

مقایسه اثر فریک سولفات و کلرید روی در کنترل خونریزی کبدی با استفاده از یک مدل حیوانی

دکتر سعید نوری*، دکتر امیرحسین خورشیدی**، شیما فرخی***، دکتر محمدرضا شریف****

دریافت: ۹۳/۲/۲۷ پذیرش: ۹۳/۹/۲۵

چکیده:

مقدمه و هدف: کنترل خونریزی پارانشیمی خصوصاً بافت کبد علی رغم پیشرفت علم جراحی، کماکان یکی از چالش های روبروی جراحان برای حفظ جان بیماران می باشد. بنابراین معرفی یک روش موثر در کنترل خونریزی کبدی یکی از اولویت های پژوهشی می باشد. این مطالعه به منظور مقایسه اثر هموستاتیک فریک سولفات و کلرید روی در کنترل خونریزی بافت پارانشیمی کبدی انجام گردید.

روش کار: در این مطالعه تجربی ۷۰ موش نر ویستار به صورت تصادفی ساده در ۷ گروه ۱۰ تایی قرار داده شدند. بر روی کبد هر موش برشی به طول ۲ سانتی متر و عمق ۰/۵ سانتی متر داده شد و زمان هموستاز با استفاده از غلظت های مختلف فریک سولفات و همچنین کلرید روی (۰/۱۵، ۰/۲۵، ۰/۵۰) و روش کنترل نیز (بخیه زدن) اندازه گیری شد. همچنین بافت کبدی از نظر تغییرات پاتولوژی پس از یک هفته مورد بررسی قرار گرفت. در نهایت زمان به دست آمده برای برقراری هموستاز در ۷ گروه وارد نرم افزار SPSS شده و با آزمون های Kruskal- wallis test و Mann - Whitney مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

نتایج: میانگین زمان هموستاز در گروه های غلظتی فریک سولفات ۰/۱۵، ۰/۲۵، ۰/۵۰ به ترتیب ۱/۱۷±۰/۹۵، ۲/۲±۰/۲۱/۸ و ۲/۷±۰/۳۷/۸ ثانیه بود و در گروه های غلظتی کلرید روی ۰/۱۵، ۰/۲۵، ۰/۵۰ به ترتیب ۱/۷۵±۰/۱۵/۸، ۲/۵۷±۰/۳۰/۲ و ۲/۲۱±۰/۴۹/۰ و در گروه کنترل (بخیه) میانگین زمان هموستاز ۳/۳±۰/۹۱/۳ بود. زمان برقراری هموستاز ناشی از گروه های غلظتی فریک سولفات و کلرید روی از گروه کنترل به صورت معنادار کمتر بود (P < 0.01). همچنین زمان برقراری هموستاز ناشی از گروه های غلظتی فریک سولفات از گروه کلرید روی به صورت معنادار کمتر بود (P < 0.01). مطالعه پاتولوژی بیشترین فراوانی را در گرید های پایین التهاب بر اساس گریدبندی تعریف شده نشان داد.

نتیجه نهایی: فریک سولفات و کلرید روی نسبت به روش بخیه در کنترل خونریزی کبدی به زمان کمتری برای برقراری هموستاز نیاز دارند و فریک سولفات نیز نسبت به کلرید روی ماده هموستاتیک موثرتری در کنترل خونریزی کبد در مدل حیوانی می باشد.

کلید واژه ها: فریک سولفات / کبد / کلرید روی / هموستاز

مقدمه:

است (۱)، در این ساختار عروق خونی آنقدر کوچک هستند که با تکنیک های معمول مورد استفاده در جراحی قابل بسته شدن نمی باشند (۲-۴) از سوی دیگر تعداد عمل های جراحی که در آن نیاز به برش بر روی کبد می باشد همچون: متاستاتکتومی و ترومای کبد، روز به

کنترل خونریزی در ارگان های توپر از جمله کبد به علت شبکه عروقی غنی، حتی در اتاق عمل نیز کار بسیار دشواری می باشد. مشکل اصلی در برقراری هموستاز در بافت کبد، وجود ساختار سینوزوئیدی در این بافت

