

● مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دوره دهم، شماره ۴، ص ۱۹۹-۱۹۳، ۱۳۸۲

مقاله پژوهشی

مقایسه عوارض ناشی از کاربرد نخ ویکریل و کات کوت پلین در بستن لایه زیر جلدی شکم در سزارین

دکتر بی بی شهناز عالی^۱ و دکتر ویدا مدرس نژاد^۲

خلاصه

عوارض برش جراحی نظیر عفونت، هماتوم و سروما از شایع‌ترین علل تأخیر در بهبودی بیمار، افزایش مدت بستری و مخارج پس از عمل سزارین به شمار می‌روند. به غیر از شیوه جراحی، مواد مورد استفاده در دوختن لایه‌های شکم نیز در ایجاد این عوارض دخالت دارند. بافت چربی زیر جلدی شکم به علت جریان خون کمتر، خصوصاً مستعد بروز چنین عوارضی است. به منظور یافتن مناسب‌ترین نخ بخیه برای ترمیم این لایه، یک کارآزمایی بالینی تصادفی آینده نگر در مدت چهار سال بر روی هزار مورد سزارین در شهر کرمان صورت گرفت. در گروه اول نخ کات کوت پلین دو صفر و در گروه دوم نخ ویکریل دو صفر برای دوختن زیر جلد مورد استفاده قرار گرفت. نتایج حاکی از بروز ۷ مورد ترشحات چرکی خونی بدون تب و نیاز به بستری شدن در بیمارستان در گروه پلین در مقابل یک مورد در گروه ویکریل بود ($P=0/03$). دو مورد هماتوم جدار در گروه پلین رخ داد در حالیکه این عارضه در گروه ویکریل مشاهده نشد. این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. هیچ موردی از عفونت در دو گروه رخ نداد. با توجه به عوارض کمتر در استفاده از نخ ویکریل و نظر به شیوع عمل سزارین در کشورمان توصیه می‌شود این نخ جایگزین نخ پلین در دوختن لایه زیر جلدی شکم شود.

واژه‌های کلیدی: عوارض برش جراحی، سزارین، ویکریل، کات کوت پلین

۱- دانشیار، ۲- استادیار گروه زنان و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان

مقدمه

بستن و دوختن فضاهای مرده از قوانین سنتی جراحی به شمار می‌رود و این موضوع به خصوص در مورد نسج چربی زیر جلدی صادق است زیرا عروق خونی آن کم و در صورت آلودگی با عوامل پاتوژن، مستعد پیدایش عفونت است (۱۴). بر اساس کتب مرجع توافق کلی بر آن است که در برش سزارین، لایه زیر جلدی شکم در همه مواردی که جراح در نظر دارد پوست را به شیوه زیرجلدی (subcuticular) بدوزد و همچنین در صورتی که ضخامت این لایه بیشتر از دو سانتی متر باشد، با استفاده از نخ کات کوت پلین دوخته شود (۴، ۱۳). از طرف دیگر مطالعات زیادی در مورد کاربرد نخ‌های مصنوعی قابل جذب نظیر ویکریل و دگزان در بستن این لایه وجود دارد (۳، ۷، ۱۱، ۱۴). اشکال مختلفی از این مواد وجود دارد و قسمت اعظم آنها از پلی استرهای چربی دار ساخته شده‌اند. رایج‌ترین این مواد دگزان (polyglycolic acid)، ویکریل (polyglactin 910) و پلی‌دی‌اکزان‌ها هستند. ویکریل و دگزان در دهه ۱۹۷۰ در آمریکا ساخته شدند و خواص بیولوژیکی مشابهی دارند. هر دو از طریق هیدرولیز تجزیه می‌شوند و سرعت جذب آهسته و ثابتی دارند (۱۳).

