

Farklı Kontrast Maddelerin Periton Boşluğunda Oluşturduğu Erken Dönem Değişiklikler. Ratlarda Deneysel Bir Çalışma

Dr. Rıza Rızalar*, Dr. Şükrü O. Özdamar**, Dr. Salih Somuncu*,
Dr. Levent Yıldız**, Dr. Ferit Bernay*, Dr. Ahmet Saraç*, Dr. Naci Gürses*

ÖZET

Bu çalışma, gastrointestinal perforasyon riski olan vakalar-
da kullanılması gereken en uygun kontrast ajanın saptanması
için plânlıdır. Ratların, omentum majus, visceral ve parietal
periton yüzeylerinin, barium sulphate ve lyot içeren yüksek ve
düşük osmolaliteli suda eriyebilen kontrast ajanlara erken his-
topatolojik yanıtı araştırıldı. En fazla doku reaksiyonu barium
sulphate grubunda izlendi. Lyot içerikli kontrast ajanlar
içerisinde ise hafif doku reaksiyonunu düşük osmolaliteli kont-
rast ajanın oluşturduğu saptandı ($p<0.05$). Sonuç olarak gast-
rointestinal perforasyon şüphesi olan vakalarda bu kontrast
maddenin seçilmesini önermekteyiz.

Anahtar kelimeler: Peritoneal yüzey, gastrointestinal per-
forasyonlar, radyografi, kontrast maddeler

GİRİŞ

Gastrointestinal sistemin görüntülenmesinde kullanılan ilk
kontrast ajan havadır. Ucuz ve güvenilir olan hava, gastroin-
testinal sistemde dağılımı kontrol edilemediğinden ve diğer
kontrast maddeler kadar detaylı bilgiler veremediğinden
günümüzde tercih edilmemektedir (1). Daha sonra geliştirilen
ve gastrointestinal perforasyonlarda radyolojik değerlendirme
amacıyla kullanılan kontrast maddeler de, çeşitli yan etkiler
oluşturabilmektedirler (2-4).

Çalışmamızda, olası bir intraabdominal kaçak durumunda,
farklı özelliklerde radyopak maddelerin peritoneal kavitede ve
diğer karın içi organ yüzeylerinde oluşturacağı erken dönem
histopatolojik değişiklikleri incelemek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için yedişer albino rattan oluşan birisi kontrol
grubu olmak üzere altı grup oluşturuldu. Deney gruplarını
oluşturan ratlara ketamin ve eter anestezisi sonrası karın ön
duvarından intraperitoneal mesafeye, çeşitli özelliklerde

SUMMARY

This study was performed to determine the proper gast-
rointestinal contrast agent for use in patients where gast-
rointestinal perforation may be an accompanying risk. We
investigated that early histopathologic responses to barium
sulphate and oily iodine-containing high osmolality water
soluble contrast agents on the omentum majus, visceral
and parietal peritoneal surfaces of rats. The barium sulpha-
te group showed severe inflammatory response. Between
iodine-containing contrast agents, low osmolality contrast
agent produced mild tissue reaction ($p<0.05$). As a result,
we recommend to use this contrast material for evaluation
of gastrointestinal contrast series when there is suspicion
of gastrointestinal perforation.

Key words: Peritoneal surfaces, gastrointestinal perfor-
ations, radiography, contrast agents

radyopak maddeler olan iohexol (Omnipaque), iopromid (Ult-
ravist), diatrizoate meglumin-diatrizoate sodium (Urografin),
adipiodone (Biligradin) ve barium sulphate (Radyobarit, vs)
(tablo I); kontrol grubuna ise serum fizyolojik (SF), 22 gauge
iğne ile 2'şer ml enjekte edildi. Radyopak maddelerin erken
dönemde oluşturdukları histopatolojik değişiklikleri saptamak
amacıyla denekler 48 saat sonra öldürüldü ve parietal peritonu
örnekleyecek şekilde karın ön duvarından, visceral peritonu
örnekleyecek şekilde intestin duvarından ve omentumdan
örnekler alındı. Alınan dokuların 24 saat % 10'luk tamponlu
nötral formalinde tespiti ve rutin doku takip işlemini takiben
elde olunan parafin blokları 4-6 mikrometre kalınlıkta kesilerek
Hematoksilen-Eosin ile boyandı ve ışık mikroskopunda
değerlendirildi. Kontrol ve deney gruplarına ait doku
örneklerinde uzman patolog tarafından, randomize-kör
yöntemle; verilen radyopak maddenin doku içerisindeki
varlığı ve dağılımı, inflammatuar cevabın şiddet ve niteliği, fibro-
zis ile granülatöz reaksiyon varlığı araştırıldı. İnflamasyon
şiddeti her deneğe ait doku preparasyonlarında, 10 büyük
büyütme alanında (Nikon Optiphot -2 mikroskop; x10 oküler,

* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı
** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

x40 objektif = 400x; 1 büyük büyütme alanı = 0.125 mm²), değerlendirildi. Bu amaçla, inflamasyon yokluğu; (0), bütün alanlarda seyrek dağılmış inflamatuvar hücreler; (1), konjesyone vasküler yapılar çevresinde inflamatuvar hücre yoğunlaşmaları; (2), vasküler yapılar çevresinde ve doku derinliklerinde izlenen inflamatuvar hücre infiltrasyonu; (3), yaygın inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve apse formasyonu; (4) olarak derecelendirildi (tablo II). Elde edilen veriler Mann Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Öldürmeyi takiben eksplere edilen deneklerde batin içi seröz yüzeyler incelendi. Makroskopik olarak barium sulphate enjekte edilen deneklerin peritoneal kavitelerinde odaksal barium sulphate birikintileri saptandı. Aynı zamanda serozal yüzeylerde hafif hiperemi tesbit edildi. İyot esaslı maddelerin enjekte edildiği deneklerde ise serozal yüzeylerde hiperemi saptanmadı; kullanılan radyopak maddelerin varlığı gözlenmedi; Mikroskopik incelemede, barium sulphate grubunda hem visceral hem de parietal peritonda intersellüler ve doku makrofajlarında intrasellüler barium sulphate varlığı gözlemlendi. Bu alanlarda makrofajlar bir granülom yapı ve organizasyonu göstermeksizin odaksal yoğunlaşmalar oluşturmaktaydılar. Barsak duvarları visceral yüzleri ve mezenterde başta bu makrofaj toplulukları ve konjesyone vasküler yapılar çevresinde polimorfonükleer lökosit ve bazı alanlarda lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonları dikkati çekiyordu. İyot içerikli maddelerin kullanıldığı kullanıldığı gruplarda ise peritoneal yüzlerde hücre içi ve hücrelerarası mesafede, radyopak maddelerin varlığı izlenmedi; ancak değişen derecelerde akut inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve konjesyon gözlemlendi. Barsak visceral yüzleri ve mezenter dokularında fibroblastik aktivitede artma ve/veya fibrozis ile granümatöz bir yapı saptanmadı (tablo II). Kontrol (SF) grubuna ait dokular incelendiğinde; 2 denekte, cerrahi travmaya bağlı olarak geliştiği düşünülen, (1) yoğunluğunda reaksiyon saptandı; diğerlerinde herhangi bir patolojik bulgu tespit edilemedi. Sonuçlarımıza göre; barium sulphate grubu ile diğerleri arasındaki fark ile, iyot içerikli suda eriyen kontrast madde gruplarında; yüksek osmolaliteli olanlar ile düşük osmolaliteli madde arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Çalışmada, en az doku reaksiyonunun suda eriyen düşük osmolaliteli kontrast ajanın kullanıldığı grupta olduğu saptandı.

TARTIŞMA

Gastrointestinal sistemin görüntülenmesi amacıyla klinik uygulama alanı bulan birçok kontrast ajan mevcuttur. Barium sulphate, havadan sonra kullanılmaya başlanan ve bugün de hala tercih edilen bir kontrast ajandır (4). Avantajları arasında ucuz olması, hipertonic olmayışı ve inert özelliği sayılabilir. Çözünürlük özelliği yoktur. Gastrointestinal kanaldan absorbe edilmez ve yüksek kontrast sağlama özelliği vardır (4,7). Baryumun klinik olarak bir önemli dezavantajı; gastrointestinal

Tablo I: Kullanılan Radyopak Maddelerin Özellikleri

Kontrast Madde	Hidrofilik	Hidrofobik	Osmolalite	İyot İçeriği
Barium sulphate Radyobarit, vs.		+		
Iohexol Omnipaque	+		Düşük	240-350
Lopromid Ultravist	-		Yüksek	623-679
Sodyum- Meglumine diatrizoate Ürografin	+		Yüksek	100-600
Adipiodone Billigrafın	+		Yüksek	500

