مجلـــه‌ی علمـــی، پژوهشـــی دانشـــگاه علـــوم پزشـــکی زنجـــان
دوره‌ی ۲۳, شماره‌ی ۹۶, فروردین و اردیبهشت ۱۳۹٤, صفحات ٤٦ تا ٥٦

مقایسه‌ی اثر کلسیم سولفات و کلرید فریک در کنترل خونریزی طی جراحی کبدی؛ مطالعه‌ی مدل حیوانی

دکتر سعید نوری[۱]، دکتر محمد رضا شریف[۲]، دکتر امیرحسین خورشیدی[۳]، دکتر یونس پناهی[۴]

نویسنده‌ی مسول: کاشان، بیمارستان شهید بهشتی کاشان، مرکز تحقیقات تروما dr.mrsharif@yahoo.com

دریافت: ۹۳/۲/۱۶ پذیرش: ۹۳/۹/۲

چکیده

زمینه و هدف: *کنترل خونریزی پارانشیمی خصوصا بافت کبد علی رغم پیشرفت علم جراحی، کماکان یکی از چالش‌های روبروی جراحان برای حفظ جان بیماران می‌باشد. بنابراین معرفی یک روش موثر در کنترل خونریزی کبدی یکی از اولویت‌های پژوهشی می‌باشد. این مطالعه به‌منظور مقایسه‌ی اثر هموستاتیک کلرید فریک و کلسیم سولفات در کنترل خونریزی بافت پارانشیمی کبدی موش انجام گردید.*

روش بررسی: *در این مطالعه‌ی تجربی ۷۰ سر موش نر صحرایی ویستار به‌صورت تصادفی ساده در ۷ گروه ۱۰ تایی قرار داده شدند. بر روی کبد هر موش برشی به طول ۲سانتی‌متر و عمق ۰/۵ سانتی‌متر داده شد و زمان هموستاز با استفاده از غلظت‌های مختلف کلسیم سولفات، کلرید فریک (۱۵، ۲۵، ۵۰ درصد) و روش کنترل نیز (بخیه زدن) اندازه‌گیری شد. بافت کبدی از نظر تغییرات پاتولوژی نیز پس از یک هفته مورد بررسی قرار گرفت. در نهایت زمان به‌دست آمده برای برقراری هموستاز در ۷ گروه وارد نرم افزار SPSS شده و با استفاده از آزمون آنالیز واریانس، آزمون مقایسه چندگانه تعقیبی و همچنین آزمون من ویتنی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.*

یافته‌ها: *میانگین زمان هموستاز در گروه‌های غلظتی کلسیم سولفات ۵۰، ۲۵ و ۱۵ درصد به ترتیب۰/۹۴±۸/۰۰، ۱/۸۸±۲۰/۷۰ و۲/۲۷±۳۶/۱۰ ثانیه بود و در گروه‌های غلظتی کلرید فریک ۵۰، ۲۵ و ۱۵ درصد به‌ترتیب ۱/۷۱±۱۵/۵۰، ۲/۰۶±۲۹/۴۰ و۳/۳۲±۴۹/۲۰ و در گروه کنترل (بخیه) میانگین زمان هموستاز ۷/۳۰±۹۱/۳۰ بود. زمان برقراری هموستاز ناشی از گروه‌های غلظتی کلسیم سولفات و کلرید فریک از گروه کنترل (بخیه زدن) به صورت معناداری کمتر بود (P= 0/004). زمان برقراری هموستاز ناشی از گروه‌های غلظتی کلسیم سولفات از گروه کلرید فریک به‌صورت معناداری کمتر بود (P = 0/009). از نظر مطالعه پاتولوژی و گریدبندی التهاب، بیشترین فراوانی در گریدهای پایین التهاب بود.*

نتیجه گیری: *کلسیم سولفات و کلرید فریک نسبت به روش بخیه در کنترل خونریزی کبدی به زمان کمتری برای برقراری هموستاز نیاز دارند و کلسیم سولفات نیز نسبت به کلرید فریک ماده هموستاتیک موثرتری در کنترل خونریزی کبد در موش می باشد.*

واژگان کلیدی: خونریزی کبدی، هموستاز، کلسیم سولفات، کلرید فریک، رت

۱- پزشک عمومی، مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله تهران

۲- فوق تخصص عفونی اطفال، دانشیار مرکز تحقیقات تروما، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

۳- پزشک عمومی، مرکز تحقیقات تروما، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

۴- متخصص داروشناسی بالینی، استاد مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله تهران

