خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۱۰ شماره ۳ پاییز ۹۲ (۲۹۶-۲۸۹)

مقاله پژوهشی

ارزیابی هموستاتیک چسب فیبرینی جدید در مدل حیوانی

اکبر هاشمی طیر[۱]، ناصر امیری‌زاده[۲]، امیر الماسی حشیانی[۳]، مریم کامروان[۴]، محمد حسین محمدی[۵]

چکیده

سابقه و هدف

چسب‌های فیبرینی به طور گسترده‌ای جهت کاهش خونریزی در اعمال جراحی استفاده می‌گردند. هدف این مطالعه، تهیه چسب فیبرینی از ترومبین و فیبرینوژن و بررسی کارایی هموستاتیک چسب فیبرینی در مدل حیوانی خرگوش بود.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی، پلاسما به روش آفرزیس تهیه شد. فیبرینوژن با ترکیب کرایوپرسیپیتات و پروتامین سولفات استحصال و غلظت آن با روش الایزا اندازه‌گیری شد. چسب فیبرینی در برش‌های کبدی حیوان استفاده و زمان خونریزی و میزان خون از دست رفته اندازه‌گیری شد. هم چنین زمان خونریزی و میزان خون از دست رفته در خرگوش‌های هپارینه تعیین گردید.

یافته‌ها

غلظت فیبرینوژن رسوب داده شده با پروتامین سولفات mg/mL ۶ ± ۷۱ اندازه‌گیری شد. زمان تشکیل لخته فیبرینوژن با ترومبین ۰/۶ ± ۵ ثانیه بود. استفاده از چسب فیبرینی در برش‌های کبدی خرگوش، زمان خونریزی (۲ ± ۸/۸ ثانیه) و از دست دادن خون (۰/۴± ۱/۰۵ گرم) را در مقایسه با برش‌های کنترلی(۹۶ ± ۶۴۳ ثانیه، ۱/۲ ± ۶/۹ گرم) به طور قابل توجهی کاهش داد($p<0/001$). اگر چه میزان خون از دست رفته و زمان خونریزی در خرگوش‌های هپارینه نسبت به غیر هپارینه افزایش داشت اما از نظر آماری معنادار نبود.

نتیجه گیری

چسب فیبرینی تهیه شده از رسوب فیبرینوژن و ترومبین، یک رویکرد درمانی جدید را برای تهیه چسب فیبرینی جهت استفاده در بالین مطرح می‌کند.

کلمات کلیدی: مدل حیوانی، چسب فیبرینی، هموستاتیک

تاریخ دریافت : ۹۱/۵/۱۰
تاریخ پذیرش : ۹۱/۸/ ۱

۱ـ مؤلف مسؤول: کارشناس ارشد هماتولوژی ـ دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی اراک ـ اراک ـ ایران ـ صندوق پستی: ۱۲۴۵۶-۷۲۳۳۴
۲- PhD هماتولوژی ـ استادیار مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ تهران ـ ایران
۳- کارشناس ارشد اپیدمیولوژی ـ دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی اراک ـ اراک ـ ایران
۴- کارشناس پرستاری ـ دانشگاه علوم پزشکی اراک ـ اراک ـ ایران
۵- دانشجوی PhD هماتولوژی ـ مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ تهران ـ ایران

