

## Derleme

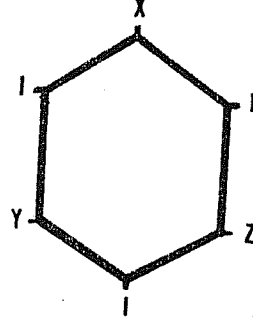
### İNTRAVASKÜLER UYGULANAN RADYOLOJİK KONTRAST MADDELERİN FİZİKO - KİMYASAL ÖZELLİKLERİ VE GENEL FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

Dr. H. Barış Diren\*, Dr. Hülya Güven\*\*.

Genel anlamda radyolojik kontrast maddeler x ışınlarını absorbe ederek radyogramda oluşturdukları dansite ile vücut yapısındaki çeşitli bölümlerin görüntülenmesini sağlayan teşhis ilaçlarıdır. İntravasküler uygulanacak bir kontrast maddede aranan özellikler, sudaki solübilitesinin yüksek, osmolalitesinin ve viskozitesinin düşük aynı zamanda da stabil olmasıdır. Bir kontrast maddenin x ışınlarını absorbe edebilme derecesi o maddenin iyod konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Suda eriyen kontrast ajanların kimyasal yapılarındaki ana madde tri-iyodlu bir benzen halkasıdır. Şekil - 1' de şematik olarak gösterilen bu halkadaki X, Y, Z yan zincirlerindeki değişik maddeler o kontrast maddenin sudaki eriyebilirliğini belirler ve diğer fiziko - kimyasal özelliklerini verir. Böyle bir kontrast madde intravenöz olarak tatbik edildiğinde molekül, anyonik radyoopak triiyodlu benzen halkası anoloğuna ve molekülün tuz şeklinde bulunan radyoopak olmayan katyon'a ayrışır. Bu katyonlar genellikle Na, Ca, Mg ve Meglumin olmaktadır.

\* Öndokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti.

\*\* Öndokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti.



Şekil 1  
Suda eriyen kontrast maddelerin moleküler yapısı.

İntravasküler uygulanacak bir kontrast maddenin seçiminde gözönüne alınacak fiziksel ve kimyasal faktörler; osmolalitesi, suda eriyebilirliği, viskozitesi ve iyon konsantrasyonudur. Yine aranacak biyolojik faktörler ise maddenin atılım şekli ve kemotoksitesisi olmalıdır.

Kontrast ajanlarda iyod'un radyolojik önemi ön plandadır. Bununla beraber osmolaliteyi de iyod konsantrasyonu belirlemektedir. Osmolalite, sıvının osmotik konsantrasyonu olup, solüsyondaki partiküllerin sayısına bağlıdır. Partiküllerin büyüklüğü yada ağırlığının bir önemi yoktur. İyonik kontrast maddeler hipertonic ve lipofilik ajanlardır<sup>1</sup>. Bazılarının osmolalitesi 2000 mOsm/kg.H<sub>2</sub>O'ya yaklaşır<sup>2</sup>. Bu değer plazmanın normal osmolalitesinin 7 katına ulaşan bir değerdir. Osmolalitesi yüksek böyle maddelerin sistemik dolaşıma hızla verilmeleri sonucunda plasma osmolalitesindeki ani artış, hücrelerde membran potansiyellerinde değişikliklere yolaçarak intrasellüler hemostaz oluşumuna neden olur<sup>3</sup>. Bu etki periferel reseptörlerin stimülasyonuna neden olmaktadır ki bu durum birçok hastada enjeksiyon yerinde ağrı, sıcaklık hissi ve istemsiz hareketlerin oluşması gibi istenmeyen etkilerin doğmasına yolaçmaktadır<sup>4</sup>.

