پژوهش در پزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی
سال ۲۳ ، شماره ۴ ، صفحات ۲۸۶ - ۲۷۹ (زمستان ۱۳۷۸)

Original Article

القای آسیب‌های کروموزومی در لنفوسیت‌ها ناشی از تزریق مواد حاجب آزمون‌های پرتوشناسی

دکتر حسین مزدارانی *، شهرام فدایی **
* دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس
* دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

خلاصه

مواد حاجب ید دار به طور گسترده‌ای در آزمون‌های پرتونگاری به منظور افزایش کیفیت تصاویر و تشخیص الگوهای پاتولوژیک مورد استفاده قرار می‌گیرند. از آنجا که این مواد از انواع گوناگونی برخوردار هستند و ممکن است در برخی از سیستم‌های حساس بدن ایجاد سمیت سلولی و یا ژنوتوکسیسیتی نمایند، در این مطالعه دو ترکیب اوروگرافین ۷۶ درصد و تلبریکس ۳۸ که استفاده از آنها در آزمون‌های پرتونگاری بسیار متداول است، مورد بررسی قرار گرفتند.

در تحقیق حاضر به کمک روش آنالیز، کروموزوم‌های متافازی و با دو مرحله نمونه‌گیری خونی (قبل و ۳۰ دقیقه بعد از تزریق کامل ماده کنتراست) از ۳۰ بیمار واجد شرایط که تحت آزمون توموگرافی کامپیوتری مغز با تزریق مواد حاجب اوروگرافین ۷۶ درصد و تلبریکس واقع شدند (۱۵ بیمار برای هر ماده حاجب) آثار سیتوژنتیک مواد مذکور مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت. هم چنین به منظور بررسی آثار سیتوژنتیک ناشی از پرتوگیری بیماران بر لنفوسیت‌ها، از ۵ بیمار دیگر که تحت آزمون توموگرافی کامپیوتری ساده مغز واقع گردیدند نیز در دو مرحله قبل و بعد از آزمون نمونه‌گیری شد.

بررسی‌ها نشان داد که هر دو ماده حاجب مذکور قادر به القای آسیب‌های کروموزومی می‌باشند ($P<0/05$). اوروگرافین ۷۶درصد توانایی بیشتری در القای آسیب‌های کروموزومی نسبت به تلبریکس ۳۸ نشان داد، اگرچه این اختلاف توان از نظر آماری معنی دار نبود. هم چنین در این میان پرتوگیری بیماران نقشی در ایجاد آسیب‌ها نداشته است. علت ایجاد آسیب‌های کروموزومی را باید در ساختار شیمیایی مواد حاجب جستجو کرد.

واژگان کلیدی: مواد حاجب، منومرهای یونی، آسیب‌های کروموزومی، لنفوسیت‌ها، اوروگرافین، ۷۶ درصد، تلبریکس ۳۸

مقدمه

امروزه مواد حاجب نقش مهمی را در پرتوشناسی تشخیصی به عهده داشته و کاربرد آنها همگام با پیشرفت روش‌های تصویرنگاری گسترش یافته است به طوری که این مواد نه تنها در روش‌های متداول تشخیصی، بلکه در روش‌های پیشرفته‌ای نظیر توموگرافی کامپیوتری و تصویرنگاری دیجیتال از عروق نیز کاربرد فراوانی دارند و با به کارگیری آنها، تشخیص پرتوشناسی به یکی از مهم‌ترین روش‌های تشخیص در پزشکی مبدل گردیده است. با این حال، هنوز مواد حاجب ایده‌آل که فاقد عوارض جانبی باشند ساخته نشده‌اند و با گذشت زمان بسیاری از این ترکیبات که بی خطر یا کم خطر معرفی شده بودند از فهرست دارویی حذف گردیدند و یا تغییرات اساسی در ساختار آنها به وجود آمد.

مواد حاجب نمک‌های اسید تری‌یدوبنزوییک هستند که به طور گسترده‌ای در پرتوشناسی تشخیصی مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱) به گونه‌ای که هر ساله بیش از ۱۰ میلیون پرتونگاری با ماده حاجب در آمریکا و اروپا انجام می‌گیرد (۲). اگرچه استفاده از این داروها در بسیاری از موارد موجب واکنش‌های سیستمیک می‌شود،

