**مجله دانشکده پزشکی اصفهان**
**سال سی و دوم/شماره ۳۰۸/هفته اول دی ماه ۱۳۹۳**

**تاریخ دریافت:** ۱۳۹۳/۵/۶
**تاریخ پذیرش:** ۱۳۹۳/۸/۲

# بررسی اثر کلرید روی در کنترل خونریزی کبدی؛ مطالعه‌ی مدل حیوانی

دکتر سعید نوری[۱]، دکتر محمدرضا شریف[۲]

**مقاله پژوهشی**

## چکیده

**مقدمه:** کنترل خونریزی پارانشیمی به خصوص در بافت کبد، با وجود پیشرفت علم جراحی، کماکان یکی از چالش‌های روبه‌روی جراحان برای حفظ جان بیماران می‌باشد. یک رقابت پژوهشی بر سر معرفی روش مؤثرتر بین پژوهشگران این زمینه وجود دارد. این مطالعه به منظور تعیین اثر هموستاتیک کلرید روی در کنترل خونریزی بافت پارانشیمی کبدی انجام گردید.

**روش‌ها:** در این مطالعه‌ی مدل حیوانی، از ۶۰ موش نر ویستار استفاده شد. بر روی کبد هر موش، برشی به طول ۲ cm و عمق ۰/۵ cm داده شد و زمان برقراری هموستاز با استفاده از غلظت‌های مختلف کلرید روی (۵، ۱۰، ۱۵، ۲۵ و ۵۰ درصد) و روش کنترل (کنترل خون‌ریزی به‌وسیله‌ی بخیه زدن)، میزان خونریزی اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** در تمامی گروه‌ها، هموستاز کبدی به طور کامل برقرار شد. بین گروه‌های غلظتی کلرید روی در مقایسه با گروه بخیه (گروه شاهد) اختلاف معنی‌دار وجود داشت و زمان مورد نیاز برای برقراری هموستاز با استفاده از غلظت‌های مختلف کلرید روی، نسبت به روش بخیه زدن کمتر بود ($P < ۰/۰۰۱$). در تمامی گروه‌های غلظتی ۵، ۱۰ و ۱۵ درصد کلرید روی و همچنین گروه شاهد (بخیه) درجه‌ی پاتولوژی ۱ مشاهده شد. در گروه‌های غلظتی ۲۵ و ۵۰ درصد کلرید روی به ترتیب ۷۰ و ۸۰ درصد درجه‌ی پاتولوژی ۲ مشاهده شد.

**نتیجه‌گیری:** کلرید روی یک ماده‌ی هموستاتیک مؤثر در کنترل خونریزی بافت پارانشیمی کبد در مدل حیوانی می‌باشد و در کمترین غلظت به کار رفته (۵ درصد) نیز قادر به کنترل کامل خونریزی کبدی می‌باشد.

**واژگان کلیدی:** هموستاز، کلرید روی، کبد

**ارجاع:** نوری سعید، شریف محمدرضا. **بررسی اثر کلرید روی در کنترل خونریزی کبدی؛ مطالعه‌ی مدل حیوانی.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۳۰۸): ۱۸۵۴-۱۸۴۵

## 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 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 مانند متاستاتکتومی و ترومای کبد، که در آن نیاز به برش بر روی کبد می‌باشد، روز به روز در حال افزایش است (۵).

در سال‌های اخیر، شیوع ترومای کبد به صورت چشمگیری افزایش پیدا کرده است و علت آن افزایش

۱- پزشک عمومی، مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله (عج)، تهران، ایران
۲- دانشیار، مرکز تحقیقات تروما، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
**نویسنده‌ی مسؤول:** دکتر محمدرضا شریف
Email: dr.mrsharif@yahoo.com

