

Derleme / Review Report**KONTRAST AJANLAR; FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ, GENEL ADVERS REAKSİYONLARI VE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ****CONTRAST AGENTS; PHARMACOLOGICAL PROPERTIES, GENERAL ADVERSE REACTIONS AND DRUG INTERACTIONS**Özlem ÇELİK AYDIN¹, Sonay AYDIN², Hakkı Zafer GÜNEY¹**ÖZET**

Kontrast ajanlar, genel radyoloji pratiğinde sıklıkla kullanılmaktadırlar. Kontrast ajanlar temel olarak iyotlu kontrast ajanlar ve gadolinium bazlı kontrast ajanlar olarak ayrılırlar. Bu derlemede amaç, genel kontrast ajanlarının temel farmakolojik özelliklerini, uygulama sonrasında görülen advers reaksiyonları ve ilaç etkileşimlerini özetlemektir.

Anahtar sözcükler: Radyokontrast, İyot, Gadolinium, Advers Reaksiyon, Derleme

GİRİŞ

Kontrast ajanlar, genel radyoloji pratiğinde sıklıkla kullanılmaktadırlar. Kontrast ajanlar temel olarak iyotlu kontrast ajanlar ve gadolinium bazlı kontrast ajanlar olarak iki gruba ayrılırlar. Bu derlemede amaç, genel kontrast ajanların temel farmakolojik özelliklerini, uygulama sonrasında görülen advers reaksiyonları ve ilaç etkileşimlerini özetlemektir.

İyotlu Kontrast Ajanlar

Biyolojik dokularda elde edilenden daha fazla X ışını tutulumu elde edebilmek için yüksek atom numaralı elementlerin kontrast madde molekülüne dahil edilmesi gerekir. Günümüzde kullanımda en başarılı ve yaygın olarak kullanılan kontrast ajanlar, ilk kez 1950'lerde klinik uygulamaya giren iyotlu kontrast ajanlardır (İKA). Dünya çapında her yıl yaklaşık 75 milyon doz iyotlu kontrast ajan verildiği tahmin edilmektedir (1, 2).

İyotlu kontrast ajanlar genellikle intravenöz yoldan kullanılmakta olup, intraarteriyel, intratekal ve intraabdominal yoldan da kullanımları mevcuttur. İyotlu kontrast

ABSTRACT

Contrast agents are commonly used in general radiological practice. Contrast agents are classified into two main groups: iodinated contrast agents and gadolinium based ones. In this review, we aim to summarize the pharmacological properties of contrast agents, their adverse reactions and drug interactions.

Keywords: Radiocontrast, Iodine, Gadolinium, Adverse reaction, Review

ajanların sık kullanımı göz önünde bulundurulduğunda, hemen hemen her uzmanlık alanından hekimin kontrast ajan alması planlanan veya almış olan hasta ile karşılaşması mümkündür. Genellikle güvenlidirler, advers etkileri hafif ve kendini sınırlayıcıdır. Ancak ciddi ve hayatı tehdit edici olabilirler. Hastanın fizyolojik özelliklerini anlamlı olarak değiştirebilme, immünolojik reaksiyonlar üretme ve hasta sonuçlarını değiştirebilme potansiyeline sahiptirler. Bu nedenle tüm hekimlerin kontrast ajan kullanımının sonuçlarını takip etmesi önemlidir (3).

İyotlu Kontrast Ajanların Temel Farmakolojik Özellikleri

Tüm iyotlu kontrast ajanlar, ortak fonksiyonel bir grup olarak 3 iyotlu benzen halkası içerirler. Benzen, toksik, suda çözünemeyen bir moleküldür. 6 karbonlu benzen halkasının 1. Karbonuna asit grubu eklenerek oluşturulan benzoik asit, tuz ve amidlerin oluşumunu sağlayarak suda çözünürlüğü sağlar. 3 iyotlu benzen halkası (2,4,6-triiodobenzoik asit), benzen halkasının 2, 4 ve 6. pozisyonlarına iyot eklenmesiyle oluşur. İyot, x ışınlarının zayıflatılmasında önemli rol oynar. 3 iyot atomunun benzen halkasına kovalent bağlanmasının

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

²S.B.Ü Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye.

Geliş Tarihi / Submitted : Aralık 2019/December 2019

Kabul Tarihi / Accepted : Mart 2020/March 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Özlem ÇELİK AYDIN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara

Tel: +90 312 202 46 99 Gsm: +90 554 465 49 29

E-posta: ozlemclk_89@hotmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Özlem ÇELİK AYDIN (ORCID: 0000-0002-8287-7126),

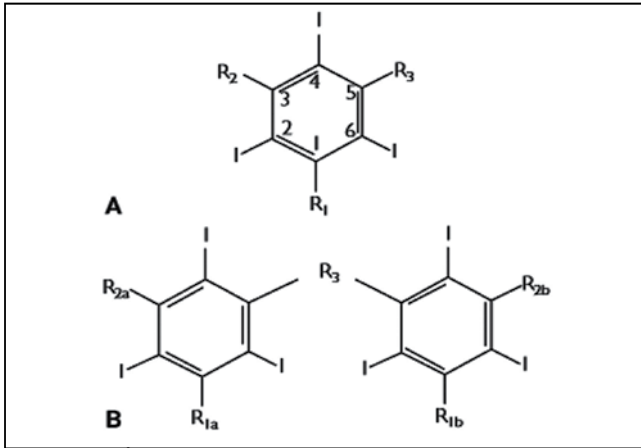
Sonay AYDIN (ORCID: 0000-0002-3812-6333) Gsm: +90 506 625 91 55