در لنفوسیت‌های بیمارانی که تحت پرتونگاری با مواد حاجب قرار گرفتند، آسیب‌های کروموزومی نیز گزارش شده است (۳،۴). بررسی کروموزومی، اثر سیتوژنتیک مواد حاجب را در سلول‌های تخمدان موش سوری در کشت (CHO) نشان داد (۵). استفاده از این روش بیانگر آن است که ماده حاجب قدیمی ایدوپیراست (Iodopyracet) مانند کلسمید (Colcemid) موجب وقفه در تشکیل طبیعی دوک میتوزی می‌شود. این مشاهدات باعث گردید که عوارض موتاژنیک مواد حاجب جدی گرفته شود (۶). مشاهده میکرونوکلئی (Micronuclei) که یک قطعه کروموزومی جا مانده در سیتوپلاسم می‌باشد در لنفوسیت‌های بیمارانی که تحت آنژیوکاردیوگرافی با ماده حاجب محلول در آب دیاتریزوایت قرار گرفتند، دلالت بر ایجاد آسیب‌های کروموزومی داشته است. هم چنین آسیب‌های کروموزومی در انواع مواد حاجب یونی و غیر یونی با روش‌های مختلف پرتونگاری در شرایط in vivo نشان داده شد (۷،۸،۹،۱۰). اگرچه رابطه بین سیتوتوکسیسیتی، آسیب ژنتیکی، جهش زایی و سرطان زایی بسیار پیچیده است، بین آسیب‌های کروموزومی و سرطان ارتباط وجود دارد (۱۱،۱۲). مبنای اصلی بررسی‌های سیتوژنتیک برای ارزیابی حیاتی (Biomonitoring) آن است که آسیب ژنتیکی بافت غیر هدف که اغلب لنفوسیت می‌باشند، ممکن است بیانگر وقایع مشابهی در سایر سلول‌های و فرآیند سرطان زایی باشد (۱۳). بنابراین، آسیب کروموزمی در سلول‌های بدنی انسان ممکن است منجر به وقایعی شود که در نهایت به صورت سرطان بروز می‌نماید. این گونه تفسیر نتایج باعث گردید که مطالعات جدی و پی‌گیر در مورد آثار ژنتیکی مواد حاجب صورت پذیرد. هر ساله در کشور ما هزاران بیمار تحت آزمون‌های گوناگون پرتونگاری با تزریق مواد حاجب واقع می‌شوند و از طرف دیگر، در طول دوره درمان، چنین آزمون‌های گوناگون پرتونگاری با تزریق مواد حاجب به عمل می‌آیند و در بسیاری موارد تکرار می‌گردند. تاکنون به رغم گزارش‌های فراوانی که در خصوص عوارض جانبی مواد حاجب یونی انتشار یافته، استفاده از آنها به دلایلی نظیر فراوانی و بهای کمتر نسبت به انواع مدرن غیر یونی رایج است. با توجه به موارد مذکور، در تحقیق حاضر آثار سیتوژنتیک دو ترکیب متداول سدیم - مگلامین دیاتریزوایت (اوروگرافین ۷۶ درصد، شرینگ آلمان) و سدیم مگلامین آیوکسی تالامیت (تلبریکس ۳۸، گربت فرانسه) که از نظر خصوصیات شیمیایی شباهت بسیار زیادی با هم دارند (جدول ۱)، در شرایط in vivo و با نمونه گیری از بیمارانی که تحت آزمون توموگرافی کامپیوتری مغز با تزریق مواد حاجب مذکور بودند، مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت.

مواد و روشها

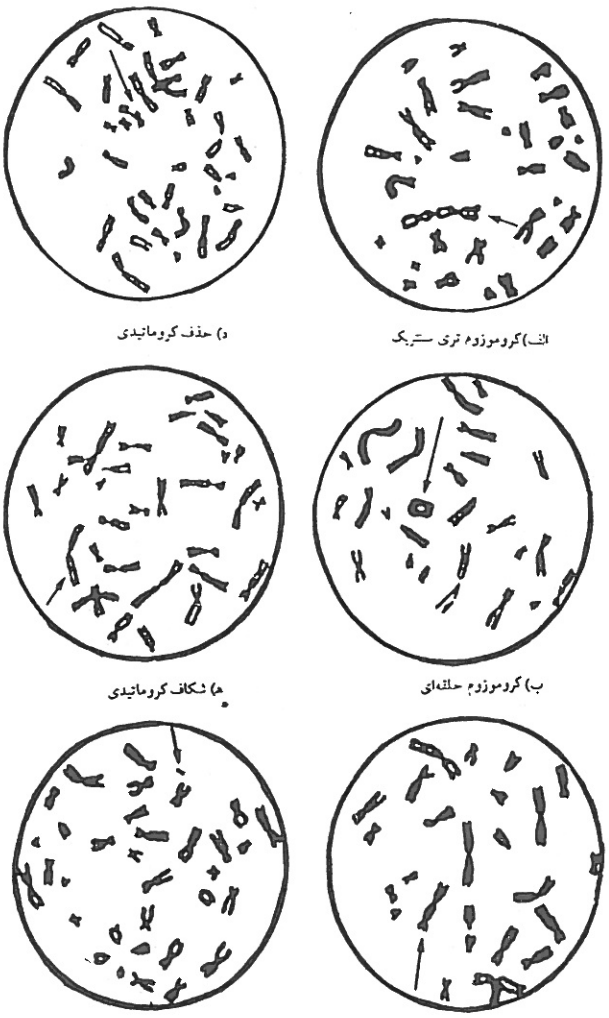
نمونه گیری - به منظور بررسی آثار سیتوژنتیک مواد کنتراست اوروگرافین ۷۶ درصد و تلبریکس ۳۸ در انسان، آسیب‌های کروموزومی در لنفوسیت‌های خون محیطی ۳۰ بیمار واجد شرایط که تحت آزمون توموگرافی کامپیوتری مغز با تزریق مواد حاجب مذکور واقع شدند، مورد مطالعه قرار گرفت. برای نمونه گیری بیماران مذکر و مونث در محدوده سنی ۵۵ - ۱۵ سال و در محدوده وزنی ۸۵ - ۵۰ کیلوگرم که فاقد بیماری‌های بدخیم، عفونی و خونی بوده و سابقه پرتوگیری تشخیصی در یک سال گذشته و پرتوگیری درمانی در طول عمر خود نداشتند، از بین مراجعه کنندگان به مرکز تصویربرداری پزشکی ولی‌عصر انتخاب گردیدند. هم چنین این افراد در سه ماهه قبل از نمونه گیری تحت درمان دارویی قرار نداشتند، ۱۵ تن از بیماران تحت تزریق اوروگرافین ۷۶ درصد و ۱۵ تن دیگر

