



Effect of ferric sulfate and ferric chloride in controlling liver bleeding; an animal model study

Saeed Nouri¹, Mohammad Reza Sharif^{2*}, Bardia Jamali¹, Yunes Panahi¹

1. Chemical Injuries Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Trauma Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

Received: 23 Apr 2014

Accepted: 1 No 2014

Abstract

Introduction: Controlling parenchymal hemorrhage, especially in liver, is still one of the challenges surgeons face with when they try to save the patients' lives despite improvements in surgical procedures. There is a research contest between the researchers in this field to introduce more effective methods. This study aimed to compare the hemostatic effect of ferric sulfate and ferric chloride on controlling the bleeding from liver parenchymal tissue.

Methods: In this animal model study 70 male Wistar rats were randomly allocated into seven groups. An incision, 2 cm long and 0.5 cm deep, was made on each rat's liver, and the hemostasis time was measured with different concentrations (15%, 25%, and 50%) of either ferric sulfate or ferric chloride compared with the control method (i.e. by simple suturing). The liver tissue was examined for pathological changes after one week. The obtained data were analyzed using Kruskal-Wallis, Mann-Whitney, and Kolmogorov-Smirnov tests in the SPSS software.

Results: We found complete hemostasis in all groups. The hemostasis times of different concentrations of ferric sulfate and ferric chloride were significantly less than that of the control group (P value <0.01). Ferric sulfate showed statistically significant faster hemostasis at different concentrations compared with ferric chloride (P value <0.01).

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

Key words: Hemostasis, Ferric Sulfate, Ferric Chloride, Liver

* Corresponding author e-mail: dr.mrsharif@yahoo.com
Available online at: www.phypha.ir/ppj

بررسی اثر فریک سولفات و کلرید فریک در کنترل خونریزی کبدی؛ مطالعه مدل حیوانی

سعید نوری^۱، محمدرضا شریف^{۲*}، بردیا جمالی^۱، یونس پناهی^۱
۱. مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله تهران، تهران
۲. مرکز تحقیقات تروما، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان
دریافت: ۳ اردیبهشت ۹۳ پذیرش: ۱۰ آبان ۹۳

چکیده

مقدمه: کنترل خونریزی پارانشیمی خصوصاً بافت کبد علی‌رغم پیشرفت علم جراحی، کماکان یکی از چالش‌های روبروی جراحان برای حفظ جان بیماران می‌باشد. یک رقابت پژوهشی بر سر معرفی روش مؤثرتر بین پژوهشگران این زمینه وجود دارد. این مطالعه به منظور مقایسه اثر هموستاتیک فریک سولفات و کلرید فریک در کنترل خونریزی بافت پارانشیمی کبدی انجام گردید.

روش‌ها: 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 سانتی‌متر و عمق ۰/۵ سانتی‌متر داده شد و زمان هموستاز با استفاده از غلظت‌های مختلف فریک سولفات و همچنین کلرید فریک [۱۵٪، ۲۵٪، ۵۰٪] 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 به دست آمده برای برقراری هموستاز در ۷ گروه وارد نرم افزار SPSS شده و با Kruskal-wallis test و Mann-Whitney مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها: در تمامی گروه‌ها هموستاز کامل داشتیم. زمان برقراری هموستاز ناشی از گروه‌های غلظتی فریک سولفات و کلرید فریک از گروه کنترل (بخیه زدن) به صورت معنادار کمتر بود [P value < 0.01]. همچنین زمان برقراری هموستاز ناشی از گروه‌های غلظتی فریک سولفات از گروه کلرید فریک به صورت معنادار کمتر بود [P value < 0.01].