E-posta: sonaydin89@hotmail.com,

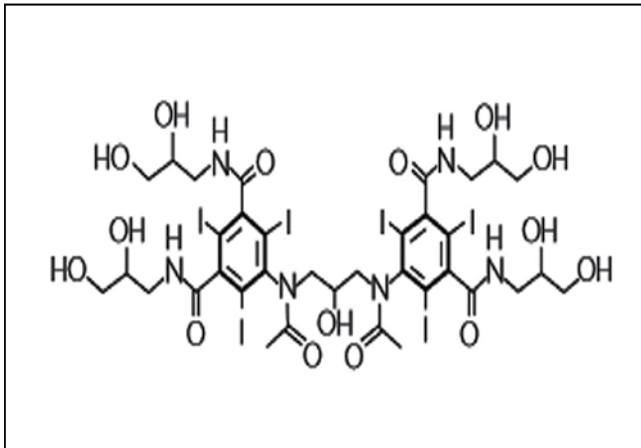
Hakkı Zafer GÜNEY (ORCID: 0000-0002-0915-2292) Gsm: +90 535 946 55 42

E-posta: zaferguney@yahoo.com

iki avantajı vardır; 3 büyük iyot atomu moleküler boyutu artırır, böylece uzun dalga boylu X ışınlarını zayıflatır, öte yandan organik fonksiyonel bir gruba kovalent bağlanma serbest iyodürden kaynaklanan advers etki riskini azaltır. Sonuçta oluşan 3 iyotlu benzoik asit daha az toksik ve daha az lipofiliktir. İKA'lar 3 iyotlu benzen halkasını bir veya iki tane içermesine göre monomer veya dimer olarak (**Resim 1A-Monomer, Resim 1B-Dimer**), karboksil grubu içermesine göre iyonik ve noniyonik olarak sınıflandırılırlar. İKA'lar iyonik monomer, iyonik dimer, noniyonik monomer ve noniyonik dimer olmak üzere 4 gruptan oluşurlar. Bu 4 grubun her birinin farklı özellikleri, klinik kullanımları ve toksisite profilleri bulunmaktadır. İyonik türler hücre membranlarının elektriksiz potansiyellerini değiştirerek daha fazla toksisite görülmesine sebep olmaktadır. İyonik monomerler, X ışınlarını zayıflatmada yetersiz oldukları için yüksek konsantrasyonda kullanılmaktadırlar. Bu nedenle, iyonik monomerler (örn. diatrizoate) hiperozmolar ajanlar olarak da isimlendirilmektedir. İyonik dimerler (örn. Ioxaglate) ve noniyonik monomerler (örn. Iohexol, Iopromide) düşük ozmolariteli ajanlardır. Noniyonik dimerler (örn. Iodixanol) ise izozmolaritelerdir ve kullanımı en kolay-güvenli kontrast madde grubudurlar (**Resim 2**).



Resim 1: İyotlu Kontrast Ajanlarının Temel Yapısal Üniteleri. A, Monomerik Form. B, Dimerik Form.



Resim 2: İyotlu Kontrast Ajanların Noniyonik Dimer Sınıfının Temel Yapısal Ünitesi

İKA'lar plazma proteinlerine düşük oranda bağlanırlar, değişmeden böbrekler tarafından elimine edilirler. Normal renal fonksiyonu olan hastalarda eliminasyon yarı ömürleri 90- 120 dakika arasında değişirken, bozulmuş renal fonksiyonu olan hastalarda bu süre haftalara uzayabilmektedir. Ciddi bozulmuş böbrek fonksiyonları olan hastalarda ioxanol ve iohexol'un eliminasyon kinetiklerinin değerlendirildiği bir çalışmada, ioxanol için yarı ömür 23.0 saat, iohexol için ise 27.2 saat olarak bulunmuştur.

İyotlu kontrast maddelerin en sık kullanımı, bilgisayarlı tomografi için intravenöz kontrast uygulanmasıdır. Advers etki riski yüksek olan hastalarda, İKA uygulanma ihtiyacı gözden geçirilmeli gerek olduğu takdirde gadolinyumlu diğer kontrast ajanların kullanımı veya alternatif görüntüleme modaliteleri düşünülmelidir (4, 5).

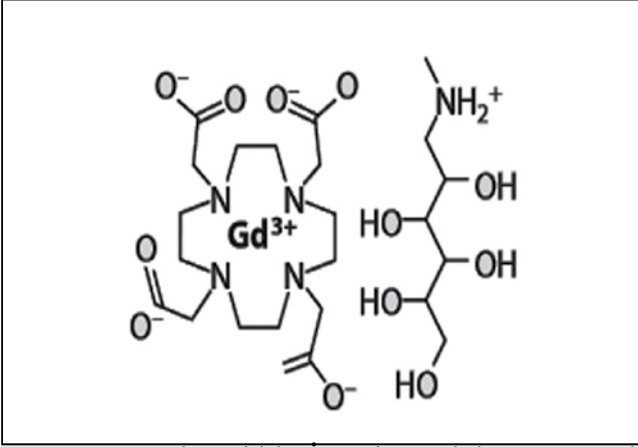
Gadolinyum Bazlı Kontrast Ajan (GBKA) lar

Gadolinyum bazlı kontrast ajan (GBKA) lar, Manyetik Rezonans (MR) görüntülemesinde kullanılırlar. 1988 yılında kullanılmaya başlanmasıyla MR uygulamaları günümüze kadar dönüşerek devam etmiştir.

