

# خون

فصلنامه علمی تحقیقاتی  
دوره ۴ شماره ۱ بهار ۸۶ (۳۱-۲۵)

## مقایسه اثر خون مصنوعی(FC-43) و مانیتول بر سطح سرمی نیتریت(متابولیت نیتریک اکساید) پس از کاهش جریان خون مغز در خرگوش

ماندانا محمود زاده ثاقب<sup>۱</sup>، دکتر مهدی نعمت بخش<sup>۲</sup>

### چکیده سابقه و هدف

فلوروکربین‌ها یا خون مصنوعی ترکیباتی هستند که میل ترکیبی زیادی به اکسیژن دارند و در مواردی که جریان خون باقی کاهش یابد، کاندیدای مناسبی برای بهبود اکسیژن‌رسانی به بافت می‌باشد. هم‌چنان نیتریک اکساید(NO) نیز به عنوان یک انساط دهنده قوی عروق در افزایش جریان خون حائز اهمیت است. در این مطالعه اثر خون مصنوعی FC-43 بر افزایش سطح سرمی نیتریت(متابولیت NO) پس از کاهش جریان خون مغز از طریق بستن شریان کاروتید مشترک راست در مقایسه با مانیتول مورد بررسی قرار گرفت.

### مواد و روش‌ها

مطالعه انجام شده از نوع تجربی بود. در ۱۵ حیوان آزمایشگاهی(خرگوش) به منظور اختلال در اکسیژن‌رسانی مغز، شریان کاروتید راست به مدت ۳۰ دقیقه بسته شد و حیوانات به طور اتفاقی در سه گروه قرار گرفتند. گروه اول خون مصنوعی(FC-43) و گروه دوم مانیتول با دوز ۱۲ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن دریافت نمودند. گروه سوم بدون تزریق به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند. حیوانات به مدت ۵ ساعت مستقیماً تحت نظر قرار گرفتند. سطح سرمی نیتریت، الکتروولیت‌ها، درصد هماتوکریت، فشار خون و تعداد ضربان قلب قبل از بستن شریان و بعد از باز کردن شریان در زمان‌های ۱۰ دقیقه، ۳۰ دقیقه، ۱ ساعت، ۳ ساعت و ۵ ساعت پس از تزریق در هر سه گروه اندازه‌گیری شد. سپس حیوانات در قفس‌های مجزا نگهداری و مدت بقای آن‌ها به مدت یک هفته در هر سه گروه بررسی شد و در پایان آب بافت مغز حیوانات جهت مقایسه شدت ادم ناشی از تغییرات جریان خون و اکسیژن‌رسانی اندازه‌گیری شد.

### یافته‌ها

نتایج نشان داد که FC-43 در زمان‌های ۱۰ دقیقه، ۳۰ دقیقه و ۱ ساعت پس از تزریق به طور معنی‌داری موجب افزایش سطح سرمی نیتریت(متابولیت NO) نسبت به گروه مانیتول و گروه کنترل می‌شود. در بقیه پارامترها تفاوت قابل ملاحظه‌ای در بین گروه‌ها وجود نداشت.

### نتیجه‌گیری

افزایش سطح سرمی نیتریت نیز حاکی از افزایش جریان خون و اکسیژن‌رسانی بیشتر به ارگان‌های دچار کاهش جریان خون است و به نظر می‌رسد که خون مصنوعی(FC-43) به عنوان یک حامل اکسیژن محلول به راحتی می‌تواند تا حدی موجب برقراری مجدد اکسیژن‌رسانی و بهبود بافت پس از ایسکمی گردد.