مقدمه

کنترل خونریزی در ارگان‌های توپر از جمله کبد به علت شبکه‌ی عروقی غنی، حتی در اتاق عمل نیز کار بسیار دشواری می‌باشد. مشکل اصلی در برقراری هموستاز در بافت کبد، وجود ساختار سینوزوییدی در این بافت است (۱). در این ساختار عروق خونی آنقدر کوچک هستند که با تکنیک‌های معمول مورد استفاده در جراحی قابل بسته شدن نمی‌باشند (۴-۲). از سوی دیگر تعداد عمل‌های جراحی که در آن نیاز به برش بر روی کبد می‌باشد همچون: متاستاتکتومی و ترومای کبد، روز به روز در حال افزایش می‌باشد (۵). در سال‌های اخیر ترومای کبد به‌صورت چشمگیری افزایش پیدا کرده است و علت آن افزایش آسیب‌های شکمی ناشی از حوادث ترافیکی می‌باشد (۷و ۶). همچنان مهم‌ترین علت مورتالیتی در بیماران با ترومای کبد، خونریزی می‌باشد (۱۰-۸). یک پارگی به عمق ۳ سانتی‌متر در پارانشیم کبدی ۱۹ درصد مورتالیتی و پارگی که ۵۰ - ۲۵ درصد یک لوب کبدی را درگیر کند، ۲۸ درصد مورتالیتی خواهد داشت (۱۱). این مورتالیتی و موربیدیتی بالای ترومای کبد به حجم خون زیادی که بیمار از دست می‌دهد و مدت زمان زیادی که کنترل این خونریزی به بیمار تحمیل می‌کند نسبت داده می‌شود (۱۲). مطالعات فراوانی برای کنترل خونریزی بافت کبدی انجام شده و هدف اکثر این مطالعات معرفی روش‌های درمانی می‌باشد که تا حد ممکن با کنترل مناسب خونریزی، از روش‌های تهاجمی کمتری استفاده شود و همچنین موجب ارتقا سایر روش‌های مورد استفاده در کنترل خونریزی کبدی از جمله روش پک کردن و بخیه زدن شود (۱۶-۱۳). یکی از گزینه‌های درمانی که کمتر مورد توجه قرار گرفته است، مواد هموستاتیک موضعی می‌باشند چراکه این مواد در اکثر موارد در بیمارانی که مشکل انعقادی زمینه‌ای دارند غیرقابل استفاده می‌باشد و کارایی ندارد. کلرید فریک با فرمول ($FeCl_3$) و کلسیم سولفات با فرمول ($CaSO_4$) دارای خاصیت اسیدی می‌باشند که دارای خاصیت لخته کنندگی قوی هستند و پس از تماس با مواد پروتئینی به‌سرعت موجب انعقاد آن‌ها می‌شوند (۱۷). از سوی دیگر با توجه به درصد قابل توجه پروتئین در خون، از کلرید فریک و کلسیم سولفات به‌عنوان ماده‌ی هموستاتیک در کنترل خونریزی خارجی از جمله اعمال جراحی دندانپزشکی نیز استفاده می‌شود (۱۸). یون‌های موجود در این ترکیبات با پروتئین‌های موجود در خون واکنش می‌دهند و موجب منعقد شدن این پروتئین‌ها می‌شوند و در نتیجه موجب بسته شدن دهانه‌ی مویرگ‌های کوچک می‌شوند (۱۹). کلرید فریک و کلسیم سولفات بر خلاف تمامی مواد هموستاتیک شناخته شده، از طریق واکنش شیمیایی با پروتئین‌های موجود در خون اثر هموستاتیک خود را اعمال می‌کنند این ویژگی، مواد هموستاتیک را بسیار کارآمد می‌کند که برای اعمال اثر خود نیازمند عملکرد طبیعی کبد و یا سیستم هموستاتیک بدن نیستند (۲۰). از آنجایی که اکثر مواد هموستاتیک موضعی که در کنترل خونریزی بافت پارانشیمال کبدی استفاده می‌شوند، برای اعمال اثر خود نیازمند عملکرد هموستاتیک طبیعی خود بدن می‌باشند و کبد یک ارگان اساسی در ایجاد هموستاز در بدن می باشد، این مواد در بیمارانی که عملکرد کبدی طبیعی ندارند همچون بیماران سیروتیک جوابگوی نیاز جراحان برای کنترل خونریزی کبدی نیستند و به همین دلیل این گروه درمانی کمتر در مطالعات مورد توجه قرار گرفته‌اند (۲۰). این واقعیت این فرصت را نصیب محققان کرده است که با پژوهش در این زمینه بتوانند گزینه‌های درمانی جدیدی که تا به حال مورد استفاده قرار نگرفته است را معرفی نمایند. در همین راستا از برخی مواد هموستاتیک موضعی همچون کلرید فریک که برای اعمال اثرشان نیاز به سیستم انعقادی بیمار ندارد در کنترل خونریزی کبدی در مدل حیوانی استفاده شده است و نتایج، نشان دهنده‌ی موثر بودن این ماده در کنترل خونریزی بوده است (۲۰). کلسیم سولفات نیز برای اعمال اثر

خود نیازمند سیستم انعقادی بدن نمی‌باشد ولی تاکنون در قالب یک مطالعه اثر این دو ماده هوستاتیک در کنترل خونریزی کبدی مورد مقایسه قرار نگرفته است. در واقع معرفی یک ماده‌ی هموستاتیک موضعی که برای اعمال عملکرد خود نیاز به عملکرد طبیعی هموستاتیک بدن و عملکرد طبیعی کبد نداشته باشد، می‌تواند یک گزینه‌ی درمانی جدید برای کنترل خونریزی بافت پارانشیمی کبد را در اختیار جراحان قرار دهد. در همین راستا در این مطالعه اثر هموستاتیک کلسیم سولفات و کلرید فریک در کنترل خونریزی بافت پارانشیمی کبدی در موش صحرایی مورد مقایسه قرار گرفته است.

