

## روش‌های مورد استفاده در کنترل خونریزی کبدی؛ مقاله مروری

دکتر سعید نوری\*، دکتر محمد رضا شریف\*\*

### چکیده:

برقراری هموستاز سریع و مناسب در ارگان‌های پارانشیمی، خصوصاً در بافت کبدی کار بسیار دشواری می‌باشد. مشکل اصلی در کنترل خونریزی کبد، توقف تراوش خون از ساختار سینوزوئیدال بافت کبد می‌باشد که دارای عروق بسیار کوچکی می‌باشد و در نتیجه بستن عروق بسیار مشکل می‌باشد. برداشتن قسمتی از کبد در زمینه درمان سرطان‌ها و برداشت متاستازها در حال افزایش می‌باشد، با این حال کنترل مؤثر خونریزی در حین ایجاد برش بر روی کبد کماکان یک کار دشوار خصوصاً در بیماران سیروتیک و همچنین در موارد تروما می‌باشد که می‌تواند منجر به خونریزی غیرقابل کنترل شود. علاوه بر این، حجم بالای خون از دست رفته و همچنین مدت زمان بالای نیاز برای کنترل خونریزی در اتاق عمل، عوارض نسبتاً بالایی به بیمار تحمیل می‌کند. بنابراین کنترل خونریزی کبد کماکان یک چالش بزرگ برای جراحان می‌باشد. تکنیک‌های جراحی و غیر جراحی متعددی برای کنترل خونریزی کبد به کار می‌رود. در این مطالعه به بررسی راه‌های کنترل خونریزی کبدی می‌پردازیم.

### واژه‌های کلیدی: کبد، خونریزی، هموستاز

### زمینه و هدف

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.<sup>۱</sup> در سال‌های اخیر شیوع ترومای کبد به صورت چشمگیری افزایش پیدا کرده است و علت آن افزایش آسیب‌های شکمی ناشی از حوادث ترافیکی می‌باشد،<sup>۲</sup> کماکان مهمترین علت مورتالیتی در بیماران با ترومای کبد، خونریزی می‌باشد.<sup>۳-۸</sup> یک پارگی به عمق ۳ سانتی‌متر در پارانشیم کبدی ۱۹٪ مورتالیتی و پارگی که ۵۰٪-۲۵٪ یک لوب کبدی را درگیر کند، ۲۸٪ مورتالیتی

کنترل خونریزی پارانشیمی خصوصاً بافت کبد علیرغم پیشرفت علم جراحی، کماکان یکی از چالش‌های روبروی جراحان برای حفظ جان بیماران می‌باشد. این خونریزی منجر به ترانسفیوژن خون یا محصولات خونی در بیمار و متعاقب آن افزایش مورتالیتی و موربیدیتی در بیماران می‌شود.<sup>۱-۵</sup> مشکل اصلی در برقراری هموستاز در بافت کبد، وجود ساختار سینوزوئیدی در این بافت است،<sup>۶</sup> در این ساختار عروق خونی آنقدر کوچک هستند که با تکنیک‌های معمول مورد استفاده در جراحی قابل بسته شدن نمی‌باشند،<sup>۷</sup> از

نویسنده پاسخگو: دکتر محمد رضا شریف

تلفن: ۰۳۱-۵۵۴۵۴۶۲۰

E-mail: dr.mrsharif@yahoo.com

\* پزشکی پژوهشگر، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله تهران، مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی

\*\* دانشیار گروه جراحی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، مرکز تحقیقات تروما

تاریخ وصول: ۱۳۹۳/۰۱/۱۵

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۰۷/۱۶

(کوثر الکتریکی) می‌باشند.<sup>۲۰</sup> اگرچه مکانیسم‌های متعددی در خونریزی ناشی از مداخلات جراحی در کبد، دخیل می‌باشند اما تکنیک جراحی بکار رفته علت بیشتر موارد خونریزی حین عمل جراحی و یا خونریزی پس از عمل جراحی می‌باشد.<sup>۲۲</sup> در کنار عوامل مربوط به جراحی، سیستم هموستاتیک غیر طبیعی بیماران نیز می‌تواند منجر به خونریزی در حین عمل جراحی بر روی کبد شود.<sup>۲۳</sup> امروزه تمامی تلاش‌ها برای یافتن روش‌های درمانی جدید می‌باشد که بیماران با شرایط مختلف از جمله بیمارانی که سیستم هموستاتیک مختل دارند، در حین اعمال جراحی که بر روی بافت کبدی انجام می‌شود، کمترین از دست دادن خون را داشته باشند و نیاز به ترانسفیوژن خون و فرآورده‌های خونی کمتری داشته باشند.<sup>۲۴</sup> در اروپا شایعترین روشی که در کنترل خونریزی کبدی به کار می‌رود، روش بستن انتخابی عروق می‌باشد.<sup>۲۵</sup> استفاده از روش بستن عروق منجر به افزایش احتمال ایسکمی بافت کبدی خواهد شد، پژوهشگران برای رفع این مشکل بستن عروق به صورت متناوب را پیشنهاد کردند اما اگرچه این روش احتمال ایسکمی بافتی کبد را کاهش می‌دهد ولی روش مؤثری در کنترل خونریزی کبدی نمی‌باشد.<sup>۲۶</sup> Van der Belt و همکارانش در مطالعه خود از ۶۲۱ جراح در مورد استفاده از روش بستن انتخابی عروق در کنترل خونریزی کبد نظرسنجی انجام دادند که اکثر جراحان استفاده از این روش را فقط در مواردی که خونریزی بسیار شدید کبدی اتفاق بیافتد، مفید می‌دانند و قطع کامل خون ورودی به کبد (مانند مانور پیرینگل) تنها در این شرایط باید مورد استفاده قرار بگیرد.<sup>۲۵</sup> Nakajima و همکارانش نیز در مطالعه خود که در ۲۳۱ بیمارستان در ژاپن انجام دادند به نتیجه مشابه با Van der Belt دست یافتند.<sup>۲۷</sup> علاوه بر تکنیک بستن انتخابی عروق روش‌های جدیدی برای برش پارانشیم کبدی معرفی شده است. اگرچه تمامی این تکنیک‌ها برای به حداقل رساندن خونریزی کبد در هنگام برش دادن پارانشیم کبدی به کار می‌روند، اما برخی از این روش‌ها بسیار زمان‌بر می‌باشند و برخی دیگر نتایج ناامیدکننده‌ای را در پی داشته است.<sup>۲۸-۲۶</sup> Lesurtel و همکارانش در کارآزمایی بالینی خود چهار تکنیک جدید مورد استفاده برای برش پارانشیم کبدی را در ۱۰۰ بیمار تحت عمل جراحی کبد مورد مقایسه قرار دادند، در این مطالعه روش کلامپ کردن مرسوم در کنترل خونریزی کبد با ۳ تکنیک جدیدتر