نتیجه‌گیری: فریک سولفات و کلرید فریک نسبت به روش بخیه در کنترل خونریزی کبدی به زمان کمتری برای برقراری هموستاز نیاز دارند و فریک سولفات نیز نسبت به کلرید فریک ماده هموستاتیک مؤثرتری در کنترل خونریزی کبد در مدل حیوانی می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: هموستاز، فریک سولفات، کلرید فریک، کبد

مقدمه

وجود ساختار سینوزوئیدی در این بافت است [۳۰]، در این ساختار عروق خونی آنقدر کوچک هستند که با تکنیک‌های معمول مورد استفاده در جراحی قابل بسته شدن نمی‌باشند [۲، ۲۱، ۲۲] 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. [۲۶] در سال‌های اخیر شیوع ترومای کبد به صورت چشمگیری افزایش پیدا کرده است و علت آن افزایش

کنترل خونریزی در ارگان‌های توپر از جمله کبد به علت شبکه عروقی غنی، حتی در اتاق عمل نیز کار بسیار دشواری می‌باشد. مشکل اصلی در برقراری هموستاز در بافت کبد،

dr.mrsharif@yahoo.com
www.phypha.ir/ppj

* نویسنده مسئول مکاتبات:
وبگاه مجله:

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. 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 واقع معرفی یک ماده هموستاتیک موضعی که برای اعمال عملکرد خود نیاز به عملکرد طبیعی هموستاتیک بدن و عملکرد طبیعی کبد نداشته باشد، می‌تواند علاوه بر ارتقاء جایگاه مواد هموستاتیک موضعی، یک گزینه درمانی جدید برای کنترل خونریزی بافت پارانیشیمی کبد را در اختیار جراحان قرار دهد. در همین راستا در این مطالعه اثر هموستاتیک فریک سولفات و کلرید فریک در کنترل خونریزی بافت پارانیشیمی کبدی در مقایسه با روش استاندارد (بخیه) مورد ارزیابی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه مدل حیوانی 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 به طور کامل رعایت شد. ۶۰ موش نر ویستار با وزن ۱۸۰-۲۳۰ گرم به طور تصادفی در ۶ گروه ۱۰ تایی قرار گرفتند. یک هفته قبل از انجام مطالعه کلیه موش‌ها در شرایط یکسانی نگهداری و تغذیه شدند. پس از یک هفته توسط ترکیب کتامین و زایلازین به میزان ketamine 100 mg/kg and xylazine (10 mg/kg) موش‌ها بیهوش شدند و در وضعیت سوپاین بر روی تخت عمل قرار داده شدند و پوست و زیرجلد در ناحیه شکم موش‌ها 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 (شکل ۱). برای ایجاد برش یکسان از نظر عمق، بر روی 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. فریک سولفات و کلرید فریک از شرکت مرک آلمان

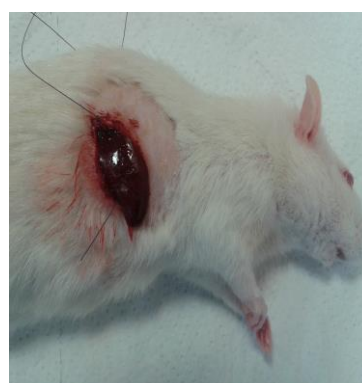
آسیب‌های شکمی ناشی از حوادث ترافیکی می‌باشد [۱۴، ۲۲] کماکان مهمترین علت مورتالیتی در بیماران با ترومای کبد، خونریزی می‌باشد [۷، ۱۹، ۳۲]. یک پارگی به عمق ۳ سانتی‌متر در پارانیشیم کبدی ۱۹٪ مورتالیتی و پارگی که ۵۰٪-۲۵٪ یک لوب کبدی را درگیر کند، ۲۸٪ مورتالیتی خواهد داشت [۲۰]. این مورتالیتی و موربیدیتی بالای 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 [۸]. این موضوع باعث شده است که مطالعات فراوانی برای کنترل خونریزی بافت کبدی انجام شود و هدف اکثر این مطالعات معرفی روش‌های درمانی می‌باشد که تا حد ممکن با کنترل مناسب خونریزی، از روش‌های جراحی و برداشت قسمتی از کبد که خونریزی می‌کند، کمتر استفاده شود. [۳، ۹، ۱۲، ۳۱] یکی از گزینه‌های درمانی که کمتر مورد توجه قرار گرفته است، مواد هموستاتیک موضعی می‌باشند. فریک سولفات یک ماده شیمیایی با فرمول $[\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3]$ و کلرید فریک یک ماده شیمیایی با فرمول $[\text{FeCl}_3]$ که دارای خاصیت اسیدی می‌باشند. این دو ماده خاصیت لخته‌کنندگی قوی دارند و پس از تماس با مواد پروتئینی به سرعت موجب انعقاد آنها می‌شود [۱]. از سوی دیگر با توجه به درصد قابل توجه پروتئین در خون، از فریک سولفات و کلرید فریک به عنوان ماده هموستاتیک نیز در کنترل خونریزی خارجی نیز استفاده شده است [۱۷]. یون‌های موجود در این ترکیبات با پروتئین‌های موجود در خون واکنش می‌دهند و موجب منعقد شدن این پروتئین‌ها می‌شوند و این پروتئین‌های منعقد شده موجب بسته شدن دهانه مویرگ‌های کوچک می‌شوند [۲۹] در واقع فریک سولفات و کلرید فریک بر خلاف تمامی مواد هموستاتیک شناخته شده، از طریق واکنش شیمیایی با خون اثر هموستاتیک خود را اعمال می‌کند و این خاصیت این مواد هموستاتیک را بسیار کارآمد می‌کند 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 پارانیشیمال کبدی استفاده می‌شوند، برای اعمال اثر خود نیازمند عملکرد هموستاتیک طبیعی خود بدن می‌باشند و کبد یک ارگان اساسی در ایجاد هموستاز در بدن می‌باشد، این مواد در بیمارانی که عملکرد کبدی طبیعی