Archive of SID
www.SID.ir

مقدمه

از دست رفتن خون در حین جراحی بیمارانی که داروهای ضد انعقادی مصرف می‌کنند، به عنوان یک مشکل خاص قلمداد می‌شود(۲، ۱). در طی ۲۰ سال گذشته عوامل هموستاتیک و چسب‌های بافتی متعددی به وجود آمده‌اند و در بسیاری از اعمال جراحی جهت کنترل خونریزی و ترمیم بافت‌های آسیب‌دیده کاربرد فراوانی دارند. نمونه‌ای از چسب‌های بافتی، چسب فیبرینی می‌باشد که به بافت چسبیده و محل بریده شده را می‌بندد. چسب فیبرینی فرآورده بیولوژیک مشتق از پلاسما است که جدا از جنبه هموستاتیک موضعی آن، اندیکاسیون‌های روزافزونی در رشته‌های مختلف جراحی پیدا کرده است و به طور گسترده‌ای در بیماران تحت عمل جراحی قلب باز که به نوعی نیازمند مصرف داروهای ضد انعقادی هستند و هم چنین در جراحی‌های کبدی استفاده می‌گردد(۵-۳). هپارین شایع‌ترین داروی ضد انعقاد مصرفی در چنین جراحی‌هایی می‌باشد و با غلظت خونی U/mL ۳-۲، خاصیت ضد انعقادی مطلوبی را در این موارد فراهم می‌کند(۶). چسب فیبرینی از دو جزء اصلی فیبرینوژن و ترومبین تشکیل شده و مرحله نهایی آبشار طبیعی انعقاد را تقلید می‌کند. بدین صورت که با تاثیر ترومبین بر روی فیبرینوژن و دخالت فاکتور XIII ، لخته مستحکم و چسبنده‌ای تشکیل می‌شود. این فرآورده به صورت تجاری موجود بوده و یا می‌توان آن را در بانک خون از پلاسمای واحد انسانی به صورت اتولوگ یا همولوگ تهیه نمود. در نوع تجاری، کماکان معایبی هم چون خطر انتقال عوامل عفونی شناخته شده و ناشناخته علی‌رغم روش‌های مناسب ویروس‌زدایی وجود داشته، هم چنین هزینه‌های تولید آن بالا است و در بسیاری از کشورها مصرف محدودی دارد(۷).

مزایای عمده چسب فیبرینی شامل تسریع هموستاز، تسریع ترمیم زخم، کاهش خونریزی از ناحیه جراحی، ایجاد انسجام بافتی مناسب و دفاع در مقابل عفونت‌های باکتریایی می‌باشد و نسبت به سایر چسب‌های سنتتیک، دارای مزایایی هم چون سازگاری بافتی، قابلیت جذب و عدم القای واکنش‌های التهابی و یا نکروز بافتی می‌باشد(۹، ۸). جهت تهیه چسب فیبرینی در بانک خون، از رسوب کرایو به طور مستقیم به عنوان منبع فیبرینوژن استفاده می‌شود و فیبرینوژن موجود توسط روش‌های رسوبی، با پروتامین سولفات بازیافت می‌گردد. در این روش تقریباً تمام فیبرینوژن موجود در پلاسما در مدت زمان کوتاهی رسوب می‌یابد. در برخی از کشورهای در حال توسعه، از ترومبین گاوی جهت تهیه چسب فیبرینی استفاده می‌شود. استفاده از ترومبین گاوی باعث واکنش‌های نامطلوب بافتی و عوارض خونریزی‌دهنده در گیرنده می‌گردد. لذا در سال‌های اخیر کوشش‌های فراوانی جهت تهیه ترومبین از پلاسمای انسانی صورت گرفته است. بدین منظور با فعال‌سازی روند انعقاد و رسوب پروتئین‌های پلاسما، ترومبین تشکیل شده جداسازی می‌شود(۱۱، ۱۰، ۷). در این مطالعه بعد از تهیه چسب فیبرینی، کارآیی هموستاتیک آن در برش‌های خونریزی‌دهنده کبدی در مدل حیوانی خرگوش ارزیابی شد.

مواد و روش‌ها

تهیه چسب فیبرینی

مطالعه انجام شده از نوع تجربی بود. بعد از کسب رضایت اهداکنندگان داوطلب و به شرط نرمال بودن آزمایش‌های انعقادی PT (Prothrombin Time) و PTT (Partial Thromboplastin Time)، پلاسما با روش آفرزیس در ضد انعقاد سیترات سدیم ۴٪ و با استفاده از دستگاه Hemonetics(آمریکا، PCS2 ، Hemonetics corporation)، در کیسه‌های سه تایی جمع‌آوری و در دمای ۸۰°C- نگهداری شد. جهت تهیه ترومبین، پلاسما با ترکیبی از کلرید کلسیم ۲۵ میلی‌مولار، اتانول خالص ۹۹/۹٪ و پودر شیشه مخلوط و بعد از لخته شدن پلاسما و سانتریفوژ کردن لوله، محلول رویی که حاوی ترومبین می‌باشد جمع‌آوری گردید. جهت تهیه فیبرینوژن نیز در ابتدا رسوب کرایو تهیه شد. بدین منظور کیسه پلاسما را در دمای ۴ °C ذوب نموده و رسوب کرایو ایجاد شده را به نسبت مساوی با پروتامین سولفات(آمریکا، سیگما) مخلوط و به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۳۰۰۰ rpm سانتریفوژ