خواهد داشت.<sup>۱۱</sup> 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.<sup>۱۲</sup> 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.<sup>۱۳-۱۶</sup>

مطالعاتی که تا امروز برای کنترل خونریزی بافت پارانشیمی کبد منتشر شده است در ۳ دسته کلی قابل طبقه‌بندی می‌باشد: ۱- روش‌های جراحی ۲- روش‌های مؤثر بر همودینامیک بدن ۳- روش‌های فارماکولوژیک. این مطالعه فواید و عوارض روش‌هایی که تاکنون برای کنترل خونریزی کبدی مورد استفاده قرار گرفته است را مورد بررسی قرار می‌دهد.

## روش‌های جراحی ارائه شده در مطالعات برای

### کنترل خونریزی بافت پارانشیمی کبد

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. روش استاندارد و 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 پک کردن می‌باشد.<sup>۱۷-۱۹</sup> 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. روش‌های جراحی دیگر که برای کنترل خونریزی بافت‌های پارانشیمی از جمله کبد مورد استفاده قرار می‌گیرد شامل برداشت کامل بافت خونریزی‌دهنده در موارد خونریزی شدید، بستن انتخابی عروق خونریزی کننده (مانور پیرینگل برای بستن عروق اصلی کبد) و الکتروکواگولاسیون

نیز از روش‌های مورد استفاده برای کنترل خونریزی کبدی می‌باشد.<sup>۴۰-۴۸</sup> این روش خطر بالایی از نظر آسیب ایسکمیک به بافت‌های سالم کبدی دارد. در مطالعات اخیر نشان داده شده است پالس‌های الکتریکی کوتاه موجب انقباض عروق خونی و ترومبوز با اعمال کمترین اثر حرارتی می‌شوند. Palanker و همکارانش در مطالعه‌ای که به منظور تعیین اثربخشی تکنیک پالس‌های الکتریکی کوتاه بر خونریزی کبدی انجام داده‌اند، نشان دادند شروع انقباض عروقی ۱۰ ثانیه بعد از تحریک الکتریکی اتفاق می‌افتد، در حالی که برای ایجاد ترومبوز تقریباً ۳ دقیقه زمان نیاز می‌باشد.<sup>۴۱</sup> این روش در حال حاضر یک روش مطالعاتی و بسیار پرهزینه می‌باشد.

### روش‌های مؤثر بر همودینامیک ارائه شده در مطالعات برای کنترل خونریزی بافت پارانشیمی کبد

از روش‌های دیگر برای کم کردن خونریزی کبدی، پایین نگه داشتن فشار ورید مرکزی می‌باشد.<sup>۴۵-۴۲</sup> Bismuth و همکارانش و همچنین Jones، و همکارانش در مطالعات خود نشان داده‌اند که حجم خونریزی کبدی با فشار ورید مرکزی ارتباط مستقیم دارد و هرچه این فشار بالاتر باشد حجم خونریزی کبدی نیز بالاتر است.<sup>۴۵ و ۴۴</sup> کم کردن فشار ورید مرکزی با استفاده از مواد وازودیلاتور و یا مواد کاهش‌دهنده حجم داخل عروقی صورت می‌گیرد، اگرچه پایین نگه داشتن فشار ورید مرکزی موجب کاهش از دست دادن خون می‌شود ولی خطر بالائی از نظر تشکیل آمبولی هوا، هیپوپرفیوژن بافتی سیستمیک و نارسائی کلیه را به همراه دارد.<sup>۴۷ و ۴۶</sup> برای مثال Schroeder و همکارانش در مطالعه خود که به بررسی اثربخشی پایین آوردن فشار ورید مرکزی در بیماران تحت عمل جراحی کبد پرداختند (در این مطالعه بیماران کاملاً همسان انتخاب شده‌اند)، نشان دادند که بیمارانی که فشار مرکزی پایین‌تری داشته‌اند نسبت به بیماران با فشار مرکزی طبیعی، سطح کراتینین بالاتر (به عنوان شاخصی از نارسائی کلیه)، نیاز بیشتر به دیالیز و مورتالیتی بیشتر در ۳۰ روز اول پس از جراحی کبد داشته‌اند.<sup>۴۶</sup> Hashimoto و همکارانش در کارآزمایی بالینی خود به بررسی ۷۹ بیمار اهداکننده کبد که تحت عمل جراحی برداشت قسمتی از کبد قرار گرفته‌اند، پرداختند. این محققان نشان دادند که بیمارانی که فشار