آسیب‌های شکمی ناشی از حوادث ترافیکی می‌باشد (۷-۶). کماکان مهم‌ترین علت مرگ و میر در بیماران مبتلا به ترومای کبد، خونریزی است (۱۰-۸). یک پارگی به عمق ۳ cm در پارانشیم کبدی ۱۹ درصد مرگ و میر و پارگی که ۵۰-۲۵ درصد یک لوب کبدی را درگیر کند، ۲۸ درصد مرگ و میر خواهد داشت (۱۱). این میزان بالای شیوع ترومای کبد و مرگ و میر بالای ناشی از آن، 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). کلرید روی یک ماده‌ی شیمیایی با فرمول ($ZnCl_2$) می‌باشد. این ماده خاصیت اسیدی دارد. کلرید روی، خاصیت لخته کنندگی قوی دارد و پس از تماس با مواد پروتئینی به سرعت موجب انعقاد آن‌ها می‌شود (۱۷). از سوی دیگر، با توجه به درصد قابل توجه پروتئین در خون، از کلرید روی به عنوان ماده‌ی هموستاتیک در خونریزی خارجی نیز استفاده می‌شود (۱۸). یون‌های موجود در این ترکیب با پروتئین‌های موجود در خون واکنش می‌دهند و موجب منعقد شدن این پروتئین‌ها می‌شوند و این پروتئین‌های منعقد شده، موجب بسته شدن دهانه‌ی مویرگ‌های کوچک می‌شوند (۱۹).

در واقع، کلرید روی بر خلاف تمامی مواد هموستاتیک شناخته شده، از طریق واکنش شیمیایی با خون اثر هموستاتیک خود را اعمال می‌کند و این خاصیت، کلرید روی را یک ماده‌ی هموستاتیک بسیار کارآمد می‌کند که برای اعمال اثر خود نیازمند عملکرد طبیعی کبد و یا سیستم هموستاتیک بدن نیست. از آن جایی 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 مانند بیماران سیروتیک که عملکرد کبدی طبیعی ندارند، 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 را که تا به حال مورد استفاده قرار نگرفته‌اند، معرفی نمایند. 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 علاوه بر ارتقای جایگاه مواد هموستاتیک موضعی، یک گزینه‌ی درمانی جدید برای کنترل خونریزی بافت پارانشیمی کبد را در اختیار جراحان قرار دهد. در همین راستا، در این مطالعه به بررسی اثر هموستاتیک کلرید روی در کنترل خونریزی بافت پارانشیمی کبدی پرداخته شد.

## روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه‌ی مدل حیوانی بود 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 ۲۳۰-۱۸۰ g به طور تصادفی در ۶ گروه ۱۰ تایی قرار گرفتند. یک هفته قبل از انجام مطالعه، کلیه‌ی موش‌ها در شرایط یکسانی نگهداری و تغذیه شدند.

پس از یک هفته، توسط کتامین به میزان ۱۰ mg/kg موش‌ها بیهوش شدند و در وضعیت سوپاین بر روی تخت عمل قرار داده شدند و پوست و زیر جلد در ناحیه‌ی شکم موش‌ها با انجام برش باز شد و پس از مشخص شدن کبد، یک لوب کبدی از جایگاه آناتومیک خود به خارج از حفره‌ی شکمی کشیده شد (شکل ۱). برای ایجاد برش یکسان از نظر عمق، بر روی بیستوری یک نشان رنگی به فاصله‌ی ۰/۵ cm از نوک قرار داده شد تا بتوان عمق یکسانی را برش داد و برای برش با طول یکسان از یک خط‌کش استفاده شد و برشی به طول ۲ cm و عمق ۰/۵ cm روی کبد داده شد.