شکل ۱- ایجاد برش برای دسترسی به کبد موش نر ویستار



(a)

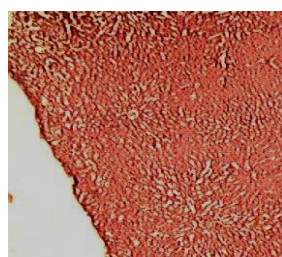


(b)

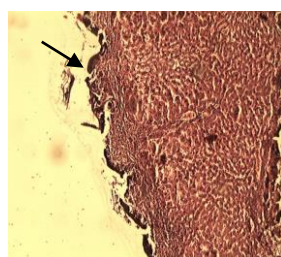
شکل ۲- کنترل خونریزی کبدی با استفاده از ماده هموستاتیک موضعی (a) و بخیه (b). فلش نشان دهنده محل برش می‌باشد.

جدول ۱- زمان برقراری هموستاز با استفاده از غلظت‌های مختلف فریک سولفات، کلرید فریک و بخیه در پارانشیم کبد

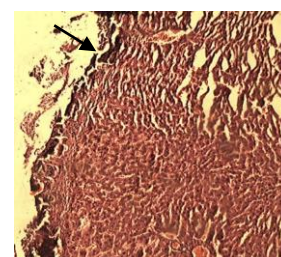
Concentration		15%	25%	50%	P value
		Hemostatic Agent			
Ferric Sulfate	Mean ± SD (second)	36.70±1.76	21.20±1.68	8.60±0.69	< 0.01
Ferric Chloride	Mean ± SD (second)	47.50±1.35	28.70±1.70	14.70±1.63	
Suture	Mean ± SD (second)		91.30±7.30		< 0.01



a



b



c

شکل ۳- اثر پاتولوژیک بخیه (a)، فریک سولفات (b) و کلرید فریک (c) بر روی کبد موش نر ویستار.

خاصیت اسیدی این دو ماده هموستاتیک موجب می‌شود این مواد شیمیایی پس از واکنش با پروتئین‌های خون با ایجاد یک سد پروتئینی منعقد شده (مشخص شده با فلش)، 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.

شد. در نهایت پس از یک هفته توسط ترکیب کتامین و زایلازین به میزان ketamine 100 mg/kg and xylazine 10 mg/kg موش‌ها بیهوش شدند و در وضعیت سوپاین 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 جهت گزارش پاتولوژی به آزمایشگاه ارسال گردید (شکل ۳). معیارهای گرید بندی پاتولوژی در نمای بافت شناسی در ۶ درجه التهاب بر اساس گرید بندی استاندارد مورد استفاده در مطالعات مشابه [۲۴، ۲۵، ۲۶، ۲۷] (واکنش التهابی بافت کبد به فریک سولفات و کلرید فریک 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 نوتروفیل‌های 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 version 16.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. با توجه به توزیع متغیر غیرنرمال در آزمون Kolmogorov-Smirnov داده‌های بدست آمده با آزمون‌های آماری Kruskal-wallis test و Mann-Whitney مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها

زمان برقراری هموستاز در ۶ گروه غلظتی با هم با استفاده از تست آماری کروسکال والیس از لحاظ آماری تفاوت معناداری را نشان داد و فریک سولفات در غلظت‌های مشابه

[Merck, Darmstadt, Germany] خریداری شد و با استفاده از آب مقطر غلظت‌های ۵۰٪، ۲۵٪، ۱۵٪ از فریک سولفات و کلرید فریک تهیه شد. پس از ایجاد برش بر روی کبد با استفاده از سرنگ انسولین ۰/۵ میلی‌لیتر از محلول فریک سولفات و کلرید فریک در غلظت‌های ۵۰٪، ۲۵٪، ۱۵٪ روی محل برش در کبد موش ریخته شد به طوری که از هر غلظت مورد نظر فریک سولفات و کلرید فریک بر روی یک گروه ۱۰ تایی 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 کرومومتر 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 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 می‌باشد که جهت مقایسه با روش استفاده از فریک سولفات و کلرید فریک زمان مورد نیاز جهت برقراری هموستاز کبدی بوسیله روش بخیه زدن (کلیه بخیه‌ها توسط یک جراح به روش ساده با استفاده از نخ نایلون ۰-۳ زده شد) نیز بر روی یک گروه از موش‌ها که شرایط یکسانی از نظر اندازه برش بر روی کبد با گروه‌های دریافت کننده فریک سولفات و کلرید فریک داشته‌اند، 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 فریک مورد مقایسه قرار گرفت (شکل ۲). پس از فرآیند جراحی، زیرجلد و پوست مجدداً بسته شد و جهت جلوگیری از عفونت به هر کدام از موش‌ها ۵۰ میلی‌گرم کفلین به صورت داخل صفاقی تزریق

جدول ۲- فراوانی گرید پاتولوژی بافت کبدی (بر اساس شدت التهاب) یک هفته پس از تماس با غلظت‌های مختلف فریک سولفات، کلرید فریک و بخیه

Groups Grade	Ferric Sulfate 15%	Ferric Sulfate 25%	Ferric Sulfate 50%	Ferric Chloride 15%	Ferric Chloride 25%	Ferric Chloride 50%	Suture
Grade 1	10(100)	4(40)	2(20)	10(100)	3(30)	2(20)	10(100)
Grade 2	0(0)	6(60)	8(80)	0(0)	7(70)	8(80)	0(0)
Total	10(100)	10(100)	10(100)	10(100)	10(100)	10(100)	10(100)

داده‌ها به صورت تعداد (درصد) نمایش داده شده است.

سولفات و کلرید فریک حتی در بالاترین غلظت (۵۰٪) نیز موجب التهابی بیشتر از گرید پاتولوژی دو نشده‌اند 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، می‌باشد. شایع‌ترین روشی که برای کنترل خونریزی ناشی از پارگی کبد مورد استفاده قرار می‌گیرد، بستن عروق منطقه پاره شده کبد بوسیله بخیه‌های عمقی و یا پیک کردن می‌باشد [۵، ۱۰، ۱۱، ۳۰، ۳۵]. 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 پیک 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 می‌شوند و در واقع برای اعمال عملکرد خود نیازمند سیستم هموستاتیک طبیعی بدن می‌باشند و این یک نقطه ضعف برای این دسته داروئی 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 [۱۳]. 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

نسبت به کلرید فریک زمان کمتری برای برقراری هموستاز نیاز داشت ($P \text{ value} < 0.01$). همچنین بین گروه‌های غلظتی فریک سولفات و کلرید فریک در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنادار وجود داشت و زمان مورد نیاز برای برقراری هموستاز با استفاده از غلظت‌های مختلف فریک سولفات و کلرید فریک نسبت به روش بخیه زدن با استفاده از تست آماری من ویتنی کمتر بود. ($P \text{ value} < 0.01$)

در هیچ یک از گروه‌های مورد مطالعه گرید پاتولوژی صفر، سه، چهار و پنج مشاهده نشد. در گروه غلظتی ۱۵٪ فریک سولفات و کلرید فریک تنها گرید پاتولوژی یک مشاهده شد. در گروه غلظتی ۲۵٪ فریک سولفات و کلرید فریک به ترتیب ۶۰٪ و ۷۰٪ گرید پاتولوژی دو مشاهده شد. همچنین در هر دو گروه غلظتی ۵۰٪ فریک سولفات و کلرید فریک ۸۰٪ گرید پاتولوژی دو مشاهده شد (جدول ۲).