Archive of SID
www.SID.ir

شد. بعد از خالی نمودن مایع رویی، رسوب فیبرینوژن حاصل در سیترات سدیم ۰/۲ مولار(pH =۷/۴)(آمریکا، سیگما) حل گردید و غلظت فیبرینوژن با استفاده از آزمایش الایزا(Assay Max Human Fibrinogen (FBG) ELISA Kit مورد ارزیابی قرار گرفت. در هنگام استفاده، کنسانتره‌های ترومبین و فیبرینوژن وارد دو سرنگ جداگانه شدند. هردو سرنگ به یک اپلیکاتور دو مجرایی با پلانگر مشترک متصل شده و باعث می‌شود که هر دو محلول با حجم یکسانی به موضع تزریق شده و در عرض چند ثانیه لخته چسبنده و محکمی تشکیل گردد.

مدل حیوانی:

در این آزمایش از ۱۲ خرگوش(با وزن۶۵۰ ± ۳۷۰۰ گرم) استفاده شد. خرگوش‌ها به طور تصادفی به دو گروه ۶ تایی تقسیم شدند. حیوان با کمک اتر و تزریق داخل پریتوئن کتامین ۱۰٪ (۲۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم)(الفاسان، ایران) و دیازپام(۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم)(الفاسان، ایران) کاملاً بیهوش شد و در وضعیت خوابیده به پشت قرار گرفت. با کمک تیغ بیستوری، برشی در ناحیه شکم داده شد و ارگان‌های داخلی در معرض قرار گرفتند. در یک گروه بعد از لاپاراتومی حیوان، ضد انعقاد هپارین(۱۰۰ واحد در میلی‌لیتر) در وناکاوا تزریق شد تا غلظت خونی آن به حدود ۲ الی ۳ واحد در میلی‌لیتر برسد. قبل از ایجاد برش در ارگان‌های داخلی، مایعات حفره شکمی را به وسیله گاز استریل خشک نموده و سپس با استفاده از تیغ اسکالپل، دو برش به طول ۰/۵ ± ۳ سانتی‌متر و عمق ۰/۱ ± ۰/۵ سانتی‌متر بر روی کبد زده شد و خونریزی به مدت ۵ ثانیه جریان داشت. سپس محل برش‌ها را با گاز خشک نموده و بر روی یکی از برش‌ها مقدار ۲ میلی‌لیتر چسب فیبرینی با استفاده از دو سرنگ با نیدل مشترک استفاده شد و زمان متوقف شدن خونریزی ثبت گردید.

میزان از دست رفتن خون از طریق جذب خون توسط گازهای استریل از قبل توزین شده، بدون این که گاز با زخم تماس پیدا کند محاسبه شد. جهت جلوگیری از تبخیر گازهای آغشته به خون از فاصله زمانی جذب تا توزین، آن‌ها را در کیسه‌های پلاستیکی زیپ‌دار نگهداری نموده و این کار تا زمانی ادامه داشت که گاز توسط خون رنگی نشود. زمان خونریزی به عنوان فاصله زمانی از کاربرد چسب فیبرینی در محل برش تا زمانی که گازها رنگی نشوند ثبت گردید. در پایان کار، نمونه‌ای از خون حیوان از طریق قلب گرفته شد و جهت آنالیز خونی از دستگاه شمارنده سلولی خودکار استفاده شد(سیس‌مکس، آمریکا). تجزیه و تحلیل اطلاعات با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ و آزمون‌های آماری کولموگروف اسمیرنوف، ANOVA و آزمون تکمیلی توکی انجام شد. $p< ۰/۰۵$ سطح معنادار انتخاب شد.