جدول ۱ - مشخصات فیزیوشیمیایی مواد حاجب اوروگرافین ۷۶ درصد و تلبریکس ۳۸

مشخصات	اوروگرافین ۷۶٪	تلبریکس ۳۸
غلظت یدی	۳۷۰mgI/ml	۳۸۰mgI/ml
غلظت ماده حاجب	۷۶۰mg/ml	۷۶۹mg/ml
ویسکوزیته‌دردمای ۳۷°C	۸/۹mPa.s	۸/۵mPa.s
نشاراسمزی‌دردمای ۳۷°C	۵۳/۳atm	—
اسمولاریته‌دردمای ۳۷°C	۲/۱۰Osm/KgH_2O	۲/۱۰Osm/KgH_2O
شرکت سازنده	شرینگ آلمان	گربت فرانسه

تحت تزریق تلبریکس ۳۸ واقع شدند، میزان تزریق ماده کنتراست در هر دو گروه معادل ۱cc/kg بود. نمونه‌های خونی توسط سرنگ استریل هپارینه از هر بیمار طی دو مرحله قبل از آزمون توموگرافی مغز و ۳۰ دقیقه پس از تزریق کامل ماده کنتراست تهیه گردید. هم چنین به منظور بررسی آثار سیتوژنتیک ناشی از پرتوگیری بیماران بر روی لنفوسیت‌ها، از ۵ بیمار واجد شرایط دیگر که تحت آزمون توموگرافی کامپیوتری ساده مغز (بدون تزریق مواد کنتراست) واقع شدند، در دو مرحله قبل و بعد از آزمون نمونه‌های خونی تهیه گردید (گروه شاهد).

گستره متافازی - پس از تهیه نمونه‌های خونی از بیماران، ۰/۴ml خون از هر نمونه به همراه ۴ml محیط کشت RPMI 1640 (حاوی بافر L-Glutamine, Hepes)، محلول پنی‌سیلین (۱۰۰IU/ml)، محلول استرپتومایسین (۱۰۰μg/ml)، ۲۰ - ۱۰ درصد سرم جنینی گوساله (FCS) و هم چنین ۰/۱۵ میلی‌لیتر فیتوهماگلوتینین (PHA) به داخل شیشه‌های درپوش دار استریل (به حجم ۱۵ میلی لیتر) ریخته شد و به منظور بررسی اولین میتوزها (M_1)، شیشه‌ها به مدت ۴۸ ساعت در انکوباتور ۳۷°C نگه‌داری گردیدند. پس از این مدت، به هر یک از شیشه‌های کشت، محلول کولشی‌سین به غلظت نهایی ۰/۲۵μg/ml اضافه و شیشه‌ها به مدت ۳ ساعت دیگر داخل انکوباتور ۳۷°C قرار گرفتند. پس از محصول برداری و اعمال شوک هیپوتونیک (با استفاده از ۰/۰۷۵KCl مول در لیتر) به سلول‌ها و ثابت کردن آنها در محلول کارنوی (مخلوطی از ۳ حجم متانول و یک حجم اسید استیک گلاسیال)، بر روی لام میکروسکوپی گسترده سلولی تهیه شد و سلول‌ها با محلول گیمسا (۵ درصد) رنگ‌آمیزی گردیدند. برای هر نمونه حداقل ۱۰۰ متافاز کاملا قابل شمارش بررسی شد و انواع ناهنجاری‌های کروموزومی (شامل شکاف، شکست ساده، دی سانتریک و حلقه)، ناهنجاری‌های کروماتیدی (شامل شکاف، حذف و انواع تبادل) و سلول‌های آسیب دیده ثبت گردید. در شکل (۱) انواع آسیب‌های کروموزومی ملاحظه می‌شود. برای مقایسه آسیب‌های در نمونه‌های قبل و بعد از آزمون در هر سه گروه مورد مطالعه، آزمون نافراسنجی Wilkocson به کار رفت که



شکل ۱ - انواع آسیب‌های کروموزومی به وجود آمده در اثر تزریق مواد حاجب اوروگرافین ۷۶ درصد و تلبریکس ۳۸

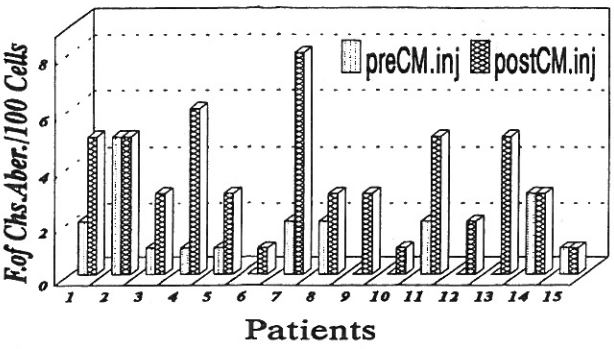
معادل آزمون t - test برای نمونه‌های جفت شده می‌باشد. برای مقایسه میانگین سن و وزن در دو گروه اوروگرافین ۷۶ درصد و تلبریکس ۳۸ آزمون t - test به کار گرفته شد، هم چنین برای بررسی رابطه بین سن و میزان آسیب‌های کروموزومی در هر دو گروه مورد مطالعه آزمون رگرسیون خطی به کار رفت.

