between the groups.

Conclusion: The produced fibrin adhesive provides required adhesive and could hold nerve stumps in long term.

Keywords: Tibial nerve; Fibrin tissue adhesive; Materials testing

Received: 4 months before printing; Accepted: 15 days before printing

*Medical Student, **Molecular Genetics Specialist,
Tissue Repair Lab, Institute of Biochemistry and Biophysics, University of Tehran, Tehran, IRAN.

General Physician, *Pharmacist, Research Center for Neural Repair, University of Tehran, Tehran, IRAN.

*****Orthopaedic Surgeon, Orthopaedic Department, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, IRAN.

Corresponding authors:

1- Masoumeh Firouzi, PhD E-mail: firouzi@ibb.ut.ac.ir
Tissue Repair Lab, Institute of Biochemistry and Biophysics, University of Tehran, Iran, 13145-1384.

2- Reza Shahryar Kamrani, MD E-mail: rz_kamrani@yahoo.com
Shariati Hospital, Orthopaedic Unit, Shariati Avnue, Tehran, Iran

مقدمه

آسیب‌های اعصاب محیطی از مهمترین آسیب‌های ناشی از تروما هستند که دلیل اهمیت آن، وقوع بالای این نوع آسیب‌ها و معلولیت حاصل از آنهاست^(۱). در حال حاضر راهبردهای درمانی براساس نوع آسیب تقسیم‌بندی می‌شوند. زمانی که عصب به‌طور کامل قطع شده باشد، تنها روش درمانی انجام جراحی و اتصال دوباره دو سر عصب است. نتایج حاصل از ترمیم اولیه عصب با بخیه در برخی موارد غیرقابل پیش‌بینی و ناامید کننده بوده است، با این وجود این شیوه همچنان به عنوان استاندارد طلایی تلقی می‌شود^(۲). ایرادات عمده‌ای که به این روش گرفته می‌شود شامل دشواری این نوع عمل در اعصاب با قطر کم، امکان ایجاد آسیب بیشتر توسط بخیه، و نیز ایجاد واکنش التهابی پیرامون گره بخیه^(۳-۴) می‌باشند. به همین دلیل جستجو برای روش‌های جایگزین بهتر مورد توجه پژوهش‌گران قرار گرفته است، تا جراح و بیمار را در فرآیند بهبودی و نیز کاهش هزینه‌های درمانی یاری نمایند.

چسب فیبرینی پرتفردارترین جایگزین بخیه می‌باشد. این چسب از دو جز اصلی تشکیل شده است؛ جز اول دارای فیبرینوژن و جز دوم دارای آنزیم ترومبین است. در صورتی که جز دوم در کنار جز اول قرار گیرد باعث پلیمریزه شدن فیبرینوژن می‌شود که در واقع، شبیه‌سازی از آخرین مرحله انعقاد خون است و ماهیت چسبنده چسب نیز به آن مربوط می‌شود. چسب فیبرینی از پلاسمای انسانی یا گاوی به دو صورت تجاری و غیرتجاری تهیه می‌شود. چسب‌های تجاری از مخلوط پلاسمای صدها دهنده، ولی چسب غیرتجاری از پلاسمای یک فرد ساخته می‌شود. چسب‌های تجاری دارای فیبرینوژن بالاتری هستند که باعث چسبندگی بیشتر این چسب‌ها می‌گردد^(۵-۷). اما حتی پس از طی مراحل ویروس‌زدایی، احتمال انتقال بیماری‌های ویروسی به خصوص ویروس‌های پوشش‌دار مانند پاروویروس، کماکان از طریق چسب‌های تجاری وجود دارد. این امر تقریباً از طریق چسب فیبرینی غیرتجاری و اتولوگ وجود ندارد^(۸).

واکنش‌های التهابی و آسیب‌های احتمالی که معمولاً در ترمیم اعصاب به‌وسیله بخیه حادث می‌شود؛ با استفاده از چسب به وجود نمی‌آید^(۹). مزیت دیگر استفاده از چسب فیبرینی آن است که امکان استفاده از عوامل رشد مانند عامل رشد عصبی^۱ که باعث تسریع و بهبود عملکرد عصبی می‌شوند را از طریق انتقال این مواد به محل ضایعه فراهم می‌کند^(۱۰).