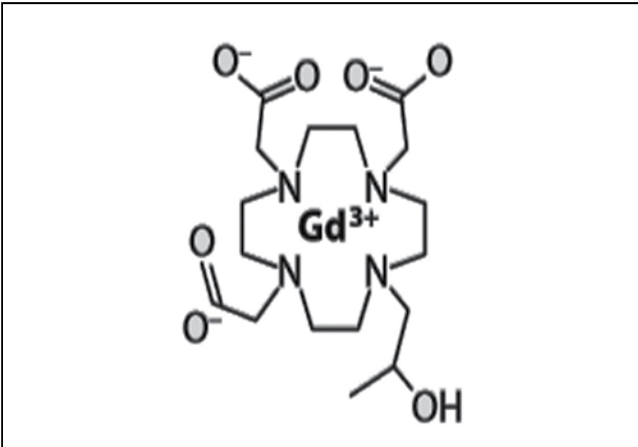
Gadolinyum Bazlı Kontrast Ajan (GBKA) ların Temel Farmakolojik Özellikleri

Gadolinyum iyonik formda (Gd+3) eşlenmemiş 7 elektronu olan ve bu nedenle paramanyetik özelliklere sahip nadir bir elementtir. Gadolinyum gibi manyetik rezonans kontrast ajanları, lokal elektromanyetik alanı değiştirerek indirekt fonksiyon gösterirler. Eşleştirilmemiş elektronlar protonların daha hızlı relaksasyonunu sağlayarak, görüntü kontrastını artırırlar. Bu sayede gadolinyum, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA) uygulamaları için uygundur.

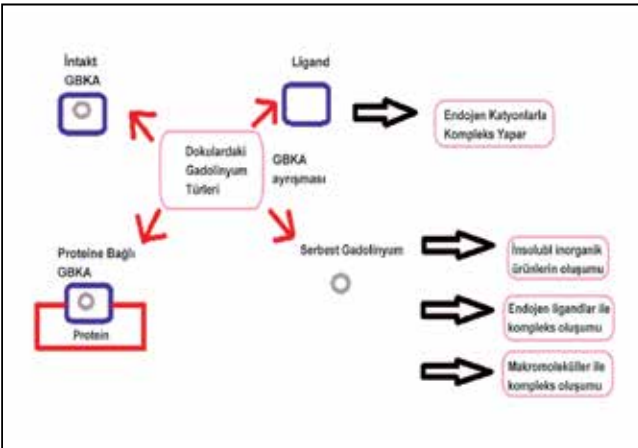
Serbest Gd+3 iyonları oldukça toksiktir ve düşük çözünürlüğe sahiptirler. Polibazik organik maddelerle Gd+3 şelatlaması Gd+3 toksisitesini azaltırken, suda çözünürlüğünü artırır. GBKA'lar suda çözünebilir büyük moleküllerdir ve çoğu vücuttan glomerüler filtrasyon ile kolayca atılmaktadır. Renal fonksiyonu bozuk olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdırlar. İki GBKA (gadobenat dimeglumin ve gadoksetat disodyum) daha fazla lipofiliktir ve büyük oranda hepatobiliyer sistem ile atılmaktadır. GBKA'lar, lineer veya makrosiklik olma yapılarına göre ve iyonik-noniyonik olma özelliklerine göre ayrılırlar. Lineer ve noniyonik GBKA'lar (gadodiamid ve gadoversetamid) en az stabil olanlardır. Buna karşılık, iyonik veya iyonik olmayan, makrosiklik GBKA'lar (gadoteridol, gadobutrol ve gadotere meglumin), tüm GBKA'ların en stabil olanıdır (**Resim 3,4**). Ara kararlılıktaki GBKA'lar iyonik ve lineer olanlarıdır (gadopenetat dimeglumin, gadobenat dimeglumin, gadoksetat disodyum ve gadofosveset trisodyum). Gadolinyumun toksisitesinden sorumlu mekanizmalar; voltaj kapılı kalsiyum kanallarının blokajı, inorganik Gd-fosfat çökeltilerinin oluşumu ve doku fibrozisi ile ilişkili sitokinlerin uyarılmasıdır (**Resim 5**) (2, 6-8).



Resim 3: Makrosiklik İyonik Gadolinyum Bazlı Kontrast Ajanların Temel Yapısal Ünitesi



Resim 4: Makrosiklik Noniyonik Gadolinyum Bazlı Kontrast Ajanların Temel Yapısal Ünitesi



Resim 5: Dokularda bulunan gadolinyum türleri ve dokularda birikim mekanizmaları

Kontrast Ajanlara Bağlı Advers Reaksiyonlar

Düşük ozmolariteli iyotlu veya gadolinyum bazlı kontrast maddelerinin uygulanmasından sonraki advers reaksiyonların %1'den daha düşük bir insidansa sahip olduğu tahmin edilmektedir. Advers reaksiyonlar fizyolojik

ve alerjik olarak ikiye ayrılırlar. Alerjik reaksiyonlar fizyolojik reaksiyonlardan daha az yaygındır ve çoğu zaman hafiftir. İyonik olmayan, düşük ozmolariteli iyotlu kontrast maddelere bağlı ciddi veya şiddetli reaksiyonlar %0.04 sıklıkta meydana gelirken, iyonik bileşiklerle yapılan enjeksiyonlarda % 0.4 sıklıkla rapor edilmiştir. Advers reaksiyonların insidansı yüksek ozmolariteli iyotlu kontrast madde kullanımı sonrasında daha yüksektir (yüksek ozmolariteli ajanlarla % 15, düşük ozmolariteli ajanlarla % 3). Bu nedenle, yüksek ozmolariteli ajan kullanımı son yıllarda azalma göstermiştir. Advers reaksiyonların nedenleri multifaktöriyeldir. Direkt kemo-toksite, iyonik durum (iyonik, noniyonik) veya enjekte edilen iyotlu kontrast madde müstahzarının ozmolaritesi nedenler arasındadır (9).

Gadolinyum bazlı kontrast ajanları, yaklaşık 10 kat daha düşük advers reaksiyon oranına sahiptir. Baş ağrısı, bulantı, kusma ve vazovagal cevaplar gibi fizyolojik reaksiyonlar genellikle tedavi için en fazla destekleyici önlemleri gerektirir. Diğer yandan, alerjik reaksiyonlar küçük rahatsızlıklardan hayati tehlike oluşturan olaylara kadar değişebilir ve şiddet seviyelerine bağlı olarak ilaç tedavisi gerektirebilir (10, 11).

