

İntravasküler Kontrast Maddeler ve Yan Etkileri

Uzm.DrAyşe ERDEN*

İntravasküler kontrast maddeler, ekskretuar ürografi, anjiyografi ve bilgisayarlı tomografi gibi tanı yöntemlerinde vazgeçilmez bir konuma sahiptir.

Üç iyod atomunun sıkıca bağlandığı benzoik asit, 1950'lerin ortalarından beri, tüm intravasküler kontrast madde (KM) moleküllerinin kimyasal çatısını oluşturmaktadır.

Bugün mevcut olan KM'ler, kimyasal yapılarına göre 4 grupta incelenir: (1)

1. İyonik monomerler
- 2) İyonik monoasidik dimerler
3. Non-iyonik monomerler
4. Non-iyonik dimerler

İyonik Monomerler

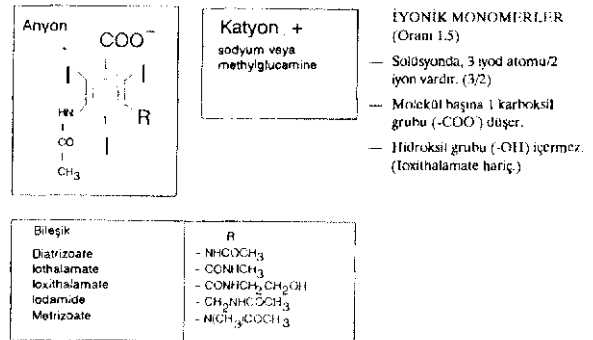
Bunlara monomer denmesinin nedeni, bir tek benzen halkasına sahip olmalarıdır. İyonik denmesinin sebebi ise, kapsamlarında 2 iyonun bulunmasıdır (Şekil 1). İyonlardan birisi (—) yüklüdür: Anyon, 2,4, ve 6. pozisyonda 3 iyod atomu içerir. İyod, radyoopasiteyi sağlayan elementtir. 1. pozisyonda karboksil grubu vardır ve bu grup, subaraknoid toksisite oluşturduğu için, iyonik monomerler myelografide kullanılmaz. Şekil 1'de, farklı iyonik monomerik KM'ler arasındaki tek ayırıcı özelliğin R olarak gösterilen yan zincirlerden birinde olduğunu görüyorsunuz. Bu yan zincirlerin yapısı, KM'nin diatrizoate (Urografin, Urovison), iothalamate (Conray), ioxithalamate (Telebrix) diye isimlendirilmesini sağlar. Yani, KM'lerin özellikleri, R3 ve R5 radikallerinde küçük modifikasyonlar

yapılarak değiştirilebilir ama, bunun anlamlı bir üstünlük sağladığı söylenemez.

(+) yüklü tarafta ise genellikle sodyum veya meglumine (methylglucamine) gibi katyonlar vardır. Katyonların görevi iyodu taşımak ve molekülün çözünürlüğünü arttırmaktır.

İyonik KM'lerin en önemli dezavantajı osmolalitelcrinin çok yüksek olmasıdır. Gerek anyon gerekse katyon osmotik partiküllerdir ve aşırı osmolar yük oluştururlar. İdeal bir KM'nin osmolalitesi düşük, radyoopasitesi yüksek olmalıdır. Bu noktada, osmolalite ve radyoopasite terimlerine açıklık getirmek yararlı olacaktır. Osmolalite, solüsyon içinde eriyen partiküllerin sayısına (boyutuna değil); radyoopasite ise, solüsyonun iyod konsantrasyonuna bağlıdır.

KM'nin osmotoksitesinde, molekül başına düşen iyod atomlarının sayısı ile partiküllerin sayısı



Şekil 1. İyonik monomerler: diatrizoate, iothalamate, ioxithalamate.

'Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Radyoloji Bölümü,
ANKARA

arasındaki oran önem taşır. İyonik monomerik KM'lerde sözkonusu oran 1.5 tur (3/2). Literatürde, oranı 1.5 olan KM'lere "osmolalitesi yüksek KM'ler" de denilmektedir. Oran Arttıkça, KM'nin Osmotoksitesi Azalır (1).

Osmolalitesi Düşük KM'ler

İyod/partikül oranı 3 veya 6 olan KM'lere "düşük osmolaliteli KM'ler" adı verilmektedir. Bu terimin kapsamına, kimyasal yapı ve toksisiteyi bakımından büyük farklılıkları olan üç KM grubu girer: Non-iyonik monomerler, iyonik monoasidik dimerler ve non-iyonik dimerler.