* پژوهشگر عضو مرکز تحقیقات آسیب های شیمیایی دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله تهران

** پژوهشگر عضو مرکز تحقیقات تروما دانشگاه علوم پزشکی کاشان

*** کارشناس ارشد پرستاری گروه پرستاری بهداشت جامعه دانشگاه علوم پزشکی همدان

**** دانشیار عضو مرکز تحقیقات تروما دانشگاه علوم پزشکی کاشان (dr.mrsharif@yahoo.com)

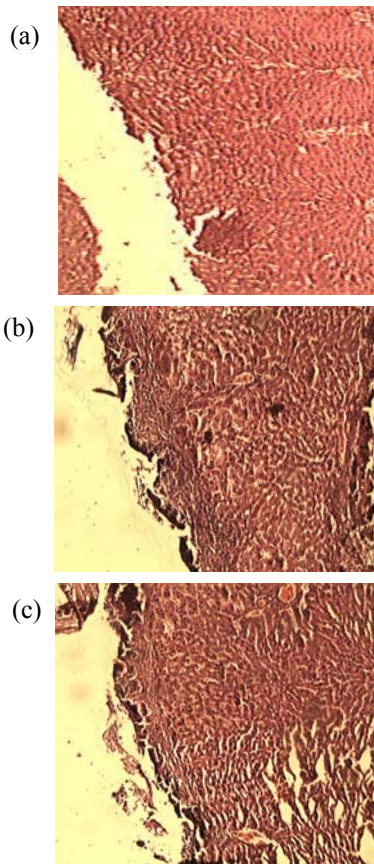
می باشند و کبد یک ارگان اساسی در ایجاد هموستاز در بدن می باشد، این مواد در بیماری‌هایی که عملکرد کبدی طبیعی ندارند همچون بیماران سیروتیک جوابگوی نیاز جراحان برای کنترل خونریزی کبدی نیستند و به همین دلیل این گروه درمانی کمتر در مطالعات مورد توجه قرار گرفته اند. این واقعیت این فرصت را نصیب محققان کرده است که با پژوهش در این زمینه بتوانند گزینه های درمانی جدیدی که تا به حال مورد استفاده قرار نگرفته است را معرفی نمایند. در واقع معرفی یک ماده هموستاتیک موضعی که برای اعمال عملکرد خود نیاز به عملکرد طبیعی هموستاتیک بدن و عملکرد طبیعی کبد نداشته باشد، می تواند علاوه بر ارتقاء جایگاه مواد هموستاتیک موضعی، یک گزینه درمانی جدید برای کنترل خونریزی بافت پارانشیمی کبد را در اختیار جراحان قرار دهد. در همین راستا در این مطالعه اثر هموستاتیک فریک سولفات و کلرید روی در کنترل خونریزی بافت پارانشیمی کبدی در مقایسه با روش استاندارد (بخیه) مورد ارزیابی قرار گرفته است.

روش کار:

این مطالعه، یک مطالعه مدل حیوانی می باشد 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 به طور کامل رعایت شد. ۷۰ موش نر ویستار با وزن ۲۳۰-۱۸۰ گرم به طور تصادفی در ۷ گروه ۱۰ تایی قرار گرفتند. یک هفته قبل از انجام مطالعه کلیه موش ها در شرایط یکسانی نگه داری و تغذیه شدند.

پس از یک هفته توسط ترکیب کتامین و زایلازین به میزان (ketamine 100 mg/kg and xylazine 10 mg/kg) موش ها بیهوش شدند و در وضعیت سوپاین بر روی تخت عمل قرار داده شدند و پوست و زیرجلد در ناحیه شکم موش ها با انجام برش باز شد و پس از مشخص شدن کبد یک لوب کبدی از جایگاه آناتومیک خود به خارج از حفره شکمی کشیده شد. برای ایجاد برش یکسان از نظر عمق، بر روی بیستوری یک نشان رنگی به فاصله ۰/۵ سانتی متر 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 سانتی متر و عمق ۰/۵ سانتی متر روی کبد داده شد.