یافته‌ها

با توجه به این که از هر کیسه پلاسما تقریباً ۴ mL کنسانتره فیبرینوژن استحصال می‌گردد، غلظت فیبرینوژن اندازه‌گیری شده با روش الایزا در حدود ۶ ± ۷۱ mg/mL تعیین شد، بنابراین مقدار فیبرینوژن تام در کنسانتره فیبرینوژن تقریباً ۲۸۴ mg در ۴ mL می‌باشد. قابلیت عملکردی فیبرینوژن حاصل خوب بوده و در محیط آزمایشگاه در حضور ترومبین در مدت زمان حدود ۰/۶ ± ۵ ثانیه، لخته تشکیل شد(جدول ۱).

با استفاده از چسب فیبرینی در برش‌های ایجاد شده بر روی کبد حیوان، در مدت زمان کوتاهی برش مورد نظر مسدود و زمان خونریزی کاهش یافت(شکل ۱). کارآیی هموستاتیک چسب فیبرینی در کنترل زمان خونریزی و میزان خون از دست رفته در ۴ برش ایجاد شده در مدل حیوانی خرگوش به صورت A: خرگوش غیر هپارینه به همراه چسب فیبرینی، B: خرگوش غیر هپارینه بدون چسب، C: خرگوش هپارینه به همراه چسب فیبرینی و D: خرگوش هپارینه بدون چسب ارزیابی شد(نمودارهای ۱ و ۲).

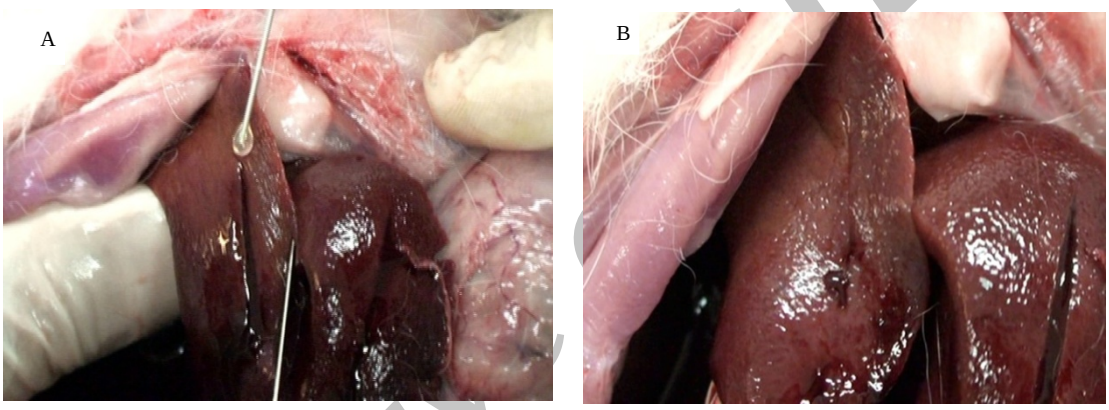
استفاده از چسب فیبرینی در برش‌های ایجاد شده بر روی کبد خرگوش غیر هپارینه نسبت به برش‌های مقایسه‌ای، میزان خونریزی را به طور قابل توجهی کاهش داد($p< ۰/۰۰۱$). هم چنین زمان خونریزی و حجم خون از دست رفته در خرگوش هپارینه نسبت به برش کنترلی در