**شکل ۱. برش در پوست و زیر جلد برای دسترسی به لوب کبدی در حفره‌ی شکمی موش نر ویستار**

کلرید روی از شرکت مرک آلمان (Merck, Darmstadt, Germany۱۰۳۸۱۴) خریداری شد و با استفاده از آب مقطر غلظت‌های ۵۰، ۲۵، ۱۵، ۱۰ و ۵ درصد از کلرید روی تهیه شد. پس از ایجاد برش بر روی کبد، با استفاده از سرنگ، ۰/۵ ml از محلول کلرید روی در غلظت‌های ۵۰، ۲۵، ۱۵، ۱۰ و ۵ درصد روی محل برش در کبد هر موش ریخته شد؛ به طوری که از هر غلظت مورد نظر کلرید روی بر روی یک گروه از موش‌ها استفاده گردید. جهت تجویز حجم یکسان از غلظت‌های مختلف کلرید روی، از سرنگ استفاده شد و هر بار ۰/۵ ml از هر غلظت با سرنگ بر روی محل خونریزی ریخته و با کرونومتر زمان هموستاز اندازه‌گیری و ثبت گردید (شکل ۲).

**شکل ۲. کنترل خونریزی کبد با استفاده از کلرید روی در موش نر ویستار**

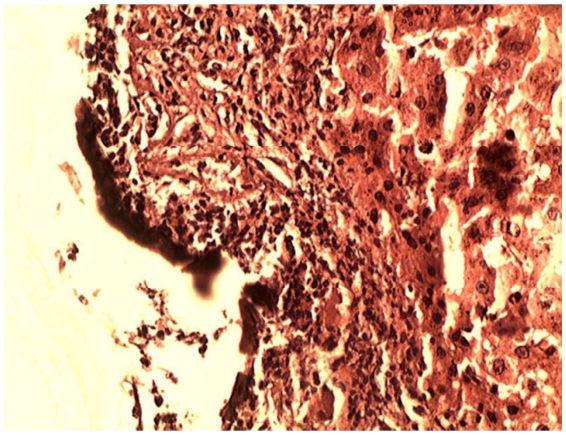
زمان هموستاز در این مطالعه، زمان مورد نیاز جهت خشک شدن کامل محل خونریزی و عدم ترشح خون از ناحیه‌ی برش در نظر گرفته شد. میانگین ۱۰ زمان به عنوان زمان هموستاز در آن غلظت در نظر گرفته شد. روش استاندارد جهت

کنترل خونریزی کبد، استفاده از بخیه می‌باشد که جهت مقایسه با روش استفاده از کلرید روی زمان مورد نیاز جهت برقراری هموستاز کبدی به وسیله‌ی روش بخیه زدن نیز بر روی یک گروه از موش‌ها که شرایط یکسانی از نظر اندازه‌ی برش بر روی کبد با گروه‌های دریافت کننده‌ی کلرید روی داشتند، ثبت شد و میانگین ۱۰ زمان به عنوان زمان هموستاز با استفاده از روش بخیه در نظر گرفته شد تا با نتایج حاصل از روش استفاده از کلرید روی مورد مقایسه قرار گیرد (کلیه‌ی بخیه‌ها توسط یک جراح زده شد). پس از کنترل خونریزی کبد، زیر جلد و پوست بار دیگر بسته شد و جهت جلوگیری از عفونت به هر کدام از موش‌ها، ۵۰ mg کفلین به صورت داخل صفاقی تزریق گردید.

آنزیم‌های کبدی موش‌ها شامل (آسپارتات آمینوترانسفراز، آلانین آمینوترانسفراز و آلکالن فسفاتاز) به عنوان شاخص‌های عملکرد طبیعی کبد قبل از استفاده از کلرید روی و یک هفته پس از استفاده از کلرید روی بر روی بافت کبدی، اندازه‌گیری شد. در نهایت پس از یک هفته توسط کتامین به میزان ۱۰ 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 ثابت شد و جهت گزارش پاتولوژی به آزمایشگاه ارسال گردید (شکل ۳).

معیارهای درجه‌بندی پاتولوژی در نمای بافت‌شناسی در ۶ درجه‌ی التهاب بر اساس درجه‌بندی استاندارد مورد استفاده در مطالعات مشابه (۲۰) (واکنش التهابی بافت کبد به کلرید روی به عنوان یک جسم خارجی) به صورت زیر تقسیم‌بندی شد:

(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) و ۵ (التهاب شدید در سراسر بافت و نیز تغییرات ادماتو، فیبروز و خونریزی).