Akut Kontrast Reaksiyonları

Akut advers reaksiyonlar, kontrast madde kullanımının ardından ilk 1 saat içinde ortaya çıkarlar. Ciddi akut reaksiyonların insidansı uygulanan ajanın sınıfına bağlıdır. Özellikle, iyonik, monomerik, yüksek ozmolariteli ajanlarda, düşük ozmolariteli veya izoozmolariteli ajanlardan yaklaşık 5 kat daha fazla gözlenirler. Akut reaksiyonlarda mortalite 1:13,000 ve 1:169,000 arasında değişmektedir. Bu reaksiyonların ciddiyeti hafiften, ciddi ve hayati tehdit edici forma kadar değişebilir. Genel benign reaksiyonlar enjeksiyon yerinde ağrı, bulantı- kusma, döküntü ve hemodinamik değişiklikleri içermektedir. Enjeksiyon yerinde ağrı genellikle iyonik monomolrile bağlı görülmektedir. Yüksek ozmolarite ve daha çok iyonik ajanlara bağlı endotelial hasarla ilgili olduğu düşünülmektedir. Bulantı - kusma İKA alan hastaların % 6.7 sinde ortaya çıkmaktadır ve sıklıkla hiperozmolar iyonik monomerik ajan alan hastalarda görülür. Hipotansiyon ve bradikardi ile karakterize vagal epizodlar görülebilir. Şiddetli akut reaksiyonlar tipik olarak bronkospazm, dispne, hipotansiyon, laringeal ödem ve kardiyovasküler kollapsa ek olarak pruritis ve ürtiker şeklinde de görülür (9).

Akut advers reaksiyonlar için risk faktörleri; iyotlu kontrastlara karşı gelişmiş reaksiyon öyküsünün olması, tüm ciddi alerjiler ve reaksiyonların varlığı (ilaçlar ve yiyecekler), astım, bronkospazm ve atopi öyküsünün olması, kardiyak veya renal hastalık öyküsünün olması, bireyin 60 yaş üstü veya 5 yaş altı olması durumlarıdır (12, 13).

Kontrast Ajanlara Karşı Gelişen Gecikmiş Tipte Reaksiyonlar

Gecikmiş tipte reaksiyonlar uygulama sonrası 1 saat sonrasında başlayan ve sonraki 1 hafta içinde görülen reaksiyonlardır. Tipik gecikmeli reaksiyonlar, döküntü,

kaşıntı, bulantı, kusma, ishal ve bazen de hipotansiyon gibi akut reaksiyona benzer belirti ve semptomlarla ortaya çıkabilirler; Bununla birlikte, deri bulgularının olduğu reaksiyonlar en yaygın olanlarıdır (9).

Kontrastla İndüklenen Nefropati

Kontrastla indüklenen nefropati, iyotlu kontrast ajanlar için tanımlanmış bir advers reaksiyondur. Kontrast ajan uygulaması sonrasında geri dönüşlü renal fonksiyonda azalma olarak tanımlanır. Standart tanı kriteri, diğer olası nedenler göz ardı edildikten sonra bir KA aldıktan sonraki 3 gün içerisinde bazal serum kreatinin konsantrasyonunda %25'den fazla oranda artış olmasıdır. Serum kreatini 3 ila 7 günde pik yapar ve 14 gün içinde bazal değerine döner. Pek çok hastada, neden genellikle benignedir ancak, nefropatinin gelişimi hastanede yatışı uzatabilir, diyaliz ihtiyacına sebep olabilir ve genel mortaliteyi artırabilir (4).

Her ne kadar kontrastla indüklenen nefropati en sık iyotlu kontrast ajanlar için tanımlanmış olsa da; gadolinyumlu kontrast ajanlar da hiperozmalar karakterleri ve glomerüler filtrasyonla ekstrakte olmaları sebebiyle kontrastla indüklenen nefropati oluşturabilirler (14).

Renal medüller hipoksi ve renal tübüler epitel hücrelerinde doğrudan toksisite ile sonuçlanan hemodinamik değişiklikler kontrastla indüklenen nefropatiye katkıda bulunan ana faktörler gibi görünmektedir. Kontrast ajanlar renal tübüler epitel hücrelerinde sitotoksik etki gösterirler. Kontrast ajan, adenosin ve endotelinin artmasıyla renal vazokonstriksiyonu indükler ve medulladan kortekse kan akışı bozulur. Sonuç olarak glomerül filtrasyon hızı azalır ve bunu renal medüller iskemi izler. Kan akışındaki azalma oksidatif stres aracılı reaktif oksijen türlerinin salınımı aktive eder. Reaktif oksijen türleri renal mikrosirkülasyonu daraltır ve vazokonstriktörlerin üretimini artırarak ve nitrik oksit gibi vazodilatörlerin üretimini azaltarak renal vasküler tonusu etkiler. Direkt tübüler toksisite sonucu oluşan mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, ROS üretimi ile birlikte apoptoza yol açan membran geçirgenliğini artırarak glomerüler hücrelere zarar verir. KA uygulamasından sonra apoptoz, stres kinazlarının aktivasyonundan ve intrinsik apoptoz yolundan da kaynaklanabilir. Kontrastla indüklenen nefropatiye karşı temel koruma hidrasyon ve antioksidanlar ile sağlanır. Kontrast kaynaklı nefropatiye karşı koruma için çalışılan en yaygın antioksidanlar; sodyum bikorbanat, N-asetilsistein, askorbik asit, statinler ve fosfodiesteraz 5 inhibitörleridir (15, 16).