روش بررسی

اجرای مطالعه و حیوانات: این مطالعهی، یک مطالعه‌ی تجربی می‌باشد که در سال ۱۳۹۲ در دانشگاه علوم پزشکی کاشان انجام شد. در این مطالعه اصول اخلاقی ذکر شده در راهنمای اخلاقی پژوهش بر حیوانات وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به‌طور کامل رعایت شد (کد کمیته اخلاق: ۲۹/۵/۱/۴۲ پ). هفتاد سر موش نر ویستار با وزن تقریبی ۲۳۰-۱۸۰ گرم به‌طور تصادفی ساده در ۷ گروه ۱۰ تایی قرار گرفتند. یک هفته قبل از انجام مطالعه کلیه‌ی موش‌ها در دمای اتاق ۲۱ درجه‌ی سانتی‌گراد و سیکل روشنایی/ خاموشی ۱۲ ساعته (روشنایی از ۸ صبح تا ۸ شب) نگه‌داری شدند. کلیه‌ی موش‌ها دسترسی آزاد به غذای استاندارد (Standard Rat Chaw) و آب داشتند.

فرآیند جراحی و ایجاد برش بر روی کبد: پس از یک هفته توسط تزریق داخل صفاقی ترکیب کتامین (کتالار Alfasan, Holland) و زایلازین (رامپون، Alfasan, Holland) (کتامین ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم و زایلازین ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) موش‌ها بیهوش شدند و در وضعیت خوابیده بر روی تخت عمل قرار داده شدند و پوست و زیرجلد در ناحیه شکم موش‌ها با انجام برش باز شد سپس بعد از مشخص شدن کبد یک لوب کبدی از جایگاه آناتومیک خود به خارج از حفره‌ی شکمی کشیده شد (شکل شماره ۱). برای ایجاد برش یکسان از نظر عمق، بر روی تیغ بیستوری یک نشان رنگی به فاصله ۰/۵ سانتی‌متر از نوک قرار داده شد تا بتوان عمق یکسانی را برش داد و برای برش با طول یکسان از یک خط کش استفاده شد و برشی به طول ۲ سانتی‌متر و عمق ۰/۵ سانتی‌متر روی کبد داده شد.

تهیه و تجویز غلظت‌های مختلف کلسیم سولفات و کلرید فریک و اندازه‌گیری زمان کنترل خونریزی: کلسیم سولفات و کلرید فریک از شرکت مرک آلمان (Merck, Darmstadt, Germany) خریداری شد و با استفاده از آب مقطر غلظت‌های گروه اول ۵۰ درصد، گروه دوم ۲۵ درصد و گروه سوم ۱۵ درصد از کلسیم سولفات و کلرید فریک تهیه شد. پس از ایجاد برش بر روی کبد با استفاده از سرنگ انسولین ۰/۵ میلی لیتر از محلول کلسیم سولفات و کلرید فریک در غلظت‌های گروه چهارم ۵۰ درصد، گروه پنجم ۲۵ درصد و گروه ششم ۱۵ درصد روی محل برش در کبد موش ریخته شد به‌طوری که از هر غلظت مورد نظر کلسیم سولفات و کلرید فریک بر روی یک گروه از موش‌ها استفاده شد (جهت تجویز حجم یکسان از غلظت‌های مختلف از سرنگ انسولین استفاده شد و هر بار ۰/۵ میلی‌لیتر از هر غلظت با سرنگ بر روی محل خونریزی ریخته شد) و با کرنومتر زمان هموستاز اندازه‌گیری و ثبت شد. زمان هموستاز در این مطالعه، زمان مورد نیاز جهت خشک شدن کامل محل خونریزی و عدم ترشح خون از ناحیه‌ی برش در نظر گرفته شد. میانگین ده زمان به‌عنوان زمان هموستاز در آن غلظت در نظر گرفته شد. روش استاندارد جهت کنترل خونریزی کبد، استفاده از بخیه می‌باشد که جهت مقایسه با روش استفاده از کلسیم سولفات و کلرید فریک زمان مورد نیاز جهت برقراری هموستاز کبدی به‌وسیله روش بخیه زدن (کلیه بخیه‌ها توسط

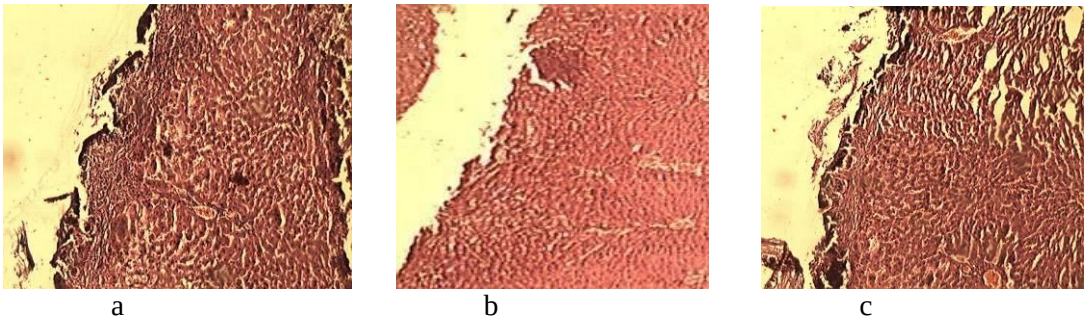
یک جراح زده شد) نیز بر روی یک گروه از موش‌ها (گروه هفتم) که شرایط یکسانی از نظر اندازه برش بر روی کبد با گروه‌های دریافت کننده کلسیم سولفات و کلرید فریک داشته‌اند، ثبت شد و میانگین ۱۰ زمان به‌عنوان زمان هموستاز با استفاده از روش بخیه در نظر گرفته شد و با نتایج حاصل از روش استفاده از کلسیم سولفات و کلرید فریک مورد مقایسه قرار گرفت (شکل ۱).