Non-İyonik Monomerler

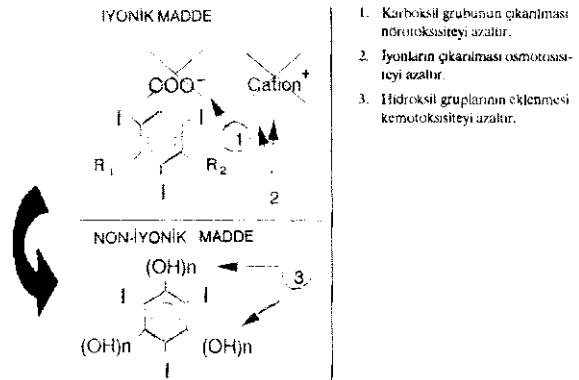
Bir iyonik monomeri, non-iyonik bir monomere çevirmek için kimyasal yapısında üç önemli değişiklik yapılır.

1. Karboksil grubu çıkarılır.
2. Karboksil grubunun çıkarılması, (+) iyonunun bertaraf edilmesine de olanak verir.
3. Molekül çevresindeki değişik yerlere birkaç hidrofilik hidroksil grubu bağlayarak, suda eriyebilirliği sağlanır.

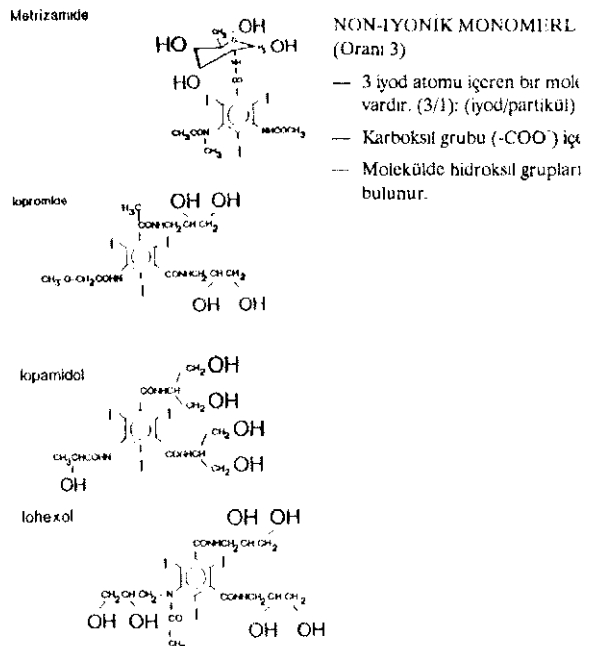
20 yıl önce, ilk kez kullanılan düşük osmolaliteli ve oranı 3 olan non-iyonik KM, metrizamide'dir. Metrizamide (Amipaque), karboksil grubu çıkarılmış, suda erirliğinin sağlanması için dört hidroksil grubu eklenmiş üç iyodlu benzen halkasıdır. Subaraknoid olarak güvenle uygulanmasına olanak veren faktör, karboksil grubunun molekülden uzaklaştırılmasıdır. Görülüyor ki, karboksil grubunun ayrılmasıyla, intravenöz. ve nörolojik yan etkiler azalıyor.

Karboksil grubu çıkarıldığı takdirde, bununla birlikte kationlar da molekülden ayrılır. Böylelikle yüklü osmotik partiküller uzaklaştırılmış olur ve hiperosmolariteye bağlı ağrı ve vazodilatasyon gibi yan etkiler hafifler.

Metrizamide'de hidroksil grupları molekülün bir ucunda yoğunlaşmıştır. Metrizamide'den sonraki 2. jenerasyon non-iyonik monomerlerde ise, hidroksil grupları molekül çevresinde eşit olarak yerleşmiştir (Şekil 3). Bu, kemotoksiteyi azaltan bir faktördür. İopromide (Ultravist), İopamidol (Lopamiro) ve İohexol (Omnipaque) gibi oranı 3



Şekil 2. Bir iyonik monomeri, non-iyonik bir monomere çevirmek için kimyasal yapısında üç önemli değişiklik yapılır.



Şekil 3. Non-iyonik monomerler: Metrizamide, İopromide, İopamidol, İohexol.

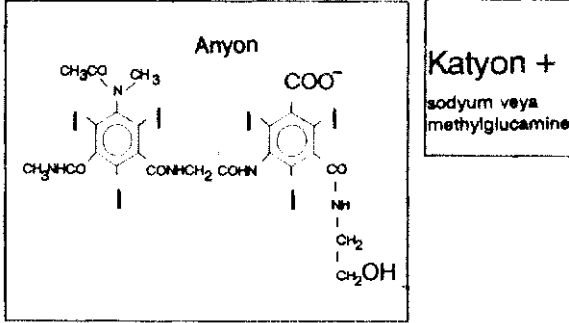
olan non-iyonik KM'lerin hiperosmolariteye bağlı yan etkileri daha seyrek olur (1).