**کلمات کلیدی:** نیتریک اکساید، فلوروکربین‌ها(FC-43)، شریان کاروتید

تاریخ دریافت: ۱۵/۵/۳

تاریخ پذیرش: ۱۲/۱۵/۸

۱- کارشناس ارشد فیزیولوژی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۲- مؤلف مسئول: PhD مهندسی پزشکی - استاد دانشگاه علوم پزشکی اصفهان - خیابان هزار جریب - مرکز تحقیقات فیزیولوژی کاربردی - کد پستی: ۴۳۴۴۶

۸۱۷۴۶

**مقدمه****مواد و روش‌ها**

مطالعه انجام شده از نوع تجربی بود. مدل حیوانی انتخاب شده در این تحقیق خرگوش آزمایشگاهی بود که از نظر اخلاق در پژوهش مورد تایید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی اصفهان قرار گرفت. ۱۵ خرگوش نر سفید با میانگین وزن  $0/2 \pm 1/95$  کیلوگرم از انسیتو پاستور ایران تهیه شد. حیوانات به مدت یک هفته بدون هیچ مداخله‌ای و برای تطابق یافتن با محیط آزمایشگاه نگهداری شدند. در روز آزمایش حیوانات از طریق تزریق صفاتی پتوباریتال سدیم (سیگما، انگلستان) با دوز ۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بیهوده شدند. شریان فمورال حیوانات جهت اندازه‌گیری فشار خون شریانی کانول‌گذاری و به دستگاه فیزیوگراف (هاروارد، انگلستان) متصل شد. نمونه خون حیوانات جهت اندازه‌گیری الکتروولیت‌های پلاسمای سدیم، پتاسیم و کلسیم، هماتوکریت و نیتریت (متاپولیت NO) گرفته شد سپس شریان کاروتید راست ایزووله و به وسیله بند ناف (ایکون - اسکاتلندر) به مدت ۳۰ دقیقه و به منظور اختلال در اکسیژن‌رسانی مغز مسدود گردید. پس از خون‌گیری مجدد و رفع انسداد و اطمینان از برقراری مجدد جریان خون، حیوانات به طور تصادفی به سه گروه (هر گروه ۵ عدد) تقسیم شدند:

گروه اول و دوم به ترتیب پس از بازشدن مجدد کاروتید و برقراری جریان خون، FC-43 و مانیتول با دوز ۱۲ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از طریق تزریق داخل عروقی دریافت نمودند. گروه سوم پس از باز شدن مجدد کاروتید بدون هیچ مداخله دیگری به عنوان گروه کترول در نظر گرفته شدند.

تمام حیوانات به مدت ۵ ساعت و به طور مستقیم با اندازه‌گیری مداوم فشار خون تحت نظر قرار گرفتند. در زمان‌های ۱۰ دقیقه، ۳۰ دقیقه، ۱ ساعت، ۳ ساعت و ۵ ساعت پس از تزریق، فشار خون حیوانات اندازه‌گیری شد و نمونه خونی جهت اندازه‌گیری الکتروولیت‌های پلاسمای سدیم، پتاسیم و کلسیم، هماتوکریت و نیتریت (متاپولیت NO) گرفته شد. حداقل پس از ۵ ساعت حیوانات به هوش آمدند و در قفس خود به مدت یک هفته

فلوروکربن‌ها یا خون مصنوعی ترکیباتی آلی هستند که برای اولین بار در سال ۱۹۷۶ میلادی اکسیژن‌رسانی مطلوب آن‌ها مطرح شد (۱). امولسیون فلوروکربن‌ها به عنوان ترکیبات بی‌اشر می‌تواند انتقال اکسیژن و دی‌اکسیدکربن را به صورت محلول انجام دهد (۲). قابلیت اکسیژن‌رسانی آن‌ها بیش از ۵۰ حجم درصد است و امولسیون فلوروکربن‌ها به شکلی تهیه می‌شود که اندازه ذرات آن‌ها کمتر از ۰/۱ میکرون باشد (۳).

تاکنون انواع زیادی از فلوروکربن‌ها شناخته شده است، اما آن‌چه که بیشتر در تحقیقات دیگران مورد استفاده قرار گرفته FC-43 و فلوسول (Fluosol) در غلاظت‌های٪ ۲۰ و٪ ۳۰ بوده است (۴-۵).