شامل: The Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator، Hydro-jet و Dissecting Sealer مورد مقایسه قرار گرفت و نشان داده شد که روش کلامپ کردن مرسوم در کنترل خونریزی کبد نسبت به تکنیک‌های جدیدتر حجم خونریزی کمتر، زمان برش پارانشیم کبد کمتر و هزینه کمتری را به بیمار تحمیل می‌کند.<sup>۲۹</sup> اثرات سودمند این تکنیک‌های جدید کاملاً شناخته شده نیست و انجام مطالعات بیشتر برای تعیین جایگاه این تکنیک‌ها در اعمال جراحی بر روی کبد همواره مورد تأکید بوده است.<sup>۳۰</sup> از سوی دیگر هزینه بالای استفاده از این روش‌های جدید که خود یکی از فاکتورهای بسیار مؤثر در انتخاب شدنشان توسط جراحان می‌باشد، کاربرد این تکنیک‌های جدید را محدود به پروژه‌های مطالعاتی کرده است و یک مانع بزرگ بر سر راه تجاری شدن این روش‌ها می‌باشد. استفاده از فرآورده‌های خونی همچون پلاسما تازه منجمد شده به منظور جلوگیری از خونریزی در عمل جراحی بر روی کبد مورد توافق تمامی محققان نمی‌باشد.<sup>۳۱-۳۳</sup> اگرچه برای کنترل خونریزی شدید باید از فرآورده‌های خونی مانند: پلاسما تازه منجمد شده و کنسانتره پلاکت استفاده شود.<sup>۳۴</sup> اما هیچ توافق نظری در مورد کاربرد و میزان استفاده از این فرآورده‌ها در عمل جراحی انجام شده بر روی بافت پارانشیمی کبد وجود ندارد و انجام مطالعات بیشتر برای چگونگی برقراری هموستاز در خونریزی کبدی و در نتیجه بهبود پیش‌آگهی بیماران یک نیاز اساسی و همواره مورد تأکید محققان بوده است.<sup>۳۰</sup> استفاده از تکنیک اولتراسوند متمرکز با شدت بالا یکی دیگر از تکنولوژی‌های جدید مورد استفاده در کنترل خونریزی بافت کبدی می‌باشد. مکانیسم عملکرد این تکنیک افزایش ناگهانی در دمای بافت کبدی و ایجاد کاویته در بافت کبدی می‌باشد که این دو اتفاق منجر به ترومبوز و فعال شدن پلاکت‌ها می‌شوند.<sup>۳۵</sup> از عوارض جانبی این تکنیک تخریب غیرقابل بازگشت بافت پارانشیمی کبد و عروق کبدی می‌باشد، این عارضه جانبی و قیمت بالای استفاده از این تکنیک، موجب محدود شدن استفاده از این تکنیک شده است. تکنیک دیگر برای کنترل خونریزی کبدی استفاده از بانداژهای هموستاتیک در حین جراحی است و در مطالعاتی که بر روی مدل حیوانی انجام شده است، در کنترل خونریزی مؤثر بوده‌اند اما این تکنیک نیز همانند روش‌های دیگر یک روش مطالعاتی می‌باشد.<sup>۳۶ و ۳۷</sup> و هنوز یک راه حل قابل اعتماد درمانی برای کنترل خونریزی کبدی نمی‌باشد. کلامپ کردن عروق خونی و ایجاد ترومبوز