Tablo II: Denek gruplarında kullanılan radyopak maddelerin oluşturduğu inflamasyon karakteri (* $p<0.05$, # $p<0.05$)

Denek	SF	Barium sulphate- radyobarit	Sodyum Meglumine diatrizoate- Billigrafın	Adipiodone- Billigrafın	Iohexol Omnipaque	Lopromid- Ultravist
1	0	4	1	2	0	1
2	0	3	1	1	1	3
3	1	3	2	1	1	2
4	0	4	1	1	0	1
5	0	4	1	3	0	1
6	0	4	0	1	2	2
7	1	3	1	0	2	1
Orta	0.28	3.57*	1.00	1.28	0.85#	1.77

sistemde yüksek obstrüksiyon oluşturma potansiyelidir. Normal hastalarda ileumda obstrüksiyon oluşturmaları çok nadirken, parsiyel obstrüksiyonu olan hastalarda pasajın tıkanmasına neden olabilir (4,6). Mekonyum ileusunda da ileumda obstrüksiyona neden olduğu gösterilmiştir (8). Bu ajanın en önemli dezavantajı ise periton üzerine olan toksik etkisidir. Deneyisel çalışmalarda geç dönemde % 50'ye varan mortalite oranı saptanmış; ciddi hemoraji ve peritonite neden olduğu bildirilmiştir (6,9). İntraperitoneal uygulamalarda, ratlarda başlangıçta sadece hafif bir inflamatuvar cevap varken, 4. günde ciddi reaksiyon, asit, peritonit ve adezyonların geliştiği gösterilmiştir (10). İnflamasyon, bir süre sonra granülom formasyonuna ve sonuçta adezyonlara neden olmaktadır (5,12). Bazı yayınlarda da, yenidoğan döneminde intraperitoneal baryum kaçağı gelişen olgularda prognozun iyi seyrettiği bildirilmiştir (8,11). Çalışmamızda, barium sulphate grubu deneklerde 48. saatte, bu ajanı fagosite etmiş makrofajların, henüz peritonda bir granülom yapı ve organizasyonuna katılmadıkları halde odaksal yoğunlaşmalar gösterdikleri izlenmiştir.

Gastrointestinal sistem görüntülenmesinde kullanılan bir diğer grup ise iyot içerikli kontrast ajanlardır. Bugün rutinde kullanılan bu maddeler suda eriyen yüksek ve düşük osmolaliteli kontrast ajanlardır ve dezavantajları vardır. Suda eriyebilir

karakterde ve solüsyon halinde olmaları; gastrointestinal sistem kaçaklarında, vücut serozal yüzeylerinden, periton ve mediastinumda emilebilir olmaları ayrıca yüksek osmolaliteli oluşları nedeniyle barsak lümenine su çekmeleri ve bu nedenle barsak obstrüksiyonlarında ve mekonyum ileusunda terapötik amaçla kullanılabilirlerdir (4-11). Dezajantajları ise kullanıldıklarında lümene su çekerek dilüe olmaları ve bunun sonucunda yeterli vizüalizasyon sağlanamaması; barsak mukozasına yönelik toksik etki potansiyeli taşımalarıdır (4, 13). Ayrıca aspire edildiklerinde aşırı derecede pulmoner ödem oluşturmaları ve içerdikleri N-hydrochloric acid nedeniyle peritonda hafif inflamatuvar cevap geliştirebilmeleridir (4, 5, 7, 14). Çalışmamızda diatrizoate meglumin-diatrizoate sodium (Urografin)'un, barium sulphate'a nazaran çok daha hafif bir peritoneal inflamatuvar reaksiyona neden olduğu belirlenmiştir.

Düşük osmolaliteli ve suda eriyen kontrast ajanların, baryuma ve yüksek osmolaliteli ajanlara nazaran çok daha hafif bir peritoneal inflamatuvar reaksiyona neden olduğu belirlenmiştir.