فلوروکربن‌ها به عنوان محلول‌های ایزوتوپیک و ایزوانتکوتیک موجب کاهش ویسکوزیته و کاهش هماتوکریت خون، افزایش برونده قلبی و افزایش جریان خون می‌شوند (۵). تعویض خون با فلوروکربن‌ها (در شرایط معمولی) موجب افزایش سطح سرمی نیتریک اکساید (NO) و در نتیجه افزایش جریان خون می‌گردد (۶). تزریق FC-43 با دوز ۱۵ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن نیز موجب بهبود اکسیژن‌رسانی در مغز پس از بستن شریان کاروتید شده است (۷). وجود هموگلوبین در خون معمولی و باند شدن آن به مولکول‌های NO از اثر واژودیلاتوری آن جلوگیری می‌کند. اما گاراش‌هایی وجود دارد مبنی بر این که تعویض خون با فلوروکربن‌ها که قادر هموگلوبین هستند می‌تواند این اثر مهاری را از بین برد و موجب افزایش سطح سرمی NO و در نتیجه افزایش جریان خون گردد (۶). NO به عنوان یک واژودیلاتور قوی به طور مؤثر موجب افزایش جریان خون می‌شود (۸-۱۰). از طرف دیگر کاهش جریان خون مغز و عدم اکسیژن‌رسانی مطلوب می‌تواند موجب ادم مغزی شود که مانیتول می‌تواند در بهبود این فرآیند مؤثر باشد.

هدف این مطالعه بررسی اثر خون مصنوعی FC-43 بر تغییرات سطح سرمی نیتریت (متاپولیت NO) پس از کاهش جریان خون مغز از طریق بستن موقتی شریان کاروتید و مقایسه آن با مانیتول در خرگوش می‌باشد.

طول موج ۵۲۰ نانومتر خوانده و غلظت نیتریت بر اساس منحنی های استاندارد تعیین شد.

داده ها به صورت انحراف معیار  $\pm$  میانگین ارایه شده است. آنالیز واریانس یک طرفه و آنالیز واریانس برای داده های مکرر و آزمون مقایسه زوج ها برای مقایسه پارامترها در قبل و بعد و نهایتاً برای آنالیز بقا مقایسه بین گروه ها از آزمون log-rank با نرم افزار SPSS استفاده شد.

#### یافته ها

نتایج در جداول ۱ و ۲ ارایه شده است. مقایسه درصد هماتوکریت بین سه گروه، در زمان های ۱۰ دقیقه و ۳۰ دقیقه پس از درمان، در گروه اول نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری نشان داد ( $p < 0.05$ ). اما تفاوتی در میانگین فشار خون شریانی و ضربان قلب بین سه گروه مشاهده نشد. قبل از بستن شریان و بعد از باز کردن شریان (زمان صفر) تفاوت معنی داری در میانگین سطح سرمی نیتریت بین سه گروه مشاهده نشد. در زمان ۱۰ دقیقه، ۳۰ دقیقه و ۱ ساعت پس از تزریق، افزایش

به صورت انفرادی تحت نظر بودند. مغز حیواناتی که در این مدت از بین می رفتند، بلا فاصله بیرون آورده شد و حیواناتی که زنده ماندند، در پایان یک هفته به وسیله دوز کشند پتوباربیتال سدیم کشته شده و مغز آنها جهت اندازه گیری آب بافت مغز استفاده شد.

فشار خون سیستول و دیاستول مستقیماً به وسیله فیزیو گراف بر حسب میلی متر جیوه اندازه گیری و بر اساس آن فشار متوسط شریانی (MAP) از فرمول  $(2 \times \text{فشار دیاستول} + \text{فشار سیستول}) / 3$  محاسبه گردید.