**شکل ۳. نمای پاتولوژیک اثر کلرید روی بر بافت کبد در موش نر ویستار**

با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) اطلاعات به دست آمده مورد قرار گرفت.

با توجه به توزیع متغیر غیر طبیعی در آزمون Kolmogorov-Smirnov، داده‌های به دست آمده با آزمون‌های آماری Kruskal–Wallis، Mann-Whitney و Wilcoxon مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

## یافته‌ها

### زمان برقراری هموستاز

زمان برقراری هموستاز در ۶ گروه در جدول ۱ آمده

است. در تمامی گروه‌ها، هموستاز کبدی به طور کامل برقرار شد. زمان برقراری هموستاز در ۶ گروه با هم از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری را نشان داد (P < ۰/۰۰۱). بین گروه‌های اول تا پنجم در مقایسه با گروه ششم (گروه شاهد) نیز اختلاف معنی‌دار وجود داشت و زمان مورد نیاز برای برقراری هموستاز با استفاده از غلظت‌های مختلف کلرید روی نسبت به روش بخیه زدن کمتر بود (P < ۰/۰۰۱).

## فراوانی درجات پاتولوژی و تغییرات آنزیم‌های کبدی

در هیچ یک از گروه‌های مورد مطالعه، درجه‌ی پاتولوژی صفر، سه، چهار و پنج مشاهده نشد. در تمامی گروه‌های غلظتی ۵، ۱۰ و ۱۵ درصد کلرید روی و همچنین گروه شاهد (بخیه) درجه‌ی پاتولوژی یک مشاهده شد. در گروه‌های غلظتی ۲۵ و ۵۰ درصد کلرید روی، به ترتیب ۷۰ و ۸۰ درصد درجه‌ی پاتولوژی دو مشاهده شد (جدول ۲). در بررسی آزمایشگاهی آنزیم‌های کبدی، بین هیچ یک از ۳ آنزیم کبدی مورد بررسی قبل و یک هفته پس از تماس با کلرید روی، اختلاف معنی‌داری وجود نداشت (جداول ۳، ۴ و ۵).

**جدول ۱. زمان برقراری هموستاز با استفاده از غلظت‌های مختلف کلرید روی و بخیه در پارانشیم کبد**

| زمان هموستاز / گروه‌ها | کلرید روی ۵ درصد | کلرید روی ۱۰ درصد | کلرید روی ۱۵ درصد | کلرید روی ۲۵ درصد | کلرید روی ۵۰ درصد | بخیه |
|---|---|---|---|---|---|---|
| میانگین ± انحراف معیار (ثانیه) | ۴۲/۹۰ ± ۵/۴۶ | ۳۱/۹۰ ± ۳/۵۷ | ۲۲/۴۰ ± ۳/۷۷ | ۱۴/۵۰ ± ۲/۹۱ | ۷/۶۰ ± ۱/۶۴ | ۹۰/۳۰ ± ۶/۳۴ |
| مقدار P | < ۰/۰۰۱ | | | | | |

**جدول ۲. فراوانی درجه‌ی پاتولوژی بافت کبدی (بر اساس شدت التهاب) یک هفته پس از تماس با غلظت‌های مختلف کلرید روی و روش بخیه زدن**

| درجه‌ی پاتولوژی / گروه | | کلرید روی ۵ درصد | کلرید روی ۱۰ درصد | کلرید روی ۱۵ درصد | کلرید روی ۲۵ درصد | کلرید روی ۵۰ درصد | بخیه |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| درجه‌ی ۱ | تعداد (درصد) | ۱۰ (۱۰۰) | ۱۰ (۱۰۰) | ۱۰ (۱۰۰) | ۳ (۳۰) | ۲ (۲۰) | ۱۰ (۱۰۰) |
| درجه‌ی ۲ | تعداد (درصد) | ۰ (۰) | ۰ (۰) | ۰ (۰) | ۷ (۷۰) | ۸ (۸۰) | ۰ (۰) |
| مجموع | تعداد (درصد) | ۱۰ (۱۰۰) | ۱۰ (۱۰۰) | ۱۰ (۱۰۰) | ۱۰ (۱۰۰) | ۱۰ (۱۰۰) | ۱۰ (۱۰۰) |