Haxton با مقایسه کات کوت و پلی گلیکولیک اسید در برش‌های جراحی شکم بروز عفونت را در استفاده از نخ دوم کمتر گزارش نمود (۶). Ketcham و همکاران نیز نتایج بالینی بهتری در ترمیم برش اپی زیاتومی با استفاده از نخ‌های مصنوعی در مقایسه با کات کوت به دست آوردند (۹). در رشته‌های دیگر جراحی و در سایر نسوج نیز کاربرد این گونه نخ‌ها با نتایج مثبتی همراه بوده است (۱۰). به این دلیل گروهی از پژوهشگران بر این عقیده اند که با توجه به اثرات مطلوب نخ‌های مصنوعی به‌زودی جایی برای مصرف کات کوت در جراحی باقی نخواهد ماند (۸). عوارض زخم پس از سزارین از علل عمده موربیدیتی و افزایش مدت بستری در بیمارستان به شمار می‌رود که بروز آن در مراکز مختلف و بر اساس شرایط افراد از ۲/۵ تا ۲۹/۷ درصد گزارش شده است. این عوارض ممکن است به صورت عفونت، سروما و یا هماتوم رخ دهند که یا خود منجر به باز شدن زخم می‌شوند و یا لازم می‌شود برای تخلیه آنها اقدام به باز کردن زخم نمود (۱۴). بروز عفونت در برش عمل سزارین به طور متوسط ۷٪ ذکر شده است (۱۲). از

آنجا که باز شدن زخم نه تنها به روش عمل و رعایت اصول جراحی بلکه به نوع مواد مصرفی بستگی دارد، استفاده از نخ‌های مطلوب‌تر دوره بهبودی بیمار را تسریع نموده و هزینه‌های آنان را کاهش خواهد داد. به منظور مقایسه کاربرد ویکریل به عنوان یک نخ مصنوعی و کات کوت پلین در لایه زیر جلدی شکم این مطالعه در هزار مورد سزارین صورت گرفت.

روش بررسی

این کار آزمایی بالینی تصادفی در مدت چهار سال بر روی هزار مورد سزارین صورت گرفت. بیماران با روش بلوک‌های تصادفی در دو گروه ۵۰۰ نفره وارد شدند. هر بلوک شامل چهار نفر بود. بیمارانی که سزارین آنها با برش طولی پوست یا بی حسی نخاعی انجام شده بود، کسانی که پارگی کیسه آب برای بیشتر از ۶ ساعت، تب و سابقه بیماری زمینه‌ای داشتند و آنها که در ده روز قبل از عمل جراحی آنتی‌بیوتیک مصرف می‌کردند از مطالعه حذف شدند. همه افراد صبح روز عمل در بیمارستان بستری می‌شدند و سزارین توسط یک جراح تحت بیهوشی عمومی صورت می‌گرفت. به این ترتیب که پس از اسکراب، محل عمل با بتادین شستشو داده شده و جدار شکم با برش فان‌اشتیل باز می‌شد. سپس با ایجاد برش عرضی قسمت تحتانی رحم اقدام به خروج نوزاد می‌شد. پس از خروج جفت، لایه‌های رحم و فاشیا با نخ‌های مشابه دوخته می‌شد و بعد از هموستاز کافی در گروه اول لایه زیر جلدی با نخ کات کوت پلین دو صفر (اتیکون) و در گروه دوم با ویکریل دو صفر (اتیکون) با بخیه‌های جدا از هم دوخته می‌شد. در هر دو گروه پوست به روش subcuticular با نایلون دو صفر دوخته می‌شد. برای هر بیمار اطلاعات در مورد سن، وزن، تعداد حاملگی، درد زایمان، وجود برش قبلی بر روی شکم، مدت عمل و نخ مصرف شده ثبت می‌شد. همه بیماران پس از قطع بند ناف یک گرم کفلین وریدی دریافت می‌کردند که در دو نوبت دیگر به فواصل شش ساعت تکرار می‌شد. پانسمان همه بیماران روز دوم پس از عمل تعویض شده و از نظر وجود عوارض توسط جراح دیگری که نسبت به مطالعه کور بود بررسی و نتایج ثبت می‌شد. در غیاب عارضه بیماران در این روز ترخیص می‌شدند و توصیه می‌گشت همان روز حمام کرده و در صورت بروز تورم یا ترشح آبکی، خونی، چرکی و تب مراجعه نمایند. ویزیت بعدی

