

## مقایسه اثر کلسیم سولفات و فریک سولفات در کنترل خونریزی کبدی؛ مطالعه مدل حیوانی

**سعید نوری:** پزشک پژوهشگر، مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله، تهران، ایران.  
\* **محمد رضا شریف:** دانشیار، مرکز تحقیقات تروما، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران (\*نویسنده مسئول). dr.mrsharif@yahoo.com  
**بردیا جمالی:** استادیار، مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله، تهران، ایران.  
**یونس پناهی:** استاد، مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله، تهران، ایران.

تاریخ پذیرش: ۹۴/۹/۳۴

تاریخ دریافت: ۹۴/۶/۲۲

### چکیده

**زمینه و هدف:** 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 کلسیم سولفات در کنترل خونریزی بافت پارانشیمی کبدی انجام گردید.  
**روش کار:** در این مطالعه مدل حیوانی ۶۰ موش نر ویستار مورد استفاده قرار گرفت. بر روی کبد هر موش برشی به طول ۲ سانتی‌متر و عمق ۰/۵ سانتی‌متر داده شد و زمان برقراری هموستاز با استفاده از غلظت‌های مختلف کلسیم سولفات و همچنین فریک سولفات (۱۵٪، ۲۵٪، ۵۰٪) اندازه‌گیری شد. در نهایت داده‌های به دست آمده وارد نرم‌افزار SPSS شده و با Kruskal- wallis test و Mann - Whitney و همچنین Wilcoxon signed ranks test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.  
**یافته‌ها:** در تمامی گروه‌ها هموستاز کامل داشتیم. زمان برقراری هموستاز ناشی از گروه‌های غلظتی کلسیم سولفات از گروه فریک سولفات به صورت معنادار کمتر بود ( $P < 0/01$ ).  
**نتیجه‌گیری:** کلسیم سولفات و فریک سولفات هر دو قادر به کنترل خونریزی کبدی می‌باشند و مواد هموستاتیک مؤثری در کنترل خونریزی ناشی از کبد در مدل حیوانی می‌باشند.

**کلیدواژه‌ها:** هموستاز، کلسیم سولفات، فریک سولفات، کبد

### مقدمه

در بیماران با ترومای کبد، خونریزی می‌باشد (۱۰-۸). یک پارگی به عمق ۳ سانتی‌متر در پارانشیم کبدی ۱۹٪ مورتالیتی و پارگی که ۵۰٪-۲۵٪ یک لوب کبدی را درگیر کند، ۲۸٪ 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) 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 (۱۶-۱۳). یکی از گزینه‌های درمانی که کمتر مورد توجه قرار گرفته است، مواد

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، وجود ساختار سینوزوئیدی در این بافت است (۱)، در این ساختار عروق خونی آن قدر 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 شیوع ترومای کبد به صورت چشمگیری افزایش پیدا کرده است و علت آن افزایش آسیب‌های شکمی ناشی از حوادث ترافیکی می‌باشد (۶، ۷). کماکان مهم‌ترین علت مورتالیتی

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 فریک سولفات در کنترل خونریزی بافت پارانشیمی کبدی مورد ارزیابی قرار گرفت و این دو ماده هموستاتیک از نظر زمان مورد نیاز برای برقراری هموستاز کامل در گروه‌های غلظتی مختلف مورد مقایسه قرار گرفتند.

### روش کار

بستر اجرای مطالعه و حیوانات: 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 به‌طور کامل رعایت شد. ۶۰ موش نر ویستار با وزن ۲۳۰-۱۸۰ گرم به‌طور تصادفی در ۶ گروه ۱۰ تایی قرار گرفتند. یک هفته قبل از انجام مطالعه کلیه موش‌ها در دمای اتاق ( $21 \pm 1^\circ\text{C}$ ) و سیکل روشنایی / خاموشی ۱۲ ساعته (روشنایی از ۸ صبح تا ۸ شب) نگه‌داری شدند. کلیه موش‌ها دسترسی آزاد به غذای استاندارد (standard rat chaw) و آب داشتند.