یافته‌ها

بیماران گروه شاهد با میانگین سنی ۲/۰۸ ± ۲۹/۲ و وزن ۵/۸۹ ± ۶۴/۲، تفاوتی را بین مجموع کل آسیب‌های کروموزومی (۰/۵۱ ± ۱/۴) و مجموع سلول‌های آسیب دیده (۰/۸ ± ۴/۲) در نمونه گیری قبل و بعد از انجام CT نشان نمی‌دهد. بررسی‌های آماری، بین نمونه‌های قبل و

جدول ۲ - مقایسه اندکس افزایش آسیب در دو گروه اوروگرافین ۷۶ درصد و تلبریکس ۳۸

ناهنجاری / ماده حاجب	کروموزومی	کروماتیدی	شکاف‌های کروموزومی و کروماتیدی	سلول‌های آسیب دیده	مجموع کل آسیب‌های کروموزومی
اوروگرافین ۷۶٪	۶/۱۵	۱/۲۱	۱/۱۳	۱/۳۰	۱/۷۰
تلبریکس ۳۸	۰/۶۲	۱/۷۵	۰/۸۸	۱/۱۰	۱/۳۰

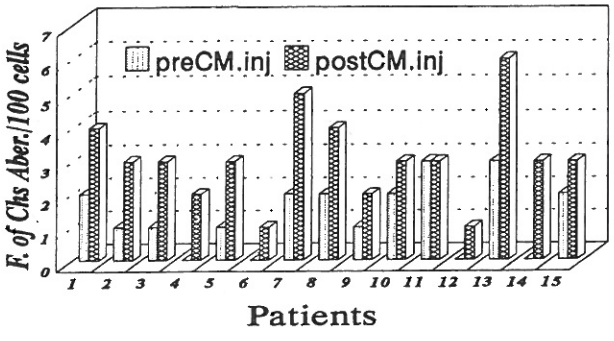


نمودار ۱ - فراوانی مجموع آسیب‌های کروموزومی در نمونه‌های قبل و بعد از آزمون توموگرافی کامپیوتری مغز با تزریق اوروگرافین ۷۶ درصد

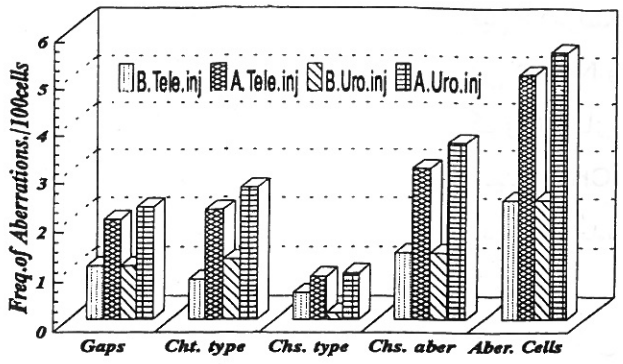
بعد از آزمون توموگرافی ساده مغز در میانگین هیچ یک از انواع آسیب‌ها (حذف و تبادل کروموزومی، حذف و تبادل کروماتیدی، شکاف‌های کروموزومی و کروماتیدی، سلول‌های آسیب دیده و مجموع کل آسیب‌های کروموزومی) اختلاف معنی داری وجود ندارد. بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که دوز دریافتی بیماران در این آزمون پرتوشناسی در ایجاد انواع ناهنجاری‌های کروموزومی در لنفوسیت‌ها بی تاثیر است.

میانگین سن، وزن و شرایط پرتودهی (KVp ، mA.s، ضخامت و تعداد مقاطع اسکن) در هر سه گروه شاهد، اوروگرافین ۷۶ درصد و تلبریکس ۳۸ معادل هم بود. میانگین تزریق مواد حاجب نیز با توجه به تساوی میانگین وزنی دو گروه اوروگرافین ۷۶ درصد و تلبریکس ۳۸، در هر دو گروه معادل ۶۵ میلی لیتر می‌باشد. با توجه به نمودار (۱) با مقایسه آماری میانگین آسیب‌های کروموزومی در نمونه‌های قبل از آزمون توموگرافی (b) و ۳۰ دقیقه بعد از تزریق مواد حاجب (a) در دو گروه اوروگرافین ۷۶ درصد و تلبریکس ۳۸ نتایج حاصل بیانگر آن است که در میانگین ناهنجاری‌های کروموزومی و کروماتیدی، سلول‌های آسیب دیده، شکاف‌های کروموزومی و کروماتیدی و مجموع کل آسیب‌های کروموزومی در نمونه‌های تهیه شده، پس از تزریق ماده حاجب اوروگرافین ۷۶ درصد نسبت به نمونه‌های قبل از شروع آزمون توموگرافی کامپیوتری مغز، افزایش معنی دار رخ داده است. هم چنین شاخص افزایش آسیب (که از رابطه $\frac{a-b}{b}$ حاصل می‌گردد) در میانگین مجموع کل آسیب‌های کروموزومی معادل ۱/۷ بوده است (جدول ۲).