Kontrastla indüklenen nefropati için en önemli risk faktörü, kontrast uygulanmadan önce renal yetmezliğin seviyesidir. Herhangi bir böbrek fonksiyon seviyesinde Diyabetes Mellitus hastalarında nefropati riski ve ciddiyeti daha yüksektir. Konjestif kalp yetmezliği ve dehidratasyon renal perfüzyonu bozarak nefropati riskini artırır (17).

Kontrast ajan uygulamasından önce kreatinin seviyelerinin ölçülmesi için önerilen endikasyonlar mevcuttur.

İyotlu kontrast ajanlar için; bireyin 60 yaşın üzerinde olması, tümör ve transplant dahil böbrek hastalığı öyküsü olması, ailede böbrek yetmezliği öyküsü olması, insülin veya diğer ilaçlarla tedavi edilen diyabet varlığı, hipertansiyon, paraproteinemi sendromları veya hastalıklarının olması, nefrotoksik ilaçların kullanılması (kemoterapi ajanları, nonsteroid antiinflatuar ilaçların kronik kullanımı) bu endikasyonları oluşturur. Gadolinyum bazlı kontrast ajanlar için; bireyin 60 yaşın üzerinde olması, tümör ve transplant dahil böbrek hastalığı öyküsü olması, tek böbrek varlığı veya geçirilmiş böbrek cerrahisi, insülin veya diğer ilaçlarla tedavi edilen diyabet varlığı, tıbbi tedavi gerektiren hipertansiyon varlığı bu endikasyonları oluşturur (12).

MR Kontrastları (GBKA) ve Gadolinyum Birikimi

1.Nefrojenik Sistemik Fibrozis:

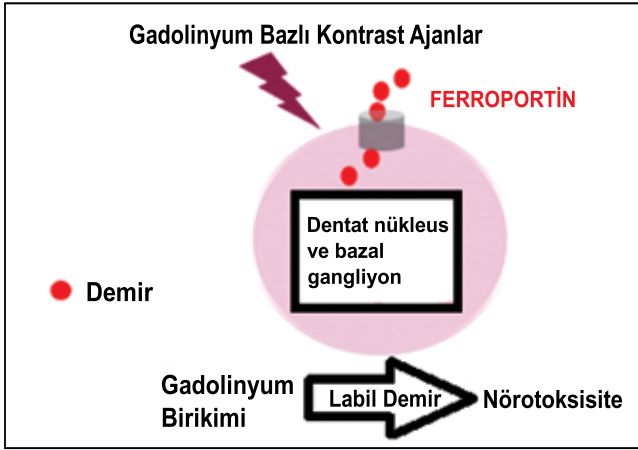
Gadolinyum ağır bir metal olup, dokularda toksik etki yapma potansiyeli vardır. Serbest gadolinyum hepatik nekroz yapabilir, ayrıca retikuloendotelial sistem inhibitörüdür. Gadolinyumun, bir veya birden fazla kullanımında Nefrojenik Sistemik Fibrozis (NSF) gelişebilir. Nefrojenik sistemik fibrozisin etyolojisinde en sık kabul gören hipotez, renal fonksiyonları yetersiz olan hastalarda, renal atılımın uzaması ile gadolinyum iyonlarının serbest hale gelmesi ve fosfat gibi anyonlarla birleşerek dokularda çökelti oluşturmasıdır. Ayrıca nefrojenik sistemik fibrozis oluşumunda, GBKA'ların CD163 / ferroportin eksprese eden makrofajlarla etkileşimi ve bunun sonucunda ortaya çıkan labil demir salınımının rol oynadığı düşünülmektedir. Genellikle alt ekstremiteleri tutan, kontraktür ve ağrı ile karakterize mortal seyredilen bir durumdur (18, 19).

İlk olarak 1997'de keşfedilen NSF, başlangıçta 15 diyaliz hastasında tanımlanmış olup belirgin cilt bulguları nedeniyle nefrojenik fibrozis dermopati olarak adlandırılmıştır. FDA 1980'lerin sonunda manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları için gadolinyumlu kontrast ajanların kullanımını onayladıktan sonra yaygınlığı artmıştır (19).

2.Beyinde Birikim:

Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda lineer GBKA'ların yineleyen uygulamaları beyin dokularında gadolinyum rezidülerinin bulunması ile ilişkilendirilmiştir. Çeşitli radyolojik çalışmalar ve otopsi çalışmaları beyinde globus pallidus, talamus, caudate nükleus, dentat nükleusta gadolinyum birikimini doğrulamıştır. Bu gri cevher alanları demirden zengindirler. Demir ve mangan birikimi ile ilgili nörodejeneratif hastalıklarda bu beyin bölgeleri etkilenirler. Örneğin Friedreich ataksisinde globus pallidus ve dentat nükleusta demir birikimi olur. Hepatik ensefalopati ile ilişkili nörodejeneratif hastalıklarda bazal ganliyonlarda mangan birikimi olmaktadır. Mangan nörotoksiktir ve parkinsonizm ile ilişkilendirilmiştir. Nöronal mangan ekspotu da ferropontin tarafından düzenlenir. Ferropontinin indüksiyonu mangan nörotoksitesini sınırlandırır. Gadolinyum, demir ve mangan metabolizmasının regülasyonuna dahil olan ferropontinden zengin beyin bölgelerini hedef alır. GBKA'ların kullanımı ile

gadolinium birikimi ferroportini hedef alarak labil demir birikimine sebep olarak nörotoksiteyi kolaylaştıracaktır (**Resim 6**) (18, 20).



Resim 6: Gadoliniumun Nörotoksite Mekanizması

3. Kemikte Birikim:

GBKA'ların renal yetmezliği olmayan hastalarda kullanımının güvenli olduğu düşünölmekteydi.1992 yılında yapılan çalışmalarda; GBKA uygulamasının, farelerin karaciğer ve femurları içinde gadolinium birikintileri ile sonuçlandığı, lineer ajanların, makrosiklik ajanlarla karşılaştırıldığında daha yüksek bir birikme oranı ile sonuçlandığı gösterilmiştir. 2004 yılında çeşitli in vivo çalışmalarda, GBKA kullanımı sonrasında kemik dokuda gadolinium birikimlerinin olduğu saptanmıştır (**Resim7**) (11, 21).