پیش‌آگهی بیماران پس از عمل جراحی بر روی کبد نیز می‌شود.<sup>۴۸-۵۲</sup> اندک مطالعات انجام شده بر روی مواد هموستاتیک موضعی بعضاً نتایج متناقضی را نیز به همراه داشته است. Carless و همکارانش در مرور سیستمیکی که به منظور اثر بخشی فیبرین در کنترل خونریزی پارانشیمال کبدی انجام دادند، به این نتیجه رسیدند که اگرچه فیبرین در کنترل خونریزی (غیر از خونریزی کبدی) مؤثر می‌باشد،<sup>۵۳</sup> اما اثر بخشی فیبرین در کنترل خونریزی بافت‌های پارانشیمی از جمله کبد مورد تردید است.<sup>۵۴</sup> در کارآزمایی بالینی که بر روی ۳۰۰ بیمار که تحت عمل جراحی برداشت قسمتی از کبد قرار گرفته‌اند، انجام شده است، نشان داده شده است که هیچ تفاوتی از نظر حجم خونریزی، نیاز به فرآورده‌های خونی و یا عوارض بین گروه درمان شده با فیبرین با گروهی که از فیبرین در کنترل خونریزی کبدشان استفاده نشده است، وجود ندارد.<sup>۵۴</sup> کلاژن نیز از مواد هموستاتیک موضعی دیگری می‌باشد که اثر آن بر کنترل خونریزی بافت پارانشیمی مورد بررسی قرار گرفته است. نقش کلاژن به عنوان یک ماده هموستاتیک موضعی اولین بار در سال ۱۹۷۰ کشف شد<sup>۵۵</sup> و نشان داده شده است که کلاژن موجب تجمع پلاکتی و برقراری هموستاز می‌شود.<sup>۵۶، ۵۷</sup> در بسیاری از مطالعاتی که انجام شده است، استفاده از کلاژن برای کنترل خونریزی بافت‌های پارانشیمی روش مناسبی بوده است،<sup>۵۸-۶۱</sup> ولی در مطالعات انجام شده نشان داده شده است که این ماده باید با خود بافت در حال خونریزی تماس مستقیم داشته باشد تا بتواند نقش هموستاتیک خود را اعمال کند.<sup>۵۶، ۵۷</sup> ارزیابی پاتولوژی از نظر میزان التهاب و واکنش به کلاژن، نشان‌دهنده هیپرپلازی لنفوئید، ایجاد بافت گرانولوم و فیبروز بوده است.<sup>۶۲</sup>

### داروهای آنتی‌فیبرینولیتیک

آنتی‌فیبرینولیتیک‌ها به ۲ گروه تقسیم می‌شوند:

- ۱- مهارکننده‌های پلاسمینوژن (مانند ترانگزامیک اسید و آمینوکاپروئیک اسید)
- ۲- مهارکننده‌های پلاسمین (مانند آپروتینین، مهارکننده سرین پروتئاز)

در سال‌های اخیر مطالعاتی بر روی اثر بخشی و بی‌عارضه بودن داروهای آنتی‌فیبرینولیتیک انجام شده است.<sup>۶۳-۶۷</sup> در مطالعه‌ای که Molenaar و همکارانش انجام دادند، به کارگیری همزمان آپروتینین و ترانگزامیک اسید به

ورید مرکزی در آنها پایین نگه داشته شود به طور معناداری از گروه کنترل که فشار ورید مرکزی طبیعی دارند، حجم خونریزی کمتری خواهند داشت،<sup>۴۷</sup> به نظر می‌رسد پایین آوردن فشار ورید مرکزی اگرچه می‌تواند در کنترل خونریزی بافت کبدی بسیار کمک‌کننده باشد اما عوارض ناشی از آن، این روش را در حاشیه قرار داده است.

### روش‌های فارماکولوژیک ارائه شده در مطالعات برای کنترل خونریزی بافت پارانشیمی کبد

مواد فارماکولوژیک انگشت‌شماری که برای جلوگیری و درمان خونریزی در حین عمل جراحی بر روی کبد در مطالعات معرفی شده است، باید در کنار روش‌های دیگر برای کنترل خونریزی بافت پارانشیمی کبد مورد استفاده قرار گیرند. مواد فارماکولوژیک معرفی شده در مطالعات برای کنترل خونریزی بافت کبدی را می‌توان در ۳ گروه اصلی طبقه‌بندی کرد: ۱. مواد هموستاتیک موضعی ۲. داروهای آنتی‌فیبرینولیتیک ۳. داروهای پیش‌برنده انعقاد (پروکوآگولانت).

### مواد هموستاتیک موضعی

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 دارویی می‌باشد، چرا که بسیاری از مواردی که کبد نیاز به جراحی دارد از جمله سیروز کبدی عملکرد هموستاتیک بدن نیز به علت اختلال عملکرد کبد مختل می‌باشد، این مواد بر اساس مکانیسم عمل به ۳ دسته تقسیم می‌شوند:

- ۱- موادی که کوآگولاسیون را تقلید می‌کنند (مانند پوشش‌های فیبرینی)
- ۲- موادی که یک بستر برای کوآگولاسیون اندوژن فراهم می‌کنند (مانند کلاژن، ژلاتین و اسفنج‌های سلولزی)
- ۳- محصولات ترکیبی که به عنوان یک بستر برای فاکتورهای اگزوزن و اندوژن کوآگولاسیون عمل می‌کنند.<sup>۳۷، ۳۸</sup>

شواهد علمی کنونی دلالت بر سودمند بودن این مواد موضعی در کاهش زمان هموستاز و کم کردن نیاز بیماران به خون و فرآورده‌های خونی می‌باشد و در نتیجه موجب بهبود