a b c

شکل ۱: کنترل خونریزی کبد با استفاده از کلرید فریک ۵۰ درصد (a)، بخیه (b) و کلسیم سولفات ۵۰ درصد (c) در موش نر ویستار

پس از کنترل خونریزی کبد، زیرجلد و پوست مجددا بسته شد و جهت جلوگیری از عفونت به هر کدام از موش‌ها ۵۰ میلی‌گرم سفالوتین (کفلین، Aspen Pharmacare Australia Pty Ltd, Australia) به صورت داخل صفاقی تزریق شد.

مطالعه‌ی پاتولوژی: در نهایت پس از یک هفته توسط ترکیب کتامین (کتالار، Alfasan, Holland) و زایلازین (رامپون، Alfasan, Holland) (کتامین ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم و زایلازین ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) موش‌ها بیهوش شدند و در وضعیت خوابیده بر روی تخت عمل قرار داده شدند و یک برش روی محل برش قبلی داده شد و کبد موش‌ها جدا و بلافاصله در فرمالین فیکس شد و با استفاده از میکروسکوپ نوری و روش رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین مورد بررسی قرار گرفت (شکل ۲).



a b c

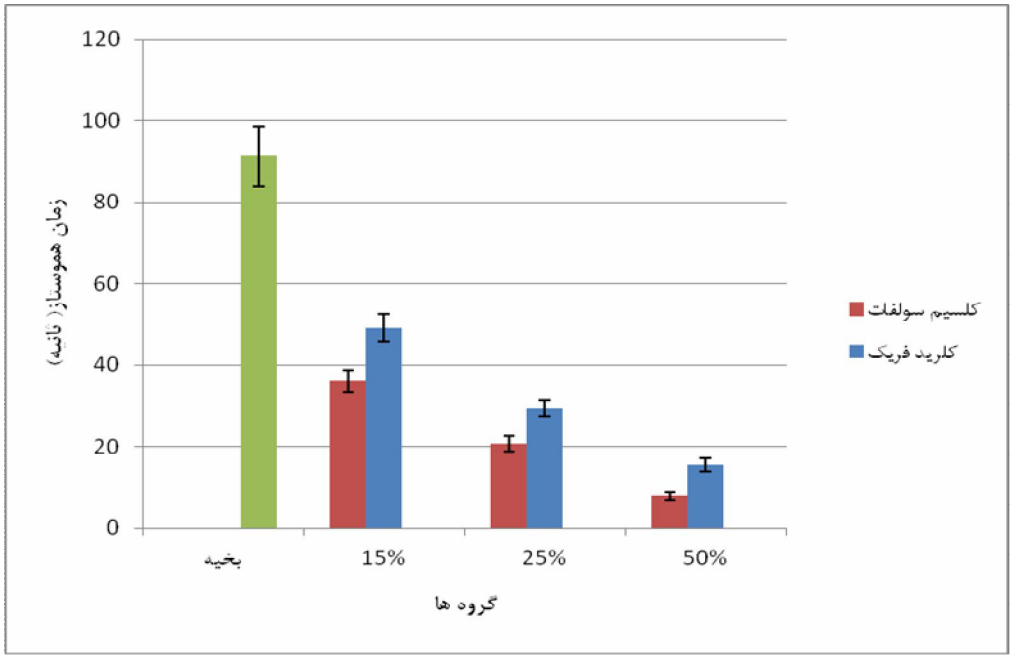
شکل ۲: نمای پاتولوژیک اثر کلرید فریک ۵۰ درصد (a)، بخیه (b) و کلسیم سولفات ۵۰ درصد (c) بر بافت کبد در موش نر ویستار (رنگ آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین)

معیارهای درجه بندی پاتولوژی در نمای بافت شناسی در ۶ درجه التهاب بر اساس درجه بندی استاندارد مورد استفاده در مطالعات مشابه (۲۰) (واکنش التهابی بافت کبد به کلرید فریک و کلسیم سولفات به عنوان یک جسم خارجی) تقسیم‌بندی شد: ۰) بدون تغییر. ۱) با انفیلتراسیون التهابی جزیی و بدون ادم. ۲) انفیلتراسیون التهابی جزیی تا خفیف همراه با ادم خفیف. ۳) انفیلتراسیون التهابی خفیف تا متوسط و ادم متوسط. ۴) التهاب متوسط همراه نوتروفیل‌های پراکنده و ادم پراکنده. ۵) التهاب شدید در سراسر بافت و نیز تغییرات ادماتو، فیبروز و خونریزی.

