Kontrast Maddeler Hakkında Bilinmesi Gerekenler

Berat Cem Özgür¹

¹Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

Giriş

Kontrast maddeler dokular arası yoğunluk farkını belirli hale getiren, radyolojinin vazgeçilmez ajanlarıdır. Tıbbın tüm dallarında olduğu gibi Üroloji’de de radyoloji ile tanı ve tedavi aşamasında birlikte hareket edildiği için kontrast maddeler hakkında temel bilgilere sahip olunması önemlidir. Bu makalede kontrast maddeler hakkında önemli noktalar gözden geçirilirken klinik uygulamalar hakkında temel özellikler vurgulanacaktır.

Kontrast Madde Tipleri

Kontrast madde verilmesindeki amaç organın içinde ve çevresinde zıtlık yaratarak organı görünür hale getirmektir. Verilen kontrast maddenin maliyeti düşük, yan etkisi minimal olmalı ve vücutta birikmemelidir. Ayrıca farklı ilaçlarla etkilere girmemeli, vücutta taşınırken proteine bağlanmamalı ve atılımında enerji gerektirmemelidir. Bu özellikleri taşıyan ideal kontrast madde arayışı yıllardır süregelmektedir.

Literatürde kontrast maddeler ile ilgili çok farklı sınıflamalar mevcuttur. En bilinen sınıflamada kontrast maddeler opasitesine göre negatif ve pozitif olarak ayrılır. Üroloji pratiğinde en sık kullanılan ajanlardan iyotlu kontrast maddeler pozitif olarak adlandırılırken, hava ve karbondioksit gibi özellikle gastrointestinal sistemi görüntülemeye yardımcı ajanlar negatif kontrast olarak sınıflandırılır. İyotlu kontrast maddeler ise kendi arasında iyon halinde bulunmasına ve tek veya çift halkalı oluşuna göre ayrılmaktadır. Buna göre pozitif kontrast maddeleri; iyonik monomerik, iyonik dimerik, non-iyonik monomerik ve non-iyonik dimerik olarak sınıflandırabiliriz.

Bu sınıflardan non-iyonik dimerik ajanlar en son geliştirilen ajanlar olup osmolariteleri seruma yakındır (yaklaşık 300 mosm/kg). Diğer ajanlar ise; daha önceden klinik uygulamaya girmiş, ancak nispeten daha yüksek osmolariteye sahip olup buna bağlı komplikasyon yaratabilme riskleri taşımaktadır. Ancak farklı birçok merkezde rutin uygulamada halen kullanımda oldukları bilinmektedir. Bu hiperosmolar ajanlar farklı birçok sistemi olumsuz yönde etkileyebilir. Kabaca, vazodilatasyon, hemodilüsyon, endotel hasarı, eritrosit morfoloji bozuklukları, kan beyin bariyeri değişiklikleri vs. yaratabilmektedir. Solüsyondaki partikül sayısı azaldıkça ve karboksil grubu azalıp hidroksil grubu arttıkça kontrast maddeye karşı olan tolerans artar. Kontrast madde yan etkilerinin tümünde hiperosmolarite sorumlu değildir. İyonik yapıda oluşunun ve molekülün direkt toksik etkilerinin de katkıları vardır (1).

Kontrast maddelerin vücuttan atılımı ise tamama yakın üriner sistemden olmaktadır. İntravenöz verilen herhangi bir kontrast ajan sonrası gastrointestinal sistemin uzamış opasifikasyonu ise üriner sistem obstruksiyonu hakkında şüphelenmemize sebep olabilir.

Kontrast Maddelere Bağlı Yan Etkiler

Kontrast maddelerin de dahil olduğu tüm kimyasal tanı ve tedavi ajanlarında farklı yan etkilerle karşılaşmak olasıdır. Daha önce belirtildiği gibi hedef yan etkileri en alt seviyeye indirirken optimum görüntülemeyi sağlamak üzerine kurulmuştur. Günümüzde bazı yan etkiler azaltılmış ancak tamamen yok edilememiştir. Günlük pratiğimizde oluşabilecek istenmeyen etkileri şu ana başlıklar altında incelemek mümkündür: a-Toksisite, b- Ekstravazasyon, c-Derin ven trombozu, d-Alerjik reaksiyonlar, e-MR kontrastları için spesifik olarak; Nefrojenik Sistemik Fibrozis

A-Toksisite

Kontrast maddeler böbrek yolu ile atıldığı için toksisite sıklıkla nefrotoksisite şeklinde görülmektedir. Nefrotoksisite için farklı tanımlamalar olsa da intravenöz kontrast madde verildikten sonra 48 saat içinde aşağıdaki kriterlerden birinin olması kontrast nefrotoksisitesi olarak kabul edilmektedir (2).