مقادیر این شاخص در میانگین‌های حذف و تبادل کروموزومی، حذف و تبادل کروماتیدی، شکاف‌های کروموزومی و کروماتیدی و سلول‌های آسیب دیده به ترتیب ۱/۱۳،۱/۱۲،۶/۱۵ و ۱/۳۰ محاسبه شد. مقایسه آماری میانگین انواع آسیب‌های کروموزومی در نمونه‌های خونی بیماران گروه تلبریکس ۳۸ نشان داد (نمودار ۲) که به غیر از ناهنجاری‌های نوع کروموزومی (مجموع حذف و تبادل کروموزومی)، در میانگین سایر انواع آسیب‌های کروموزومی در نمونه‌های قبل از شروع آزمون توموگرافی افزایش معنی دار رخ داده است ($P<0/05$). شاخص



نمودار ۲ - فراوانی مجموع کل آسیب‌های کروموزومی در نمونه‌های قبل و بعد از آزمون توموگرافی مغز با تلبریکس ۳۸



نمودار ۳ - مقایسه میانگین شکاف‌ها و ناهنجاری‌های کروماتیدی و کروموزومی، مجموع کل آسیب‌های کروموزومی و سلول‌های آسیب دیده در نمونه‌های قبل و بعد از تزریق مواد کنتراست اوروگرافین ۷۶ درصد و تلبریکس ۳۸ در آزمون توموگرافی کامپیوتری مغز

افزایش آسیب در میانگین مجموع کل آسیب‌های کروموزومی در گروه تلبریکس ۳۸ معادل ۱/۳ می‌باشد (جدول ۲).

با توجه به نمودار (۳) مشاهده می‌گردد که میانگین انواع آسیب‌های کروموزومی در نمونه‌های قبل از آزمون توموگرافی، در هر دو گروه اوروگرافین ۷۶ درصد و تلبریکس ۳۸ تقریبا معادل هم بود، مقایسه‌های آماری نیز از این نظر تفاوتی بین گروه‌های مذکور نشان نداد؛ ازاین رو، بیماران در هر دو گروه مورد مطالعه از نظر آسیب‌های کروموزومی دارای زمینه یکسانی بوده‌اند. مقایسه شاخص افزایش آسیب بین دو گروه مذکور بیانگر آن است که به غیر از ناهنجاری‌های نوع کروماتیدی، اوروگرافین ۷۶ درصد نسبت به تلبریکس ۳۸، توان بیشتری در القای آسیب‌های کروموزومی داشته است ولی این اختلاف معنی دار نیست به گونه‌ای که مقایسه آماری میانگین انواع آسیب‌های کروموزومی در نمونه‌های دو گروه مورد مطالعه نشان داد که در مجموع هر دو ماده حاجب با اندکی اختلاف، دارای آثار سیتوژنتیک مشابهی هستند.

در این مطالعه ارتباطی بین سن بیماران و میزان آسیب‌های کروموزومی مشاهده نشد به گونه‌ای که ضریب همبستگی (r) بین سن و مجموع کل آسیب‌های کروموزومی در نمونه‌های تهیه شده قبل از آزمون توموگرافی مغز در گروه اوروگرافین ۷۶ درصد معادل ۰/۰۸ و در گروه تلبریکس ۳۸ معادل ۰/۳۰ بوده است.

بحث

در تحقیق حاضر با رعایت عواملی چون محدوده سنی، وزنی، عدم سابقه پرتوگیری و بیماری‌های خونی و بدخیم و استفاده از دوز استاندارد در تزریق مواد حاجب (۱cc/kg) و از آنجا که نمونه گیری از بیماران هر سه گروه شاهد، اوروگرافین ۷۶ درصد و تلبریکس ۳۸ به روش مورد - شاهد انجام گرفت، متغیرهای مداخله‌ای تا حد امکان کاهش یافته‌اند از بین آزمون‌های پرتوشناسی که با تزریق مواد حاجب همراه هستند (اوروگرافی وریدی، آنژیوگرافی، توموگرافی کامپیوتری مغز و شکم) و دلایلی چون دوز ناچیز دریافتی بیمار؛ شرایط به طور نسبی ثابت پرتودهی از بیماری به بیمار دیگر و امکان استفاده از نمونه‌های شاهد اشعه ایکس در شرایط in vivo (و در نتیجه امکان بررسی آثار دوز اشعه دریافتی بیماران بر لنفوسیت‌ها)، آزمون توموگرافی کامپیوتری مغزی برای بررسی اثر مواد حاجب انتخاب شد.