Archive of SID
www.SID.ir

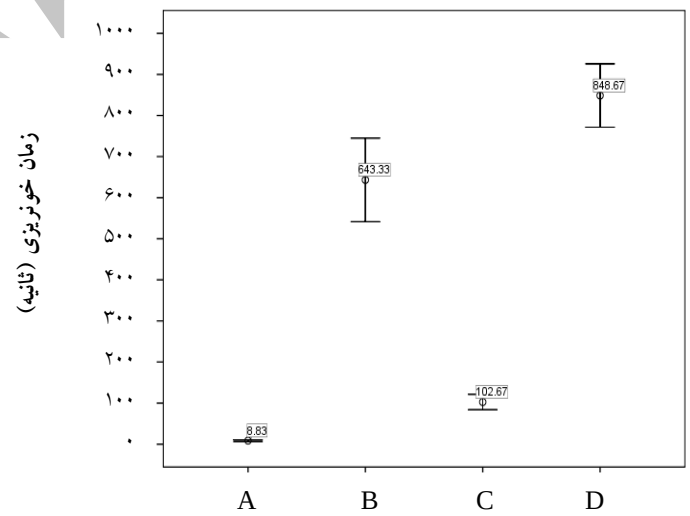
همان گروه به دنبال استفاده از چسب فیبرینی به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافت(p< ۰/۰۰۱). هر چند کـه اسـتفاده از چسب فیبرینـی میـزان از دسـت رفـتن خـون و زمـان خونریـــزی را در هـر دو گـروه هپارینـه و غیـر هپارینـه، نسبت به زخم‌هـای کنتـــرل بـــه طـــور قابـــل تـــوجهی کاهش می‌داد(p< ۰/۰۰۱)، اما در گروه هپارینه نسـبت بـه غیـر هپارینـه تنهـا افزایش مختصـری وجـود داشـته و از نظر آمـاری تفـاوت معنـــاداری بیـــن دو گـروه مشـاهده نشد.

جدول ۱: شمارش تام خون خرگوش‌ها بعد از لاپاراتومی حیـوان، نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده است.

پارامترها	مقادیر
گلبول‌های قرمز($L/ \times ۱۰^{۹}$)	۵/۲ ± ۱/۴
گلبول‌های سفید($L/ \times ۱۰^{۹}$)	۷/۱ ± ۱/۹
ترومبوسیت‌ها($L/ \times ۱۰^{۹}$)	۳۵۰ ± ۱۱۰
هموگلوبین(g/dL)	۱۲/۱ ± ۲/۳
هماتوکریت(٪)	۴۰ ± ۶/۱

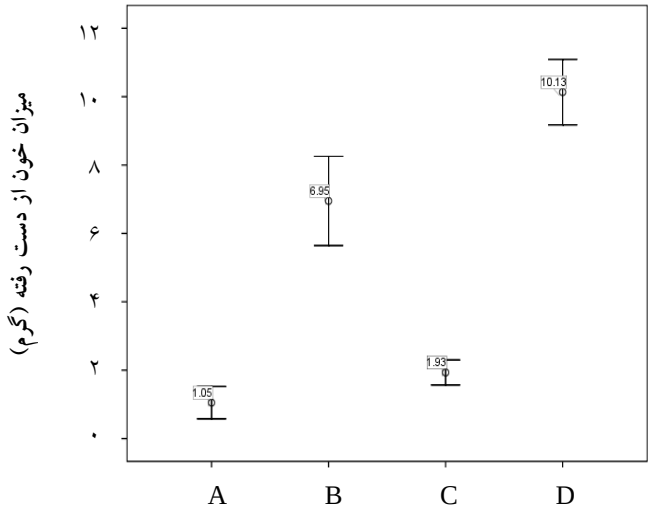


شکل ۱: ارزیابی هموستاتیک چسب فیبرینی در مدل حیوانی خرگوش. A: ایجاد دو برش در کبد و استفاده از چسب بر روی یکی از برش‌ها، B: مسدود شدن برش مورد نظر و متوقف شدن خونریزی در مقایسه با برش کنترل.



نمودار ۱: تاثیر چسب فیبرینی بر زمان خونریزی در ۴ برش A: غیر هپارینه به همراه چسب فیبرینی(۲/۰۴ ± ۸۸ ثانیه)، B: غیر هپارینه بدون چسب فیبرینی(۹۶/۸ ± ۶۴۳/۳)، C: هپارینه به همراه چسب فیبرینی(۱۷/۹ ± ۱۰۲/۶) و D: هپارینه بدون چسب فیبرینی(۷۳/۵ ± ۸۴۸/۶)

Archive of SID
www.SID.ir



نمودار ۲: تاثیر چسب فیبرینی بر میزان خون از دست رفته در ۴ برش ایجاد شده بر روی کبد حیوان.
A (۰/۴ ± ۱/۰۵ گرم)، B (۱/۲ ± ۶/۹)، C (۰/۳ ± ۱/۹)، D (۰/۹ ± ۱۰/۱)