مجموعه این مزیت‌ها است که چسب فیبرینی را به بهترین جایگزین بخیه تبدیل کرده است. استفاده از چسب فیبرینی در ترمیم اعصاب محیطی سابقه طولانی دارد، به طوری که استفاده از این فراورده در ترمیم اعصاب محیطی جزء اولین کاربردهای موفق آن بوده است. در سال ۱۹۴۰ «یانگ»^۲ از چسب فیبرینی انسانی، ابتدا به‌صورت آزمایشگاهی و سپس در بالین برای ترمیم اعصاب محیطی استفاده کرد^(۱۱). پس از آن «اگلووف»^۳ و همکارش در سال ۱۹۸۳ با آزمایش بر روی ۵۶ بیمار، کارایی این چسب را نشان دادند^(۱۲). مطالعات بعدی حاکی از نتایج ضد و نقیض در استفاده از این چسب در ترمیم اعصاب بودند^(۱۳،۱۴). مطالعات حیوانی اولیه که اخیراً انجام گرفته، مزیت استفاده از چسب فیبرینی تجاری (تهیه شده از استخر پلاسمایی حاصل از پلاسمای دهنده‌های متعدد) را بر استفاده از بخیه تأیید کرده است^(۱۵-۱۶، ۱۴)؛ هر چند مطالعات زیادی حاکی از ضعیف‌تر بودن نتایج حاصل از چسب فیبرینی نسبت به بخیه وجود دارد^(۱۳،۱۷).

مطالعه حاضر جهت بررسی کارایی چسب فیبرینی تولید شده از پلاسمای یک دهنده انسانی با روش ابداعی آزمایشگاه ترمیم بافت - که تغییر یافته روش‌های پیشین است - برای ترمیم عصب انجام شد. بدین منظور از مدل آسیب عصب تیپال پشتی موش صحرایی استفاده گردید.

مواد و روش‌ها

این تحقیق به‌صورت مطالعه آزمایشگاهی - حیوانی بر روی ۴۰ موش صحرایی نر از نژاد ویستار با وزن 266 ± 44 گرم انجام گرفت. حیوانات به پنج گروه هشت‌تایی تقسیم شدند. در گروه

1. Nerve growth factor
2. Young
3. Egloff

حیوان به منظور بررسی میکروسکوپی در نظر گرفته شد. حیوانات توسط مخلوط کتامین و زایلازین با دوزهای به ترتیب ۸ میلی گرم و ۰/۴ میلی گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن حیوان از طریق تزریق داخل صفاقی بیهوش شدند. پس از کوتاه کردن کامل مو در ناحیه گلوئتال، کمر و پشت ساق سمت راست، و ثابت کردن بر روی صفحه جراحی، تحت شرایط استریل عصب سیاتیک توسط یک برش طولی آشکار گردید. شاخه‌های تیپال و پروئنه مشترک آزاد شدند و در ۵ میلی متری دیستال عصب تیپال از محل دو شاخه شدن عصب سیاتیک یک برش عرضی کامل در عصب تیپال ایجاد شد. باتوجه به فاصله گرفتن دو سر عصب، جهت نزدیک ساختن دو سر عصب و تسهیل عملیات ترمیم، سر دیستال عصب در نزدیکی قسمت پروگزیمال به وسیله یک سر سوزن با گیج ۲۷ به عضلات اطراف ثابت شد. در گروه «الف» (گروه شاهد)، پس از ۵ دقیقه سر سوزن به آرامی برداشته شد. در گروه «ب» دو سر عصب با نخ نایلون ۱۰/۰ تک فیلامانی (سوپا) و یک بخیه اپینورال متصل شدند. پنج دقیقه بعد از آغاز زمان نزدیک کردن دو سر عصب، سر سوزن برداشته شد. در گروه «ج» دو سر عصب با سه بخیه اپینورال به هم متصل شدند و ۵ دقیقه پس از آغاز نزدیک کردن دو سر عصب، سر سوزن برداشته شد. گروه «د» همانند گروه «ب» بود با این تفاوت که پس از بخیه زدن در محل اتصال دو سر عصب، چند قطره از مخلوط دو جزیی فیبرینوژنی و ترومبینی که به دمای ۳۷ درجه رسیده بود، به وسیله سرنگ دوگانه ریخته شد. در گروه «ه» پس از نزدیک کردن دو سر عصب به وسیله سر سوزن، چند قطره از چسب فیبرینی به محل نزدیک شدن دو سر عصب اضافه گردید و پس از ۵ دقیقه سر سوزن برداشته شد. عضلات و پوست با نخ ۴/۰ نایلون دوخته شد و به منظور پیشگیری از عفونت احتمالی، ۳۰ میلی گرم سفازولین به صورت زیرجلدی تزریق گردید.