روز در حال افزایش می باشد (۵). در سال های اخیر شیوع ترومای کبد به صورت چشمگیری افزایش پیدا کرده است و علت آن افزایش آسیب های شکمی ناشی از حوادث ترافیکی می باشد (۶،۷) کماکان مهمترین علت مورتالیتی در بیماران با ترومای کبد، خونریزی می باشد (۸-۱۰) یک پارگی به عمق ۳ سانتی متر در پارانشیم کبدی ۱۹٪ مورتالیتی و پارگی که ۵۰٪-۲۵٪ یک لوب کبدی را درگیر کند، ۲۸٪ مورتالیتی خواهد داشت (۱۱). این مورتالیتی و مورتالیتی بالای ترومای کبد به حجم خون زیادی که بیمار از دست می دهد و مدت زمان زیادی که کنترل این خونریزی به بیمار تحمیل می کند نسبت داده می شود (۱۲) این موضوع باعث شده است که مطالعات فراوانی برای کنترل خونریزی بافت کبدی انجام شود و هدف اکثر این مطالعات معرفی روش های درمانی می باشد که تا حد ممکن با کنترل مناسب خونریزی، از روش های جراحی و برداشت قسمتی از کبد که خونریزی می کند، کمتر استفاده شود (۱۶-۱۳). یکی از گزینه های درمانی که کمتر مورد توجه قرار گرفته است، مواد هموستاتیک موضعی می باشند. فریک سولفات یک ماده شیمیایی با فرمول $[Fe_2(SO_4)_3]$ و کلرید روی یک ماده شیمیایی با فرمول $(ZnCl_2)$ که دارای خاصیت اسیدی می باشند. این دو ماده خاصیت لخته کنندگی قوی دارند و پس از تماس با مواد پروتئینی به سرعت موجب انعقاد آنها می شود (۱۷). از سوی دیگر با توجه به درصد قابل توجه پروتئین در خون، از فریک سولفات و کلرید روی به عنوان ماده هموستاتیک در کنترل خونریزی نیز استفاده شده است (۱۷،۱۸). یون های موجود در این ترکیبات با پروتئین های موجود در خون واکنش می دهند و موجب منعقد شدن این پروتئین ها می شوند و این پروتئین های منعقد شده موجب بسته شدن دهانه مویرگ های کوچک می شوند (۱۷،۱۹) در واقع فریک سولفات و کلرید روی بر خلاف تمامی مواد هموستاتیک شناخته شده، از طریق واکنش شیمیایی با خون اثر هموستاتیک خود را اعمال می کند و این خاصیت این مواد هموستاتیک را بسیار کارآمد می کند که برای اعمال اثر خود نیازمند عملکرد طبیعی کبد و یا سیستم هموستاتیک بدن نیستند. از آنجائی که اکثر مواد هموستاتیک موضعی که در کنترل خونریزی بافت پارانشیمال کبدی استفاده می شوند، برای اعمال اثر خود نیازمند عملکرد هموستاتیک طبیعی خود هستند



شکل ۱: نمای پاتولوژیک اثر بخیه (a)، فریک سولفات ۵۰٪ (b) و کلرید روی ۵۰٪ (c) بر بافت کبد در موش نر ویستار

معیارهای گرید بندی پاتولوژی در نمای بافت شناسی در ۶ درجه التهاب بر اساس گرید بندی استاندارد مورد استفاده در مطالعات مشابه (۱۸) (واکنش التهابی بافت کبد به فریک سولفات و کلرید روی به عنوان یک جسم خارجی) تقسیم بندی شد: (۰) بدون تغییر (۱) با انفیلتراسیون التهابی جزئی و بدون ادم (۲) انفیلتراسیون التهابی جزئی تا خفیف همراه با ادم خفیف (۳) انفیلتراسیون التهابی خفیف تا متوسط و ادم متوسط (۴) التهاب متوسط همراه نوتروفیل های پراکنده و ادم پراکنده (۵) التهاب شدید در سراسر بافت و نیز تغییرات ادماتو، فیروز و خونریزی.