بحث

در این مطالعه سه غلظت مختلف از فریک سولفات و کلرید فریک برای کنترل خونریزی پارانشیم کبدی در مدل حیوانی (موش) مورد استفاده قرار گرفت و زمان لازم برای کنترل خونریزی در غلظت‌های مختلف فریک سولفات و کلرید فریک برای کنترل خونریزی پارانشیم کبدی در مقایسه با روش کنترل (بخیه) مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج بدست آمده نشان داد در تمامی غلظت‌های 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 فریک، ماده هموستاتیک مؤثرتری 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 فریک 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 فریک و بخیه به عنوان جسم خارجی استفاده شد. گزارش پاتولوژی بافت‌های کبدی ارسال شده به آزمایشگاه پاتولوژی نشان داد فریک

می‌کند یک ماده هموستاتیک ایده آل 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. [۱۸] با در نظر گرفتن تعریفی که این پژوهشگر برای یک ماده هموستاتیک موثر ارائه کرده است، فریک سولفات و کلرید فریک نیز با توجه به ویژگی‌های 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 نمی‌باشند، مواد هموستاتیک موضعی بسیار موثر در کنار روش‌های دیگر در کنترل خونریزی بافت پارانشیمال کبدی می‌باشند.

سپاسگزاری

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

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

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 داشته‌اند و در نتیجه باعث بهبود پیش آگهی بیماران پس از عمل جراحی بر روی کبد شده است [۴، ۶، ۱۵، ۱۶، ۳۳]. فریک سولفات و کلرید فریک بر خلاف تمامی مواد هموستاتیک شناخته شده، از طریق واکنش شیمیایی با خون اثر هموستاتیک خود را اعمال می‌کند و این خاصیت این دو ماده هموستاتیک را بسیار کارآمد می‌کند که برای اعمال اثر خود نیازمند عملکرد طبیعی کبد و یا سیستم هموستاتیک بدن نیستند [۱]. خاصیت اسیدی این دو ماده هموستاتیک موجب می‌شود 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 ماده هموستاتیک به درون عروق و ایجاد عوارض سیستمیک احتمالی نیز پیشگیری شود [۱۷]. Kim در مطالعه خود ذکر

collagen-based composite combined with autologous plasma: results of a randomized controlled trial. *Arch Surg* 135 (2000) 1200-1204.

References

- [1] Barr J, Chauhan A, Schaeffer G, Hansen J, Motto D, Red blood cells mediate the onset of thrombosis in the ferric chloride murine model. *Blood* 121 (2013) 3733-3741.
- [2] Baykul T, Alanoglu EG, Kocer G, Use of Ankaferd Blood Stopper as a hemostatic agent: a clinical experience. *J Contemp Dent Pract* 11 (2010) 88-94.
- [3] Beal SL, Fatal hepatic hemorrhage: an unresolved problem in the management of complex liver injuries. *J Trauma* 30 (1990) 163-169.
- [4] Berrevoet F, De HB, Use of topical hemostatic agents during liver resection. *Dig Surg* 24 (2007) 288-293.
- [5] Carrillo EH, Richardson JD, The current management of hepatic trauma. *Adv Surg* 35 (2001) 39-59.
- [6] Chapman WC, Clavien PA, Fung J, Khanna A, Bonham A, Effective control of hepatic bleeding with a novel collagen-based composite combined with autologous plasma: results of a randomized controlled trial. *Arch Surg* 135 (2000) 1200-1204.
- [7] Çinar C, Odabaş ME, Akca G, Işık B, Antibacterial effect of a new haemostatic agent on oral microorganisms. *J Clin Exp Dent* 3(2012) 151-155.
- [8] Clark WR Jr, Leather RP, Hemostasis during liver resections. *Surgery* 67 (1970) 556-557.
- [9] 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* 28 (1988) 1433-1438.
- [10] Mikaeili S, Kadkhodae M, Golab F, Zahmatkesh M, Mahdavi-Mazdeh M, Seifi B, Effects of liver ischemia-reperfusion on renal functional and oxidative stress indices. *Physiol Pharmacol* 13(2009) 254-262.
- [11] David Richardson J, Franklin GA, Lukan JK, Carrillo EH, Spain DA, Miller FB, Wilson MA, Polk HC Jr, Flint LM, Evolution in the management of hepatic