Monoasidik Dimerler

Dimer denince, molekülden 2 tane benzen halkasının olduğunu anlıyoruz. Böylelikle, anyon, altı iyod atomu içerir. Benzen halkalarında bulunan iki adet karboksil grubundan birisi non-iyonize radikale çevrilerek molekülün monoasidik olması sağlanır. Karboksil gruplarından biri çıkarıldığı için osmolalitesi düşük ve iyod/partikül oranı 6/2 olan

İYONİK MONOASİDİK DIMERLER
(Oranı 3)

- Solüsyonda 6 iyod atomu/2 iyon vardır. (6/2)
- Molekülde 6 iyod atomu bulunur.
- Molekülde 1 karboksil grubu (-COO⁻) ve 1 hidroksil grubu (-OH) yer alır.



Şekil 4. İyonik monoasidik dimer. ioxaglate.

KM elde edilmiş olur. Bu bakımdan, oranı 3 olana noniyonik monomerlere benzerler.

Ioxaglate'ın sodyum ve meglumine ile yaptığı tuz (Hexabrix), anjiyografi için uygun bir ajandır (Şekil 4). Ancak bir karboksil grubu içerdiği için myelografide kullanılmaz (1,2).

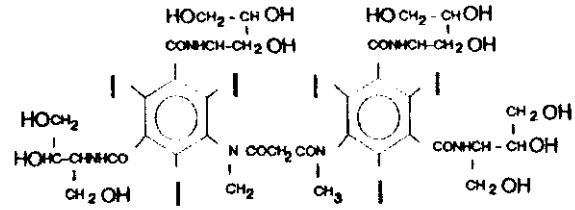
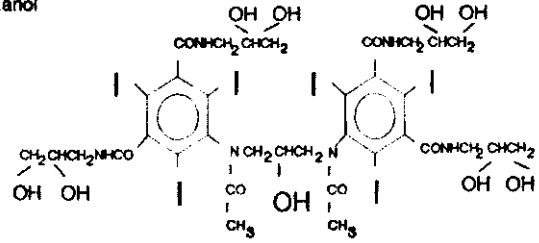
Non-İyonik Dimerler

Benzen halkaralıdaki her iki karboksil grubu non-iyonizan radikale çevrilereke, daha düşük osmolaliteli, iyod/partikül oram 6/1 olan, non-iyonik dimerler geliştirilmiştir (Şekil 5). Bugün, iotrolan ve iodixanol gibi KM'ler üzerinde çalışmalar sürmektedir. Bunların oranı 6 olduğundan şimdiye dek üretilen KM'ler içinde en düşük osmotoksositeye sahip olmalarına karşın, içerdikleri fazla sayıdaki hidroksil grubu viskozitelerini arttırmaktadır (1,2).

Yan Etkiler

KM'lerin yan etkilerinin patogenezi tamamen açıklığa kavuşmamıştır. Reaksiyonlar üç başlık altında toplanabilir: (2)

1. Kemotoksik reaksiyonlar: Solüsyon içinde çok az miktarda bulunan serbest iyodun etkisiyle oluşabilir. İyod eksikliğine bağlı guvatri olanlar ve radyoaktif iyod uygulananlarda, serbest iyod hipertiroidiyi indükleyebilir. Modern ajanlar, çok seyrek olarak bu şekilde toksisite oluştururlar (2).

Iotrolan**Iodixanol**

Şekil 5. İyonik monoasidik dimer. ioxaglate.

2. Hiperosmolaliteye bağlı reaksiyonlar:

- a) Eritrositlerde küçülme ve sertleşme
- b) Kapiller endotelin zedelenmesi
- c) Kan-beyin engelinin bozulması (KM'nin neden olduğu endotel zedelenmesi sonucu meydana gelir.)
- d) Arterioller ve kapillerlerde vazodilatasyon
- e) Hipervolcemi
- 0 Kalb fonksiyonlarının etkilenmesi

3. Etyolojisi bilinmeyen reaksiyonlar (allerjik ve anaflaktik)

Allerjik reaksiyonlar, KM dozundan bağımsızdır. Sistemik belirtileri vardır ve her tekrarda ortaya çıkabilir. Anaflaktik reaksiyonlar, daha abartılıdır. KM'nin uygulanmasından birkaç dakika sonra gelişen ve çoğunlukla fatal sonlanan şoka benzer bir tablodur. KM'lerin bu en korkulan ve istenmeyen etkilerinin mekanizmasında birçok etken söz konusu olabilir (2).