به تازگی تحقیقات بر روی مواد هموستاتیکی که برای کنترل خونریزی نیاز به عملکرد طبیعی سیستم هموستاتیک بدن ندارند، متمرکز شده است. از جمله این مواد هموستاتیک می‌توان به کلرید فریک<sup>۸۰</sup> و سولفات مضاعف پتاسیم و آلومینیم یا همان زاج سفید<sup>۸۱</sup> اشاره کرد که دارای خاصیت اسیدی و در نتیجه لخته‌کنندگی می‌باشند و پس از تماس با مواد پروتئینی به سرعت موجب انعقاد آنها می‌شود. با توجه به درصد قابل توجه پروتئین در خون، یون‌های موجود در این ترکیب‌ها با پروتئین‌های موجود در خون واکنش می‌دهند و موجب منعقد شدن این پروتئین‌ها می‌شوند و این پروتئین‌های منعقد شده مانند یک سد فیزیکی موجب بسته شدن دهانه مویرگ‌های کوچک می‌شوند و مانع از خروج خون از مویرگ‌ها می‌شوند. در واقع این گروه جدید از مواد هموستاتیک بر خلاف تمامی مواد هموستاتیک شناخته شده، از طریق واکنش شیمیایی با خون اثر هموستاتیک خود را اعمال می‌کند و این خاصیت باعث کارآمدی بالای این دسته دارویی می‌شود که برای اعمال اثر خود نیازمند عملکرد طبیعی کبد و یا سیستم هموستاتیک بدن نمی‌باشند. در یک مطالعه مدل حیوانی اثر کلرید فریک در کنترل خونریزی کبدی در موش مورد بررسی قرار گرفته است که نتایج حاکی از قدرت هموستاتیک بالای این ماده در کنترل خونریزی کبدی و همچنین واکنش التهابی خفیف بافت کبد به کلرید فریک بوده است.<sup>۸۰</sup> در یک مطالعه دیگر نیز سولفات مضاعف پتاسیم و آلومینیم به عنوان یک ماده هموستاتیک موضعی در کنترل خونریزی کبدی موش مورد بررسی قرار گرفته است و نشان داده شده است که این ماده هموستاتیک موضعی نیز قادر به کنترل خونریزی کبدی می‌باشد.<sup>۸۱</sup>

#### نتیجه‌گیری

امروزه تمامی تلاش‌ها برای یافتن روش‌های درمانی جدید می‌باشد که بیماران با شرایط مختلف از جمله بیماری که سیستم هموستاتیک مختل دارند، در حین اعمال جراحی که بر روی بافت کبدی انجام می‌شود، کمترین از دست دادن خون را داشته باشند و نیاز به ترانسفیوژن خون و فرآورده‌های خونی کمتری داشته باشند. در واقع حجم بالای خون از دست رفته و همچنین مدت زمان بالای نیاز برای کنترل خونریزی کبدی در اتاق عمل، عوارض نسبتاً بالایی به بیمار تحمیل می‌کند. به کارگیری مواد هموستاتیک

صورت معناداری موجب کاهش حجم خونریزی و کاهش نیاز به فرآورده‌های خونی بین ۳۰٪ تا ۴۰٪ شده است.<sup>۶۸</sup> متأسفانه خطر بالای نارسایی کلیه و مرگ در بیمارانی که آپروتینین مصرف کرده‌اند، استفاده از این داروها را محدود کرده است.<sup>۶۷،۶۸</sup> اگرچه مطالعات متعددی بر روی اثر بخشی آنتی‌فیبرینولیتیک‌ها انجام شده است، اما تنها ۲ مطالعه بر روی اثر بخشی این مواد بر خونریزی بافت پارانشیمی کبد انجام شده است و به طور کلی ذکر شده است، بهبود تکنیک‌های جراحی و روش‌هایی همچون کاهش فشار ورید مرکزی با وجود تمام عوارض مؤثرتر از کاربرد داروهای آنتی‌فیبرینولیتیک می‌باشند<sup>۶۹،۷۰</sup> و جایگاه داروهای آنتی‌فیبرینولیتیک در کنترل خونریزی کبد، باید با انجام مطالعات تکمیلی روشن‌تر شود.<sup>۷۱</sup>

#### داروهای پیش برنده انعقاد (پروکوآگولانت)

از جمله روش‌های جدیدی که برای کنترل خونریزی کبد پیشنهاد شد استفاده از فاکتور هفت نو ترکیب به عنوان یک ماده پیش برنده انعقاد (پروکوآگولانت) می‌باشد. اثربخشی و بی‌عارضه بودن فاکتور هفت نو ترکیب در کنترل خونریزی بافت کبدی در مطالعات متعددی مورد بررسی قرار گرفته است.<sup>۷۲-۷۶</sup> اگرچه در این مطالعات عارضه خاصی از فاکتور هفت نو ترکیب ذکر نشده است،<sup>۷۷-۷۹</sup> اما هیچ یک از این مطالعات نتوانسته است تفاوت معناداری از نظر حجم خون از دست رفته و یا نیاز به فرآورده‌های خونی بین گروهی که فاکتور هفت نو ترکیب دریافت کرده‌اند با گروهی که این دارو را دریافت نکرده‌اند، نشان دهند. در تمامی این مطالعات فاکتور هفت نو ترکیب به عنوان یک داروی پروفیلاکتیک مورد استفاده قرار گرفته است و انجام مطالعات بیشتر برای تعیین جایگاه این دارو در کنترل خونریزی حاد در مطالعات مورد تأکید می‌باشد. 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 گروه درمانی کمتر در مطالعات مورد توجه قرار گرفته است.