Resim 7: Gadoliniumun Kemikte Birikimi

Kontrast Madde İle İlgili Advers Etki Bildirimi

Diğer tüm farmasötikler gibi, kontrast maddelerle ilgili advers reaksiyonların takip edilmesi de önemlidir. Spontan raporlamalar, farmasötikler onay alıp kullanıma girdikten sonra güvenlik profilini anlamak için en basit yöntemdir. Hindistan Farmakovijilans programının veritabanında Temmuz 2010 ve Eylül 2013 tarihleri arasındaki kontrast ajanlarla ilgili spontan raporların analizleri yapılmıştır. Bu raporların analizine göre; kayıtlı 59,915 vaka raporunun 415 tanesinin kontrast maddelerle ilgili şüpheli advers reaksiyon olarak kayıtlı

lı olduğu görölmüştür. Bunların 44 tanesi ciddi olup, 3 tanesi öölümle sonuçlanmıştır. En çok etkilenen sistem ve organ sınıfları, deri ve uzantılarının hastalıkları, gastrointestinal sistem hastalıkları ve respiratuvar sistem hastalıklarıdır. Spontan raporların çoğunda hipersensitivite reaksiyonları raporlanmıştır. En fazla raporların bildirildiği ilgili kontrast maddelerin, iohexol (%40.7), iomeprol (%17.8), iopamidol (% 12), diatrizoate (% 12) olduğu görölmüştür (22).

İtalyan spontan gözlem sistemindeki advers reaksiyonlar için yapılan kayıtların Ocak 1990 ve Aralık 2003 tarihleri arasında farklı ilaç sınıfları için incelendiği bir çalışmada radyolojik kontrast ajanlar için kayıtlı 100 anafaksi vakası, 576 diğer advers reaksiyonlar vardır. Anafaksi için sorumlu tutulan kontrast ajanlar Iopramide (n=29), Iomeprol (n=24), Iopamidol (n=15), Iodixanol (n=5) ve Ioversol (n=4) dür. Anafaksi dişi advers reaksiyonlar ise, en çok Iopramide (n=157) ve Iomeprol (n=150) için bildirilmiştir (23).

Japonya'da öölme geneline yapılan bir çalışmada, yüksek ozmolar iyonik kontrast madde ve düşük ozmolar noniyonik maddelerdeki advers ilaç reaksiyonları prospektif olarak değerlendirilmiştir. Vakaların %50.1'nde iyonik kontrast madde, %49.9'unda noniyonik kontrast madde kullanımı olduğu görölmüştür. İyonik kontrast madde kullanan grupta advers ilaç reaksiyon prevalansı %12.66 iken, noniyonik kontrast madde kullanan grupta ise oran %3.13 bulunmuştur. İyonik maddelerin % 0.22'sinde ve iyonik olmayan kontrast madde incelemelerinin% 0.04'ünde ciddi advers ilaç reaksiyonları görölmüştür(24).

Kore'de bir hastanenin farmakovijilans merkezine yapılan 2010-2012 yılları arasındaki advers etki bildirimlerinin değerlendirmeye alındığı bir çalışmada kontrast ajanlar ile ilgili advers etki bildirimlerinin 240'ı iopramide, 14'ü iodixanol, 11'i gadobutrol, 1 tanesi iohexol ile ilgili olduğu görölmüştür. Bu advers reaksiyonlarda en sık dermatolojik reaksiyonlar görölmüş olup, bunu gastrointestinal ve nörolojik reaksiyonlar izlemektedir(25).

Hamilelik ve Laktasyonda Kullanımı

İKA'nın uygulanmasından sonra mutajenik veya teratojenik etkiler belirtilmemiştir. Anneye uygulanan radyografik kontrast madde içerisindeki serbest iyodür, fetal tiroid fonksiyonunu potansiyel olarak baskılayabilir. Bu nedenle, hamile anneye İKA uygulanmışsa, yenidoğanda tiroid fonksiyonu, doğum sonrası ilk haftada değerlendirilmelidir. İntravenöz kontrast hamilelikte ancak olası faydalar risklerden ağır basarsa kullanılmalıdır. Bu ajanların kullanımını sonrasında emzirmeyi durdurmak gerekli değildir (2, 3, 26).

Gebelikte GBKA'ların kullanımını ile ilgili bilgilerin çoğu hayvan çalışmalarından elde edilmiştir. GBKA'ların hayvan modellerinde advers etkileri gösterilmiştir ancak insanlarda yapılan çalışmalar sayıca yetersizdir. Potansiyel faydaları potansiyel risklerinden fazla olduğunda kullanılırlar. GBKA'ların yüksek doz ve tekrarlayan kullanımlarında teratojenik olduğu gözlenmiştir.