از نظر بروز عوارض روز ۱۰-۸ پس از عمل توسط جراح دوم صورت می‌گرفت و بخیه پوست برداشته می‌شد. بررسی بعدی در هفته ششم پس از عمل انجام و هر عارضه‌ای ثبت می‌گردید. در این مطالعه، عارضه زخم به باز شدن یک سانتی متر یا بیشتر از زخم اطلاق شد که علل آن این گونه تعریف شدند:

- ۱- عفونت زخم به صورت خروج ترشحات چرکی از زخم در حضور تب و بدحال بودن بیمار به طوری که نیاز به بستری شدن در بیمارستان و دریافت آنتی‌بیوتیک تزریقی باشد. ۲- خروج ترشحات چرکی خونی غلیظ از زخم در غیاب تب وعدم نیاز به بستری در بیمارستان. ۳- هماتوم به عنوان تجمع خون در لایه زیر جلدی که نیاز به باز کردن زخم داشته و یا خود منجر به باز شدن آن شود (۱۴). اطلاعات جمع‌آوری شده با استفاده از برنامه EPI6 و آزمون‌های آماری Fisher_exact و X^2 ، t-student و P < ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید.

نتایج

سن بیماران از ۱۷ تا ۴۱ سال و وزن آنها از ۴۴ تا ۹۰ کیلوگرم متغیر بود. جدول ۱ نشان دهنده مقایسه بیماران در دو

گروه از نظر سن، تعداد حاملگی، وزن، وجود برش قبلی بر روی شکم، درد زایمان و مدت عمل است. همانطور که مشهود است از نظر هیچ یک از این متغیرها بین دو گروه اختلاف معنی‌داری وجود ندارد.

در هفت نفر از بیماران گروه پلین و یک مورد از گروه ویکریل عارضه به صورت خروج ترشحات غلیظ خونی و چرکی همراه با تورم ولی بدون تب و نیاز به بستری شدن در بیمارستان در روزهای ۲۰-۸ پس از عمل رخ داد. جدول ۲ مبین آن است که از این نظر تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه وجود دارد. به این معنی که با استفاده از نخ پلین بروز این عارضه افزایش می‌یابد. هماتوم لایه زیر جلدی تنها در دو نفر از گروه پلین اتفاق افتاد. هر چند از این جهت تفاوت معنی‌داری بین دو گروه به دست نیامد. هیچ موردی از عفونت به صورت وجود تب و نیاز به بستری در بیمارستان در دو گروه گزارش نشد. از یافته‌های بسیار مهم و اتفاقی این مطالعه مراجعه دو بیمار از گروه پلین با آندومتریتوز جدار پس از ۱۲ و ۱۸ ماه بود.

جدول ۱: مقایسه خصوصیات ۱۰۰۰ بیمار سزارینی در دو گروه پلین و ویکریل

گروه	پلین Mean±SD*	ویکریل Mean±SD*	آزمون آماری
سن (سال)	۲۷/۷± ۶/۴	۲۶/۹± ۷/۴	** t=۱/۸۳
وزن (کیلوگرم)	۷۰/۳۰± ۱۳/۴۲	۷۱/۶± ۱۰/۶۲	** t=۱/۶۹
مدت عمل (دقیقه)	۳۱/۶± ۸/۲	۳۲/۲± ۵/۱	** t=۱/۳۸
درد زایمان	۳۶۵	۳۷۳	** $X^2=۰/۳۳۱$
برش قبلی شکم	۱۶۶	۱۴۵	** $X^2=۲/۰۵۸$
تعداد حاملگی	۲۱۷	۲۰۶	** $X^2=۰/۳۶۲$
	۱۳۰	۱۳۶	
	۸۷	۹۴	
	۶۶	۶۴	

* standard deviation ** nonsignificant

جدول ۲: مقایسه بروز عوارض زخم در دو گروه پلین و ویکریل

P value	آزمون آماری	ویکریل (تعداد)	پلین (تعداد)	عارضه
				گروه
*.۰/۰۳	Fisher-exact	۱	۷	ترشحات چرکی خونی بدون تب و نیاز به بستری شدن در بیمارستان
**۰/۲	Fisher- exac	۰	۲	هماتوم
		۰	۰	ترشحات چرکی همراه با تب و نیاز به بستری شدن در بیمارستان