فرآورده‌های خونی مؤثر باشد. انجام مطالعات تکمیلی در مورد اثر هموستاتیک کلرید فریک و سولفات مضاعف پتاسیم و آلومینیم در مدل‌های حیوانی بزرگتر و با ایجاد پارگی‌های وسیع‌تر بر روی بافت کبدی از سوی نویسندگان مورد تأکید می‌باشد.

موضعی همچون کلرید فریک و سولفات مضاعف پتاسیم و آلومینیم که در بیماران با سیستم هموستاتیک مختل نیز قابل استفاده می‌باشند، در کنار سایر روش‌های فعلی مورد استفاده در کنترل خونریزی کبدی می‌تواند در کاهش حجم خونریزی کبدی و در نتیجه کاهش عوارض و نیاز بیمار به

**Abstract:****Methods Used in Controlling Liver Hemorrhage;  
A Review Article**

*Nouri S. MD<sup>\*</sup>, Sharif M. R. MD<sup>\*\*</sup>*

(Received: 4 April 2014      Accepted: 8 Oct 2014)

Appropriate and fast hemostasis in parenchymatous organs is hard to achieve, especially in controlling hemorrhage of the liver. The main problem is to stop the oozing bleeding from the sinusoidal structure, where the vessels are too small to be ligated. The number of liver resections is on the increase for effective oncological therapies and metastectomies. However, effective control of hemostasis during hepatic resection is difficult, especially in cirrhotic patients, and in case of trauma, where uncontrollable hemorrhage can occur. Furthermore, morbidity associated with adverse events is still relatively high because of the amount of blood loss combined with the length of the operation. Therefore, controlling liver bleeding still remains a big challenge for surgeons. Many different surgical and non-surgical techniques have been developed to control liver bleeding. In this study, we survey ways of controlling liver bleeding.

***Key Words: Liver, Hemorrhage, Hemostasis***

*\* General Practitioner and Researcher, Chemical Injuries Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

*\*\* Associate Professor of Pediatric Surgery, Trauma Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran*

## References:

1. Hendriks HG, van der MJ, De Wolf JT, et al. Intraoperative blood transfusion requirement is the main determinant of early surgical re-intervention after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 2005; 17: 673-9.
2. Stainsby D, Williamson L, Jones H, et al. 6 Years of shot reporting—its influence on UK blood safety. *Transfus Apheresis Sci* 2004; 31: 123-31.
3. de Boer MT, Molenaar IQ, Hendriks HG, et al. Minimizing blood loss in liver transplantation: progress through research and evolution of techniques. *Dig Surg* 2005; 22: 265-75.
4. Porte RJ, Hendriks HG, Slooff MJ. Blood conservation in liver transplantation: the role of aprotinin. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18: 31-7.
5. Ramos E, Dalmau A, Sabate A, et al. Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: influence on patient outcome, prediction of requirements, and measures to reduce them. *Liver Transpl* 2003; 9: 1320-7.
6. 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.
7. Champion H R, Bellamy R F, Roberts C P, Leppaniemi A, "A profile of combat injury", *J. Trauma* 2003; 54: 13-17.
8. Baykul T, Alanoglu EG, Kocer G. Use of Ankaferd Blood Stopper as a hemostatic agent: a clinical experience. *J Contemp Dent Pract.* 2010; 11: E088-94.
9. McBee WL, Koerner KR. Review of hemostatic agents used in dentistry. *Dent Today.* 2005; 24: 62-5.
10. 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.
11. 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: e584-7.
12. 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.
13. 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.
14. Çağdaş Çinar, Mesut Enes Odabaş, Gülçin Akca, Berrin Işık. Antibacterial effect of a new haemostatic agent on oral microorganisms 2012; 4(3): e151-5.
15. D. A. Shriver, C. B. White, A. Sandor and M. E. Rosenthal. A profile of the rat gastrointestinal toxicity of drugs used to treat inflammatory drugs. 1975. 32, 73-83.
16. Kragh JF Jr, Littrel ML, Jones JA, Walters TJ, Baer DG, et al. Battlecasualty survival with emergency tourniquet use to stop limb bleeding. *J EmergMed* 2009; 41: 590-597.
17. Marietta M, Facchini L, Pedrazzi P, et al. Pathophysiology of bleeding in surgery. *Transplant Proc* 2006; 38(3): 812-4.
18. Porte RJ, Knot EA, Bontempo FA. Hemostasis in liver transplantation. *Gastroenterology* 1989; 97: 488-501.
19. Lisman T, Leebeek FW. Hemostatic alterations in liver disease: a review on pathophysiology, clinical consequences, and treatment. *Dig Surg* 2007; 24: 250-8.
20. 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.
21. Beal SL. Fatal hepatic hemorrhage: an unresolved problem in the management of complex liver injuries. *J Trauma.* 1990; 30: 163-169.
22. Kang Y, Audu P. Coagulation and liver transplantation. *Int Anesthesiol Clin* 2006; 44: 17-36.
23. Poliachik SL, Chandler WL, Mourad PD, Ollos RJ, Crum LA. Activation, aggregation and adhesion of platelets exposed to high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2001; 27: 1567-1576.
24. Nouri S, Sharif MR, Hosseinpour M, Ehteram H. The hemostatic effect of aluminum sulfate in liver bleeding in rat. *Feyz* 2015; 18(6): 524-30.
25. Velmahos GC, Spaniolas K, Duggan M, Alam HB, Tabbara M, et al. Abdominal insufflation for control of bleeding after severe splenic injury. *J Trauma* 2007; 63: 285-288.
26. Bourgain RH, Six F A continuous registration method in experimental arterial thrombosis in the rat. *Thromb Res* 1974; 4: 599-607.
27. Guarini S. A highly reproducible model of arterial thrombosis in rats. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1996; 35: 101-105.
28. Hladovec J. the effect of some platelet aggregating and potential thrombosis-promoting substances on the development of experimental arterial thrombosis. *Thromb Diath Haemorrh* 1973; 29: 196-200.
29. Palanker D, Vankov A, Freyvert Y, Huie P. Pulsed electrical stimulation for control of vasculature: temporary vasoconstriction and permanent thrombosis. *Bioelectromagnetics* 2008; 29: 100-107.
30. Melendez JA, Arslan V, Fischer ME, et al. Perioperative outcomes of major hepatic resections