تجزیه و تحلیل آماری: اطلاعات بدست آمده با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. با توجه به توزیع متغیر غیرنرمال در آزمون Kolmogorov- Smirnov داده‌های به‌دست آمده با استفاده از آزمون آنالیز واریانس و آزمون مقایسه چندگانه تعقیبی و همچنین آزمون Mann Whithney مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج

در این مطالعه زمان لازم برای کنترل خونریزی کبدی در ۷۰ موش نر ویستار مورد بررسی قرار گرفت. میانگین زمان هموستاز (میانگین± انحراف معیار) در گروه‌های غلظتی کلسیم سولفات ۵۰، ۲۵ و ۱۵ درصد به‌ترتیب ۸/۰۰±۰/۹۴، ۲۰/۷۰±۱/۸۸ و ۳۶/۱۰ ±۲/۲۷ ثانیه بود و در گروه‌های غلظتی کلرید فریک ۵۰ درصد، ۲۵ درصد و ۱۵ درصد به‌ترتیب ۱۵/۵۰±۱/۷۱، ۲۹/۴۰±۲/۰۶ و ۴۹/۲۰±۳/۳۲ و در گروه کنترل (بخیه) میانگین نیز ۹۱/۳۰± ۷/۳۰ بود (نمودار ۱).



نمودار ۱: زمان برقراری هموستاز با استفاده از غلظت‌های مختلف کلسیم سولفات و کلرید فریک و بخیه در پارانشیم کبد

در تمامی غلظت‌های به کار رفته کلسیم سولفات و کلرید فریک، زمان هموستاز نسبت به روش کنترل (بخیه) کمتر بوده است (P=0/004) و همچنین کلسیم سولفات نسبت به کلرید فریک، ماده هموستاتیک موثرتری در کنترل خونریزی بود و

بـه زمـان کمتـری بـرای برقـراری هموسـتاز نیـاز داشـت (P=0/009) زمان برقراری هموستاز در ۶ گروه غلظتی با هم، با استفاده از تست آنـالیز واریـانس از لحـاظ آمـاری تفـاوت معنـاداری را نـشان داد (P= 0/004) و آزمـون مقایـسه‌ی چندگانه تعقیبی نیز نشان داد کلسیم سولفات در غلظـت‌هـای مشابه نسبت به کلرید فریـک زمـان کمتـری بـرای برقـراری هموستاز نیاز دارد. همچنین بـین گـروه‌هـای غلظتـی کلـسیم سولفات و کلرید فریک در مقایسه بـا گـروه کنتـرل اخـتلاف معنادار وجود داشت و زمان مورد نیاز برای برقراری هموستاز با استفاده از غلظت‌های مختلـف کلـسیم سـولفات و کلریـد فریک نسبت به‌روش بخیه زدن کمتـر بـود. (P = 0/009) در هیچ یک از گروه‌های مورد مطالعه گرید پاتولوژی صفر، سه، چهار و پنج مشاهده نشد. در گروه غلظتی ۱۵ درصـد کلریـد فریک، کلسیم سـولفات و بخیـه تنهـا گریـد پـاتولوژی یـک مشاهده شد. در گروه غلظتی ۲۵ درصد کلرید فریک و کلسیم سولفات به‌ترتیب ۷۰ درصد و ۸۰ درصد گریـد پـاتولوژی دو مشاهده شد. همچنین در هر دو گروه غلظتی ۵۰ درصد کلرید فریـک و کلـسیم سـولفات ۸۰ درصـد گریـد پـاتولوژی دو مـشاهده شـد (جـدول ۱). بـا اسـتفاده از آزمـون Mann Whithney تفاوت گرید پاتولوژی میان غلظت‌های یکسان از کلرید فریک و کلسیم سولفات معنادار نبود.

جدول ۱: فراوانی گرید پاتولوژی بافت کبدی (بر اساس شدت التهاب) یک هفته پس از تماس با غلظت‌های مختلف کلرید فریک، کلسیم سولفات و بخیه با استفاده از آزمون Mann Whithney

گرید پاتولوژی / گروه		کلرید فریک ۱۵ %	کلرید فریک ۲۵ %	کلرید فریک ۵۰ %	کلسیم سولفات ۱۵ %	کلسیم سولفات ۲۵ %	کلسیم سولفات ۵۰ %	بخیه
گرید ۱	تعداد	۱۰	۳	۲	۱۰	۲	۲	۱۰
	درصد	% ۱۰۰	% ۳۰	% ۲۰	% ۱۰۰	% ۳۰	% ۲۰	% ۱۰۰
گرید ۲	تعداد	۰	۷	۸	۰	۸	۸	۰
	درصد	% ۰	% ۷۰	% ۸۰	% ۰	% ۷۰	% ۸۰	% ۰
مجموع	تعداد	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰
	درصد	% ۱۰۰	% ۱۰۰	% ۱۰۰	% ۱۰۰	% ۱۰۰	% ۱۰۰	% ۱۰۰

بحث

نتایج به‌دست آمده نشان داد در تمامی غلظت‌های به کـار رفته برای هر دو مـاده هموسـتاتیک، زمـان هموسـتاز نـسبت به‌روش کنترل (بخیه) کمتـر بـوده اسـت و همچنـین کلـسیم سولفات نسبت به کلرید فریک، ماده هموستاتیک موثرتری در کنترل خونریزی بود و به زمان کمتری برای برقراری هموستاز نیاز داشت. در مطالعه‌ی حاضر سعی شد با ارسال بافت کبدی پس از مواجهه با کلرید فریک و کلسیم سـولفات و همچنـین گروه کنترل به آزمایشگاه پاتولوژی، اثرات پاتولوژیک ایـن دو ماده هموستاتیک در قالب همین مطالعـه مـورد ارزیـابی قـرار گیرد. برای این منظور از گریدبندی پاتولوژیـک بـرای تعیـین میزان التهاب بافت کبدی ناشـی از تمـاس بـا کلریـد فریـک، کلسیم سولفات و بخیه به‌عنوان جسم خـارجی اسـتفاده شـد. گزارش پاتولوژی بافت‌های کبدی ارسال شده بـه آزمایـشگاه

پاتولوژی نشان داد کلرید فریک و کلسیم سولفات حتی در بالاترین غلظت (۵۰ درصد) نیز موجب التهابی بیشتر از گرید دو نشده‌اند و در گروه بخیه نیز فقط گرید یک مشاهده شده است.