«الف» تنها قطع کامل عصب تیپال صورت گرفت. در گروه‌های «ب»، «ج»، «د» و «ه» پس از قطع کامل عصب جهت ترمیم، به ترتیب از یک بخیه، سه بخیه، یک بخیه به همراه چسب فیبرینی و چسب فیبرینی به تنهایی؛ استفاده شد. جهت مقایسه نتایج گروه‌ها، در طول هشت هفته ارزیابی رفتاری، و در پایان، ارزیابی ماکروسکوپی و میکروسکوپی صورت گرفت.

تهیه چسب فیبرینی

یک واحد پلاسمای منجمد تازه از سازمان انتقال خون تهیه شد. چسب فیبرینی به روش «یوشیدا»^{۱ (۷)} با اندکی تغییر تهیه شد. بدین ترتیب که ابتدا فیبرینوژن توسط کاهش دما و افزودن اتانل ترسیب داده شد. پس از افزایش پلاسمای و خارج سازی اتانل، مازاد این محلول فیبرینی به داخل سرنگ‌های مجزایی کشیده و تا روز جراحی در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد. به منظور تهیه ترومبین از روش «ساکسنا»^۲ استفاده گردید^(۱۸). محلول ترومبین از طریق کاهش اسیدیته و اسمولاریته، از پلاسمای تهیه گردید و داخل سرنگ‌های مجزایی کشیده و در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد تا روز جراحی نگهداری شد.

سنجش فیبرینوژن

میزان فیبرینوژن پلاسمای مورد استفاده، توسط آزمایشگاه آسیب شناسی به صورت کور اندازه گیری و میزان آن ۳۰۰ میلی گرم در هر دسی لیتر گزارش شد که در حد میانگین و در محدوده طبیعی (۴۷۰-۱۲۰ میلی گرم در دسی لیتر) قرار داشت. میزان فیبرینوژن موجود در محلول فیبرینوژنی تهیه شده با روش توزین لخته خشک به روش «اینگرام»^{۳ (۱۹)} اندازه گیری شد که مقدار آن ۳۴ میلی گرم در هر سی سی بود.

روش اعمال جراحی

موش‌های صحرائی در پنج گروه به طور تصادفی تقسیم شدند. در هر گروه ۴ حیوان به منظور بررسی ماکروسکوپی و ۴

1. Yoshida
2. Young
3. Ingram

بررسی میکروسکوپی

در حیوانات در نظر گرفته شده برای بررسی های میکروسکوپی پس از انجام بررسی های اولیه ماکروسکوپی، قطعه ای از عصب تیبیال به طول ۴ میلی متر برداشته شد، به نحوی که محل ضایعه در وسط قطعه جدا شده باشد. این قطعه در محلول فرمالین به طور کامل ثابت گردید. نمونه ها در پارافین قالب گیری شدند و برش های عرضی با قطر ۲ میکرومتر از محل ضایعه برداشته شدند و با روش های هماتوکسیلین و ائوزین و ماسون تری کروم رنگ آمیزی شد.

به منظور بررسی میزان اسکار، نسبت مساحت بافت عصبی به کل مقطع عصب با استفاده از نرم افزار Image J 1.42q از روی عکس های گرفته شده از لام های ماسون تری کروم با بزرگنمایی X100 محاسبه گردید. به منظور محاسبه میزان التهاب حاد، لام های هماتوکسیلین و ائوزین از نظر حضور سلول های پلیمر فونوکلتر توسط آسیب شناس مورد بررسی قرار گرفتند. برای بررسی التهاب مزمن، شاخص احتقان عروقی به صورت نسبت مجموع قطر عروق به مقطع عصب توسط نرم افزار بالا محاسبه شد.

داده های جمع آوری شده با استفاده از آزمون های غیر پارامتری «مربع کای»^۴ (χ^2)، «کروسکال-والیس»^۵ و «من-ویتنی»^۶ با نرم افزار آماری SPSS ارزیابی شدند. سطح معنی داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها

تلفات: در طی جراحی، دو حیوان در اثر بیهوشی از دست رفتند. این حیوانات در گروه «الف» جای داشتند. سایر حیوانات با سلامتی کامل جراحی را پشت سر گذاشتند و در طول مطالعه هیچ گونه مشکلی از این نظر پیش نیامد.