- under low central venous pressure anesthesia: blood loss, blood transfusion, and the risk of postoperative renal dysfunction. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 620-5.
31. Smyrniotis V, Kostopanagiotou G, Theodoraki K, et al. The role of central venous pressure and type of vascular control in blood loss during major liver resections. *Am J Surg* 2004; 187: 398-402.
  32. Jones RM, Moulton CE, Hardy KJ. Central venous pressure and its effect on blood loss during liver resection. *Br J Surg* 1998; 85: 1058-60.
  33. Bismuth H, Castaing D, Garden OJ. Major hepatic resection under total vascular exclusion. *Ann Surg* 1989; 210: 13-9.
  34. Schroeder RA, Collins BH, Tuttle-Newhall E, et al. Intraoperative fluid management during orthotopic liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18: 438-41.
  35. Massicotte L, Lenis S, Thibeault L, et al. Effect of low central venous pressure and phlebotomy on blood product transfusion requirements during liver transplantations. *Liver Transpl* 2006; 12: 117-23.
  36. Berrevoet F, de HB. Use of topical hemostatic agents during liver resection. *Dig Surg* 2007; 24: 288-93.
  37. Heaton N. Advances and methods in liver surgery: haemostasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17(Suppl 1): S3-12.
  38. Chapman WC, Clavien PA, Fung J, et al. Effective control of hepatic bleeding with a novel collagen-based composite combined with autologous plasma: results of a randomized controlled trial. *Arch Surg* 2000; 135: 1200-4.
  39. Schwartz M, Madariaga J, Hirose R, et al. Comparison of a new fibrin sealant with standard topical hemostatic agents. *Arch Surg* 2004; 139: 1148-54.
  40. Jackson MR. Fibrin sealants in surgical practice: an overview. *Am J Surg* 2001; 182: 1S-7S.
  41. Figueras J, Llado L, Miro M, et al. Application of fibrin glue sealant after hepatectomy does not seem justified: results of a randomized study in 300 patients. *Ann Surg* 2007; 245: 536-42.
  42. Wilner GD, Nossel HL, Procupez TL. Aggregation of platelets by collagen: polar active sites of insoluble human collagen. *Am J Physiol*. 1971; 220: 1074-1079.
  43. Silverstein ME, Keown K, Owen JA, Chvapil M. Collagen fibers as a fleece hemostatic agent. *J Trauma*. 1980; 20: 688-694.
  44. Silverstein ME, Chvapil M. Experimental and clinical experiences with collagen fleece as a hemostatic agent. *J Trauma*. 1981; 21: 388-393.
  45. Frilling A, Stavrou GA, Mischinger HJ, et al. Effectiveness of a new carrier-bound fibrin sealant versus argon beamer as haemostatic agent during liver resection: a randomised prospective trial. *Langenbecks Arch Surg*. 2005; 390: 114-120.
  46. Siemer S, Lahme S, Altziebler S, et al. Efficacy and safety of TachoSil as haemostatic treatment versus standard suturing in kidney tumour resection: a randomised prospective study. *Eur Urol*. 2007; 52: 1156-1163.
  47. Joseph T, Adeosun A, Paes T, Bahal V. Randomised controlled trial to evaluate the efficacy of TachoComb H patches in controlling PTFE suture-hole bleeding. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2004; 27: 549-552.
  48. Ildikó Takács, Jürgen Wegmann. Efficacy of Different Hemostatic Devices for Severe Liver Bleeding: A Randomized Controlled Animal Study. 2010; 17(4). 346-352.
  49. Groenland TH, Porte RJ. Antifibrinolytics in liver transplantation. *Int Anesthesiol Clin* 2006; 44: 83-97.
  50. Porte RJ, Leebeek FW. Pharmacological strategies to decrease transfusion requirements in patients undergoing surgery. *Drugs* 2002; 62: 2193-211.
  51. Xia VW, Steadman RH. Antifibrinolytics in orthotopic liver transplantation: current status and controversies. *Liver Transpl* 2005; 11: 10-8.
  52. Ozier Y, Schlumberger S. Pharmacological approaches to reducing blood loss and transfusions in the surgical patient. *Can J Anaesth* 2006; 53: S21-9.
  53. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al. Antifibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD001886.
  54. Dalmau A, Sabate A, Acosta F, et al. Tranexamic acid reduces red cell transfusion better than epsilon-aminocaproic acid or placebo in liver transplantation. *Anesth Analg* 2000; 91: 29-34.
  55. Molenaar IQ, Warnaar N, Groen H, et al. Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2007; 7: 185-94.
  56. Warnaar N, Mallett SV, de Boer MT, et al. The impact of aprotinin on renal function after liver transplantation: an analysis of 1,043 patients. *Am J Transplant* 2007; 7: 2378-87.
  57. Lentschener C, Benhamou D, Mercier FJ, et al. Aprotinin reduces blood loss in patients undergoing elective liver resection. *Anesth Analg* 1997; 84: 875-81.
  58. Wu CC, Ho WM, Cheng SB, et al. Perioperative parenteral tranexamic acid in liver tumor resection: a prospective randomized trial toward a "blood transfusion"-free hepatectomy. *Ann Surg* 2006; 243: 173-80.
  59. Pereboom IT, de Boer MT, Porte RJ, et al. Aprotinin and nafamostat mesilate in liver surgery: effect on blood loss. *Dig Surg* 2007; 24: 282-7.
  60. Lodge JP, Jonas S, Oussoultzoglou E, et al. Recombinant coagulation factor VIIa in major liver resection: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Anesthesiology* 2005; 102: 269-75.
  61. Planinsic RM, van der MJ, Testa G, et al. Safety and efficacy of a single bolus administration of recombinant factor VIIa in liver transplantation due to