İnsanlarda, gebelik sırasında GBKA'ların kullanımını değerlendiren bir çalışma yoktur. Bununla birlikte, hamilelik sırasında GBKA'ların istemeden uygulanmasından sonra teratojenik etki bildirilmemiştir. Yanlışlıkla ilk trimesterde GBKA alan 26 gebe kadının yer aldığı retrospektif bir çalışmada, hiçbir yenidoğanda teratojenite veya mutajenitede bir artış gözlenmemiştir. Kanada'da 2003 ve 2015 yılları arasında yapılan retrospektif bir çalışmada, gadolinyum maruziyeti olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, konjenital anomaliler açısından risk olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte araştırmacılar, anneleri herhangi bir zamanda gadolinyuma maruz kalan yenidoğanlarda artmış romatolojik, inflamatuvar, infiltratif cilt durumları raporlamışlardır. Emzirme döneminde GBKA kullanımından sonra gadolinyum atılımı, düşük protein ve bağlanması ve suda çözünürlüğü nedeniyle kısmidir. Emzirme döneminde GBKA kullanımı sonrasında yenidoğanlardaki veriler kısıtlı olduğundan, 24 saat emzirme yapılmaması gerektiği görüşü vardır. Anne sütündeki GBKA'lardan dolayı herhangi bir olumsuz olay bildirilmemiştir, ancak GBKA uygulamasından sonra emzirmeyi geçici olarak durdurmanın gerekli olup olmadığına karar vermek için her durum anne ile tartışılmalıdır. GBKA yönetiminden sonra emzirmeyi bırakma konusunda farklı bilim toplulukları arasında bir anlaşma vardır. Nihai karar, doz, endikasyon, uygulanan kontrast tipi ve olası advers etkiler görüşüldükten sonra anne tarafından alınacaktır. Anne 24 saat emzirmekten kaçınılabilir, ancak bu sürenin değeri yoktur. Beklenti doğrultusunda anne, GBKA'nın uygulanmasından önce bir süt pompası kullanabilir; böylece bırakma döneminde bebeği beslemek için yeterli süt elde edilebilir. (27-29).

İlaç Etkileşimleri

Günümüzde, çeşitli ilaçlar alan çoklu tıbbi problemleri olan birçok yaşlı hasta, kontrast ajanlarının uygulanmasını gerektiren görüntüleme teknikleriyle aktif olarak araştırılmaktadır. Kontrast ajanları farmakolojik olarak yüksek düzeyde aktif olmamakla birlikte, hastaya olası ciddi sonuçlar doğuran diğer ilaçlarla etkileşimler meydana getirebilir. Kontrast ajan uygulanmadan önce hastanın kullandığı ilaçlar konusunda bilgi sahibi olmak önemlidir. Kontrast maddeler, özellikle böbrek yolu ile vücuttan atılan ilaçların farmakokinetik özelliklerini (dağılım, metabolizma, eliminasyon) etkileyebilirler. İyotlu kontrast ajanların böbrek fonksiyonlarını azaltması, böbrek yoluyla atılan ilaçların retansiyonuna sebep olur. Metformin ve kontrast madde arasındaki ilişki buna örnektir. Diyabetik nefropati gibi bir renal hastalık varlığında kontrast ajanlar renal fonksiyonları azaltabilirler. Bu durumda metformin birikimi olacak ve laktik asidoz gibi ciddi komplikasyonlara sebep olabilecektir.

Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç'lar gibi nefrotoksik ilaçlar, kontrast ajanın böbrekteki etkilerini artırma potansiyeline sahiptirler. Bu ilaçlar, intrarenal vazodilatör prostaglandinlerin sentezini inhibe ederek, kontrast ajanların renal vazokonstriktör etkisini artırır ve kontrast ajan nefrotoksitesi gelişimini kolaylaştırabilir-

ler. Gentamisin, Siklosporin, Sisplatin gibi diğer nefrotoksik ilaçlar da, kontrast ajanların nefrotoksik etkilerini artırabilirler. Asetazolamid, spironolakton, furosemid gibi diüretikler özellikle yüksek ozmolariteli kontrast ajanların diüretik etkilerini artırarak, dehidratasyon, artmış kontrast madde nefropatisi riski ve hipotansiyona sebep olabilirler.

Genel olarak, iyonik olmayan kontrast madde uygulamasından sonra alerji benzeri reaksiyonların oranı çok düşüktür. Beta adrenerjik reseptör blokerleri, interlökinler veya interferon alan hastalar, kontrast madde uygulamasının ardından alerji benzeri reaksiyonlar geliştirme eğilimindedir. Kontrast maddelere karşı oluşan gecikmiş reaksiyonların, interlökin-2 tedavisi alan hastalarda gelişmesi daha olasıdır. Sistemik lupus eritematosus (SLE) benzeri sendromu indükleyebilen hidralazin tedavisi alan hastalar, iyonik olmayan iyotlu kontrast ajanın intravasküler uygulanmasından birkaç saat sonra kütanöz vaskülit geliştirebilirler. İKA'lara hipersensitivite reaksiyonları da SLE li hastalarda tanımlanmıştır. Hidralazin alan hastalarda, ciddi reaksiyonlara neden olabileceği için iyotlu kontrast madde enjeksiyonundan kaçınılması gerektiği öne sürülmüştür.

Kontrast ajan kullanımı sonrası gelişen anaflakside adrenalin kullanımı gerekebilir. Beta blokör kullanan hastalarda, β-adrenerjik reseptörlerin seçici olarak bloke olması sonucunda adrenalinin tedavi edici etkisi azalabilmektedir.

Hem iyonik hem de iyonik olmayan (non-iyonik) kontrast maddeler pıhtılaşma süresini uzatabilirler ve anti-koagülan ve antitrombotik ilaçların etkilerini artırır. Kontrast madde verildikten sonra pıhtılaşma testleri yanlış bir şekilde yükselecektir, bu nedenle kontrast madde verildikten 6 saat sonra yapılmalıdır.

Kontrast madde intravasküler kullanımdan önce diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır. Karıştırılması durumunda ilaçların stabilitesini değiştirebilir. Kontrast madde enjeksiyonu için kullanılan aynı venöz erişim yoluyla başka ilaçların enjekte edilmemesi de tavsiye edilir. Aynı venöz erişim kullanılıyorsa, ilk önce normal salinle yeterli miktarda yıkama yapılmalıdır (30-33).