پروسه جراحی و ایجاد برش بر روی کبد: پس از یک هفته توسط تزریق داخل صفاقی ترکیب کتامین و زایلازین (کتامین ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم و زایلازین ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) 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 آناٹومیک خود به خارج از حفره شکمی کشیده شد (شکل شماره 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.

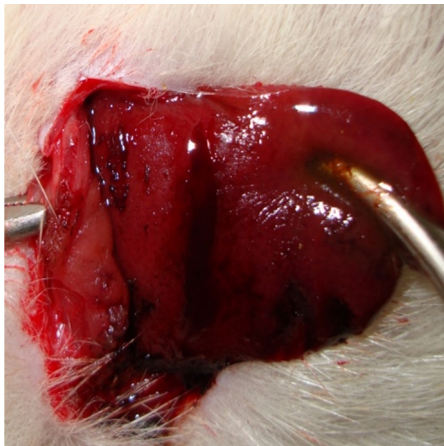
تهیه و تجویز غلظت‌های مختلف کلسیم سولفات

هموستاتیک موضعی می‌باشند. فریک سولفات یک ماده شیمیایی با فرمول  $(\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3)$  و کلسیم سولفات یک ماده شیمیایی با فرمول  $(\text{CaSO}_4)$  که دارای خاصیت اسیدی می‌باشند. این دو ماده خاصیت لخته‌کنندگی قوی دارند و پس از تماس با مواد پروتئینی به‌سرعت موجب انعقاد آن‌ها می‌شود (۱۷). از سوی دیگر با توجه به درصد قابل توجه پروتئین در خون، از فریک سولفات و کلسیم سولفات به عنوان ماده هموستاتیک نیز در کنترل خونریزی خارجی از جمله اعمال جراحی دندانپزشکی نیز استفاده شده است (۱۷، ۱۸). 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 (۱۹). درواقع فریک سولفات و کلسیم سولفات برخلاف 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 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 می‌باشد، 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 گروه‌درمانی 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. درواقع 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

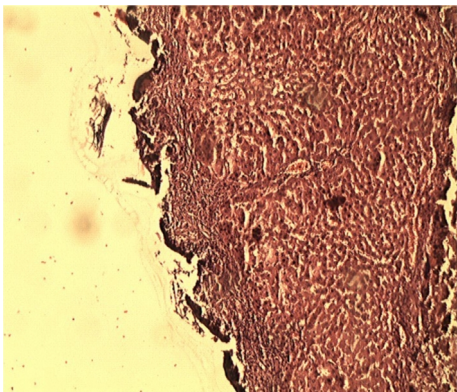
شکل ۱- برش در پوست و زیر جلد برای دسترسی به لوب کبدی در حفره شکمی موش نر ویستار



شکل ۲- کنترل خونریزی کبد با استفاده از ماده هموستاتیک موضعی در موش نر ویستار



شکل ۳- نمای پاتولوژیک اثر ماده هموستاتیک موضعی بر بافت کبد در موش نر ویستار



بر اساس گرید بندی استاندارد مورد استفاده در مطالعات مشابه (۲۰) (واکنش التهابی بافت کبد به فریک سولفات و کلسیم سولفات به عنوان یک جسم خارجی) تقسیم بندی شد: ۰ بدون تغییر.