*significant

**nonsignificant

پیدایش عفونت کنار گذاشته شدند تا حتی المقدور تنها تأثیر نوع نخ مصرفی در بروز عوارض مشخص گردد. در حالیکه Naumann و همکاران بروز سروما را در ۱۱/۴٪ و عفونت را در ۷٪ از بیماران خود با مصرف نخ‌های مصنوعی در بستن لایه زیرجلدی گزارش کردند (۱۴)، Chelmow و همکاران بروز سروما را با استفاده از نخ پلین ۱/۵٪ به دست آوردند (۳). در مطالعه حاضر خروج ترشحات چرکی خونی بدون تب در ۰/۸٪ افراد رخ داد. تفاوت در بروز عوارض را در مطالعات مختلف می‌توان به متفاوت بودن روش اجرا و افراد مورد بررسی از نظر عوامل خطر نسبت داد. گرچه در مطالعه Hussain بر روی ۱۰۰ بیماری که زیر جلدشان با ویکریل دوخته شده بود هیچ موردی از سروما رخ نداد ولی ۸ مورد ترشح سروزی از زخم و ۴ مورد عفونت گزارش شد (۷).

در مطالعه فعلی خروج ترشحات چرکی خونی در غیاب تب در گروه پلین نسبت به ویکریل به طور معنی‌داری افزایش داشت. این موضوع را می‌توان ناشی از تفاوت خصوصیات دو نخ در فرایند جذب آنها دانست. پلین یک پروتئین خارجی است که از روده گوسفند و گاو استخراج شده و به عنوان یک نخ بخیه قابل جذب در طول یک قرن در جراحی مورد استفاده قرار گرفته است. این ماده موجب واکنش التهابی قابل توجهی شده و به سرعت توسط آنزیم‌های پروتئولیتیک آزاد شده در گلبول‌های سفید تجزیه می‌گردد. پلین ۷۰٪ قدرت کششی خود را در هفت روز اول پس از عمل از دست می‌دهد و جذب کامل آن ۷۰ روز طول می‌کشد (۱۳). نخ‌های کات کوت نه تنها در

چهار مورد ترشحات چرکی خونی بدون تب در زنانی رخ داد که درد زایمان آنها قبل از عمل شروع شده بود و ۴ نفر دیگر بدون درد بودند. بین درد زایمان و این عارضه رابطه آماری معنی‌داری به دست نیامد. به علاوه در سه مورد این عارضه در کسانی بروز کرد که برش جراحی قبلی شکم داشتند در حالیکه ۵ نفر آنها فاقد برش قبلی روی شکم بودند. بین درد زایمان یا برش جراحی قبلی بر روی شکم و خروج ترشحات چرکی خونی از زخم اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت.

بحث

بروز کلی عوارض زخم در این مطالعه ۱٪ بود که در مقایسه با آمارهای اعلام شده در سایر مطالعات (۷، ۱۴) کمتر است. با توجه به اینکه بیماران این مطالعه را گروه کم خطری از نظر بروز عفونت تشکیل می‌دادند این یافته قابل توجیه است زیرا احتمال بروز عوارض زخم در حضور بیماری‌های زمینه‌ای، سطح اجتماعی-اقتصادی پایین، هموستاز ناقص، پارگی طولانی مدت کیسه آب، طولانی شدن مدت عمل جراحی و دستکاری‌های حین آن افزایش می‌یابد (۹). هر چند که سطح اجتماعی و اقتصادی بیماران در این مطالعه بررسی نشد اما از آنجا که برای حذف برخی از عوامل مخدوش کننده نظیر عامل جراحی، مطالعه در مراکز خصوصی صورت گرفت می‌توان چنین استنباط کرد که اکثر بیماران از وضعیت اجتماعی - اقتصادی مطلوبی برخوردار بوده‌اند. علاوه بر این بیماری‌های زمینه‌ای و پارگی طولانی مدت کیسه آب نیز به عنوان عوامل خطر آفرین در