**جدول ۳. میانگین ± انحراف معیار آنزیم آسپارتات آمینو ترانسفراز قبل و ۷ روز پس از استفاده از غلظت‌های مختلف کلرید روی**

| AST(IU/L) / غلظت | | کلرید روی ۵ درصد | کلرید روی ۱۰ درصد | کلرید روی ۱۵ درصد | کلرید روی ۲۵ درصد | کلرید روی ۵۰ درصد | بخیه |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| قبل | میانگین ± انحراف معیار | ۱۴۴/۲۰ ± ۷/۶۸ | ۱۴۲/۵۰ ± ۷/۸۶ | ۱۴۲/۹۰ ± ۵/۰۶ | ۱۴۲/۸۰ ± ۶/۴۶ | ۱۴۴/۹۰ ± ۶/۷۷ | ۱۴۳/۶۵ ± ۷/۴۴ |
| بعد | میانگین ± انحراف معیار | ۱۴۱/۴۰ ± ۷/۱۸ | ۱۴۱/۸۰ ± ۲/۸۲ | ۱۴۲/۴۰ ± ۵/۱۴ | ۱۴۱/۷۰ ± ۵/۹۲ | ۱۴۳/۹۰ ± ۴/۵۵ | ۱۴۴/۴۰ ± ۴/۹۴ |
| مقدار P | | ۰/۲۴۰ | ۰/۷۸۰ | ۰/۹۱۰ | ۰/۱۳۰ | ۰/۷۳۰ | ۰/۸۰۰ |

AST: Aspartate Aminotransferase

جدول ۴. میانگین ± انحراف معیار آنزیم آلانین آمینو ترانسفراز قبل و ۷ روز پس از استفاده از غلظت‌های مختلف کلرید روی

| غلظت ALT(IU/L) | | کلرید روی ۵ درصد | کلرید روی ۱۰ درصد | کلرید روی ۱۵ درصد | کلرید روی ۲۵ درصد | کلرید روی ۵۰ درصد | بخیه |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| قبل | میانگین ± انحراف معیار | ۸۰/۱۰ ± ۵/۲۷ | ۸۱/۳۰ ± ۵/۱۶ | ۸۰/۳۰ ± ۳/۷۷ | ۷۹/۶۰ ± ۴/۴۵ | ۸۰/۸۰ ± ۵/۱۱ | ۸۱/۴۰ ± ۳/۹۵ |
| بعد | میانگین ± انحراف معیار | ۷۸/۴۰ ± ۴/۰۳ | ۷۹/۲۰ ± ۴/۳۴ | ۷۹/۱۰ ± ۴/۲۰ | ۷۷/۰۰ ± ۴/۵۴ | ۷۹/۷۰ ± ۴/۲۱ | ۸۲/۱۵ ± ۵/۶۳ |
| مقدار P | | ۰/۳۴۰ | /۳۸۰ | ۰/۹۳۰ | ۰/۳۲۰ | ۰/۲۹۰ | ۰/۹۱۰ |

ALT: Alanine Aminotransferase

جدول ۵. میانگین ± انحراف معیار آنزیم آلکالن فسفاتاز قبل و ۷ روز پس از استفاده از غلظت‌های مختلف کلرید روی