اطلاعات بدست آمده با استفاده از نرم افزار آماری SPSS version 16.0 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. با توجه به توزیع متغیر غیرنرمال در آزمون Kolmogorov- Smirnov داده های بدست آمده با آزمونهای آماری Kruskal-wallis test و Mann-Whitney و همچنین Wilcoxon signed ranks test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

فریک سولفات و کلرید روی از شرکت مرک آلمان (Merck, Darmstadt, Germany) خریداری شد و با استفاده از آب مقطر غلظت های ۰/۵٪، ۰/۲۵٪، ۰/۱۵٪ از فریک سولفات و کلرید روی تهیه شد. پس از ایجاد برش بر روی کبد با استفاده از سرنگ انسولین ۰/۵ میلی لیتر از محلول فریک سولفات و کلرید روی در غلظت های ۰/۵٪، ۰/۲۵٪، ۰/۱۵٪ روی محل برش در کبد موش ریخته شد به طوری که از هر غلظت مورد نظر فریک سولفات و کلرید روی بر روی یک گروه ۱۰ تایی از موش ها استفاده شد (جهت تجویز حجم یکسان از غلظت های مختلف از سرنگ انسولین استفاده شد و هر بار ۰/۵ میلی لیتر از هر غلظت با سرنگ بر روی محل خونریزی ریخته شد) و با کرونومتر زمان هموستاز اندازه گیری و ثبت شد. زمان هموستاز در این مطالعه، زمان مورد نیاز جهت خشک شدن کامل محل خونریزی و عدم ترشح خون از ناحیه برش در نظر گرفته شد. میانگین ده زمان به عنوان زمان هموستاز در آن غلظت در نظر گرفته شد. روش استاندارد جهت کنترل خونریزی کبد استفاده از بخیه می باشد که جهت مقایسه با روش استفاده از فریک سولفات و کلرید روی زمان مورد نیاز جهت برقراری هموستاز کبدی بوسیله روش بخیه زدن (کلیه بخیه ها توسط یک جراح زده شد) نیز بر روی یک گروه ۱۰ تایی از موش ها که شرایط یکسانی از نظر اندازه برش بر روی کبد با گروه های دریافت کننده فریک سولفات و کلرید روی داشته اند، ثبت شد و میانگین ۱۰ زمان به عنوان زمان هموستاز با استفاده از روش بخیه در نظر گرفته شد و با نتایج حاصل از روش استفاده از فریک سولفات و کلرید روی مورد مقایسه قرار گرفت. پس از کنترل خونریزی کبد، زیرجلد و پوست مجدداً بسته شد و جهت جلوگیری از عفونت به هر کدام از موش ها ۵۰ میلی گرم سفالوتین (کفلین، Aspen Pharmacare Australia Pty Ltd, Australia) به صورت داخل صفاقی تزریق شد.

در نهایت پس از یک هفته توسط ترکیب کتامین و زایلازین به میزان ketamine 100 mg/kg and xylazine (10 mg/kg) موش ها بیهوش شدند و در وضعیت سوپاین بر روی تخت عمل قرار داده شدند و یک برش روی محل برش قبلی داده شد و کبد موش ها جدا و بلافاصله در فرمالین فیکس شد و جهت گزارش پاتولوژی به آزمایشگاه ارسال گردید (شکل ۱).

نتایج:

در این مطالعه زمان لازم برای کنترل خونریزی کبدی در ۷۰ موش نر ویستار مورد بررسی قرار گرفت. میانگین زمان هموستاز (میانگین \pm انحراف معیار) در گروه‌های غلظتی فریک سولفات ۵۰٪، ۲۵٪ و ۱۵٪ به ترتیب $11/17 \pm 9/50$ ، $21/80 \pm 2/7$ و $37/80 \pm 2/7$ ثانیه بود و در گروه‌های غلظتی کلرید روی ۵۰٪، ۲۵٪ و ۱۵٪ به ترتیب $1/75 \pm 15/80$ ، $2/57 \pm 30/20$ و $2/21 \pm 49/00$ و در گروه کنترل (بخیه) میانگین نیز $7/30 \pm 91/30$ بود (شکل ۱).