اندازه گیری کلسیم به وسیله کیت (درمان کاو- ایران) انجام شد. اندازه گیری سدیم و پتاسیم توسط فیلم فتو متر (CEAC) و ارزیابی سطح سرمی نیتریت (متا بولیت NO) با استفاده از روش گریس و به وسیله کیت پرومگا (آمریکا) صورت گرفت (لازم به ذکر است به دلیل نیمه عمر بسیار کوتاه NO غلظت متا بولیت پایدارتر آن یعنی نیتریت اندازه گیری شد). به طور خلاصه ابتدا منحنی استاندارد از غلظت های مختلف نیتریت استاندارد به وسیله رگرسیون تهیه شد و سپس جذب نوری نمونه های مختلف سرم در

جدول ۱: تغییرات سرمی سدیم، پتاسیم، کلسیم (میلی اکی والان در لیتر) در سه گروه مورد آزمایش

گروه	پارامتر	قبل از ایسکمی	خاتمه ایسکمی	۵ ساعت پس از تزریق
گروه خون مصنوعی (FC-43)	سدیم	$150/8 \pm 3/29$	$139 \pm 6/37$	$150/14 \pm 2/46$
	پتاسیم	$2/78 \pm 0/29$	$2/89 \pm 0/91$	$2/96 \pm 0/04$
	کلسیم	$14/1 \pm 1/32$	$12/41 \pm 1/48$	$14/28 \pm 2/90$
	سدیم	$152/9 \pm 4/26$	$139/4 \pm 2/86$	$152/82 \pm 4/44$
	پتاسیم	$2/8 \pm 0/32$	$2/85 \pm 0/56$	$2/31 \pm 0/44$
	کلسیم	$13/46 \pm 1/44$	$12/7 \pm 0/7$	$13/7 \pm 1$
گروه مانیتور	سدیم	$149/4 \pm 4/02$	$138/9 \pm 2/22$	$152/88 \pm 10/32$
	پتاسیم	$2/86 \pm 0/31$	$2/53 \pm 0/3$	$2/64 \pm 1/03$
	کلسیم	$12/5 \pm 1/6$	$11/02 \pm 1/9$	$11/92 \pm 1/6$
** نسبت به قبل از ایسکمی تفاوت معنی دار است. *** نسبت به زمان خاتمه ایسکمی تفاوت معنی دار است.				

\*\* نسبت به قبل از ایسکمی تفاوت معنی دار است.  
\*\*\* نسبت به زمان خاتمه ایسکمی تفاوت معنی دار است.

جدول ۲: تغییرات میانگین فشار خون (میلی‌متر جیوه)، هماتوکریت (درصد) و نیتریت (میلی‌مول در لیتر) در سه گروه مورد آزمایش

گروه	پارامتر	قبل از ایسکمی	خاتمه ایسکمی	۱۰ دقیقه پس از تزریق	۳۰ دقیقه پس از تزریق	۱ ساعت پس از تزریق	۳ ساعت پس از تزریق	۵ ساعت پس از تزریق	از تزریق
نیتریت (FC-43)		۱۰/۱۹ ± ۳/۲	۱۶/۴۷ ± ۱۳/۴	۴۱/۴۴ ± ۲۱/۹	۶۴/۶۸ ± ۶۲/۷	۳۵/۳۷ ± ۱۸	۳۶/۸۱ ± ۹/۸	۴۲/۳۱ ± ۳۰/۴۸	
هماتوکریت		۴۳ ± ۳/۰۸	۴۱/۶ ± ۱/۰۲	۳۸ ± ۳	۳۸/۶ ± ۱/۹۵	*	*	**	**
فشار خون		۸۴/۸ ± ۱۲/۸	۸۶/۳ ± ۱۲/۲	۸۴/۹ ± ۱۲/۳	۷۵/۳ ± ۱۰/۷	۷۵/۷ ± ۸/۵	۷۲/۵ ± ۱۴/۸	۴۱/۶ ± ۴/۹۳	
نیتریت		۱۴/۲۳ ± ۷/۶	۱۸/۸۱ ± ۱۲/۵	۱۶/۹۸ ± ۱۲/۷	۱۴/۹۹ ± ۱۱/۳	۲۰/۱۳ ± ۱۲/۷	۲۴/۴۵ ± ۳۲/۹	۵۲/۷۲ ± ۶۳/۱	
هماتوکریت		۴۳/۶ ± ۲/۰۷	۴۱/۲ ± ۱/۱	۴۱/۸ ± ۱/۱	۴۰/۲ ± ۲/۹۵	۳۷/۶ ± ۳/۹	۳۷ ± ۱/۲۲		
فشار خون		۷۷/۲۷ ± ۱۱/۳	۸۶/۵۳ ± ۱۰/۸	۸۰/۱ ± ۱۳/۱	۷۶/۱ ± ۱۲/۲	۷۴/۵ ± ۹/۴	۷۵/۶ ± ۱۱/۴		
نیتریت		۱۳/۱۲ ± ۶/۵	۹/۴۵ ± ۳	۱۲/۸ ± ۶/۵	۹/۰۵ ± ۱/۲	۱۱/۱۷ ± ۲/۵	۱۲/۵۵ ± ۳/۳	۱۷/۶۴ ± ۱۳/۶	
هماتوکریت		۴۳/۲ ± ۱/۸	۴۲/۶ ± ۲/۲۳	۴۲/۸ ± ۲/۲۸	۴۲/۲ ± ۲/۲	۴۱/۴ ± ۲/۶۱	۴۱ ± ۲/۹۲	۴۱/۴ ± ۱/۰۲	
فشار خون		۷۶/۴ ± ۱۶/۸	۸۲/۵ ± ۵/۹	۸۱/۲ ± ۷/۴	۸۳/۹ ± ۹/۶	۷۶/۸ ± ۸/۷	۷۲/۱ ± ۲۲/۲	۷۴/۳ ± ۲۶/۵	

\* نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی دار است.

\*\* نسبت به قبل از ایسکمی تفاوت معنی دار است.

\*\*\* نسبت به زمان خاتمه ایسکمی تفاوت معنی دار است.

سه گانه بدون تفاوت معنی دار به ترتیب برابر با  $\pm 2/۳۴$ ،  $۷۵/۸۲ \pm ۰/۹۵$ ،  $۷۵/۰۰۶ \pm ۱/۰۶$  و  $۷۴/۹۷۲ \pm ۱/۰۶$  بود. آنالیز مقایسه بین گروه‌ها هیچ تفاوت معنی داری را بین گروه‌ها نشان نداد لیکن میانگین روز بقای حیوانات در طول حداقل یک هفته در گروه ۱ ( $4 \pm 2/۸۳$ )، بیشتر از گروه ۲ ( $2/۴ \pm ۶/۱$ ) و گروه ۳ ( $1/۸ \pm ۱/۳$ ) بود.

### بحث

هدف این مطالعه مقایسه اثر FC-43 و مانیتول بر سطح سرمی نیتریت (متابولیت NO) پس از کاهش اکسیژن‌رسانی مغز است. NO تولید شده از سلول‌های آندوتیالیل دیواره عروق، یک واژودیلاتور قوی در افزایش جریان خون می‌باشد. از طرف دیگر خانواده خون مصنوعی، از جمله FC-43 به عنوان حاملین اکسیژن و اصلاح همودینامیک در حالت‌های خاص مدنظر بوده است (۱۱-۱۴). ایساکا و همکاران، اثرات مثبت نوعی از خون مصنوعی را در باس پسلیبی ریوی گزارش نمودند (۱۵).

در این مطالعه پس از باز کردن شریان کارو تید نسبت به قبل از بستن آن، افزایش قابل توجهی در سطح سرمی نیتریت در گروه اول نسبت به دو گروه دیگر مشاهده شد، هر چند این افزایش معنی دار نبود. به نظر می‌رسد افزایش

معنی داری در سطح سرمی نیتریت در گروه اول نسبت به گروه کنترل مشاهده شد ( $p < 0/05$ ). در حالی که، ۳ ساعت و ۵ ساعت پس از تزریق، افزایش معنی داری در سطح سرمی نیتریت بین سه گروه مشاهده نشد. در گروه اول و در زمان ۱ ساعت و ۳ ساعت پس از تزریق، افزایش قابل توجهی در سطح سرمی نیتریت نسبت به زمان قبل از ایسکمی مشاهده شد ( $p = 0/05$ ). از طرف دیگر ۳ ساعت پس از تزریق نسبت به زمان باز کردن شریان (زمان صفر)، سطح سرمی نیتریت در گروه اول به طور معنی داری افزایش یافت ( $p < 0/05$ ).