در گزارش شماره ۱۰۰ در NCRP و در گزارش سال ۱۹۸۸ UNSCEAR دوز معادل موثر تمام بدن در آزمون CT اسکن مغز ۱/۱۱ میی سیورت (۱۱۱ میلی رم) برآورد شده است (۱۴). محققان دیگری دوز دریافتی بدن در این آزمون را در حدود ۲۰۰ میلی رم تخمین زده‌اند (۱۵)، در حالی که Pohl-Ruling و همکارانش در تحقیقات گسترده‌ای نشان دادند که با پرتوگیری نمونه‌های خونی با دوز حاد معادل ۵۰ میلی‌سیورت (۵ رم) هیچ گونه افزایشی در فراوانی آسیب‌های کروموزومی در لنفوسیت‌ها دیده نمی‌شود (۱۶). از طرف دیگر، Fenech و Morley در سال ۱۹۸۶ به کمک روش شمارش میکرونوکلئی (MNC) دریافتند که رابطه‌ای خطی بین دوز پرتو و میزان شمارش میکرونوکلئی وجود دارد و آستانه تشعشع قابل اندازه گیری به کمک این روش (دزیمتری بیولوژیک) ۵ سانتی‌گری (۵rad) می‌باشد (۱۷). بنابراین، با توجه به یکسان بودن شرایط پرتودهی (mA.s , KVp)، ضخامت و تعداد مقاطع اسکن در هر سه گروه شاهد، اوروگرافین ۷۶ درصد و تلبریکس ۳۸، هرگونه افزایش در فراوانی آسیب‌های

کروموزومی را می‌توان به خاصیت جهش زایی مواد حاجب مذکور نسبت داد. نتایج حاصل بیانگر آن هستند (نمودارهای ۱ تا ۳) که در هر دو گروه اوروگرافین ۷۶درصد و تلبریکس ۳۸، میانگین مجموع کل آسیب‌های کروموزومی در نمونه‌های که ۳۰ دقیقه پس از تزریق مواد مذکور تهیه شده‌اند، نسبت به نمونه‌های قبل از شروع آزمون توموگرافی افزایش معنی دار یافته است ($P<0/05$). انتخاب زمان ۳۰ دقیقه‌ای برای نمونه گیری بر اساس فارماکوکینتیک منومرهای یونی (۱،۱۸) و سایر مطالعه‌ها در زمینه آثار سیتوژنتیک مواد حاجب بوده است.

در گروه اوروگرافین ۷۶ درصد، افزایش معنی داری در فراوانی شکست‌های کروموزونی و کروماتیدی مشاهده گردید ($P<0/05$) (نمودارهای ۱ و ۳). مواد حاجب گروه دیاتریزوایت که اوروگرافین نیز جز آن است برای ایجاد جهش و آسیب‌های کروموزومی مورد مطالعه وسیعی قرار گرفته‌اند. Adams و همکاران (۱۹۷۷) با استفاده از رنوگرافین ۷۶ درصد در شرایط in vitro و in vivo فراوانی شکست کروموزومی و میکرونوکلئی را در لنفوسیت‌ها نشان دادند (۶) که این نتایج با بررسی مجدد تاثیر رنوگرافین ۷۶ درصد، مشتقات منوآمینو و دی آمینواسید وتری یدوبنزوییک بر لنفوسیت‌ها در شرایط in vitro توسط Norman و همکارانش مورد تایید قرار گرفت (۳). یافته‌های این تحقیق نشان داد که ترکیبات مذکور قادر به ایجاد آسیب‌های کروموزومی و تشکیل میکروتوکلئی بوده و با ایجاد اختلال در روند چرخه سلول قادر به مهار لنفوسیت‌ها در مرحله میتوز می‌باشند. میکرونوکلئی در نتیجه تاثیر عوامل شیمیایی کلاستوژن یا آنیوژن تشکیل می‌شود. عوارض سیتوژنتیک سدیم - مگلامین دیاتریزوایت و متیل گلوکامین دیاتریزوایت و ترکیبات یونی و غیر یونی دیگر در شرایط in vitro با روش سنجش میکرونوکلئی بررسی شد و مشاهده گردید که فراوانی میکرونوکلئی پس از تاثیر ماده حاجب (صرف نظر از یونی یا غیر یونی بودن و تفاوت اسمولاریته) افزایش می‌یابد (۴،۷). اگرچه بروز آسیب‌های کروموزومی و میکرونوکلئی ناشی از فعالیت موتاژنتیک مواد شیمیایی است، آزمایش Ames اثر موتاژنیک رنوگرافین ۷۶ درصد و هایپاک را نشان نداد (۱۹)؛ هم چنین Nelson و همکارانش (۱۹۸۴) فراوانی SCE (تبادل کروماتیدهای خواهری) را در سلول‌های تخمدان همسترچینی (CHO) پس از تیمار با سدیم - مگلامین دیاتریزوایت مشاهده نکردند (۱۹).

تاکنون نتایجی در مورد اثرات سیتوژنتیک تلبریکس که از مواد حاجب گروه ایوکسی تالامیت است گزارش نشده است. تلبریکس ۳۸ از نظر ساختمانی از منومرهای یونی می‌باشد. علی رغم بررسی‌های گسترده‌ای که بر روی اثر کلاستوژنیک مواد حاجب دیاتریزوایت به عمل آمده، تحقیقات کمی در مورد موارد حاجب ایوکسی تالامیت انجام گرفت. تلبریکس ۳۸ مانند ایوتالامیت از نظر القای آسیب‌های کروموزومی عامل کلاستوژن بالقوه‌ای در حد اوروگرافین می‌باشد (نمودار ۲ و ۳) (۲۰).