بحث

هدف از این مطالعه، ارزیابی کارایی هموستاتیک چسب فیبرینی تهیه شده از پلاسمای واحد انسانی در مدل حیوانی خرگوش بود. در مطالعه حاضر جهت استحصال فیبرینوژن از کرایوپرسیپیتات، از روش رسوبی پروتامین سولفات استفاده شد. در مطالعه امیری‌زاده و همکاران نشان داده شده که با روش رسوبی پروتامین سولفات، می‌توان تا میزان ۹۳٪ فیبرینوژن موجود در کرایو را استحصال نمود(۷). قابلیت عملکردی فیبرینوژن حاصل از این روش خوب بوده و در حضور ترومبین در مدت زمان حدود ۰/۶ ± ۵ ثانیه، لخته تشکیل شد. جهت بررسی غلظت فیبرینوژن، از آزمایش الایزا استفاده شد و غلظت فیبرینوژن در حدود ۶ mg/mL ± ۷۱ اندازه‌گیری گردید که در مقایسه با سایر مطالعه‌ها، بیانگر فعالیت مناسب انعقادی فیبرینوژن با این روش می‌باشد. روش تهیه ترومبین نیز ساده بوده و تنها به کمتر از ۳۰ دقیقه زمان نیاز دارد(۱۴-۱۲، ۶). نشان داده شده که ترومبین تولیدی با روش دستی، فعالیت مناسبی برای تشکیل لخته و تولید کافی فیبرین دارد و به مدت ۶ ساعت در دمای ۴ ^{o}C و بیش از سه ماه در دمای ۲۰^{o}C- پایدار می‌باشد(۱۳، ۱۱، ۷). در رویکرد آماده‌سازی چسب فیبرینی تهیه شده در بانک خون، تقریباً نیمی از فاکتور XIII موجود در کرایو با روش رسوبی پروتامین سولفات بازیافت می‌شود در حالی که در چسب‌های تجاری تهیه شده از پلاسماهای پولد شده، طی روش‌های غیر فعال‌سازی ویروس‌ها، مقدار زیادی از فاکتور XIII تخریب می‌شود. فاکتور XIII به همراه یون کلسیم که کوفاکتور آنزیم می‌باشد، به عنوان اتصال‌دهنده متقاطع منومرهای نامحلول فیبرینی شناخته شده و در سرعت بخشیدن به تشکیل یک ساختار هموستاتیک مؤثر نقش مهمی را ایفا می‌کند(۱۵، ۱۰). چسب فیبرینی اتولوگ تهیه شده در بانک خون نسبت به سایر چسب‌های تجاری، سهل‌الوصول‌تر و کم هزینه‌تر است و خطر کمتری برای انتقال عوامل عفونی و ازدیاد حساسیت آلرژیک را فراهم می‌کند(۱۳). استفاده از چسب فیبرینی در مدل حیوانی خرگوش در هر دو گروه هپارینه و غیر هپارینه، میزان از دست رفتن خون و زمان خونریزی را نسبت به زخم‌های کنترل به طور قابل توجهی کاهش داد. استفاده از چسب فیبرینی در خرگوش‌های غیر هپارینه، باعث فعال شدن لخته در محل برش می‌شود و با همکاری سیستم انعقاد طبیعی حیوان، میزان از دست رفتن خون از محل برش و زمان خونریزی را کاهش می‌دهد. اما در خرگوش‌های هپارینه، عملکرد طبیعی انعقاد با هپارین مهار شده و این با افزایش زمان خونریزی و حجم خون از دست رفته همراه است. هپارین

Archive of SID
www.SID.ir

با تقویت عملکرد آنتی‌ترومبین، از فعال شدن ترومبین و تشکیل لخته جلوگیری می‌کند(۱۵، ۱۴). افزایش از دست رفتن خون و زمان خونریزی در گروه هپارینه نسبت به گروه غیر هپارینه، مؤید این قضیه است که سیستم انعقاد طبیعی حیوان در کاهش حجم خون از دست رفته و زمان خونریزی نقش ویژه‌ای دارد.