- chronic liver disease. *Liver Transpl* 2005; 11: 895-900.
62. Lodge JP, Jonas S, Jones RM, et al. Efficacy and safety of repeated perioperative doses of recombinant factor VIIa in liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 973-9.
  63. Hendriks HG, Meijer K, de Wolf JT, et al. Reduced transfusion requirements by recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation: a pilot study. *Transplantation* 2001; 71: 402-5.
  64. Meijer K, Hendriks HG, de Wolf JT, et al. Recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation: influence on parameters of coagulation and fibrinolysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14: 169-74.
  65. Vincent JL, Rossaint R, Riou B, et al. Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding—a European perspective. *Crit Care* 2006; 10(4): R120.
  66. Levy JH, Fingerhut A, Brott T, et al. Recombinant factor VIIa in patients with coagulopathy secondary to anticoagulant therapy, cirrhosis, or severe traumatic injury: review of safety profile. *Transfusion* 2006; 46: 919-33.
  67. Dalmau A, Sabate A, Acosta F, et al. Tranexamic acid reduces red cell transfusion better than epsilon-aminocaproic acid or placebo in liver transplantation. *Anesth Analg* 2000; 91: 29-34.
  68. Molenaar IQ, Warnaar N, Groen H, et al. Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2007; 7: 185-94.
  69. Lentschener C, Benhamou D, Mercier FJ, et al. Aprotinin reduces blood loss in patients undergoing elective liver resection. *Anesth Analg* 1997; 84: 875-81.
  70. Wu CC, Ho WM, Cheng SB, et al. Perioperative parenteral tranexamic acid in liver tumor resection: a prospective randomized trial toward a “blood transfusion”-free hepatectomy. *Ann Surg* 2006; 243: 173-80.
  71. Pereboom IT, de Boer MT, Porte RJ, et al. Aprotinin and nafamostat mesilate in liver surgery: effect on blood loss. *Dig Surg* 2007; 24: 282-7.
  72. Lodge JP, Jonas S, Oussoultzoglou E, et al. Recombinant coagulation factor VIIa in major liver resection: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Anesthesiology* 2005; 102: 269-75.
  73. Planinsic RM, van der MJ, Testa G, et al. Safety and efficacy of a single bolus administration of recombinant factor VIIa in liver transplantation due to chronic liver disease. *Liver Transpl* 2005; 11: 895-900.
  74. Lodge JP, Jonas S, Jones RM, et al. Efficacy and safety of repeated perioperative doses of recombinant factor VIIa in liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 973-9.
  75. Hendriks HG, Meijer K, de Wolf JT, et al. Reduced transfusion requirements by recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation: a pilot study. *Transplantation* 2001; 71: 402-5.
  76. Meijer K, Hendriks HG, de Wolf JT, et al. Recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation: influence on parameters of coagulation and fibrinolysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14: 169-74.
  77. Czerny M, Verrel F, Weber H, et al. Collagen patch coated with fibrin glue components: treatment of suture hole bleedings in vascular reconstruction. *J Cardiovasc Surg*. 2000; 41: 553-557.
  78. Vincent JL, Rossaint R, Riou B, et al. Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding—a European perspective. *Crit Care* 2006; 10(4): R120.
  79. Levy JH, Fingerhut A, Brott T, et al. Recombinant factor VIIa in patients with coagulopathy secondary to anticoagulant therapy, cirrhosis, or severe traumatic injury: review of safety profile. *Transfusion* 2006; 46: 919-33.
  80. Nouri S, Sharif MR. Efficacy and Safety of Ferric Chloride in Controlling Hepatic Bleeding; An Animal Model Study. *Hepat Mon*. 2014;14(6):e18652
  81. Nouri S, Farokhi SH, Jamali B, Sharif MR. Alum in Controlling Hepatic Bleeding; an Animal Model Study. *Thrita*. 2014; 3(3): e21446.