مقایسه میانگین سطح سرمی سدیم بین سه گروه کاهش معنی داری در هر سه گروه پس از باز کردن شریان نسبت به قبل از بستن شریان نشان داد ( $p < 0/05$ ). هم چنین میانگین سطح سرمی سدیم ۵ ساعت پس از درمان نسبت به زمان خاتمه ایسکمی در گروه اول و دوم افزایش معنی داری نشان داد ( $p < 0/05$ ). مقایسه میانگین سطح سرمی کلسیم بین سه گروه، کاهش معنی داری در گروه اول پس از باز کردن شریان نسبت به قبل از بستن شریان نشان داد ( $p < 0/05$ ). نهایتاً در خصوص سطح سرمی پتاسیم، آب بافت مغز و میزان بقای حیوانات، تفاوت معنی دار مشاهده نشد. میانگین درصد آب بافت مغز در گروه‌های

شريان شروع به افزایش می‌کند اما ۳ تا ۴ دقیقه بعد از باز کاروتید را می‌توان با افزایش غلظت خارج سلولی گلوتامات، باز شدن کانال‌های N متیل - آسپارتات (NMDA)، ورود کلسیم و سنتز NO توجیه کرد(۱۰، ۸). هم چنین خون طبیعی دارای هموگلوبین می‌باشد و NO می‌تواند با هموگلوبین باند شده و از افزایش سطح سرمی آن جلوگیری کند. اما خون مصنوعی فاقد هموگلوبین بوده و بنابراین تزریق آن موجب افزایش سطح سرمی NO و یا نهایتاً نیتریت می‌شود(۶).

اما درخصوص تغییرات غلظت کلسیم می‌توان گفت که افزایش غلظت خارج سلولی گلوتامات، باز شدن کانال‌های NMDA و ورود کلسیم به داخل سلول، موجب کاهش سطح سرمی کلسیم می‌شود(۱۶-۱۸). در ۵ ساعت پس از تزریق، سطح سرمی کلسیم بین سه گروه تفاوت معنی داری در نشان نداد و در مطالعه دیگری نیز تفاوت معنی داری در سطح سرمی کلسیم یک هفته و دو هفته پس از تزریق FC-43 به دنبال درمان ایسکمی مغزی مشاهده نشد(۱۹).

سطح سرمی سدیم پس از باز کاردن شريان نسبت به قبل از مسدود کردن آن به طور معنی داری در هر سه گروه کاهش یافت. کاهش سدیم خارج سلولی را می‌توان به دلیل اختلال در فعالیت آنزیم  $\text{Na}^+ \text{-K}^+$  ATPase در جریان ایسکمی مغزی و ورود سدیم به داخل سلول‌ها دانست(۲۰). هم چنین باز شدن کانال‌های دیگری که نسبت به سدیم و پتاسیم نفوذپذیرند موجب کاهش سطح سرمی سدیم پس از ایجاد ایسکمی می‌شود(۲۱).

۵ ساعت پس از تزریق، سطح سرمی سدیم در دو گروه اول و دوم نسبت به زمان باز کاردن شريان به طور معنی داری افزایش یافت و در واقع به میزان قبل از بستن شريان برگشت. مطالعه دیگری نشان می‌دهد که برقراری مجدد جریان خون به مغز دچار ایسکمی، در مدت ۴۵ دقیقه موجب بازگشت تدریجی سطح سرمی می‌شود(۲۲).