در نمودار (۳) میانگین انواع آسیب‌های کروموزومی در نمونه‌های قبل و بعد از تزریق مواد حاجب اوروگرافین ۷۶ درصد و تلبریکس ۳۸ مورد مقایسه قرار گرفت. میانگین آسیب‌های کروموزومی در گروه اوروگرافین ۷۶ درصد نسبت به تلبریکس ۳۸ اندکی بیشتر است. مکانیسم القای آسیب‌های کروموزومی توسط این مواد، به درستی شناخته نشده و فرضیه‌های مختلفی در این باره ابراز گردیده است، از نظر برخی به دنبال تزریق عوامل کنتراست، میزان جذب فتوالکتریک در خون افزایش یافته و سلول‌های خونی لنفوسیت‌ها دوز اشعه بیشتری دریافت می‌کنند (۳،۶) ولی این فرض چندان درست به نظر نمی‌رسد، زیرا مطالعه‌های به عمل آمده در شرایط in vitro نشان می‌دهد که حتی در غیاب اشعه ایکس، در اثر مجاورت لنفوسیت‌ها با مواد کنتراست در محیط کشت، آسیب‌های کروموزومی در این سلول‌ها ایجاد می‌شود (۳،۶،۷). در فرضیه دیگری وجود مقادیر مجاز (۰/۰۵ درصد) آمین‌های آروماتیک در محلول‌های مواد حاجب، عامل ایجاد آسیب‌های کروموزومی معرفی شده است (۳،۸،۱۹). گروهی دیگر از پژوهشگران بر این باور هستند که ترکیب عوامل کنتراست با پروتئین‌های غشای سلولی،

موجب رهایی واسطه‌های شیمیایی گوناگون نظیر اسید آراشیدونیک می‌گردد که آنها نیز به نوبه خود موجب تولید اکسید کننده‌هایی (با طول عمر کم یا زیاد) می‌شوند که قابلیت جهش زایی دارند؛ بنابراین، میزان ترکیب ماده حاجب با پروتئین‌های غشای سلولی، مبین قدرت جهش زایی آن خواهد بود (۸). محققان دیگری ضمن در نظر گرفتن فرضیه‌های مذکور معتقد می‌باشند که عوامل کنتراست قادر هستند که با عبور از غشای سلولی، مانند سایر فنل‌ها وفلاونوییدها تنفس سلولی را در میتوکندری‌ها مهار کرده و موجب تولید سوپراکسید و رادیکال‌های هیدروکسیل شوند که آنها نیز به نوبه خود موجب ایجاد آسیب‌های کروموزومی می‌گردند (۹،۱۰). به نظر می‌رسد که دو فرضیه اخیر در پژوهش حاضر مصداق داشته و با توجه به میزان ترکیب بیشتر دیاتریزوایت (اوروگرافین) با پروتئین‌ها نسبت به آیوکسی تالامیت (تلبریکس ۳۸) (۲۰) فراوانی آسیب‌های کروموزومی در گروه اوروگرافین ۷۶ درصد بیشتر بود. در هر حال، بر مبنای نتایج به دست آمده در این بررسی، اثر سیتوژنتیک مواد حاجب خاص مولکول نبوده و ممکن است در نتیجه وجود ید، یونی بودن و اسمولالیته مواد حاجب باشد. افزایش فراوانی شکست‌های کروموزومی در یک جامعه ممکن است مبین افزایش مخاطره ابتلا به سرطان باشد. تغییرات ساختاری کروموزوم‌ها می‌تواند منجر به فعال شدن پرتوانکوژن‌ها و حذف ژن‌های مهارکننده تومور گردد. از این رو، پیشنهاد می‌شود که در بررسی‌های پرتوشناسی از مواد حاجب با حداقل ژنوتوکسیسیتی استفاده گردد.

تشکر و قدردانی

هزینه بخشی از این تحقیق توسط معاونت پژوهشی دانشگاه تربیت مدرس تامین شده است. از مسئولین و کارکنان محترم مرکز تصویربرداری پزشکی ولی عصر (عج) به ویژه بخشی سی تی اسکن که ما را در نمونه گیری یاری داده‌اند، صمیمانه سپاسگزاری می‌نماییم.

References:

1 . *Sovak M. Radiocontrast agents. 1st ed. Berlin: Springer - verlag; 1984: 231 - 247.*

2 . *Dahlstrom K. Summary of US and European intravascular experience with Iohexol. Symposium on a world wide clinical assessment of a new contrast media: Iohexol. New york: Boca Raton; 1984: 76 - 83.*

3 . *Norman A, Adams F. Cytogenetic effects of contrast media and triodobenzoic acid derivatives in human lymphocytes. Radiology. 1978; 129: 199 - 203.*

4 . *Cochran TS, Khodadoust A, Norman A. Cytogenetic effects of contrast material in patients undergoing urography. Radiology. 1980; 136: 43 - 46.*

5 . *Schmid E, Bauchinger M. The cytogenetic effect of an X-ray contrast medium in Chinese Hamster cell cultures. Mutat Res. 1976; 34: 291 - 298.*

6 . *Adams FH, Norman A. Effect of radiation and contrast media on chromosomes. Radiology. 1977; 124: 823 - 826.*