روش ارزیابی

بررسی رفتاری

در طی ۸ هفته پیگیری، هر هفته از موش های صحرایی آزمون شاخص عملکردی تیبیال^۱ به عمل آمد. به این منظور قبلاً راهرویی به طول ۱۲۰ سانتی متر و عرض ۷ سانتی متر طراحی و ساخته شد که به جعبه تاریک منتهی می گردید. در زیر این راهرو یک آینه با زاویه ۴۵ درجه تعبیه شد و از طریق کف شفاف راهرو، گام های حیوان تصویربرداری و ثبت گردید. در مورد هر حیوان، ۴ بار عبور از راهرو با معیارهای تعیین شده توسط «وارجائو»^۲ (۲۰) به عمل آمد و تصاویر مربوط به کف پای حیوانات استخراج شد و شاخص عملکردی تیبیال به کمک نرم افزار آزمون مربوطه (طراحی شده در مرکز تحقیقات ترمیم اعصاب) محاسبه گردید.

بررسی ماکروسکوپی

در پایان مطالعه، حیوانات مجدداً بیهوش و عصب تیبیال آشکار شد. سپس محل ترمیم از نظر پیوستگی و تشکیل نیروما در تمام حیوانات بررسی گردید.

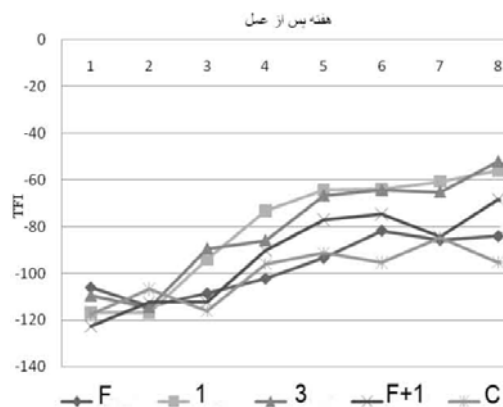
در گروه مربوط به بررسی ماکروسکوپی قدرت اتصال^۳ توسط دستگاه سنجش کشش (طراحی شده توسط دپارتمان طراحی و ساخت ماشین های هوشمند دانشکده فنی دانشگاه تهران) با دقت ۱ گرم و سرعت ۵ میلی متر در دقیقه اندازه گیری شد. به این منظور پس از بلاک درد توسط لیدوکائین و آزادسازی کامل عصب سیاتیک و شاخه های آن و قطع عصب پروئیتال مشترک، نیروی پاره شدن محل ترمیم از طریق اتصال قلاب انتقال نیرو به زیر محل دو شاخه شدن عصب، بر حسب گرم سنجیده شد. پس از سنجش قدرت اتصال، نسبت وزن مرطوب عضله گاستروکنمیوس دو سمت با دقت ۰/۱ گرم محاسبه گردید. در پایان حیوانات از طریق دوز بالای لیدوکائین کشته شدند.

4. Chi-square
5. Kruskal-Wallis
6. Mann-Whitney

1. Tibial Function Index (TFI)
2. Varejão AS
3 Adhesive strength

بررسی رفتاری

شکل ۱ نتایج هشت هفته پیگیری حیوانات را نشان می‌دهد. نتایج شاخص عملکردی تیپال، در هفته پنجم در گروه‌های «الف» و «ه» به طور معنی‌داری کمتر از گروه‌های «ب» و «ج» ($p=0/02$) و در هفته ششم در گروه «الف» به طور معنی‌داری کمتر از گروه‌های «ب» و «ج» ($p=0/04$) بود. در هفته هشتم نیز نتایج شاخص گروه‌های «الف» و «ه» کمتر از «ب» و «ج» بود ($p=0/03$). هیچ‌یک از حیوانات دچار خودخواری اندام تحتانی بر اثر درد نوروپاتی‌ک نشدند.



شکل ۱. سیر تغییرات شاخص عملکردی تیپال در طی هشت هفته (چسب فیبرینی = F، یک بخیه = ۱، سه بخیه = ۳، چسب فیبرینی + یک بخیه = F+1 و کنترل = C).

بررسی ماکروسکوپی

در تمامی حیوانات به جز ۳ مورد، که هر ۳ مربوط به گروه «الف» بودند، پیوستگی عصب حفظ شد. در بررسی آماری این تفاوت معنی‌دار بود ($p=0/002$). ارزیابی پایان مطالعه نشان داد که بین گروه‌های مختلف از نظر نیروی چسبندگی عصب و نیز نسبت وزن مرطوب عضله گاسترو-کنمیوس، تفاوت معناداری وجود نداشت ($p \geq 0/05$) (جدول ۲).

بررسی میکروسکوپی

یافته‌ها نشان دادند که از نظر میزان نسبت بافت عصبی به تنه عصب و احتقان بین گروه‌های مختلف تفاوت معنادار وجود نداشت. در هیچ‌یک از نمونه‌ها سلول‌های پلی‌مورفونوکلئر مشاهده نگردید.