در حال حاضر در مراکز درمانی، انتخاب تکنیک مورد استفاده برای به حداقل رساندن خونریزی در حین اعمال جراحی بر روی کبد بر اساس انتخاب شخصی پزشکان و تجربه‌ی آن‌ها و امکانات در دسترس، می‌باشد. شایع‌ترین روشی که برای کنترل خونریزی ناشی از پارگی کبد مورد استفاده قرار می‌گیرد، بستن عروق منطقه پاره شده کبد به‌وسیله بخیه‌های عمقی و یا پک کردن می‌باشد (۲۵-۲۱). باید در نظر داشت کنترل خونریزی کبدی با استفاده از بخیه موجب افزایش آسیب پارانشیم و ایسکمیک شدن بافت‌های سالم کبد می‌شود و از سوی دیگر بافت پارانشیمی کبد، بافت مناسبی برای بخیه زدن نیست و در صورت کم تجربه بودن جراح، خود بخیه نیز می‌تواند موجب تشدید پارگی پارانشیم کبد شود. استفاده از روش پک کردن نیز خطر خونریزی مجدد و ایجاد سندرم کمپارتمان شکمی را به‌دنبال دارد که یک جراحی دیگر را به بیمار تحمیل خواهد کرد. از سوی دیگر مواد موضعی مورد استفاده برای برقراری هموستاز در بافت کبدی موجب تحریک هموستاز در سطح برش بافت پارانشیمال کبد می‌شوند و در واقع برای اعمال عملکرد خود نیازمند سیستم هموستاتیک طبیعی بدن می باشند و این یک نقطه ضعف برای این دسته دارویی می‌باشد. چرا که بسیاری از مواردی که کبد نیاز به جراحی دارد از جمله سیروز کبدی، عملکرد هموستاتیک بدن نیز به علت اختلال عملکرد کبد مختل می‌باشد. از جمله این مواد هموستاتیک فیبرین را می‌توان نام برد که یک بستر برای کواگولاسیون اندوژن فراهم می‌کند و موجب تحریک هموستاز در سطح آسیب دیده پارانشیم کبدی می‌شود. فیگراس و همکاران در یک کارآزمایی بالینی تصادفی بر روی ۳۰۰ بیمار که تحت جراحی بر روی کبد قرار گرفتند، نشان دادند که هیچ تفاوتی از نظر میزان کل خون از دست رفته، نیاز به انتقال خون و یا عوارض بعد از عمل جراحی میان بیماران درمان شده با فیبرین و بیمارانی که فیبرین دریافت نکرده بودند، وجود ندارد (۲۶). این واقعیت که فیبرین برای اعمال اثر خود نیاز به عملکرد طبیعی هموستاتیک بدن بیمار دارد از یک سو و شیوع بالای اختلالات کبدی و در نتیجه اختلالات هموستاتیک در بیماران نیازمند جراحی بر روی کبد توجیه کننده‌ی نتیجه‌ی مشاهده شده در این کارآزمایی بالینی می‌باشد.

در یک مطالعه‌ی دیگر نشان داده شده است که ترکیب آپروتینین و ترانگزامیک اسید موجب کاهش خون از دست رفته و همچنین نیاز به انتقال خون به میزان ۳۰ تا ۴۰ درصد می‌شود، اما اخیرا نگرانی هایی در مورد ایمن بودن این ترکیب مطرح شده است چراکه آپروتینین موجب نارسایی کلیه و افزایش خطر مرگ پس از جراحی می‌شود (۲۷). این عوارض کاربرد این ترکیب را در کنترل خونریزی کبدی محدود کرده است. نکته‌ی قابل توجه دیگر عوارض ناشی از اثرات سیستمیک ناخواسته مواد هموستاتیک می‌باشد که کاربرد آن‌ها را در برخی موارد محدود کرده است. خاصیت اسیدی ماده هموستاتیک با ایجاد یک سد پروتئینی مانع از ورود این ماده به جریان خون و در نتیجه پیامدهای سیستمیک احتمالی می‌شود. اندک مطالعات انجام شده بر روی مواد هموستاتیک موضعی دلالت بر سودمند بودن این مواد موضعی در کاهش زمان هموستاز و کم کردن نیاز بیماران به خون و فرآورده‌های خونی داشته‌اند و در نتیجه باعث بهبود پیش آگهی بیماران پس از عمل جراحی بر روی کبد شده است (۳۱-۲۷). کلرید فریک و کلسیم سولفات بر خلاف تمامی مواد هموستاتیک شناخته شده، از طریق واکنش شیمیایی با خون اثر هموستاتیک خود را اعمال می‌کند و این ویژگی کلریدفریک و کلسیم سولفات را بسیار کارآمد می‌کند که برای اعمال اثر خود نیازمند عملکرد طبیعی کبد و یا سیستم هموستاتیک بدن

نیستند (۱۸). خاصیت اسیدی این دو ماده هموستاتیک موجب می شود این مواد شیمیایی پس از واکنش با پروتئین‌های خون با ایجاد یک سد پروتئینی منعقد شده، از خروج خون از داخل عروق جلوگیری کنند و از سوی دیگر از پیشروی خود ماده‌ی هموستاتیک به درون عروق و ایجاد عوارض سیستمیک احتمالی نیز پیشگیری شود (۱۸).