سطح سرمی پتاسیم قبل از بستن شريان، بعد از باز کاردن شريان و ۵ ساعت پس از تزریق تفاوت معنی داری بین سه گروه نشان نداد. اما در مطالعه دیگری نشان داده شده است که سطح سرمی پتاسیم ۱۰ تا ۲۰ ثانیه پس از باز کاردن

## نتیجه‌گیری

در حیوانات گروه اول که به آن‌ها FC-43 تزریق شد، افزایش سطح سرمی نیتریت، عاملی برای افزایش جریان خون و بهبود اکسیژن‌رسانی به بافت در معرض ایسکمی می‌باشد و به نظر می‌رسد خون مصنوعی (FC-43) به عنوان یک حامل اکسیژن محلول، به راحتی می‌تواند موجب برقراری مجدد اکسیژن‌رسانی به بافت‌های ایسکمیک گردد.

## References:

- 1- Clarc LC, Gollan F. Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. *Science* 1966; 1755.
- 2- Lowe KC. Alternative blood substitutes. *Nature* 1992; 358:27.
- 3- Green Cross Corporation. Potential use of perfluorochemical artificial blood for experimental studies in biology, physiology, biochemistry, chemotherapy, toxicology, metabolism etc. Technical Infromation Series 3. Osaka, Japan; 1976.
- 4- Sutherland GR, Farrar J K, Peerless SJ. The effect of flusol-DA on oxygen availability in focal cerebral ischemia. *Stroke* 1984; 15: 829-35.
- 5- Kohno SH. Effect of exchange transfusion with fluosol-DA 35% or delivery and consumption of oxygen in rabbits under normal air breathing. Proceeding of the Fourth International Symposiom on Perfluorochemical Blood Substitute. 1978; 361-6.
- 6- Wagner BP, Stingele R,Williams MA. NO contribute to neuro hypophyseal but not other regional cerebral fluorocarbon-induced hyperemia in cats. *Am J Physiol* 1997; 273: 1994-2000.
- 7- Laycock JR, Coakham HB, Silver IA, Walters FJ. Effect of carotid artery ligation and infusion of flusol FC-43 emulsion on brain surface oxygen tension. *Stroke* 1986; 17: 1242-6.
- 8- Samdani AF, Dawson M. Nitric oxide synthase in models of focal ischemia. *Stroke* 1997; 28: 1283-8.
- 9- Young MK, Edith T, Timothy RB. Role of NO and nitrogen intermediates in regulation of cell function. In: Goligorsky MS, Gross SS, editors. Nitric oxide and the kidney. Newyork USA: Chapman and Hall; 1997: 22-38.
- 10- Wada K, Katina C, Bust R. Role of nitric oxide in traumatic brain injury in the rat. *J Neurosurg* 1998; 89: 807-17.
- 11- Southworth R, Blackburn SC, Davey KA, Sharland GK, Garlick PB. The low oxygen-carrying capacity of krebs buffer causes a doubling in ventricular wall thickness in the isolated heart. *Can J Physiol Pharmacol* 2005; 83(2): 174-82.
- 12- Wakasa T, Kawai N, Yanagi Y, Hayase Y, Kishi K. A study of hypoxic cell radiosensitizer applied to Ehrlich ascite tumour: a comparison of FC43 emulsion and pentoxyfilline. *Br J Radiol* 2002; 75 (899): 909-12.
- 13- Todurov BM, Onishchenko VF, Kovtun GI, Kuzmich IN, Shnyrkova EV, Zograb'ian AR. Characteristics of hemodynamics and the oxygen balance during operation for massive pulmonary artery thromboembolism with artificial blood circulation. *Klin Khir Mar* 2005; (3): 42-5.
- 14- Habler O, Pape A, Meier J, Zwissler B. Artificial oxygen carriers as an alternative to red blood cell transfusion. *Anaesthesist* 2005; 54 (8): 741-54.
- 15- Isaka M, Sakuma I, Imamura M, Makino Y, Fukushima S, Nakai K, et al. Experimental studies on artificial blood usage for hemodilution during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2005;11(4): 238-44.
- 16- Mordecai Y, Globus T, Dietrich WD. Glutamate release and free radical production following brain injury : Effect of posttraumatic hypothermia. *Neurochem* 1995; 65: 1704-11.
- 17- Zhang G, Benveniste H, Klitzman B. Nitric oxide synthase inhibition and extra cellular glutamate concentration after cerebral ischemia reperfusion. *Stroke* 1995; 26 (2):298.
- 18- Little JR. Modification of acute focal ischemia by treatment with mannitol. *Stroke* 1978; 9 (1): 4.
- ۱۹- نعمت‌بخش مهدی. اثر FC-43 (خون مصنوعی) در ادم مغزی حاد واژوژنیک. پژوهش در علوم پزشکی، بهار ۱۳۷۹، سال پنجم، پیوست ۱. صفحات ۴۱-۴۵.
- 20- Mitchell RN, Cortin RS. Cell injury, death and adaptation. In: Kumar V, Kortin R, Robbins SL, editors. Basic pathology. USA: WB Saunders Company; 1997: 4-24.
- 21- Katayama Y, Becker DP. Massive increase in extracellular potassium and the indiscriminate release of glutamate following concussive brain injury. *J Neurosurg* 1990; 73: 889-900.
- 22- Hossman KA. Cation activities in reversible ischemia of the cat brain. *Stroke* 1977; 8 (1): 77.
- 23- Siemkowicz E, Hansen AJ. Brain extracellular ion composition and EEG activity following 10 minutes ischemia in normo-and hyperglycemic rats. *Stroke* 1981; 12 (2):236.
- 24- Nematbakhsh M, Moghadasi M. Adminstration of large volume hypertonic solution for resusination of hemorrhagic shoke in rabbit. *Iran Biomed* 1998; 2 (2): 71-7.