| غلظت ALKP(IU/L) | | کلرید روی ۵ درصد | کلرید روی ۱۰ درصد | کلرید روی ۱۵ درصد | کلرید روی ۲۵ درصد | کلرید روی ۵۰ درصد | بخیه |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| قبل | میانگین ± انحراف معیار | ۱۹۳/۶۰ ± ۱۴/۱۱ | ۱۸۶/۹۰ ± ۹/۴۲ | ۱۸۸/۶۰ ± ۶/۴۱ | ۱۸۷/۹۰ ± ۸/۷۹ | ۱۸۹/۳۰ ± ۸/۷۰ | ۱۸۸/۳۴ ± ۶/۳۳ |
| بعد | میانگین ± انحراف معیار | ۱۹۱/۷۰ ± ۹/۵۶ | ۱۸۴/۵۰ ± ۸/۲۰ | ۱۸۷/۳۰ ± ۷/۹۷ | ۱۸۶/۷۰ ± ۷/۶۶ | ۱۸۷/۸۰ ± ۷/۲۰ | ۱۸۷/۵۳ ± ۷/۲۲ |
| مقدار P | | ۰/۶۴۰ | ۰/۷۱۰ | ۰/۲۲۰ | ۰/۲۱۰ | ۰/۷۸۰ | ۰/۸۹۰ |

ALKP: Alkaline phosphatase

## بحث

تا کنون هیچ مطالعه‌ای جهت تعیین اثربخشی کلرید روی در برقراری هموستاز پارانشیم کبدی انجام نشده است و مطالعه‌ی حاضر، اولین مطالعه‌ای است که کلرید روی را به عنوان یک گزینه‌ی درمانی در کنترل خونریزی بافت‌های پارانشیمی در یک مطالعه‌ی مدل حیوانی معرفی می‌کند. در این مطالعه، ۵ غلظت مختلف از کلرید روی برای کنترل خونریزی پارانشیم کبدی در مدل حیوانی (موش) مورد استفاده قرار گرفت و زمان لازم برای کنترل خونریزی در غلظت‌های مختلف کلرید روی با زمان لازم برای کنترل خونریزی پارانشیم کبدی به وسیله‌ی درمان استاندارد و انتخابی (بخیه کردن) مورد مقایسه قرار گرفت.

نتایج به دست آمده نشان داد که کلرید روی نسبت به روش استاندارد کنونی که شامل بخیه زدن عمقی پارانشیم کبدی می‌باشد، به صورت چشمگیری زمان کمتری برای کنترل خونریزی نیاز دارد و حتی کمترین غلظت کلرید روی به کار رفته در این مطالعه، زمان بسیار کمتری برای برقراری هموستاز کبدی نسبت به روش بخیه زدن داشته است. از آن جایی که کلرید روی تاکنون در هیچ مطالعه‌ای بر روی بافت‌های پارانشیمی استفاده نشده است، سعی شد با ارسال بافت کبدی پس از مواجهه با کلرید روی برای گزارش پاتولوژی به آزمایشگاه، اثرات پاتولوژیک این ماده‌ی هموستاتیک و همچنین تأثیر کلرید روی بر آنزیم‌های کبدی موش در قالب همین مطالعه مورد ارزیابی قرار گیرند. برای این منظور، از درجه‌بندی پاتولوژیک برای تعیین میزان التهاب بافت کبدی ناشی از تماس با کلرید روی به عنوان یک جسم خارجی استفاده شد. گزارش پاتولوژی بافت‌های کبدی ارسال شده به آزمایشگاه پاتولوژی نشان داد کلرید روی حتی در غلظت‌های بسیار بالا (۵۰ درصد) نیز موجب التهابی بیشتر از درجه‌ی پاتولوژی دو نشده است و واکنش سیستم دفاعی موش به این ماده‌ی هموستاتیک تفاوت چندانی با روش استاندارد مورد استفاده در کنترل خونریزی کبدی نداشته است.

نتایج آزمایشگاهی به دست آمده حاکی از این واقعیت بود که تماس کلرید روی با پارانشیم کبدی در جهت برقراری هموستاز کبدی، تأثیری بر عملکرد طبیعی کبد ندارد و بین هیچ یک از ۳ آنزیم کبدی مورد بررسی، قبل و یک هفته پس از تماس با کلرید روی، اختلاف معنی‌داری وجود ندارد.