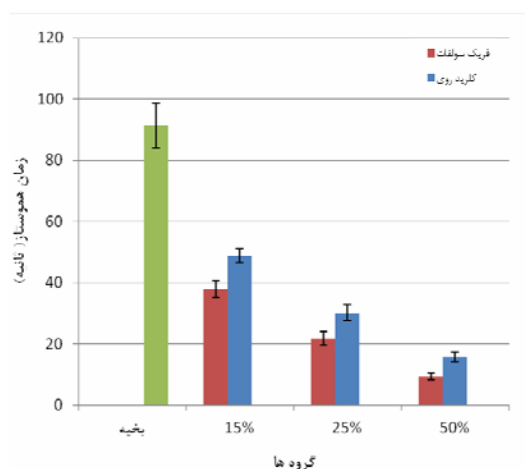
همچنین در هر دو گروه غلظتی ۵۰٪ فریک سولفات و کلرید روی ۸۰٪ گرید پاتولوژی دو مشاهده شد (جدول ۱).

جدول ۱: فراوانی گرید پاتولوژی بافت کبدی (براساس شدت التهاب) یک هفته پس از تماس با غلظت های مختلف فریک سولفات، کلرید روی و بخیه در موش نر ویستار

مجموع	گرید ۲		گرید ۱		تعداد درصد	تعداد درصد
	تعداد	درصد	تعداد	درصد		
فریک سولفات ۱۵٪	۱۰	۰	۱۰۰	۱۰	۱۰۰	۱۰
فریک سولفات ۲۵٪	۱۰	۵	۵۰	۵	۱۰۰	۱۰
فریک سولفات ۵۰٪	۱۰	۸	۲۰	۲	۱۰۰	۱۰
کلرید روی ۱۵٪	۱۰	۰	۱۰۰	۱۰	۱۰۰	۱۰
کلرید روی ۲۵٪	۱۰	۶	۴۰	۴	۱۰۰	۱۰
کلرید روی ۵۰٪	۱۰	۸	۲	۲	۱۰۰	۱۰
بخیه	۱۰	۰	۱۰۰	۱۰	۱۰۰	۱۰

بحث:

در این مطالعه سه غلظت مختلف از فریک سولفات و کلرید روی برای کنترل خونریزی پارانشیم کبدی در مدل حیوانی (موش) مورد استفاده قرار گرفت و زمان لازم برای کنترل خونریزی در غلظت های مختلف فریک سولفات و کلرید روی برای کنترل خونریزی پارانشیم کبدی در مقایسه با روش کنترل (بخیه) مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج بدست آمده نشان داد در تمامی غلظت های به کار رفته برای هر دو ماده هموستاتیک، زمان هموستاز نسبت به روش کنترل (بخیه) کمتر بوده است و همچنین فریک سولفات نسبت به کلرید روی، ماده هموستاتیک موثرتری در کنترل خونریزی بود و به زمان کمتری برای برقراری هموستاز نیاز داشت. در مطالعه حاضر سعی شد با ارسال بافت کبدی پس از مواجهه با فریک سولفات و کلرید روی و همچنین گروه کنترل به آزمایشگاه پاتولوژی، اثرات پاتولوژیک این دو ماده هموستاتیک در قالب همین مطالعه مورد ارزیابی قرار گیرد. برای این منظور از گرید بندی پاتولوژیک برای تعیین میزان التهاب بافت کبدی ناشی از تماس با فریک سولفات، کلرید روی و بخیه به عنوان جسم خارجی استفاده شد. گزارش پاتولوژی بافت های کبدی ارسال شده به آزمایشگاه پاتولوژی نشان فریک سولفات و



نمودار ۱: زمان برقراری هموستاز با استفاده از غلظت های مختلف فریک سولفات و کلرید روی و بخیه در پارانشیم کبد

زمان برقراری هموستاز در ۶ گروه غلظتی با هم با استفاده از تست آماری تفاوت معناداری را نشان داد و فریک سولفات در غلظت های مشابه نسبت به کلرید روی زمان کمتری برای برقراری هموستاز نیاز داشت ($P < 0.01$). همچنین بین گروه های غلظتی فریک سولفات و کلرید روی در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنادار وجود داشت و زمان مورد نیاز برای برقراری هموستاز با استفاده از غلظت های مختلف فریک سولفات و کلرید روی نسبت به روش بخیه زدن با استفاده از تست آماری کمتر بود ($P < 0.01$).