اگر چه میزان از دست رفتن خون و زمان خونریزی در گروه هپارینه نسبت به گروه غیر هپارینه افزایش مختصری داشت، اما از نظر آماری تفاوت معناداری بین دو گروه مشاهده نشد. این یافته با مطالعه آلستون و همکارانش در تناقض است(۶). در مطالعه ذکر شده، تاثیر هموستاتیک چسب فیبرینی بر روی برش‌های ایجاد شده در کلیه رت بررسی شد و بین زمان خونریزی در رت‌های هپارینه در مقایسه با رت‌های غیر هپارینه تفاوت آماری معناداری وجود داشت.

هر چند که ضد انعقاد هپارین در خرگوش‌های هپارینه باعث طولانی شدن زمان خونریزی می‌گردد اما مقدار دقیق ضد انعقاد موجود در گردش خون حیوان قابل اندازه‌گیری نبوده و این یکی از محدودیت‌های این مطالعه بود. در این زمینه مطالعه‌های بیشتری مورد نیاز است تا عملکرد چسب فیبرینی در حضور داروهای مهارکننده پلاکتی نظیر آسپرین و هم چنین عواملی که گیرنده‌های پلاکتی را مهار می‌کنند نظیر کلوپیدوگرل(مهارکننده گیرنده P2Y12) ارزیابی گردد.

از آن جایی که استفاده از چسب فیبرینی زمان خونریزی و حجم خون از دست رفته از برش‌های ایجاد شده در خرگوش‌های هپارینه را کاهش می‌دهد، بنابراین می‌توان از این ترکیب در کنترل خونریزی در بیمارانی که به دلایلی نیازمند درمان ضد انعقادی هستند استفاده نمود. هرچند که ممکن است مقادیر باقی‌مانده هپارین در سیستم گردش خون به علت خنثی‌سازی ناکافی ضد انعقاد توسط پروتامین یا به علت واکنش هپارین به دنبال بای‌پس قلبی- عروقی منجر به خونریزی ناخواسته از محل بخیه گردد.

نتیجه‌گیری

چسب فیبرینی اتولوگ تهیه شده از اجزای ترومبین و فیبرینوژن رسوب داده شده با پروتامین سولفات، به عنوان یک رویکرد درمانی جدید در بیماران مصرف‌کننده داروهای ضد انعقادی مطرح می‌باشد و می‌توان از این فرآورده به عنوان یک عامل هموستاتیک مؤثر در کنترل خونریزی حین یا بعد از اعمال جراحی استفاده نمود. هر چند که داده‌های موجود در این زمینه ناکافی بوده و لزوم انجام مطالعه‌های بیشتر در این زمینه را مطرح می‌نماید.

تشکروقدردانی

بدین‌وسیله نویسندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند تا از همکاری معاون محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک در تامین هزینه و اجرای این طرح تحقیقاتی تشکر و قدردانی نمایند.

References :

1- Jackson MR. Fibrin sealants in surgical practice: An overview. Am J Surg 2001; 182(2Suppl): 1S-7S.
2- Traver MA, Assimos DG. New generation tissue sealants and hemostatic agents: innovative urologic applications. Rev Urol 2006; 8(3): 104-11.
3- Whitlock R, Crowther MA, Ng HJ. Bleeding in cardiac surgery: its prevention and treatment--an evidence-based review. Crit Care Clin 2005; 21(3): 589-610.
4- de Boer MT, Boonstra EA, Lisman T, Porte RJ. Role of fibrin sealants in liver surgery. Dig Surg 2012; 29(1): 54-61.
5- Spotnitz WD, Welker RL. Clinical uses of fibrin sealant. In: Mintz PD. Transfusion Therapy: Clinical Principles and Practice. 2nd ed. Bethesda: AABB Press; 2005. p. 437-44.
6- Alston SM, Solen KA, Sukavaneshvar S, Mohammad SF. *In vivo* efficacy of a new autologous fibrin sealant. J Surg Res 2008; 146(1): 143-8.
7- Hashemi Teir A, Amirizadeh N, Eshghi P, Abolghasemi H, Amani M, Jabari A, *et al*. Study of in vitro properties of fibrin sealant prepared from single donor plasma. Sci J Iran Blood Transfus Organ 2009; 6(3): 181-9. [Article in Farsi]
8- Buchta C, Dettke M, Funovics PT, Höcker P, Knöbl P, Macher M, *et al*. Fibrin sealant produced by the CryoSeal FS System: product chemistry, material properties and possible preparation in the autologous preoperative setting. Vox Sang 2004; 86(4): 257-62.
9- Dickneite G, Metzner H, Pfeifer T, Kroez M, Witzke G. A comparison of fibrin sealants in relation to their *in*