- Serum kreatinin değerinde > 0.3 mg/dl artış
- Serum kreatinin değerinde > %50 (veya bazal değerinde 1.5 kat) artış

Nefrotoksisite kliniğin çok net olmadığı bir durumdur. İdrarda tübüler kökenli enzim artışı ile kendini gösterebilir. Nefrotoksisitenin kesin patofizyolojisi bilinmemekle birlikte şu patofizyolojik süreçler sorumlu tutulmaktadır.

- 1-Renal hemodinamik değişiklikler
- Vazokonstriksiyon (özellikle medullada)
- 2-Direkt toksisite
- Tübüler obstrüksiyon.
- Hücrel toksisite.
- 3-Endojen biyokimyasal hasar
- Serbest radikallerin artışı.
- Antioksidan enzim aktivitesinde azalma.

Kontrast nefropatisinde verilen ajan kadar, hastaya ait faktörler de etkilidir. Örneğin ileri yaştaki hastalar, dehidrate kalanlar, hipertansiyon, hiperürisemi gibi böbreği etkileyecek patolojilere sahip gruptakiler kontrast sonrası nefrotoksisite açısından risk altındadır. Hangi hastalara işlem öncesi

böbrek fonksiyon testi bakılması gerektiği konusu çok net olmamakla birlikte; bu konuda yıllık yayınlanan kılavuzlarda aşağıdaki hasta popülasyonlarında böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi önerilmektedir.

- Yaşlılar (> 60 yaş)
- Renal hastalık veya renal cerrahi öyküsü bulunanlar (dializ, transplant, tek böbrek, böbrek tümörü vb.)
- Medikal tedaviyi gerektiren hipertansiyon ve diabetes mellitus'a sahip olanlar
- Metformin kullananlar

Nefrotoksisiteyi azaltmak için bazı önlemler alınabilir. Hastaya düşük osmolariteli ajan verilmesi, işlem öncesi ve sonrasında uygun hidrasyonun sağlanması, nefrotoksik olan ajanların kesilmesi (aminoglikozid grubu antibiyotikler, vankomisin, non steroid antiinflamatuvar ilaçlar, diüretikler, amfoterisin B gibi) ilk yapılacak işlemlerdir.

Bu konuda sodyum bikarbonat ve N-asetil sistein ile ilgili farklı görüşler bulunsa da; sodyum bikarbonat ile sağlanan alkalizasyon reaktif oksijen türlerinin oluşumunu azaltır. Uygulama dozu ve zamanı konusunda çok net bir görüşbirliği bulunmamaktadır. Ancak; 3 ml/kg/saat (işlemden 1 saat önce) ve 1 ml/kg/saat (işlemden 6 saat sonra) uygulamak mümkündür. Benzer şekilde n-asetilsisteini (600-1200 mg kapsül) işlem öncesi ve sonrası uygulamak ucuz, riski az bir tedavi protokolü olabilir (3).

Metformin bilindiği gibi oral anti-hiperglisemik ajandır ve %90'ı renal yolla atılır. İntravenöz kontrast maddeler ile eş zamanlı kullanımı laktik asidoza neden olabilmektedir. Özellikle azalmış laktat metabolizmasına sebep olabilecek karaciğer disfonksiyonu ve alkalizm gibi durumlar veya artmış anaerobik metabolizmaya sebep olan kardiyak yetmezlik, miyokardial iskemi, sepsis gibi durumlarda, mümkünse metformini kontrast maddeye maruziyetten çok önce, vücuttan uzaklaştırmak önerilmektedir.