نخ در فاصله کوتاه‌تر نیز مرتبط دانست که منجر به از هم باز شدن لایه زیر جلدی و تجمع خون در آن در حضور هموستاز ناقص می‌شود. قدرت کششی پلین در مقایسه با ویکریل در مدت کمتری کاهش می‌یابد. علاوه بر این نخ‌های ویکریل در شماره‌های مساوی محکم‌تر از کات کوت هستند (۱۳). از مهمترین یافته‌های اتفاقی این مطالعه بروز دو مورد آندومتريوز جدار در گروه پلین بود که پس از دو سال مراجعه نمودند. از آنجا که مدت پی‌گیری بیماران در این بررسی ۴۰ روز بود از بروز این عارضه در گروه ویکریل اطلاعی به دست نیامد و دسترسی بعدی به همه بیماران نیز پس از مدت طولانی مقدور نبود. به هر حال با توجه به حجم نمونه و گزارش‌های اندک از وقوع آندومتريوز در برش‌های جراحی (۱۳)، اظهار نظر در این مورد مشکل است. شاید پروتئین خارجی نخ پلین و ایجاد واکنش التهابی آن نقش مساعد کننده‌ای در بروز آندومتريوز ایفا کند. ممکن است بررسی این نکته در مطالعاتی با حجم نمونه مناسب بتواند در مورد شناخت علت بیماری مفید واقع گردد. علیرغم آن که دوختن لایه زیرجلدی در ضخامت‌های کمتر از ۲ سانتی متر لازم نبوده و تأثیری در نتایج بالینی ندارد، مزایای دوختن آن در اقطار بیشتر به اثبات رسیده است (۲، ۱۴). به هر حال در صورتی که دوختن این لایه ضرورت پیدا کند، توصیه می‌شود برای کاستن از آمار از هم گسیختگی و عوارض زخم و کاهش هزینه‌ها از نخ ویکریل استفاده شود.

حضور عفونت سریع‌تر تجزیه می‌شوند (۱۷)، بلکه احتمالاً به علت چسبیدن بیشتر باکتری‌ها به آنها خطر عفونت را افزایش می‌دهند (۵). از طرف دیگر نخ‌های قابل جذب مصنوعی نظیر ویکریل از طریق هیدرلیز تجزیه و در مدتی طولانی‌تر و با سرعتی ثابت جذب می‌شوند. در ۷-۱۰ روز اول هیچ کاهش در قدرت کششی آن ایجاد نمی‌شود ولی تا روز ۲۱ تنها ۲۰-۳۰ درصد قدرت آن باقی می‌ماند (۱۳). توافق کلی در این مورد وجود دارد که التهاب و واکنش بافتی در اطراف نخ‌های مصنوعی به مراتب کمتر از کات کوت است (۱۶). برداشت نویسنندگان مقاله حاضر آن است که واکنش التهابی ناشی از نخ کات کوت پلین عامل موارد بیشتر ترشحات چرکی خونی در این گروه است. Ketcham و همکاران نیز نتایج بالینی ضعیف تر کات کوت را در مقایسه با دگزان در برش اپی زیاتومی به این پدیده نسبت می‌دهند (۹). از طرفی نشان داده شده که التهاب کمتر همیشه نتایج بالینی بهتری در بر ندارد (۱) و برای مثال Parivar و همکاران عوارض کمتری را با مصرف کات کوت در اعمال جراحی پروستاتکتومی ارائه کرده‌اند (۱۵).

بین نوع نخ و پیدایش هماتوم رابطه آماری معنی‌داری به دست نیامد هر چند که هر دو مورد آن در گروه پلین رخ داد. در مطالعه Hussain هماتوم در ۲٪ از بیمارانی که لایه زیر جلد آنها با ویکریل دوخته شده بود رخ داد (۷). گرچه پیدایش هماتوم در برش‌های جراحی عمدتاً به وسعت عمل و هموستاز بستگی دارد ولی می‌توان آن را با از دست رفتن قدرت کششی

Summary

A Comparison of Plain Catgut and Vicryl in Subcutaneous Fat Tissue Closure of Cesarean Section

Aali B.Sh., MD¹. and Modares-nezhad V., MD².