در هیچ یک از گروه های مورد مطالعه گرید پاتولوژی صفر، سه، چهار و پنج مشاهده نشد. در گروه غلظتی ۱۵٪ فریک سولفات و کلرید روی تنها گرید پاتولوژی یک مشاهده شد. در گروه غلظتی ۲۵٪ فریک سولفات و کلرید روی به ترتیب ۵۰٪ و ۶۰٪ گرید پاتولوژی دو مشاهده شد.

هموستاتیک در بیماران نیازمند جراحی بر روی کبد توجیح کننده نتیجه مشاهده شده در این کارآزمایی بالینی می باشد.

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 فرآورده های خونی داشته اند و در نتیجه باعث بهبود پیش آگهی بیماران پس از عمل جراحی بر روی کبد شده است (۳۱-۲۷).

مواد هموستاتیک به کار رفته در مطالعه حاضر بر خلاف تمامی مواد هموستاتیک شناخته شده، از طریق واکنش شیمیایی با خون اثر هموستاتیک خود را اعمال می کند و این خاصیت این دو ماده هموستاتیک را بسیار کارآمد می کند که برای اعمال اثر خود نیازمند عملکرد طبیعی کبد و یا سیستم هموستاتیک بدن نیستند (۱۷). خاصیت اسیدی این دو ماده هموستاتیک موجب می شود این مواد شیمیایی پس از واکنش با پروتئین های خون با ایجاد یک سد پروتئینی منعقد شده، از خروج خون از داخل عروق جلوگیری کنند و از سوی دیگر از پیشروی خود ماده هموستاتیک به درون عروق و ایجاد عوارض سیستمیک احتمالی نیز پیشگیری شود (۱۸). در مطالعه ای که از فریک سولفات به عنوان ماده هموستاتیک موضعی در کنترل خونریزی پری آپیکال در خرگوش استفاده شده است، نتایج نشان دهنده موثر بودن این ماده در کنترل خونریزی به همراه بهبودی طبیعی و واکنش خفیف نسبت به فریک سولفات به عنوان جسم خارجی بوده است (۴). نتایج این مطالعه با نتایج مطالعه حاضر مطابقت دارد و فریک سولفات در مطالعه حاضر نیز علاوه بر کنترل خونریزی کامل، واکنش التهابی خفیفی را بدنبال داشته است. علاوه بر واکنش التهابی خفیف، فریک سولفات در مطالعه حاضر نسبت کلرید روی و روش بخیه زمان کمتری را برای کنترل خونریزی نیاز داشت و در نتیجه حجم خونریزی کمتری را به دنبال خواهد داشت.

نتیجه نهایی:

کیم در مطالعه خود ذکر می کند یک ماده هموستاتیک ایده آل باید خونریزی را در کوتاه ترین 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

کلرید روی حتی در بالاترین غلظت (۰.۵٪) نیز موجب التهابی بیشتر از گرید پاتولوژی دو نشده است و در گروه بخیه نیز فقط گرید پاتولوژی 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 تجربه آنها و امکانات در دسترس، می باشد. شایع ترین روشی که برای کنترل خونریزی ناشی از پارگی کبد مورد استفاده قرار می گیرد، بستن عروق منطقه پاره شده کبد بوسیله بخیه های عمقی و یا پک کردن می باشد (۲۵-۲۰). باید در نظر داشت کنترل خونریزی کبدی با استفاده از بخیه موجب افزایش آسیب پارانشیم و ایسکمیک شدن بافت های سالم کبد می شود و از سوی دیگر بافت پارانشیمی کبد، بافت مناسبی برای بخیه زدن نیست و در صورت کم تجربه بودن جراح، خود بخیه نیز می تواند موجب تشدید پارگی پارانشیم کبد شود. استفاده از روش پک کردن نیز خطر خونریزی مجدد و ایجاد سندرم کمپارتمان شکمی را بدنبال 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 می شوند و در واقع برای اعمال عملکرد خود نیازمند سیستم هموستاتیک طبیعی بدن می باشند و این یک نقطه ضعف برای این دسته دارویی می باشد 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 می باشد.