و فریک سولفات و اندازه گیری زمان کنترل خونریزی

کلسیم سولفات و فریک سولفات از شرکت مرک آلمان (Merck, Darmstadt, Germany) خریداری شد و با استفاده از آب مقطر غلظت‌های ۰.۵۰٪، ۰.۲۵٪، ۰.۱۵٪ از کلسیم سولفات و فریک سولفات تهیه شد. پس از ایجاد برش بر روی کبد با استفاده از سرنگ انسولین ۰/۵ میلی لیتر از محلول کلسیم سولفات و فریک سولفات در غلظت‌های ۰.۵۰٪، ۰.۲۵٪، ۰.۱۵٪ روی محل برش در کبد موش ریخته شد به طوری که از هر غلظت مورد نظر کلسیم سولفات و فریک سولفات 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 میلی لیتر از هر غلظت با سرنگ بر روی محل خونریزی ریخته شد). و با کروномتر زمان هموستاز اندازه گیری و ثبت شد. (شکل شماره ۲) زمان هموستاز در این مطالعه، زمان مورد نیاز جهت خشک شدن کامل محل خونریزی و عدم ترشح خون از ناحیه برش (به عنوان تعریف عملیاتی کنترل خونریزی در نظر گرفته شد). میانگین ده زمان به عنوان زمان هموستاز در آن غلظت در نظر گرفته شد. پس از کنترل خونریزی کبد، زیرجلد و پوست مجدداً بسته شد و جهت جلوگیری از عفونت به هر کدام از موش‌ها ۵۰ میلی گرم کفلین به صورت داخل صفاقی تزریق شد. (cefalotin / 10 mL, Aspen Pharmacare Australia Pty Ltd, Australia 1gr).

مطالعه پاتولوژی: در نهایت پس از یک هفته توسط ترکیب کتامین و زایلازین (کتامین ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم و زایلازین ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) 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 شماره ۳). معیارهای گرید بندی پاتولوژی در نمای بافت‌شناسی در ۶ درجه التهاب

غلظت‌های مختلف کلسیم سولفات نسبت به فریک‌سولفات کمتر بود ( $p < 0.01$ ).

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

### بحث و نتیجه‌گیری

تاکنون هیچ مطالعه‌ای جهت مقایسه اثربخشی کلسیم سولفات و فریک‌سولفات در برقراری هموستاز پارانشیم کبدی انجام نشده است و مطالعه حاضر اولین مطالعه‌ای می‌باشد که این دو ماده هموستاتیک را به عنوان یک گزینه‌ی درمانی در کنترل خونریزی بافت‌های پارانشیمی در یک مطالعه مدل حیوانی مورد مقایسه قرار می‌دهد. در این مطالعه ۳ غلظت مختلف از فریک‌سولفات و کلسیم سولفات برای کنترل خونریزی پارانشیم کبدی در مدل حیوانی (موش) مورد استفاده قرار

(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، فیبروز و خونریزی.

تجزیه و تحلیل آماری: اطلاعات بدست آمده با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ 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 و همچنین Wilcoxon signed ranks test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

### یافته‌ها

زمان برقراری هموستاز در ۶ گروه در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. در تمامی گروه‌ها هموستاز کبدی به‌طور کامل برقرار شد. زمان برقراری هموستاز در ۶ گروه با هم از لحاظ آماری تفاوت معناداری را نشان داد ( $p < 0.01$ ). و زمان مورد نیاز برای برقراری هموستاز با استفاده از

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

ماده هموستاتیک	غلظت	۱۵٪	۲۵٪	۵۰٪	p
فریک سولفات	میانگین زمان هموستاز (ثانیه)	۵۰/۸۰	۳۱/۱۰	۱۶/۶۰	<0.01
	انحراف معیار	۳/۶۴	۲/۶۴	۲/۷۱	
کلسیم سولفات	میانگین زمان هموستاز (ثانیه)	۳۷/۳۰	۲۱/۳۰	۹/۰۰	<0.01
	انحراف معیار	۲/۶۲	۱/۷۶	۱/۲۴	

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

گروه	فریک سولفات		کلسیم سولفات		تعداد	درصد
	۱۵٪	۲۵٪	۵۰٪	۱۵٪		
گرید ۱	۱۰	۳	۲	۲	۲	۲۰٪
گرید ۲	۰	۷	۸	۰	۸	۸۰٪
مجموع	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰۰٪
	۱۰۰٪	۱۰۰٪	۱۰۰٪	۱۰۰٪		

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 دارویی می‌باشد چراکه 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 توجیه‌کننده نتیجه مشاهده شده در این کارآزمایی بالینی می‌باشد.