1. Associate Professor, 2. Assistant Professor of Obstetrics and Gynecology, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran

Wound complications such as infection, hematoma and seroma formation are major causes of delayed recovery and prolonged hospital stay after cesarean delivery. In addition to surgical technique, suture materials are implicated in these complications. Subcutaneous fat tissue is particularly susceptible to developing such problems because of its poor vascular supply. To investigate any difference between utilization of plain catgut and vicryl in this layer, a prospective, randomized trial was performed on 1000 cases of cesarean section over a period of 4 years. The patients were divided into two groups. Closure of subcutaneous fat layer was completed with plain catgut in the first and vicryl in the second group. Results indicated a significant difference between plain and vicryl materials regarding drainage of

purulent discharge from the wound in the absence of fever or need for admission in the hospital (7 cases in plain versus 1 in vicryl group). No case of wound infection in the presence of fever and need for hospital admission occurred and hematoma formation did not differ significantly in the groups. Regarding the high rate of cesarean section in Iran and considering the lower incidence of wound complications in vicryl utilization, it is recommended for closure of subcutaneous fat layer in this procedure.

Key Words: Wound complication, Cesarean section, Vicryl, Plain catgut

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2003; 10(4): 193-199.

References

- Bakkum EA, Dalmeijer RA, Verdel MJ, Hermans J, Van Blitterswijk CA and Trimboos JB. Quantitative analysis of the inflammatory reaction surrounding sutures commonly used in operative procedures and the relation to post- surgical adhesion formation. *Biomaterials* 1995; 16(17): 1283- 1289.
- Cetin A and Cetin M. Superficial wound disruption after cesarean delivery: effect of the depth and closure of subcutaneous tissue. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 57 (1): 17-21.
- Chelmow D, Huang E and Strohbehn K. Closure of the subcutaneous dead space and wound disruption after cesarean delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11(6): 403-8.
- Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC and Wenstrom KD. William's Obstetrics. 21st ed. vol 1, New York, Macgrows- Hill, 2001; pp: 538- 553.
- Giardino R, Rocca M, Fini M *et al.* Experimental evaluation *invitro* and *invivo* of the risk of infection related to the use of the most common surgical sutures. *Minerva Chir* 1992; 47(23-24): 1799- 1805.
- Haxton HA, Clegg JF and Lord M. A comparison of catgut and polyglycolic sutures in human abdominal wounds. *J Abdomen Surg* 1974; 16: 239- 244.
- Hussain SA. Closure of subcutaneous fat: a prospective randomized trial. *Brj Surg* 1990; 77(1): 107.
- Kyle J and Coney LC. Scientific Foundations of Surgery. Heinemann, Oxford, 1989; PP528.
- Ketcham KR, Pastorek JG and Letellier RL. Episiotomy repair, chromic versus polyglycolic acid suture. *South Med J* 1994; 87(4): 514- 517.
- Khubchandani IT, Trimpi HD and Sheets J. Evaluation of polyglycolic acid suture vs catgut in closed hemorrhoidectomy with local anesthesia. *South. Med J* 1974; 67(12): 1504- 1509.
- Kore S, Vyavaharkar R, Akolekar R, Toke A and Ambiyev V. Comparison of closure of subcutaneous tissue versus non- closure in relation to wound disruption after abdominal hysterectomy in obese patients. *J Postgard Med* 2000; 46(1): 26-8.
- Larry C, Gilstrap III and Sebastian F. Infections in pregnancy. 2nd ed., New York, Wiley- Liss, 1997; PP: 95-111.
- Lipscomb GH and Ling FW. Wound healing, suture material and surgical instrumentation. In: Iroch JA and Thompson JD (Eds), *Telinde's Operative Gynecology*. 8th ed, vol1, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997; pp: 263-270, 585- 618.
- Naumann RW, Hauth JC, Owen J, Hodgkins PM and Lincoln T. Subcutaneous tissue approximation in relation to wound disruption after cesarean

- delivery in obese women. *Obstet Gynecol* 1995; 85(3): 412-6.
15. Parivar F, Fournier GR and Narayan P. Urethral anastomotic healing after radical retropubic prostatectomy. *Urology* 1994; 44(5): 705- 709.
16. Wainstein M, Anderson J and Elder JS. Comparison of effects of suture materials on wound healing in a rabbit pyeloplasty model. *Urology* 1997; 49(2): 261- 264.
17. Williams DF. The effect of bacteria on absorbable sutures. *J Biomed Mater Res* 1980; 14(3): 329-338.