Archive of SID
www.SID.ir

vitro and *in vivo* properties. Thromb Res 2003; 112(1-2): 73-82.
10- Alston SM, Solen KA, Broderick AH, Sukavaneshvar S, Mohammad SF. New method to prepare autologous fibrin glue on demand. Transl Research 2007; 149(4): 187-95.
11- Kumar V, Champan JR. Autologous thrombin: intraoperative production from whole blood. J Extra Corpor Technol 2008 ; 40(2): 94-8.
12- Kin H, Nakajima T, Okabayashi H. Experimental study on effective application of fibrin glue. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2012; 60(3): 140-4.
13- Hashemi Tayer A, Alizadeh Sh, Heidari Bateni M. Efficacy of a new autologus platelet gel; *in vitro* study. Iranian Journal of Pediatric Hematology Oncology 2012; 2(2): 54-9.
14- Rock G, Neurath D, Semple E, Harvey M, Freedman M. Preparation and characterization of human thrombin for use in a fibrin glue. Transfus Med 2007; 17(3): 187-91.
15- Marx G, Mou X. Characterizing fibrin glue performance as modulated by heparin, aprotinin, and factor XIII. J Lab Clin Med 2002; 140(3): 152-60.

Archive of SID

www.SID.ir

Sci J Iran Blood Transfus Organ 2013; 10(3): 289-296

Original Article

A new fibrin sealant: hemostatics evaluation in the animal model

Hashemi Tayer A.[1], Amirizadeh N.[2], Almasi-Hashiani A.[3], Kamravan M.[4], Mohammadi M.H.[2]

[1]School of Paramedicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
[2]Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine, Tehran, Iran
[3]School of Health, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
[4]Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Archive of SID

Abstract

Background and Objectives

Fibrin based sealants are frequently used to arrest blood loss in surgery. The aim of this study was to prepare fibrin-based sealants from thrombin and fibrinogen and evaluate the hemostatic efficacy of the fibrin sealant in a rabbit animal model.

Materials and Methods

In this experimental study, plasma was prepared with the apheresis method. Fibrinogen was prepared by mixing the cryoprecipitate with protamine sulfate and its concentration was assayed with an ELISA method. The fibrin sealant was applied to the controlled animal liver incisions; then, the time of bleeding and the volume of blood loss were measured. Blood loss and time of bleeding were also evaluated in heparinized rabbits.

Results

The fibrinogen concentration precipitated with protamine sulfate was measured as being 71 ± 6 mg/ml. The thrombin mixed with fibrinogen had clot time of 5 ± 0.6 seconds. The application of the fibrin sealant significantly reduced the time of bleeding (8.8 ± 2 sec) and blood loss (1.05 ± 0.4 gr) of the rabbit liver incisions compared with the control (643 ± 96 sec, 6.9 ± 1.2 gr)($p<0.001$). Despite the use of the fibrin sealant, the blood loss and the time of bleeding were greater, though not statistically significant, in the heparinized rabbits than in the nonheparinized rabbits ($p= 0.2$).

Conclusions

The fibrin sealant prepared by the precipitation of fibrinogen and thrombin offers a novel therapeutic approach to obtain autologus sealants for clinical use.

Key words: Animal model, Fibrin sealant, Hemostatics

Received: 31 Jul 2012
Accepted: 22 Oct 2012

Correspondence: Hashemi Tayer A., MSc of Hematology. Instructor of School of Paramedicine, Arak University of Medical Sciences.
P.O.Box: 12456-72334, Arak, Iran. Tel: (+98861) 4173526; Fax: (+98861) 4173526
E-mail: *hashemiakbar@arakmu.ac.ir*

www.SID.ir