- a) Antijen IgE Antikor immünolojik reaksiyonu
- b) KM'ye protein bağlanması
- c) Asetil kolinesteraz. inhibisyonu
- d) Vazoaktif maddelerin salınması (histamin, serotonin, bradikinin)
- e) Fizyolojik kaskat sistemlerinin aktivasyonu (kompleman, kinin, koagülasyon ve fibrinolitik sistem.)

f) İncelemenin veya girişimin getirdiği endişe ve korku.

Komplikasyonlar

1. Minor Reaksiyonlar: Genellikle tedavi gerektirmeyen ve incelemeyi etkilemeyen hafif ve geçici yakınmalardır. Görülme sıklığı %5-30 oranları arasında değişmektedir. Kolağrısı, sıcaklık hissi, terleme, bulantı, kusma, kaşıntı, hafif ürtiker, başağrısı, ağrı/da metalik tat, mesane ve rektumu boşaltma isteği, simulasyon ve titreme gibi reaksiyonlarda, hasta, reaksiyonunun kısa süreli olduğu konusunda ikna edilmelidir (2,3).

2. Orta Şiddetteki Reaksiyonlar: Medikal tedavi gerektiren ve/veya incelemeyi geciktiren reaksiyonlardır. Minor reaksiyonların biraz daha abartılıları, orta derecede hipotansiyon, hafif bronkospazm, yaygın eritem ve ürtiker, periorbital ödem gibi belirtiler hem hastayı hem de doktoru tedirgin eder. Konvansiyoncl iyonik monomerlerin intravenöz. injeksiyonunu takiben, bu tip reaksiyonların insidansı %0.5-2 arasındadır (2,3).

3. Şiddetli Reaksiyonlar: Acil medikal tedavi gerektiren ve hastada sekel bırakabilen bir komplikasyondur. %0.1 oranında görülür. Bu denli seyrek görülmesi doktoru genellikle hazırlıksız olarak yakalar. Şiddetli reaksiyonlar arasında, ağır bronkospazm, larinks ödemi, pulmoner ödem, konvülsiyon, bilinç kaybı, kardiak aritmi, kardiovasküler kollaps ve kardiak arrest sayılabilir.

Reaksiyonların Tedavisi

Antihistaminikler, antijen-antikor reaksiyonu sebebi ile husule gelen histaminin açığa çıkmasını önleyemez. Fakat histaminin kan damarları, bronşiooller ve diğer nihai organlar üzerine olan etkisine engel olarak reaksiyonları kısmen hafifletir. Ayrıca, orta şiddetteki ve şiddetli reaksiyonlarda, histaminden başka diğer vazoaaktif maddelerde rol oynadığından, tedavide antihistaminikler yetersiz kalmaktadır.

Adrenalin, allerjik ve anaflaktik reaksiyonlarda (larinks ödemi, bronkospazm, vasküler kollaps gibi) ilk tercih edilecek ilaçtır. 1/1000 0.5 ml. adrenalinin subkütan uygulanması belirtilerin hızla gerilemesinde yararlıdır (4). Tedavide takip edilecek yol şöyle olmalıdır;

1. Anaflaktik reaksiyonlarda (yaygın ürtiker ve eritem; bronkospazm; larinks ödemi; pulmoner ödem gibi):

a) Adrenalin 1/1000 0.5 ml. subkütan yolla uygulanır.

b) Venöz dönüşü arttırmak için hastanın bacakları yükseğe kaldırılır.

c) Solunum yollarının açık olmasına dikkat edilir. Oksijen verilebilir.

d) Metil prednisolon sodyum süksinat 40 mg. IV veya hidrokortizon 100 mg. IV uygulanabilir.

e) Bronkospazmın devam ettiği hallerde, adrenalinin standart dozuna ek olarak 250 mg. aminofillin IV 5 dakika süreyle yavaş yavaş enjekte edilir (Gerektiğinde, 10 dakikada zerk etmek koşuluyla 2 ampul -500 mg.- uygulanır.)

1) Pulmoner ödemde tercihen IV furosemide kullanılabilir.

g) Larinks ödeminde, adrenalin ve steroidlere ilaveten acilen trakeostomi yapılması gerekebilir.

h) Ürtiker ve eritem gibi reaksiyonlarda antihistaminikler kısmen faydalı olabilir (2-4).