بحث

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که چسب فیبرینی تهیه شده از پلاسمای یک دهنده انسانی به روش ذکر شده می‌تواند در درازمدت دو سر عصب را متصل نگاه دارد، و میزان نیروی چسبندگی عصب با میزان چسبندگی دو سر عصب توسط بخیه قابل مقایسه می‌باشد. روش تهیه متفاوت، خصوصا حذف اتانول می‌تواند علت افزایش چسبندگی آن در قیاس با سایر چسب‌های غیرتجاری باشد.

همانطور که اشاره شد، چسب فیبرینی مرحله آخر انعقاد طبیعی بدن را تقلید می‌کند. این چسب از دو جز اصلی فیبرینوژن و ترومبین تشکیل شده است. ترومبین آنزیمی است که با شکست مولکول‌های پروتئینی فیبرینوژن، باعث ایجاد انتهای چسبنده در این مولکول و اتصال مولکول‌ها می‌شود. محصول حاصل، فیبرین محلول نام دارد. این محصول توسط فاکتور ۱۳ (فعال شده توسط ترومبین) به فیبرین نامحلول تبدیل می‌شود که مسئول اصلی چسبندگی چسب است^(۵-۶).

چسب‌های فیبرینی از دو دسته بزرگ چسب‌های تجاری و غیرتجاری تشکیل می‌شوند. چسب‌های تجاری مانند تیسوکول^۱، بیوکول^۲ و بری‌پلاست^۳ از طریق مخلوط کردن پلاسمای صدها دهنده متفاوت و سپس تخلیص آن با روش‌های ترسیب فیبرینوژن و سپس از بین بردن و یا غیرفعال‌سازی ویروس‌ها تهیه می‌گردند.

1. Tissucol	2. Biocol	3. Beriplast
-------------	-----------	--------------

جدول ۱. شاخص‌های آماری معیارهای ارزیابی در پنج گروه مطالعه

گروه‌ها					معیارهای ارزیابی
یک بخیه + چسب فیبرینی چسب فیبرینی به تنه‌ای M (±SD)	سه بخیه M (±SD)	یک بخیه M (±SD)	کنترل M (±SD)		
۱۵۳ ± ۷۷	۱۷۲ ± ۴۰	۲۷۰ ± ۸۹	۲۶۹ ± ۱۰۰	۵۴/۸۵ ± ۳۱/۶۷	نیروی چسبندگی (گرم)
۰/۶۹ ± ۰/۰۵	۰/۶۶ ± ۰/۱۲	۰/۶۸ ± ۰/۰۷	۰/۶۸ ± ۰/۰۵	۰/۶۴ ± ۰/۰۶	نسبت وزن مرطوب عضله
۰/۳۳ ± ۰/۱۵	۰/۵۲ ± ۰/۱۵	۰/۴۲ ± ۰/۱۳	۰/۴۶ ± ۰/۰۸	۰/۵۰ ± ۰/۰۶	نسبت فیبرهای عصبی به کل عصب
۰/۰۲ ± ۰/۰۱۸	۰/۰۳ ± ۰/۰۱۳	۰/۰۲ ± ۰/۰۰۵	۰/۰۲ ± ۰/۰۰۱	۰/۰۳ ± ۰/۰۲۵	نسبت مساحت مقطع عروق به سطح عصب (میزان احتقان)

میزان نیروی چسبندگی افزایش می‌یابد^(۲۸). با توجه به عوارض افزودنی‌ها و این‌که حتی در حضور این مواد چسب بیشتر از یک هفته باقی نمی‌ماند، افزودن موادی مانند آپروتینین نمی‌تواند چندان مفید باشد. مطالعه حاضر نشان می‌دهد که حتی بدون این مواد نیز چسب فیبرینی قابلیت حفظ دو سر عصب را دارد.

مقایسه وزن مرطوب عضلات گاستروکنمیوس در دو سمت حاکی از نبود تفاوت معنادار است. این عدم تفاوت را می‌توان به زمان طولانی و فرصت کافی برای جایگزینی چربی به جای عضله آتروفیه نسبت داد^(۲۹).