- trauma: a 25-year perspective. *Ann Surg* 232 (2000) 324-330.
- [12] Dodd GD, Soulen MC, Kane RA, Livraghi T, Lees WR, Yamashita Y, Gillams AR, Karahan OI, Rhim H, Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumors: at the threshold of a major breakthrough. *Radiographics* 20 (2000) 9-27.
- [13] 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* 245 (2007) 536-542.
- [14] Goker H, Haznedaroglu IC, Ercetin S, Kirazli S, Akman U, Ozturk Y, Firat HC, Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper. *J Int Med Res* 36 (2008) 163-170.
- [15] Heaton N, Advances and methods in liver surgery: haemostasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 17(2005)3-12.
- [16] Jackson MR, Fibrin sealants in surgical practice: an overview. *Am J Surg* 182 (2001) 1-7.
- [17] Kakimoto M, Tokita H, Okamura T, Yoshino K, A chemical hemostatic technique for bleeding from malignant wounds. *J Palliat Med* 13 (2010) 11-13.
- [18] Kim S, Rethnam S, Hemostasis in endodontic microsurgery. *Dent Clin North Am* 41 (1997) 499-511.
- [19] Kragh JF Jr, Littrel ML, Jones JA, Walters TJ, Baer DG, Battle casualty survival with emergency tourniquet use to stop limb bleeding. *J Emerg Med* 41 (2009) 590-597.
- [20] Kragh JF Jr, Murphy C, Dubick MA, Baer DG, Johnson J, New tourniquet device concepts for battlefield hemorrhage control. *US Army Med Dep J* (2011) 38-48.
- [21] Lemon RR, Steele PJ, Jeansonne BG, Ferric sulfate hemostasis: effect on osseous wound healing. Left in situ for maximum exposure. *J Endod* 19 (1993) 170-73.
- [22] 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* 267 (2010) 1377-1381.
- [23] McBee WL, Koerner KR, Review of hemostatic agents used in dentistry. *Dent Today* 24 (2005) 62-65.
- [24] Nouri S, Farokhi S, Jamali B, Sharif MR, Alum in Controlling Hepatic Bleeding; an Animal Model Study. *Thrita* 3 (2014) e21446.
- [25] Nouri S, Sharif MR, Efficacy and Safety of Ferric Chloride in Controlling Hepatic Bleeding; An Animal Model Study. *Hepat Mon* 14 (2014) e18652.
- [26] Nouri S, Sharif M, Hemostatic effect of aluminum chloride in liver bleeding: an animal model study. *Tehran Univ Med J* 72 (2014) 435-442.
- [27] Nouri S, Sharif MR, Tabatabaei F, Farokhi S, Investigating the Effect of Zinc Chloride to Control External Bleeding in Rats. *Nurs Midwifery Stud* 3 (2014) e22063.
- [28] 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* 16 (2011) 584-587.
- [29] Palm M, Altman J, Topical hemostatic agents: a review. *Dermatol Surg* 34 (2008) 431-445.
- [30] Pachter HL, Hofstetter SR, The current status of nonoperative management of adult blunt hepatic injuries. *Am J Surg* 169 (1995) 442-454.
- [31] Saifi J, Fortune JB, Graca L, Shah DM, Benefits of intraabdominal pack placement for the management of nonmechanical hemorrhage. *Arch Surg* 125 (1990) 119-122.
- [32] Sauer A, Moore FA, Moore EE, Moser K S, Brennan R, Read RA, Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma* 38 (1995) 185-193.
- [33] Schwartz M, Madariaga J, Hirose R, Comparison of a new fibrin sealant with standard topical hemostatic agents. *Arch Surg* 139 (2004) 1148-1154.
- [34] 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* 32 (1975)73-83.
- [35] Wadia Y, Xie H, Kajitani M, Liver repair and hemorrhage control using laser soldering of liquid albumin in a porcine model. *Lasers Surg Med* 27 (2000) 319-328.