از جمله این مواد هموستاتیک فیبرین را می توان نام برد که یک بستر برای کواگولاسیون اندوژن فراهم می کند و موجب تحریک هموستاز در سطح آسیب دیده پارانشیم کبدی می شود. 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

7. Meric TA, 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, Işık B. Antibacterial effect of a new haemostatic agent on oral microorganisms. *J Clin Exp Dent* 2012;4(3): 151-5.
9. Schriver 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, Walters TJ, Baer DG, et al. Battle casualty survival with emergency tourniquet use to stop limb bleeding. *J Emerg Med*. 2009;41: 590-597.
11. Kragh JF Jr, Murphy C, Dubick MA, Baer DG, Johnson J, et al. New tourniquet device concepts for battlefield hemorrhage control. *US Army Med Dep J* 2011;38-48.
12. Clark WR Jr, Leather RP. Hemostasis during liver resections. *Surgery* 1970;67:556-557.
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;28:1433-1438.
14. Beal SL. Fatal hepatic hemorrhage: an unresolved problem in the management of complex liver injuries. *J Trauma* 1990;30:163-169.
15. Saifi J, Fortune JB, Graca L, Shah DM. Benefits of intraabdominal pack placement for the management of nonmechanical hemorrhage. *Arch Surg* 1990;125:119-122.
16. Dodd GD, Soulen MC, Kane RA. Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumors: at the threshold of a major breakthrough. *Radiographics* 2000;20:9-27.
17. Palm M, Altman J. Topical hemostatic agents: a review. *Dermatol Surg* 2008;34:431-445.
18. Nouri S, Sharif MR. Efficacy and safety of ferric chloride in controlling hepatic bleeding; an animal model study. *Hepat Mon* 2014; 14(6): e18652
19. Nouri S, Sharif MR, Tabatabaei F, Farokhi S. Investigating the effect of zinc chloride to control external bleeding in rats. *Nurs Midwif Stud* 2014;3(3):e22063
20. Kakimoto M, Tokita H, Okamura T, Yoshino K, A chemical hemostatic technique for bleeding from malignant wounds. *J Palliative Med* 2010;13:11-13.
21. Cue JI, Cryer HG, Miller FB. Packing and planned reexploration for hepatic and retroperitoneal hemorrhage: Critical 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; 27: 319-28.

مناسبی داشته باشد (۳۲). با در نظر گرفتن تعریفی که این پژوهشگر برای یک ماده هموستاتیک موثر ارائه کرده است، فریک سولفات نیز با توجه به ویژگی های منحصر به فردی که ذکر شد از جمله مکانیسم عمل متفاوت این مواد هموستاتیک نسبت به دیگر مواد هموستاتیک موضعی که برای اعمال عملکرد خود نیازمند سیستم هموستاتیک طبیعی بدن نمی باشند، و همچنین زمان هموستاتیک کمتر نسبت به دو روش دیگر در مطالعه حاضر، ماده هموستاتیک موضعی موثر در کنار روش های دیگر در کنترل خونریزی بافت پارانشیمال کبدی می باشد. این مطالعه نیز مانند سایر مطالعات با محدودیت هایی روبرو بود از جمله: این مطالعه بر روی بریدگی های کوچک انجام شد و در کبد معمولاً کنترل خونریزی بریدگی های بزرگ و عمیق مطرح می باشد. همچنین در این مطالعه بنا بر نظر پاتولوژیست حداقل زمان مورد نیاز برای بررسی اثر فریک سولفات و کلرید روی بر روی پارانشیم کبد یک هفته در نظر گرفته شد ولی ممکن است کبد در زمان طولانی تر دچار فیبروز و اسکروز در محل شود. انجام مطالعات بر روی حیوان بزرگتر می تواند این محدودیت ها را تا حد زیادی برطرف کند.