در این مطالعه ارزیابی بهبود رفتاری از طریق شاخص عملکردی عصب تیپال انجام گرفت. مطالعات رفتاری برآورد بهتری از میزان ترمیم عصب نسبت به ارزیابی‌های بافت‌شناسی و الکتروفیزیولوژی به دست می‌دهند؛ چرا که این ارزیابی‌ها از میزان رسیدن آکسون‌ها به اهداف قبلی خود اطلاعی را فراهم نمی‌سازند^(۳۰). در این مطالعه نتایج شاخص عملکردی عصب تیپال در انتهای هفته هشتم در گروه کنترل و گروه چسب فیبرینی به طور معناداری کمتر از گروه یک بخیه و سه بخیه است. با توجه به حفظ امتداد دو سر عصب و نیز میزان بالای قدرت کششی مورد نیاز برای جدا کردن دو سر عصب در کلیه نمونه‌های گروه چسب فیبرینی، به نظر نمی‌رسد که عامل پایین بودن نسبی نتایج عملکردی در این گروه، کمبود استحکام باشد. سایر فرضیات احتمالی می‌تواند ایجاد بافت اسکار ناشی از نفوذ و نشت چسب فیبرینی بین دوسر عصب^(۳) یا التهاب حاصل از پروتئین‌های انسانی باشد^(۹). با توجه به عدم وجود تفاوت آماری در میزان احتقان و عدم مشاهده سلول‌های التهابی در گروه‌های مطالعه، احتمال تأثیر واکنش التهابی بر روی نتایج شاخص عملکردی عصب تیپال نیز دور از ذهن است. از طرف دیگر مطالعات مشابه نشان داده‌اند که تنها یک هفته پس از استفاده از چسب فیبرینی برای ترمیم عصب موش صحرائی، هیچ‌گونه اثری از چسب باقی نمی‌ماند و با کلاژن حیوانی جایگزین می‌شود^(۳۰). در این مطالعه نسبت مساحت بافت عصبی به کل مقطع عصب به همراه بافت اسکار، در گروه چسب فیبرینی کاهش قابل توجهی نسبت به سایر گروه‌ها داشت که می‌تواند

به منظور جلوگیری از لیز زود هنگام این‌گونه چسب‌ها ممکن است مقداری از آپروتینین گاوی به آن اضافه گردد. در چسب‌های غیر تجاری از پلاسمای یک نفر که معمولاً خود فرد است، برای تهیه چسب استفاده می‌شود. هر یک از این دو نوع چسب معایب و مزایای خاص خود را دارند. ضعف اصلی چسب غیر تجاری غلظت پایین فیبرینوژن است که حداکثر به حدود ۶۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر می‌رسد^(۳۱). این در حالی است که مقدار آن در چسب‌های تجاری، بنابر برخی از گزارش‌ها بالغ بر ۱۲۷ میلی‌گرم در میلی‌لیتر در چسب بیکول است^(۳۲). نیروی کشش و چسبندگی چسب مستقیماً متناسب با غلظت فیبرینوژن است^(۷)، به این ترتیب این‌گونه چسب‌ها قدرتمندترند. از طرف دیگر عدم افزودن آپروتینین باعث لیز زود هنگام می‌شود^(۳۳). اما مزایای استفاده از چسب فیبرینی غیر تجاری به حداقل‌رسانی عفونت و ویروسی^(۸)، عدم ایجاد خونریزی به علت ایجاد آنتی-بادی ضد فاکتور ۵^(۲۴) و حتی شوک آنافیلاکسی^(۳۵) است.

در این مطالعه، در تمام نمونه‌های گروه چسب فیبرینی، دو سر عصب در محل ترمیم پیوستگی خود را حفظ کردند. این در حالی است که در بسیاری از مطالعات اولیه که از چسب فیبرینی غیر تجاری استفاده کرده‌اند، جدایی در دو سر عصب به میزان بالایی گزارش شده است^(۱۳، ۱۷، ۲۴، ۲۶) که می‌تواند به علت پایین بودن مقدار فیبرینوژن و یا به علت فقدان عامل ضد لیز فیبرین باشد^(۳۷). موفقیت این چسب در حفظ پیوستگی می‌تواند به دلیل نحوه تهیه و یا استفاده از تعداد قطرات زیاد برای ایجاد آناستوموز مانند روش «اورنلاس»^۱ و همکاران^(۱۵) و یا استفاده از سر سوزن برای نزدیک کردن دو سر عصب باشد؛ چرا که روش معمول برای نزدیک کردن دو سر، استفاده از دو میکروپنس است که در این روش، لرزش ناگزیر دست جراح می‌تواند اتصال دو سر عصب را مختل سازد. در این مطالعه از روش تغییر یافته «یوشیدا»^۲ و همکاران^(۷) برای تهیه چسب استفاده شد که در مقایسه با روش‌های مشابه، دارای بالاترین میزان بازده (بیش از ۹۰٪) است. از طرف دیگر با توجه به حذف اتانل،

مقایسه نتایج ترمیم عصب تیبيال پشتی موش صحرايي با

بخیه در ترمیم اعصاب کم قطر از ایجاد صدمه اضافی و اتلاف وقت طی اعمال جراحی جلوگیری کرد.