B-Ekstravazasyon

Ekstravazasyon yani sıklıkla intravenöz olarak verilen maddenin damar dışına kaçışı bir kompartman sendromu olarak tanımlanabilir. Özellikle hiperozmolar maddeler ile oluştuğunda daha büyük problemlere sebep olabilir. Noniyonik ajanlarla daha az görülürken en sık iyonik monomerik ajanlar ile saptanır. Risk grupları özellikle yaşlı hastalar, kemoterapi alanlar, periferik venöz hastalıklı bireyler, Reynauld fenomeni, diabet ve derin ven trombozu varlığı gibi durumlardır. Ekstravazasyonu önlemek için alınabilecek önlemler kabaca; farklı damarların kullanılması, plastik kanüllerin tercih edilmesi, kontrast maddenin verilmesi için el ve ayak sırtından kaçınılması, proksimale turnike koyulmaması, enjeksiyon sırasında sürekli kontrol ve risk varsa noniyonik ajanların tercih edilmesi olarak sayılabilir. Manuel enjektörler yerine yeni jenerasyon doz ayarlaması sağlayabilen enjektörler de kullanılabilir (4).

C-Tromboz

Tartışmalı konulardan biridir. Hiperozmolar ajanların antitrombotik etkisi olduğu, bu nedenle sayılan birçok yan etkilerine rağmen; trombozu önleyici mekanizmaları tetiklediğinden dolayı tromboza meyilli hastalarda önerilebileceği bildirilse de bu konuda karşıt görüşler mevcuttur. Verilen konsantrasyon arttıkça riskin arttığı bildirilmiştir. Korunma venöz sistem irrigasyonu ve uygun hidrasyon ile sağlanabilir.

D-Alerjik reaksiyonları

Prevalansı %5-12 mortalitesi 1/10000-1/100000 arası değişen ve çok korkulan bir komplikasyondur. Fizyopatolojisine göre idiosenkrotik veya kemotaktik olabilir. İdiosenkrotik reaksiyonlar hipersensitivite reaksiyonu olarak da adlandırılabilir. Dozdan bağımsızdır; özellikle düşükün hastalar risk altındadır. Kemotaktik reaksiyonlar ise; fizikokimyasal etkiler ile oluşur. Doza bağımlıdır, özellikle alerji öyküsü olanlar risk grubundadır.

Bazı kaynaklarda geç reaksiyonlar başlığı altında kontrast madde verilmesinden günler sonra ortaya çıkan sebebi tam ortaya konamamış reaksiyonlar bildirilmektedir. Bulantı, kusma, deri döküntüsü, ateş yüksekliği şeklinde bir klinik tablo ile karşımıza çıkabilir (5). Kontrast reaksiyonları açısından risk altında olan hasta grupları şu şekilde sıralabilir: Renal patolojileri bulunanlar, kontrast madde alerjisi öyküsü olanlar, alerji/astım varlığı, kardiyovasküler hastalığı olanlar, çocuklar ve yaşlılar, nefrotoksik ilaç kullananlar.

Kontrast madde alerjisi olanlarda premedikasyon olarak uygulamadan önce yapılacak antihistaminik veya steroid tedavisi, minör reaksiyonları önlemede yardımcı olur. Antihistaminikler kontrast madde uygulamasından 15 -20 dakika önce yapılmalıdır.

Oral steroidler kontrast madde uygulamasından 24, 12 ve 2 saat önce olmak üzere 3 doz uygulanabilirken, IV steroidler işlemden 30 dakika önce 40 mg. uygulanmalıdır (6). Klinik olarak reaksiyonlar hafif orta veya şiddetli karakterde olabilir.

Hafif şiddetli reaksiyonlar: Uygulamanın hemen sonrasında oluşan kol ağrısı ciltte döküntü bulantı, kusma, kaşıntı, terleme ve baş ağrısı gibi belirtileri olan reaksiyonlardır. Belirtiler oluştuğunda kontrast madde verilisi hızı yavaşlatılır veya durdurulur. Hastada bulantı ve kusma devam ederse antiemetikler, cilt döküntüsü için ise antihistaminik yapılar hastanın rahatlaması sağlanır.

Orta şiddetli reaksiyonlar: Kontrast madde uygulamasının hemen sonrasında oluşan şiddetli kusma, ödem yaygın cilt döküntüsü, hafif bronkospazm gibi belirtileri olan reaksiyonlardır. Bu tip belirtiler oluştuğunda kontrast madde verilisi durdurulur. Hasta oturur pozisyona getirilir ve oksijen (3 lt/dk) desteği sağlanır. Gerekirse bronkodilatatör desteği temin edilir. Yanıt yok ise 1/1000 0.1-0.2 mg subkutan adrenalin verilebilir.