در یک مطالعه 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 اخیراً نگرانی‌هایی 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.

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 پیش‌آگهی بیماران پس از عمل جراحی بر روی کبد شده است (۲۸-۳۲). فریک سولفات و کلسیم سولفات برخلاف تمامی

گرفت و زمان لازم برای کنترل خونریزی در غلظت‌های مختلف فریک سولفات با زمان لازم برای کنترل خونریزی پارانشیم کبدی به وسیله کلسیم سولفات مورد مقایسه قرار گرفت. نتایج بدست آمده نشان داد در تمامی غلظت‌های به کار رفته برای هر دو ماده هموستاتیک، هموستاز به‌طور کامل برقرار شده است و کلسیم سولفات نسبت به فریک سولفات، زمان کمتری برای کنترل خونریزی نیاز داشته است. در مطالعه حاضر سعی شد با ارسال بافت کبدی پس از مواجهه با فریک سولفات و کلسیم سولفات 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 و کلسیم سولفات به عنوان جسم خارجی استفاده شد. گزارش پاتولوژی بافت‌های کبدی ارسال شده به آزمایشگاه پاتولوژی نشان فریک سولفات و کلسیم سولفات حتی در بالاترین غلظت (۵۰٪) نیز موجب التهابی بیشتر از گرید پاتولوژی ۲ نشده 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 به وسیله 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 به دنبال 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

مطالعات بر روی حیوان بزرگ‌تر می‌تواند این محدودیت‌ها را تا حد زیادی برطرف کند. همچنین با توجه به خاصیت هموستاتیک قدرتمند این دو ماده هموستاتیک، ارزیابی این مواد هموستاتیک در کنترل خونریزی خارجی در قالب یک مطالعه مدل حیوانی نیز در راستای معرفی یک کوتر شیمیایی، از سوی نویسندگان پیشنهاد می‌شود.

### تقدیر و تشکر

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

### منابع

1. Sauaia A, Moore F A, Moore E E, Moser K S, 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, 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, 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.
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. Çınar C, Odabaş ME, Akca G, Işık B. Antibacterial effect of a new haemostatic agent on oral microorganisms 2012;4(3):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. 1975; 32:73-83.
10. Kragh JF Jr, Littrel ML, Jones JA, Walters

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 (۱۷). 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 (۱۸). Kim در مطالعه خود ذکر 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 تأخیر یا اختلال در روند ترمیم بافت نشود و قیمت مناسبی داشته باشد (۳۳). با در نظر گرفتن تعریفی که این پژوهشگر برای یک ماده هموستاتیک مؤثر ارائه کرده است، فریک‌سولفات و کلسیم سولفات 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 مؤثر در کنار روش‌های دیگر در کنترل خونریزی بافت پارانیشمال کبدی می‌باشند. این مطالعه نیز مانند سایر مطالعات با محدودیت‌هایی روبرو بود از جمله: این مطالعه بر روی بریدگی‌های کوچک انجام شد و در کبد معمولاً کنترل خونریزی بریدگی‌های بزرگ و عمیق مطرح می‌باشد. همچنین در این مطالعه بنا بر نظر پاتولوژیست حداقل زمان مورد نیاز برای بررسی اثر پاتولوژیک یک هفته در نظر گرفته شد ولی ممکن است کبد در زمان طولانی‌تر دچار فیروز و اسکروز در محل شود. علاوه بر این به کار گیری گروه کنترل (پک کردن و یا بخیه عمقی) با توجه به محدودیت‌های ذکر شده در مدل حیوانی (موش) قابل اجرا نبود. انجام