نتیجه گیری

چسب تولیدی به روش ذکر شده می تواند پیوستگی مکانیکی دو سر عصب قطع شده را حتی در حیوان بسیار پرجنب و جوش مثل موش صحرايي حفظ کند. ممکن است علت پایین بودن نتایج عملکردی در گروه چسب فیبرینی در مقایسه با گروه هایی که از بخیه برای ترمیم استفاده گردید، ایجاد اسکار بر اثر قرارگیری چسب بین دو سر عصب باشد. اتصال دو سر عصب با حداقل بخیه نیز برای کسب نتیجه مطلوب در ترمیم عصب تیبيال موش صحرايي کافی است. مطالعات بعدی شامل آزمودن روش هایی برای کاهش بافت اسکار ناشی از چسب فیبرینی، بهبود روش استعمال چسب فیبرینی در محل آسیب عصبی و نیز افزودن فاکتورهای رشد و یا سلول های گلیا به این چسب می تواند نتایج عملکرد را بهبود بخشد.

1. Kamath

مجله جراحی استخوان و مفاصل ایران/ دوره هشتم، شماره ۱، زمستان ۱۳۸۸

توجیه کننده پایین بودن نتایج رفتاری به علت اسکار بیشتر باشد؛ به خصوص که هنگام استعمال چسب فیبرینی اپینوریوم دو سر عصب کاملاً در کنار هم قرار نمی گرفت و احتمالاً سبب نشت چسب فیبرینی بین دو سر عصب می شد. این پدیده می تواند موجب اختلال عبور آکسون ها از محل ضایعه شود.^(۳)

در این مطالعه برای نزدیک کردن دو سر عصب از روش مشابه «کامات»^{۱(۳۱)} استفاده شد؛ با این تفاوت که سر سوزن با گيج کمتر و تنها برای قطعه دیستال عصب استفاده شد. همچنین با توجه به اینکه نشان داده شده است که عبور سر سوزن از عرض عصب تیبيال موش صحرايي در صورت کم بودن گيج سوزن تأثیر قابل توجی در عملکرد عصب نمی گذارد^(۳۲)، از کل عصب برای ثابت کردن استفاده شد. نتایج رفتاری این مطالعه نیز حاکی از کاربردی بودن این روش است. اما به نظر می رسد این روش نتوانسته از نشت چسب بین دو سر عصب جلوگیری کند؛ چرا که اضافه کردن یک بخیه به چسب فیبرینی از طریق نزدیک کردن اپینوریوم در گروه «د» در مقایسه با گروه چسب فیبرینی به تنهایی، سبب کاهش قابل توجه میزان اسکار شد.

قابل ذکر است که از نظر شاخص های اندازه گیری، بین گروه های یک بخیه و سه بخیه اختلاف معناداری مشاهده نشد؛ اما زمان لازم برای مرحله ترمیم عصب در گروه سه بخیه ۳ تا ۴ برابر گروه یک بخیه بود. در این صورت می توان با کاهش تعداد

References

1. Evans GR. Peripheral nerve injury: a review and approach to tissue engineered constructs. *Anat Rec*. 2001;263(4):396-404.
2. Whitlock EL, Kasukurthi R, Yan Y, Tung TH, Hunter DA, Mackinnon SE. Fibrin glue mitigates the learning curve of microneurosurgical repair. *Microsurgery*. 2010;30(3):218-22.
3. Narakas A. The use of fibrin glue in repair of peripheral nerves. *Orthop Clin North Am*. 1988;19(1):187-99.
4. Suri A, Mehta VS, Sarkar C. Microneural anastomosis with fibrin glue: an experimental study. *Neurol India*. 2002; 50(1):23-6.
5. Kram HB, Nathan RC, Mackabee JR, Klein SR, Shoemaker WC. Clinical use of nonautologous fibrin glue. *Am Surg*. 1988;54(9):570-3.
6. Harris DM, Sientop KH, Ham KR, Sanchez B. Autologous fibrin tissue adhesive biodegradation and systemic effects. *Laryngoscope*. 1987;97(10):1141-4.
7. Yoshida H, Hirozane K, Kamiya A. Adhesive strength of autologous fibrin glue. *Biol Pharm Bull*. 2000;23(3):313-7.
8. Reiss RF, Oz MC. Autologous fibrin glue: production and clinical use. *Transfus Med Rev*. 1996;10(2):85-92.
9. de Vries J, Menovsky T, van Gulik S, Wesseling P. Histological effects of fibrin glue on nervous tissue: a safety study in rats. *Surg Neurol*. 2002;57(6):415-22.
10. Jubran M, Widenfalk J. Repair of peripheral nerve transections with fibrin sealant containing neurotrophic factors. *Exp Neurol*. 2003;181(2):204-12.
11. Young J. Fibrin suture of peripheral nerves. *Lancet*. 1940;11:126-9.
12. Egloff DV, Narakas A. Nerve anastomoses with human fibrin. Preliminary clinical report (56 cases). *Ann Chir Main*. 1983;2(2):101-15. English, French.
13. Boedts D. A comparative experimental study on nerve repair. *Arch Otorhinolaryngol*. 1987;244(1):1-6.