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Yazarlar herhangi bir finansal destek kullanmamıştır

KAYNAKLAR

- 1.)Christiansen C. X-ray contrast media--an overview. Toxicology. 2005;209(2):185-7.
- 2.)Dickinson MC, Kam PC. Intravascular iodinated contrast media and the anaesthetist. Anaesthesia. 2008;63(6):626-34.
- 3.)Singh J, Daftary A. Iodinated contrast media and their adverse reactions. Journal of nuclear medicine technology. 2008;36(2):69-74; quiz 6-7.
- 4.)Pasternak JJ, Williamson EE. Clinical pharmacology, uses, and adverse reactions of iodinated contrast agents: a primer for the non-radiologist. Mayo Clinic proceedings. 2012;87(4):390-402.

- 5.)Spampinato MV, Abid A, Matheus MG. Current Radiographic Iodinated Contrast Agents. *Magnetic resonance imaging clinics of North America*. 2017;25(4):697-704.
- 6.)Boyd B, Zamora CA, Castillo M. Managing Adverse Reactions to Contrast Agents. *Magnetic resonance imaging clinics of North America*. 2017;25(4):737-42.
- 7.)Ramalho J, Semelka RC, Ramalho M, Nunes RH, AlObaidy M, Castillo M. Gadolinium-Based Contrast Agent Accumulation and Toxicity: An Update. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2016;37(7):1192-8.
- 8.)Hao D, Ai T, Goerner F, Hu X, Runge VM, Tweedle M. MRI contrast agents: basic chemistry and safety. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2012;36(5):1060-71.
- 9.)Todd DJ, Kay J. Gadolinium-Induced Fibrosis. *Annual review of medicine*. 2016;67:273-91.
- 10.)Ramalho M, Ramalho J. Gadolinium-Based Contrast Agents: Associated Adverse Reactions. *Magnetic resonance imaging clinics of North America*. 2017;25(4):755-64.
- 11.)Layne KA, Dargan PI, Archer JRH, Wood DM. Gadolinium deposition and the potential for toxicological sequelae - A literature review of issues surrounding gadolinium-based contrast agents. *British journal of clinical pharmacology*. 2018;84(11):2522-34.
- 12.)Beckett KR, Moriarity AK, Langer JM. Safe Use of Contrast Media: What the Radiologist Needs to Know. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2015;35(6):1738-50.
- 13.)Bettmann MA. Frequently asked questions: iodinated contrast agents. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2004;24 Suppl 1:S3-10.
- 14.)Perazella MA. Gadolinium-contrast toxicity in patients with kidney disease: nephrotoxicity and nephrogenic systemic fibrosis. *Current drug safety*. 2008;3(1):67-75.
- 15.)Mamoulakis C, Tsarouhas K, Fragkiadoulaki I, Heretis I, Wilks MF, Spandidos DA, et al. Contrast-induced nephropathy: Basic concepts, pathophysiological implications and prevention strategies. *Pharmacology & therapeutics*. 2017;180:99-112.
- 16.)Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney international*. 2005;68(1):14-22.
- 17.)Caschera L, Lazzara A, Piergallini L, Ricci D, Tuscano B, Vanzulli A. Contrast agents in diagnostic imaging: Present and future. *Pharmacological research*. 2016;110:65-75.
- 18.)Swaminathan S. Gadolinium toxicity: Iron and ferroportin as central targets. *Magnetic resonance imaging*. 2016;34(10):1373-6.
- 19.)Shah AH, Olivero JJ. Gadolinium-Induced Nephrogenic Systemic Fibrosis. *Methodist DeBakey cardiovascular journal*. 2017;13(3):172-3.
- 20.)McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, Jentoft ME, Murray DL, Thielen KR, et al. Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology*. 2015;275(3):772-82.
- 21.)Wedeking P, Kumar K, Tweedle MF. Dissociation of gadolinium chelates in mice: relationship to chemical characteristics. *Magnetic resonance imaging*. 1992;10(4):641-8.
- 22.)Kalaiselvan V, Sharma S, Singh GN. Adverse reactions to contrast media: an analysis of spontaneous reports in the database of the pharmacovigilance programme of India. *Drug safety*. 2014;37(9):703-10.
- 23.)Leone R, Conforti A, Venegoni M, Motola D, Moretti U, Meneghelli I, et al. Drug-induced anaphylaxis : case/non-case study based on an italian pharmacovigilance database. *Drug safety*. 2005;28(6):547-56.
- 24.)Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology*. 1990;175(3):621-8.
- 25.)Ryu J, Lee H, Suh J, Yang M, Kang W, Kim E. Differences between Drug-Induced and Contrast Media-Induced Adverse Reactions Based on Spontaneously Reported Adverse Drug Reactions. *PloS one*. 2015;10(11):e0142418.
- 26.)Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital R. The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *European radiology*. 2005;15(6):1234-40.
- 27.)Puac P, Rodriguez A, Vallejo C, Zamora CA, Castillo M. Safety of Contrast Material Use During Pregnancy and Lactation. *Magnetic resonance imaging clinics of North America*. 2017;25(4):787-97.
- 28.)Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ, Park AL. Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes. *Jama*. 2016;316(9):952-61.
- 29.)Fraum TJ, Ludwig DR, Bashir MR, Fowler KJ. Gadolinium-based contrast agents: A comprehensive risk assessment. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2017;46(2):338-53.
- 30.)Morcos SK, Thomsen HS, Exley CM, Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital R. Contrast media: interactions with other drugs and clinical tests. *European radiology*. 2005;15(7):1463-8.
- 31.)Kim SH, Lee HK, Han MC. Incompatibility of water-soluble contrast media and intravascular pharmacologic agents. An in vitro study. *Investigative radiology*. 1992;27(1):45-9.
- 32.)Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and metformin: guidelines to diminish the risk of lactic acidosis in non-insulin-dependent diabetics after administration of contrast media. *ESUR Contrast Media Safety Committee. European radiology*. 1999;9(4):738-40.
- 33.)Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. *Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). European radiology*. 1999;9(8):1602-13.