نتیجه گیری

کلسیم سولفات ماده هموستاتیک موثرتری نسبت به کلرید فریک در کنترل خونریزی کبدی در مدل حیوانی می‌باشد. کیم در مطالعه‌ی خود ذکر می‌کند یک ماده‌ی هموستاتیک ایده‌آل باید خونریزی را در کوتاه‌ترین زمان ممکن متوقف کند، به راحتی قابل حمل باشد، سازگار با حیات باشد، کمترین عارضه را به بیمار تحمیل کند، موجب تاخیر یا اختلال در روند ترمیم بافت نشود و قیمت مناسبی داشته باشد (۳۲). با در نظر گرفتن تعریفی که این پژوهشگر برای یک ماده هموستاتیک موثر ارایه کرده است، مطالعات تکمیلی بر روی کلسیم سولفات برای تعیین سایر ویژگی‌های این ماده هموستاتیک می‌تواند راه را برای معرفی یک ماده هموستاتیک جدید هموار سازد. این مطالعه نیز مانند سایر مطالعات با محدودیت‌هایی روبه‌رو بود از جمله این که این مطالعه بر روی بریدگی‌های کوچک انجام شد در حالی که کبد معمولا کنترل خونریزی بریدگی‌های بزرگ و عمیق مطرح می‌باشد. همچنین در این مطالعه بنا بر نظر پاتولوژیست حداقل زمان مورد نیاز برای بررسی اثر کلسیم سولفات و کلرید فریک بر روی پارانشیم کبد یک هفته در نظر گرفته شد ولی ممکن است کبد در زمان طولانی‌تر دچار فیبروز و اسکلروز در محل شود. انجام مطالعات بر روی حیوان بزرگتر می‌تواند این محدودیت‌ها را تا حد زیادی برطرف کند.

تشکر و قدردانی

از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان به خاطر حمایت مالی از این مطالعه سپاسگزاری می‌شود.

References

1- Sauaia A, Moore FA, Moore E, et al. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma*. 1995; 38: 185-93.

2- Baykul T, Alanoglu EG, Kocer G. Use of ankaferd blood stopper as a hemostatic agent: a clinical experience. *J Contemp Dent Pract*. 2010; 11: 88-94.

3- McBee WL, Koerner KR. Review of hemostatic agents used in dentistry. *Dent Today*. 2005; 24: 62-5.

4- Lemon RR, Steele PJ, Jeansonne BG. Ferric sulfate hemostasis: effect on osseous wound healing. Left in situ for maximum exposure. *J Endod*. 1993; 19: 170-3.

5- Odabas ME, Erturk M, Cinar C, Tuzuner T, Tulunoglu O. Cytotoxicity of a new hemostatic agent on human pulp fibroblasts in vitro. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011; 16: 584-7.

6- Goker H, Haznedaroglu IC, Ercetin S, et al. Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper. *J Int Med Res*. 2008; 36: 163-70.

7- Meric Teker A, Korkut AY, Kahya V, Gedikli O. Prospective, randomized controlled clinical trial of ankaferd blood stopper in patients with

acute anterior epistaxis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010; 267: 1377-81.

8- Çinar C, Odabaş ME, Akca G, Işik B. Antibacterial effect of a new haemostatic agent on oral microorganisms. *J Clin Exp Dent*. 2012; 4: 151-5.

9- Shriver DA, White CB, Sandor A, Rosentha ME. A profile of the rat gastrointestinal toxicity of drugs used to treat inflammatory drugs. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1975; 32: 73-83.

10- Kragh JF Jr, Littrel ML, Jones JA, et al. Battle casualty survival with emergency tourniquet use to stop limb bleeding. *J Emerg Med*. 2009; 41: 590-7.

11- Kragh JF Jr, Murphy C, Dubick MA, et al. New tourniquet device concepts for battlefield hemorrhage control. *US Army Med Dep J*. 2011; 3: 38-48.

12- Clark WR Jr, Leather RP. Hemostasis during liver resections. *Surgery*. 1970; 67: 556-7.

13- Cogbill TH, Moore EE, Jurkovich GJ, Feliciano DV, Morris JA, Mucha P. Severe hepatic trauma: a multi-center experience with 1335 liver injuries. *J Trauma*. 1988; 28: 1433-38.

14- Beal SL. Fatal hepatic hemorrhage: an unresolved problem in the management of complex liver injuries. *J Trauma*. 1990; 30: 163-9.

15- Saifi J, Fortune JB, Graca L, Shah DM. Benefits of intraabdominal pack placement for the management of nonmechanical hemorrhage. *Arch Surg*. 1990; 125: 119-22.

16- Dodd GD, Soulen MC, Kane RA, et al. Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumors: at the threshold of a major breakthrough. *Radiographics*. 2000; 20: 9-27.