2. Konvülsiyon, 10-15 mg. diazepam ile kontrol altında tutulur (Gerektiğinde aynı doz. tekrarlanır) (2,3).

3. Periferik dolaşım yetmezliği ile birlikte olan hipotansiyonda:

a) Hastanın başı, vücudunun diğer kısımlarından daha aşağıda olacak şekilde sırt üstü yatırılır.

b) Metaraminol (Aramine) ya da levarteranol (Levophcd) gibi vazopressörler uygulanır.

c) Hidrokortizon sodyum süksinat 100-250 mg. IV verilebilir.

4. Eğer hastanın nabızı alınmıyor, rengi soluk veya siyanoze, pupillaları dilate ve [fik.se](#) ise, kardiak arrest şüphesi vardır. Kalıcı beyin hasarını önlemek için 3-4 dakika içinde eksternal kalb masajı ve yapay solunum için derhal harekete geçilmelidir.

Konvansiyoncl iyonik monomerik KM'lerin IV injeksiyonunu takiben, bildirilen mortalite oranı 1/40.000 civarındadır (2,3).

Reaksiyonların Önlenmesi

Bugünkü koşullarda, hangi hastada nasıl bir komplikasyon olacağını önceden belirleyen bir

yöntem yoktur. İnceleme öncesi, hastadan anamnez almak ve tehlikenin farkında olmak çok önemlidir. Anamnezinde KM'ye karşı reaksiyon tanımlayan hastalar, allerjik bünyeliler, astım, böbrek ve kalb hastalığı olanlar, diabetes mellitus, myelomatosis, feokromositoma, ortak hücreli anemi, yenidoğan, yaşlı ve genel durumu bozuk hastalar (özellikle iyi hidrate edilmemişlerse), yüksek riskli olarak belirlenen grup içinde yer alırlar (5).

Allerji ve sensitivite hikayesi olanlarda, inceleme öncesi iki doz kortikosteroid kullanılması önerilmiştir. Ancak, bunun da hiperosmolalite sonucu gelişen reaksiyonları önlemeyeceği öne sürülmektedir (5). Riskli grupta, inceleme için mutlak endikasyon varsa, osmolalitesi düşük KM'ler kullanılmalıdır.

Duyarlı olan hastalarda, KM'lerin test dozlarının da şiddetli reaksiyonlar oluşturacağı görüşü vardır (2,3).

Radyografik teknik yeterli değilse, bunu, KM'nin dozunu arttırmak suretiyle telafi etmek doğru değildir. Ciddi reaksiyonların insidansı, doz arttıkça artar.

İnjesiyon yapıldıktan sonraki dakikalarda hastayı yalnız başına bırakmamalıdır. Şiddetli reaksiyonlar, her zaman olmasa da, çoğunlukla, KM injesiyonundan sonraki ilk 5 dakikada meydana gelir (6).

Şiddetli bir reaksiyon olduğunda, hastaya en büyük zarar reaksiyonun kendinden çok, bu konuda tecrübesiz olan tıbbi personelin oluşturduğu paniktir. Tüm ilgililer, reaksiyonun erken belirtilerini tanıma ve tedavi bakımından iyi eğitilmiş olmalıdır. İlaç ve aletler, acil kullanım için el altında hazır bulunmalıdır. Şiddetli yan etkilerin tanınması ve tedavisi arasında geçen dakikaların hastanın yaşamı ve ölümü arasındaki sınırı belirleyen faktör olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Almen T: Reactions between chemical structure, animal toxicity and clinical adverse reactions of contrast media. Patient Safety and Adverse Events in Contrast Media examinations. (Ed: Enege I. and Edgren I) Excerpta Medica International Congress Series 1989. 816: 24-15.
2. Grainger RG, Allison RJ: Diagnostic Radiology Edinburgh: Churchill Livingstone, 1986, 1: 104-7.
3. Sutton D: Textbook of Radiology and Medical Imaging, Edition Churchill Livingstone, 1987, 2: 1091-93.
4. Chatton JM: Tıbbi Tedavi El Kitabı, Çeviren: Prof.Dr.İrfan Urganeioğlu, İstanbul, 1977, 22-24.
5. Palmer FJ: The Royal Australasian collage of Radiologists (RACR) survey of reactions to intravenous ionic and non-ionic contrast media. Patient Safety and Adverse Events in Contrast Media examinations (Ed: Enge I and Edgren I) Excerpta Medica International Congress Series 1989,816: 137-41.
6. Barnhard II and Barnhard F*M: The emergency treatment of reactions to contrast media: Updated 1968. Rad 1968, 91: 74-84.