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. روش استاندارد و شایع‌ترین روشی که برای کنترل خونریزی ناشی از پارگی کبد مورد استفاده قرار می‌گیرد، بستن عروق منطقه‌ی پاره شده‌ی کبد به وسیله‌ی 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 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 دسته‌ی دارویی می‌باشد؛ چرا که در مواردی از جمله سیروز کبدی که کبد نیاز به جراحی دارد، عملکرد هموستاتیک بدن نیز به علت اختلال عملکرد کبد مختل 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 فراورده‌های خونی داشته‌اند و استفاده از این مواد، باعث بهبود پیش‌آگهی بیماران پس از عمل جراحی بر روی کبد شده است (۳۰-۲۶). کلرید روی بر خلاف تمامی مواد هموستاتیک شناخته شده، از طریق واکنش شیمیایی با خون اثر هموستاتیک خود را اعمال می‌کند و این خاصیت، کلرید روی را تبدیل به یک ماده‌ی هموستاتیک بسیار کارآمد می‌کند که برای اعمال اثر خود نیازمند عملکرد طبیعی کبد و یا سیستم هموستاتیک بدن نیست (۱۷).

نکته‌ی دیگری که باید مورد توجه قرار گیرد، خاصیت اسیدی کلرید روی است که موجب می‌شود این ماده‌ی شیمیایی پس از واکنش با پروتئین‌های خون با ایجاد یک سد پروتئینی منعقد شده، از خروج خون از داخل عروق جلوگیری کند و از سوی دیگر، از پیشروی خود کلرید روی به درون عروق و ایجاد عوارض سیستمیک احتمالی نیز پیشگیری کند (۱۸).

Kim و Rethnam در مطالعه‌ی خود ذکر می‌کنند که 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 تأخیر یا اختلال در روند ترمیم بافت نشود و قیمت مناسبی داشته باشد (۳۱). با در نظر گرفتن این تعریف از یک ماده‌ی هموستاتیک مؤثر و نیز توجه به ویژگی‌های منحصر

به فرد کلرید روی، از جمله مکانیسم عمل متفاوت این ماده‌ی هموستاتیک نسبت به دیگر مواد هموستاتیک موضعی که برای اعمال عملکرد خود نیازمند سیستم هموستاتیک طبیعی بدن نمی‌باشد، استفاده از این ماده به عنوان یک ماده‌ی هموستاتیک موضعی بسیار مؤثر در کنار روش‌های دیگر در کنترل خونریزی بافت پارانشیمال کبدی پیشنهاد می‌شود.

## تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از طرح شماره‌ی ۹۱۱۲۴ است که با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان به انجام رسیده است.

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

## References

1. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Moser KS, Brennan R, Read RA, et al. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. J Trauma 1995; 38(2): 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(1): E088-E094.
3. McBee WL, Koerner KR. Review of hemostatic agents used in dentistry. Dent Today 2005; 24(3): 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(4): 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(4): e584-e587.
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(1): 163-70.
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(9): 1377-81.
8. Cinar C, Odabas ME, Akca G, Isik B. Antibacterial effect of a new haemostatic agent on oral microorganisms. J Clin Exp Dent 2012; 4(3): e151-e155.
9. Schriver DA, White CB, Sandor A, Rosenthale ME. A profile of the rat gastrointestinal toxicity of drugs used to treat inflammatory diseases. Toxicol Appl Pharmacol 1975; 32(1): 73-83.
10. Kragh JF, Jr., Littrel ML, Jones JA, Walters TJ, Baer DG, Wade CE, et al. Battle casualty survival with emergency tourniquet use to stop limb bleeding. J Emerg Med 2011; 41(6): 590-7.
11. Kragh JF, Jr., Murphy C, Dubick MA, Baer DG, Johnson J, Blackbourne LH. 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(3): 556-7.
13. Cogbill TH, Moore EE, Jurkovich GJ, Feliciano DV, Morris JA, Mucha P. Severe hepatic trauma: a multi-center experience with 1,335 liver injuries. J Trauma 1988; 28(10): 1433-8.
14. Beal SL. Fatal hepatic hemorrhage: an unresolved problem in the management of complex liver injuries. J Trauma 1990; 30(2): 163-9.
15. Saifi J, Fortune JB, Graca L, Shah DM. Benefits of intra-abdominal pack placement for the management of nonmechanical hemorrhage. Arch Surg 1990; 125(1): 119-22.
16. Dodd GD, III, 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(1): 9-27.
17. Ho J, Hruza G. Hydrophilic polymers with potassium salt and microporous polysaccharides for use as hemostatic agents. Dermatol Surg 2007; 33(12): 1430-3.
18. Kakimoto M, Tokita H, Okamura T, Yoshino K. A chemical hemostatic technique for bleeding from malignant wounds. J Palliat Med 2010; 13(1): 11-3.
19. Palm MD, Altman JS. Topical hemostatic agents: a review. Dermatol Surg 2008; 34(4): 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(6): e18652.
21. Cue JI, Cryer HG, Miller FB, Richardson JD, Polk HC, Jr. Packing and planned reexploration