25. Carrillo EH, Richardson JD. The current management of hepatic trauma. *Adv Surg.* 2001;35:39-59
26. Figueras J, Llado L, Miro M, Ramos E, Torras J, Fabregat J, 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. Berrevoet F, de HB. Use of topical hemostatic agents during liver resection. *Dig Surg.* 2007;24:288-93.
29. Heaton N. Advances and methods in liver surgery: haemostasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17:3-12.
30. 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.* 2000;135:1200-4.
31. Schwartz M, Madariaga J, Hirose R, Shaver TR, Sher L, Chari R, et al. Comparison of a new fibrin sealant with standard topical hemostatic agents. *Arch Surg.* 2004;139: 1148-54.
32. Jackson MR. Fibrin sealants in surgical practice: an overview. *Am J Surg.* 2001; 182:1-7.
33. Kim S, Rethnam S. Hemostasis in endodontic microsurgery. *Dent Clin North Am.* 1997;41:499-511.
- 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 MedDep J.* 2011;38-48.
12. Clark WR Jr, Leather RP. Hemostasis during liver resections. *Surgery.* 1970;67:556-557.
13. Coggill 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, Livraghi T, Lees WR, Yamashita Y, et al. Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumors: at the threshold of a major breakthrough. *Radiographics.* 2000;20:9-27.
17. 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(1):20-3
18. Kakimoto M, Tokita H, Okamura T, Yoshino K. A chemical hemostatic technique for bleeding from malignant wounds. *Journal of Palliative Medicine.* 2010;13:11-13.
19. Palm M, Altman J. Topical hemostatic agents: a review. *Dermatologic Surgery.* 2008; 34:431-445
20. Nouri S, Amirbeigy M, Hosseinpour M, Abdorrahim K, Sharif MR, Amirbeigy MK. Evaluation of the Hemostatic Effect of Ferric Sulphate in Controlling External Bleeding in Mouse at Kashan University of Medical Sciences, 2012. *Iranian Journal of Surgery.* 2013;21:21-29. [Persian]
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. 2000; 107: 345-352.
23. Richardson DJ, 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. *AmJ Surg.* 1995;169(4):442-454.

## Comparison the effect of calcium sulfate and ferric sulfate in controlling liver bleeding: an animal model study

**Saeed Nouri**, MD, Chemical Injuries Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

**\*Mohammad Reza Sharif**, Associate Professor, Trauma Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran (\*Corresponding Author). [dr.mrsharif@yahoo.com](mailto:dr.mrsharif@yahoo.com)

**Bardia Jamali**, Assistant Professor, Chemical Injuries Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

**Yunes Panahi**, Professor, Chemical Injuries Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

### Abstract

**Background:** The control of parenchymal hemorrhage especially in liver parenchyma, despite surgical science progresses, is still one of the challenges surgeons face saving the patients' lives and there is a research challenge between the researchers in this field to introduce a more effective method. This study aimed to compare the hemostatic effect of calcium sulfate and ferric sulfate on controlling the bleeding from liver parenchymal tissue.

**Methods:** In this animal model study 60 male wistar rats were used. A length of two cm and a depth of half a cm incision was made on each mouse's liver and the hemostasis time was measured using calcium sulfate and ferric sulfate different concentrations (15%, 25%, and 50%). Finally, the obtained data were entered into SPSS software and analyzed using Kruskal-wallis test, Mann – Whitney, Kolmogorov – Smirnov and also Wilcoxon signed ranks test.

**Results:** In all groups we had complete hemostasis. The hemostasis time of calcium sulfate concentration groups was significantly less than that of the ferric sulfate group ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion:** Calcium sulfate and ferric sulfate can control liver bleeding and both are effective hemostatic agents in controlling liver parenchymal tissue hemorrhage in an animal model.

**Keywords:** Hemostasis, Calcium Sulfate, Ferric Sulfate, Liver