Düşük osmolaliteli ve suda eriyen kontrast ajanların, baryuma ve yüksek osmolaliteli ajanlara nazaran barsakta yüksek oranda vizüalizasyon sağlamaları, peritondan hızla absorbe edilmeleri nedeniyle gastrointestinal perforasyonlarda rahatlıkla kullanılabilirleri, izotonik veya hafif hipertorik solüsyonların içinde kullanıldıklarında barsak lümenine su çekmemeleri ve barsak mukozasında hasar oluşturmamaları gibi avantajları vardır (2, 15, 16). Peritoneal kavite ve akciğer gibi vücut boşluklarında da çok daha hafif iritan etki gösterirler (8, 10). Bu gruptaki maddelerin en önemli dezavantajları ise pahalı oluşlarıdır. Çalışmamızda, iohexol (Omnipaque) enjekte edilen ratların peritoneal yüzeylerinde (1) değerinde inflamatuvar cevaba rastlanılmıştır.

Sonuçlarımıza göre; yüksek ve düşük osmolaliteli suda eriyen iyotlu kontrast ajanlar, incelenen lokalizasyonlarda erken dönemde dokular tarafından daha iyi tolere edilmektedir. Dolayısıyla bu yapıları ilgilendiren şüpheli gastrointestinal perforasyon durumlarının vizüalizasyonunda kanımızca öncelikle tercih edilmelidirler.

KAYNAKLAR

1. Cohen MD. Choosing Contrast Media for the Evaluation of the Gastrointestinal Tract of Neonates and Infants. *Radiology* 1987; 162: 447-456.
2. Cohen M, Smith WL, Smith JA, Gresham EL, Schreiner R, Lemons J. The use of metrizamide (Amipaque) to visualize the gastrointestinal tract in children: a preliminary report. *Clin Radiol* 1980; 31: 635-641.
3. James AE Jr, Montali RJ, Chaffee V, Strecker E-P, Vessal K. Barium or Gastrografin which contrast media for diagnosis of esophageal tears? *Gastroenterology* 1975; 68:1103-1113.
4. Gelfan DW, OH DJ. Gastrointestinal contrast agents. In: Taveras JM, Ferrucci JT, Eds *Radiology*. Vol. 4. Philadelphia: Lippincott, 1986; 1-7.
5. Dodds WJ, Stewart WT, Wlyman WJ. Appropriate contrast media for evaluation of esophageal disruption. *Radiology* 1982; 144: 439-441.
6. Margulis AR, Burhenne HJ, eds. *Alimentary tract roentgenology*. 3rd ed. St. Louis: Mosby, 1983; 87-108.
7. Foley MJ, Ghahremani GG, Rogers LF. Reappraisal of contrast media used to detect upper gastrointestinal perforations: comparison of ionic water-soluble media with barium sulphate. *Radiology* 1982; 144: 231-237.
8. Ginai AZ, ten Kate FJW, ten Berg RGM, Hoonstra K. Experimental evaluation of various available contrast agents for use in the upper gastrointestinal tract in case of suspected leakage: effects on lungs. *Br J Radiol* 1984; 57: 895-901.
9. Eklof, Hald J, Thomasson B. Barium peritonitis: experience of five pediatric cases. *Pediatr Radiol* 1983; 13: 5-9.
10. Ginai AZ. Experimental evaluation of various available contrast tract in case of suspected leakage: effects on peritoneum. *Br J Radiol* 1985; 58: 969-978.
11. Fischer WW, Nice CM, Jr. Barium impaction as a case of small bowel obstruction in an infant with cystic fibrosis. *Pediatr Radiol* 1984; 14: 230-231.
12. Bar-Moor JA; de Carvalho JLAF, Chappell J. Gastrografin treatment of intestinal obstruction due to ascaris lumbricoides. *J Pediatr Surg* 1984; 19: 174-176.
13. Cohen MD, Rust RJ. Absorption of intraperitoneally infected Amipaque in the rabbit. *Acta Radiol Diag* 1982; 23: 235-237.
14. Mc Alister WH, Shackelford GD, Kassane J. The histologic effects of some iodine containing media on the rat peritoneal cavity. *Radiology* 1972; 105: 581-582.
15. Cohen MD, Weber TR, Grosfeld JL. Bowel perforation in the newborn: diagnosis with metrizamide. *Radiology* 1984; 150: 65-69.
16. Schwartzentruber DJ, Billmire DF, Cohen M, Block T, Gunter M, Grosfeld JL. Use of iohexol in the radiographic diagnosis of ischemic bowel. *J Pediatr Surg* 1986; 21: 525-529.