for hepatic and retroperitoneal hemorrhage: critical refinements of a useful technique. J Trauma 1990; 30(8): 1007-11.
**22.** Wadia Y, Xie H, Kajitani M. Liver repair and hemorrhage control by using laser soldering of liquid albumin in a porcine model. Lasers Surg Med 2000; 27(4): 319-28.
**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): 324-30.
**24.** Pachter HL, Hofstetter SR. The current status of nonoperative management of adult blunt hepatic injuries. Am J Surg 1995; 169(4): 442-54.
**25.** Carrillo EH, Richardson JD. The current management of hepatic trauma. Adv Surg 2001; 35: 39-59.
**26.** Berrevoet F, de Hemptinne B. Use of topical hemostatic agents during liver resection. Dig Surg 2007; 24(4): 288-93.
**27.** Heaton N. Advances and methods in liver surgery: haemostasis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005; 17(Suppl 1): S3-12.
**28.** 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(10): 1200-4.
**29.** 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(11): 1148-54.
**30.** Jackson MR. Fibrin sealants in surgical practice: An overview. Am J Surg 2001; 182(2 Suppl): 1S-7S.
**31.** Kim S, Rethnam S. Hemostasis in endodontic microsurgery. Dent Clin North Am 1997; 41(3): 499-51.

**Journal of Isfahan Medical School**
Received: 28.07.2014
**Vol. 32, No. 308, 1st Week, January 2015**
Accepted: 24.10.2014

# Investigating the Effect of Zinc Chloride on Control of Liver Hemorrhage; an Animal Model Study

Saeed Nouri MD[1], Mohammad Reza Sharif MD[2]

**Original Article**

## 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 determine the hemostatic effect of zinc chloride on controlling the bleeding from liver parenchymal tissue.

**Methods:** In this animal model study, 60 male Wistar rats were used. An incision with length of 2 and depth of 0.5 cm was made on each mouse's liver and the hemostasis time was measured using zinc chloride different concentrations (5%, 10%, 15%, 25%, and 50%) and the control method (i.e. control of bleeding via suturing).

**Findings:** In all the groups, complete hemostasis occurred; the hemostasis times of zinc chloride concentration groups were significantly less than that of the control group ($P < 0.001$). At concentrations of 5%, 10% and 15% of zinc chloride and suture group, pathological grade one was seen. In addition, in the 25% and 50% zinc chloride groups, pathological grade two was the most common grade (70% and 80%, respectively).

**Conclusion:** Zinc chloride is an effective hemostatic agent in controlling liver parenchymal tissue hemorrhage in an animal model; it can control the liver bleeding, also at the lowest concentration (5%).

**Keywords:** Hemostasis, Zinc chloride, Liver

**Citation:** Nouri S, Sharif MR. **Investigating the Effect of Zinc Chloride on Liver Hemorrhage Control; an Animal Model Study.** J Isfahan Med Sch 2015; 32(308): 1845-54

1- General Practitioner, Chemical Injuries Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2- Associate Professor, Trauma Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran
**Corresponding Author:** Mohammad Reza Sharif MD, Email: dr.mrsharif@yahoo.com