Şiddetli reaksiyonlar: Kontrast madde uygulamasının hemen sonrasında oluşan hipotansiyon, bradikardi şiddetli ödem, ciddi solunum sıkıntısı, hatta kardiyak arrest gibi belirtileri olan reaksiyonlardır. Süratle müdahale edilmesini gerektiren ve hızlı ilerleyen bir süreçtir. Hipotansiyonda sıvı desteği sağlanır. Bradikardi durumunda sıvı desteği ile birlikte atropin verilebilir. Ciddi alerjik reaksiyonda subkutan olarak epinefrin 0.1-0.2 mg ve intravenöz prednizolon yapılır. Kardiyopulmoner resusitasyon yapılması gerekebileceğinden anesteziyoloji ekibi ve yoğun bakım alerte edilmelidir.

E-MR kontrastları ve Nefrojenik Sistemik Fibrosis (NSF)

Magnetik Rezonans (MR) görüntülemesinde kullanılan kontrast maddeler gadolinyum deriverleridir. Gadolinyum aslında ağır bir metaldir ve dokularda toksik etki yaratabilir. Serbest gadolinyumun hepatik nekroz yapıcı etkisi bulunmaktadır. Aynı zamanda bir retiküloendotelial sistem inhibitörü olan gadolinyumu içeren kontrast maddelerin bir

veya daha fazla kullanımında; NSF gelişebilir. NSF cildin skleroderma benzeri hastalığıdır ve görülme riski %7 civarındadır. Bu patolojik durumu önemli kılan; net bir tedavisinin bulunmaması ve mortaliteyle dahi sonuçlanabilmesidir.

Nefrojenik sistemik fibrozisin etyolojisi net değildir. Çeşitli hipotezler bulunmasına karşın en çok kabul gören hipotezde, renal fonksiyonları bozuk hastalarda; renal atılımının uzaması ile birlikte Gadolinium iyonlarının şelatlerden ayrılması (transmetallasyon) sonrasında, fosfat gibi anyonlarla birleşerek dokularda çözülmeden bir çökelti oluştuğu ifade edilmektedir (7). Genellikle alt ekstremiteler tutulur. Kontraktür ve ağrı ile giden bazen mortal seyreden bir durumdur.

Tanı derin doku biyopsisi ile konur. Önlem olarak kontrast olarak makrosiklik-iyonik ajanlar düşünülmeli veya dozu minimal tutulmalı veya özellikle risk taşıyabileceği öngörülen hastalarda böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir.

Bunun dışında gadolinium derivelerinin santral ve periferik ağrı yaratabildiği baş, kemik, kas ağrılarının sebebi olabileceği; ancak tamamına yakınının klinik olarak ciddi problemler yaratmayarak zaman içinde gerileyeceği konusunda hasta bilgilendirilmelidir (8).

Kaynaklar

1. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188: 171-178.
2. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, Almén T, Aspelin P, Bellin MF, Clement O, Heinz-Peer G; Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2011; 21: 2527-2541.
3. Stenstrom DA, Muldoon LL, Armijo-Medina H, Watnick S, Doolittle ND, Kaufman JA, Peterson DR, Bubalo J, Neuwelt EA. N-acetylcysteine use to prevent contrast medium-induced nephropathy: premature phase III trials. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19: 309-318.
4. Sinan T, Al-Khawari H, Chishti FA, Al Saeed OM, Sheikh M. Contrast media extravasation: manual versus power injector. *Med Princ Pract* 2005; 14:107-110.
5. Meth MJ, Maibach HI. Current understanding of contrast media reactions and implications for clinical management. *Drug Saf* 2006; 29:133-141.
6. Lasser EC, Berry CC, Talner LB, Santini LC, Lang EK, Gerber FH, Stolberg HO. Pretreatment with corticosteroids to alleviate reactions to intravenous contrast material. *N Engl J Med* 1987; 317:845-849.
7. Ozawa Y, Hayashi S, Hamasaki Y, Hatamochi A. Effects of Gadodiamide on cell proliferation and collagen production in cultured human dermal fibroblasts. *Arch Dermatol Res* 2016; 308: 695-701.
8. Semelka RC, Ramalho J, Vakharia A, AlObaidy M, Burke LM, Jay M, Ramalho M. Gadolinium deposition disease: Initial description of a disease that has been around for a while. *Magn Reson Imaging* 2016; 34: 1383-1390.

Yazışma Adresi:

Berat Cem Özgür,

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ulucanlar, Ankara

Tel: +90 312 595 37 09

e-mail: bcemozgur@hotmail.com