17- WHO. Guidelines for drinking water quality. Vol2 New Delhi 1991: 308-309.

18- Scarano A, Artese L, Piattelli A, Carinci F, Mancino C, Iezzi G. Hemostasis control in endodontic surgery: a comparative study of calcium sulfate versus gauzes and versus ferric sulfate. *J Endod*. 2012; 38: 20-3.

19- Palm M, Altman J. Topical hemostatic agents: a review. *Dermatologic Surgery*. 2008; 34: 431-45.

20- Nouri S, Sharif MR. Efficacy and safety of ferric chloride in controlling hepatic bleeding; an animal model study. *Hepat Mon*. 2014; 14: e18652.

21- Cue JI, Cryer HG, Miller FB. Packing and planned reexploration for hepatic and retropritoneal hemorrhage: critial refinements of a useful technique. *J Trauma*. 1990; 30: 1007

22- Wadia Y, Xie H. Liver repair and hemorrhage control using laser soldering of liquid albumin in a porcine model. *Lasers Surg Med*. 2000; 107: 345-52.

23- David Richardson J, Franklin GA, Lukan JK, et al. Evolution in the management of hepatic trauma: a 25-year perspective. *Ann Surg*. 2000; 232: 324-330.

24- Nouri S, Sharif MR, Tabatabaei F, Farokhi Sh. Investigating the effect of zinc chloride to control external bleeding in rats. *Nurs Midwifery Stud* 2014; 3: e22063.

25- Carrillo EH, Richardson JD. The current management of hepatic trauma. *Adv Surg.* 2001; 35: 39-59.

26- Figueras J, Llado L, Miro M, et al: Application of fibrin glue sealant after hepatectomy does not seem justified: results of a randomized study in 300 patients. *Ann Surg.* 2007; 245: 536-42.

27- Berrevoet F, de HB. Use of topical hemostatic agents during liver resection. *Dig Surg.* 2007; 24: 288-93.

28- Nouri S, Sharif M. Hemostatic effect of aluminum chloride in liver bleeding: an animal model study. *Tehran Univ Med J.* 2014; 72: 435-42.

29- Chapman WC, Clavien PA, Fung J, et al. Effective control of hepatic bleeding with a novel collagen-based composite combined with autologous plasma: results of a randomized controlled trial. *Arch Surg.* 2000; 135: 1200-4.

30- Nouri S, Farokhi S, Jamali B, Sharif MR. Alum in controlling hepatic bleeding; an animal model study. *Thrita* 2014; 3: e21446.

31- Jackson MR. Fibrin sealants in surgical practice: an overview. *Am J Surg.* 2001; 182: 1-7.

32- Kim S, Rethnam S. Hemostasis in endodontic microsurgery. *Dent Clin North Am.* 1997; 41: 499-511.

Comparison the Effect of Calcium Sulfate and Ferric Chloride in Controlling Liver Bleeding; an Animal Model Study

Nouri S[1], Sharif MR[2], Khorshidi AH[2], Panahi Y[1]

[1]Chemical Injuries Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, IR Iran

[2]Trauma Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, IR Iran

Corresponding Author: Sharif MR, Trauma Research Center, Shahid Beheshti Hospital of Kashan, Kashan, IR Iran.

E-mail: dr.mrsharif@yahoo.com

Received: 6 May 2014 **Accepted:** 23 Nov 2014

Background and Objective: The control of parenchymal hemorrhage especially in liver parenchyma, despite improvements in surgical science, is still one of the challenges that surgeons are facing with. Therefore, introducing an effective method to control liver bleeding is of important research priority. This study aimed to compare the hemostatic effect of calcium sulfate and ferric chloride on controlling liver parenchymal tissue bleeding in rats.

Materials and Methods: In this experimental study 70 male Wistar rats were randomly allocated to seven groups. An incision, two centimeters (cm) long and half cm depth, was made on each rat's liver and the hemostasis time was measured first using calcium sulfate and ferric chloride with different concentrations (15%, 25%, and 50%) and then using the control method (i.e. control bleeding by simple suturing). Then, liver tissue was examined for pathological changes. Finally, hemostasis time was entered into SPSS software and analyzed using one-way ANOVA, Post hoc and Mann Whitney tests.

Results: Hemostasis mean time in groups of calcium sulfate concentrations of 50%, 25% and 15%, were 8.00±0.94, 20.70±1.88,and 36.10±2.27 seconds, respectively, and in groups of ferric chloride concentrations of 50%, 25% and 15%, were 15.50±1.71, 29.40±2.06 and 49.20±3.32 seconds respectively. The hemostasis mean time in the control group (suture) was 91/30±7.30 seconds. The haemostatic time for different concentrations of calcium sulfate and ferric chloride were significantly less than the control group (P=0.004). There was a statistically significant difference between different concentrations of calcium sulfate and ferric chloride haemostatic time (P = 0.009). The pathologic examination showed the highest frequency of low grade inflammation based on the defined pathological grading.

Conclusion: Calcium sulfate and ferric chloride in comparison to the control method (i.e. control liver bleeding by simple suturing) need less time to control liver bleeding. Calcium sulfate was more effective hemostatic agent than ferric chloride in controlling liver bleeding in rats.

Keywords: Liver Hemorrhage, Hemostasis, Calcium Sulfate, Ferric Chloride, Rat