## The comparison of the effect of artificial blood emulsion (FC-43) and mannitol on the serum level of nitric oxide after reduction of brain blood flow in rabbit

Mahmoodzadeh Sagheb M.<sup>1</sup>(MS), Nematbakhsh M.<sup>1</sup>(PhD)

<sup>1</sup>Applied Physiology-Research Center, Isfahan University of Medical Sciences

### Abstract

#### Background and Objectives

Perfluorocarbons (artificial blood) are keen to bond with oxygen. Therefore, in tissues with blood flow decrease, they would be appropriate candidates to improve oxygen delivery to the ischemic tissues. Moreover, nitric oxide as an active vasodilator increases blood flow.

#### Materials and Methods

Transient common carotid artery ligation was performed on 15 male white anaesthetized rabbits that were randomized into 3 groups. The groups 1 and 2 received FC-43 and mannitol (12ml/Kg) respectively. The group 3 was considered as control without receiving injection. All animals were monitored for 5 hours. Systolic, diastolic, mean arterial blood pressure, heart rate, hematocrite, plasma level of nitrite and electrolytes ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ) were measured before and after carotid artery ligation at 10 min, 30 min, 1 hour, 3hours and 5hours after injection. The animals were kept in isolated cages, and the survival of animals was monitored for one week. Finally all animals were sacrificed and brain water content was measured to compare the intensity of ischemic edema.

#### Results

A significant increase in nitrite level was observed in the first group at 10 min, 30 min and 1 hour after infusion as compared with the second and control groups ( $p<0.05$ ). No significant difference was seen in other parameters between the groups between the groups.

#### Conclusions

Nitric oxide elevation showed improved blood circulation and oxygen delivery to ischemic tissues. It seems that FC-43 as a soluble oxygen delivery system can improve oxygen delivery to ischemic tissues and help their recovery.

**Key words:** Nitric oxide, Perfluorocarbons, Common carotid artery.

SJIBTO 2007; 4(1): 25-31

Received: 25 July 2006

Accepted: 15 Mar. 2007

Correspondence:Nematbakhsh M. PhD of Physiology. Applied Physiology-Research Center, Hezarjarib Ave. Postal Code: 81746-43446, Isfahan, Iran. Tel: (+98311)6682889; Fax: (+98311)6682006. E-mail: nematbakhsh@mui.ac.ir