7 . *Parvez Z, Marti K. Induction of mitotic micronuclei by X-ray contrast media in human peripheral lymphocytes. Mutat Res. 1987; 188: 233 - 239.*

8 . *Sinues B, Nunez E. Micronucleus assay in biomonitoring of patients undergoing excretory urography with diatrizoate and ioxaglate. Mutat Res. 1991; 260: 337 - 342.*

9 . *Cochran TS, Norman A. Induction of micronuclei in lymphocytes of patients undergoing excretory with urography with Ioversol. Invest Radiol. 1994; 29: 210 - 212.*

10 . *Cochran TS, Norman A. Chromosome damage from nonionic contrast media. Invest Radiol. 1994; 29 (suppl): S206 - S208.*

11 . *Mitelman F. Catalogue of chromsome aberrations in cancer. 3rd ed. New york: Liss; 1988: 54 - 63.*

12 . *Trent JM, Kaneko Y, Mitelman F. Report of the committee on structural chromosome change in neoplasia. Cell Gene. 1990; 51: 533 - 562.*

13 . *Sorsa M, Wilbourn J, Vainio H. Human Cytogenetic damage as a predictor of cancer risk. In: Vainio H, Magee PN, McGregor DB, McMichael AJ (Eds). Mechanisms of carcinogenesis in risk identification. New york: Lyon international Agency for Research on cancer; 1992: 543 - 554.*

14 . *Bushberg JT, Seibert JA, Leidholdt EM. The essential physics of medical imagine. 2nd ed. New york: Williams and Wilkins; 1994: 644.*

15 . *Juhl HJ, Crumy AB. Essentials of radiologic imaging. 6th ed. Vol 1. St Louis: JB Lippincott Company. 1993: 131 - 147.*

16 . *Pohl - Ruling J. Effect of low - dose acute X-irradiation on the frequencies of chromosomal aberrations in human peripheral lymphocytes in vitro. Mutat Res. 1983; 110: 71 - 82.*

17 . *Fenech M, Morely A. Measurement of micronuclei in lymphocytes. Mutat Res. 1986; 147: 29 - 36.*

18 . *Gardeur D, Lautrou J. Pharmacokinetics of constrast media: Experimental results in dog and man with CT implications, J Comp Assist Tomograph. 1980; 4 (Suppl 2): 178 - 185.*

19 . *Nelson JA, Wallen CA. Iodinated Contrast enhances rediation effects. Invest Radiol. 1984; 19: S104.*

20 . *Norman A, Cochran ST. Effects of age, sex and diagnostic X - rays on chromosome damage. Int J Radiat Biol. Vol 46. 1984: 317 - 321.*

and performance of pregnant women referred to the obstetrics clinics of Kerman regarding the execution of intra-conception cares on 700 pregnant women.

The descriptive and cross-sectional strategy of this study was performed on 700 pregnant women selected through random and cluster sampling with regard to population density.

They had an average age of 25.7 ± 3.8 years, a period of 19.7 ± 3.8 passed from their marriage, the knowledge level as 8.1 ± 4.8, number of pregnancies as 2.5± 1.8, and pregnancy period as 39 ± 1.4 weeks. In 91.4% of them, the pregnancy-induced hypertension was controlled, whereas 67% of them had received tetanus vaccine. Meanwhile, 95.5% of them affirmed complete blood test as necessary during pregnancy, but only 13.6% had information for this fact that diabetics could not have consecutive pregnancies as normal persons. In addition, a significant difference was observed between the level of knowledge and performance. Furthermore, a significant difference was observed between the knowledge and age, occupation, number of conceptions, performance, and the age at the time of marriage.

Considering results, it can be concluded that knowledge and performance is not sufficient during the pregnancy and it is necessary for health professionals to train more skills in this respect.

Key words: Knowledge, Performance, Prenatal Care, Diabetes, Hypertension

Induction of chromosomal damages in lymphocytes induced by radiopaque substances

Mazdarani, H.[1], Fadaie, Sh.[2]

1. School of Medical Sciences, Tarbiat Modarres University
2. School of Medicine, Shaheed Beheshti Univ. Med. Sci.

The iodinated radiopaques are widely used in radiologicals procedures for their higher quality and for better pathological diagnosis. Since they are numerous and can lead to cellular toxicity and/or genotoxicity, this study was carried out to investigate the efficacy of two routine compounds, that is, urographin 76% and telbrix 38.

For this purpose, the metaphasic chromosomes of 30 patients undergoing brain computerized tumography by urographin 76% (n = 15) and telbrix 38% (n = 15) at two stages (before and 30 min after the injection of contrast medium) were prepared. Then, the cytogenetic effect of the procedure on lymphocytes was analyzed. In addition, the same protocol was used for 15 patients undergoing simple brain computerized tumography.

The results showed that both contrast mediums are able to induce chromosomal damages ($P<0.05$). In this regard, urographin had more ability in damage induction than telbrix 38, although this difference was not significant. Meanwhile, the radiological procedure itself did not had any effect if induction of damage. The chromosomal damages may be as a result of some structural changes.

Key words: Contrast Mediums, Ionic Monomers, Chromosomal Damages, Lymphocytes, Urographin 76%, Telbrix 38