14. Palazzi S, Vila-Torres J, Lorenzo JC. Fibrin glue is a sealant and not a nerve barrier. *J Reconstr Microsurg*. 1995; 11(2):135-9.
15. Ornelas L, Padilla L, Di Silvio M, Schalch P, Esperante S, Infante PL, Bustamante JC, Avalos P, Varela D, López M. Fibrin glue: an alternative technique for nerve coaptation-Part I. Wave amplitude, conduction velocity, and plantar-length factors. *J Reconstr Microsurg*. 2006;22(2):119-22.
16. Ornelas L, Padilla L, Di Silvio M, Schalch P, Esperante S, Infante RL, Bustamante JC, Avalos P, Varela D, López M. Fibrin glue: an alternative technique for nerve coaptation-Part II. Nerve regeneration and histomorphometric assessment. *J Reconstr Microsurg*. 2006;22(2):123-8.
17. Cruz NI, Debs N, Fiol RE. Evaluation of fibrin glue in rat sciatic nerve repairs. *Plast Reconstr Surg*. 1986;78(3):369-73.
18. Saxena S, Jain P, Shukla J. Preparation of two component Fibrin Glue and its clinical evaluation in skin grafts and flaps. *Indian J Plast Surg*. 2003;36:14-7
19. INGRAM IC. The determination of plasma fibrinogen by the clot-weight method. *Biochem J*. 1952;51(5):583-5.
20. Varejão AS, Meek MF, Ferreira AJ, Patrício JA, Cabrita AM. Functional evaluation of peripheral nerve regeneration in the rat: walking track analysis. *J Neurosci Methods*. 2001;108(1):1-9.
21. Alston SM, Solen KA, Broderick AH, Sukavaneshvar S, Mohammad SF. New method to prepare autologous fibrin glue on demand. *Transl Res*. 2007;149(4):187-95.
22. Jackson MR. Fibrin sealants in surgical practice: An overview. *Am J Surg*. 2001;182(2 Suppl):1S-7S.
23. Yoshida H, Kamiya A. Prevention of the adverse effects of aprotinin in autologous fibrin glue. *Biol Pharm Bull*. 2001;24(1):106-9.
24. Streiff MB, Ness PM. Acquired FV inhibitors: a needless iatrogenic complication of bovine thrombin exposure. *Transfusion*. 2002;42(1):18-26.
25. Milde LN. An anaphylactic reaction to fibrin glue. *Anesth Analg*. 1989;69(5):684-6.
26. Hamm KD, Steube D, Pothe H, Beer R. Experimental studies in animals on the use of a fibrin glue from the human plasma fraction Cohn I in nerve reconstruction. *Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch*. 1988;115(1-2):208-12.
27. Herter T. Is there a preference among fibrin glues for nerve anastomosis? *HNO*. 1989;37(6):255-8. German.
28. Park JJ, Cintron JR, Siedentop KH, Orsay CP, Pearl RK, Nelson RL, Abcarian H. Technical manual for manufacturing autologous fibrin tissue adhesive. *Dis Colon Rectum*. 1999;42(10):1334-8.
29. Kanaya F, Firrell JC, Breidenbach WC. Sciatic function index, nerve conduction tests, muscle contraction, and axon morphometry as indicators of regeneration. *Plast Reconstr Surg*. 1996;98(7):1264-71.
30. Wieken K, Angioi-Duprez K, Lim A, Marchal L, Merle M. Nerve anastomosis with glue: comparative histologic study of fibrin and cyanoacrylate glue. *J Reconstr Microsurg*. 2003;19(1):17-20.
31. Kamath J, Bhardwaj P. A simple, inexpensive nerve approximator. *Plast Reconstr Surg*. 2005;116(6):1721-3.
32. Siegel SM, Lee JW, Oaklander AL. Needlestick distal nerve injury in rats models symptoms of complex regional pain syndrome. *Anesth Analg*. 2007;105(6):1820-9.