سپاسگزاری:

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

منابع:

1. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Moser KS, Brennan R, Read R A, et al. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma* 1995; 38: 185-193.
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, Jeanson 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, Kirazli S, Akman U, Ozturk Y, et al. Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper. *J Int Med Res* 2008;36:163-70.

23. David RJ, Franklin GA, Lukan JK, Carrillo EH, Spain DA, Miller FB, et al. Evolution in the management of hepatic trauma: a 25-year perspective. *Ann Surg* 2000;232(3):324-330.
24. Pachter HL, Hofstetter SR. The current status of nonoperative management of adult blunt hepatic injuries. *Am J Surg* 1995;169(4):442-454.
25. Carrillo EH, Richardson JD. The current management of hepatic trauma. *Adv Surg* 2001;35:39-59.
26. Figueras J, Llado L, Miro M. 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. Heaton N. Advances and methods in liver surgery: haemostasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:3-12.
29. Chapman WC, Clavien PA, Fung J. 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(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.

Original Article

Comparing the Effect of Ferric Sulfate and Zinc Chloride in Controlling Liver Bleeding in an Animal Model Study

S. Nouri, G.P.^{*}; A.H. Khorshidi, G.P.^{**}; Sh. Farokhi, M.Sc.^{***}; M.R. Sharif, M.D.^{****}

Received: 17.5.2014

Accepted: 16.12.2014

Abstract

Introduction & Objective: Despite all the progress in surgical sciences, controlling parenchymal hemorrhage especially in liver parenchyma, is still one of the challenges surgeons face in saving patients' lives. Therefore, introducing an effective method to control liver bleeding is an important research priority. This study attempts to determine the haemostatic effect of ferric sulfate and zinc chloride and compare it with that of the standard method (simple suturing technique) in controlling bleeding from liver parenchymal tissue.

Materials & Methods: This is an experimental study. In this animal model study 70 male Wistar rats were randomly allocated into seven groups. An incision, two centimeters (cm) long and half a cm deep, was made on each rat's liver and the hemostasis time was measured once using ferric sulfate and zinc chloride with different concentrations (15%, 25%, and 50%) and then using the control method (i.e. controlling bleeding by simple suturing). The liver tissue was examined for pathological changes. Finally, the hemostasis times were entered into SPSS software and analyzed using Kruskal- wallis test, Mann-Whitney, Kolmogorov-Smirnov test.

Results: The mean time to hemostasis in groups of ferric sulfate concentration of 50%, 25% and 15%, were, respectively, 9.50 ± 1.17 , 21.80 ± 2.2 , and 37.8 ± 2.7 seconds, and in groups of zinc chloride concentration of 50%, 25% and 15%, were, respectively, 15.80 ± 1.75 , 30.20 ± 2.57 and 49.00 ± 2.21 seconds also in the control group (suture) mean time of hemostasis was 91.30 ± 7.30 seconds. The haemostatic times of different concentrations of ferric sulfate and zinc chloride were significantly less than that of the control group ($P < 0.01$). There was a statistically significant difference between different concentrations of ferric sulfate and zinc chloride haemostatic times ($P < 0.01$). The pathologic examination showed the highest frequency of low grade inflammation based on the defined pathological grading.

Conclusion: Ferric sulfate and zinc chloride compared to the control method (i.e. controlling liver bleeding by simple suturing) needs less time to control liver bleeding. Ferric sulfate is a more effective hemostatic agent than zinc chloride in controlling liver bleeding in an animal model.

(*Sci J Hamadan Univ Med Sci 2015; 21 (4):263-270*)

Keywords: Ferric Sulfate / Hemostasis / Liver / Zinc Chloride

* Researcher, Chemical Injuries Research Center,
Baqiyatallah University of Medical Sciences & Health Services, Tehran, Iran.

** Researcher, Trauma Research Center
Kashan University of Medical Sciences & Health Services, Kashan, Iran.

*** M.Sc. in Nursing, Department of Community Health Nursing
Hamadan University of Medical Sciences & Health Services, Hamadan, Iran.

**** Associate Professor, Trauma Research Center
Kashan University of Medical Sciences & Health Services, Kashan, Iran. (dr.mrsharif@yahoo.com)