Yukarda sözü edilen, hiperosmolaliteye bağlı birçok etkinin giderilmesine yönelik olmak üzere iyonik kontrast maddelerdeki benzen halkasında karboksil gurubu yerine amid gurubu getirilerek non-iyonik şekle dönüştürülmüşler ve osmolaliteleri 1/3 oranında düşürülmüştür. Tablo - I'de bazı iyonik ve non-iyonik kontrast maddelerin iyod konsantrasyonları ve osmolaliteleri karşılaştırılarak takdim edilmiştir Tablo - I).

Kontrast maddelerin osmolalitelerine ve doğrudan kemotoksik etkilerine bağlı olarak kardiyovasküler sistem üzerinde de önemli etkileri olmaktadır. Hiperosmolal olanlar plasma volümünde hızlı ve önemli miktarlarda artışa neden olduklarından periferik vasodilatasyona, dolayısıyla da sistemik kan basıncında ani düşmeye neden olmaktadır<sup>5</sup>. Bu olay refleks yolla taşikardi gelişimine neden olur ve hastalarda şiddetli bir sıkıntı hissini gelişimine yolaçar.

TABLO I

**Çeşitli Kontrast Maddelerin İyod Konsantrasyonları ve Osmolaliteleri**

KONTRAST MADDE	İYOD MİKTARI (mg/ml)	OSMOLALİTE (mOsm/kg.H <sub>2</sub> O)	VİSKOZİTE (37°C)
<b>İYONİK</b>			
DIATRİZOAT SODYUM MEGLUMİN	370	2100	8,9
METRİZOATMEGLUMİN	280	1500	8,9
IOTHALAMAT MEGLUMİN	282	1400	4,0
<b>NON - İYONİK</b>			
IOHEXOL	300	709	6,7
IOPAMİDOL	300	616	4,7
IOPRAMİDE	300	610	4,6

Ayrıca kontrast maddelerin kardiyotoksik etkileri de vardır ve bu etkileri ile ventriküler fibrilasyon eşiğini düşürmektedirler<sup>5</sup>. Ancak, bu etkilerin kalıcı bir hasara yolaçmadıkları ve klinik olarak ölüm, hipotansiyonun yerleşmesi, ventriküler fibrilasyon ve bradikardi gelişimi gibi ciddi sorunlara yolaçmadıkları bildirilmiştir<sup>6,7,8</sup>. Bununla beraber non - iyonik kontrast maddelerin osmolalitelerinin düşük olması, plazma volümünde önemli değişikliklere yolaçmamakta ve kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri de daha az olmaktadır. Ayrıca yapılan birçok araştırma non - iyonik kontrast maddelerin kardiyodepresif etkilerinin iyonik kontrast maddelere oranla daha az olduğunu ortaya koymuştur<sup>9,10,11,12,13,14</sup>.

Genel olarak kontrast ajanların uygulanması sırasında ortaya çıkan yan etkiler molekülün kemotoksik özelliğinden kaynaklanmaktadır. Bu özelliğe bağlı olarak ortaya çıkan en önemli etkilerden birisi de "anafilaksi" olgusu

sudur. Anafilaktik reaksiyon, çeşitli enzimlerle, mast hücrelerinden açığa çıkan histamin ve trombositlerden açığa çıkan serotonin etkileşmesi sonucunda oluşmaktadır. Ayrıca bu maddeler, çeşitli dermatolojik görünüm-lerden de (ürtiker gibi) sorumlu olmaktadır. İyonik ve non - iyonik kontrast maddeler ile yapılan karşılaştırmalı bir araştırma her iki grubunda histamin ve serotonin açığa çıkmasına neden olduklarını, ancak, non - iyoniklerin iyonik kontrast maddelere oranla daha az endojen madde salınımına neden olduklarını ortaya koymuştur<sup>3,15</sup>. Yapılan son araştırmalarda anafilaksi tablosunun gelişiminde trombositlerden açığa çıkan serotonin'in rolünün daha az olduğu vurgulanmaktadır. Örneğin atopik astmalı hastaların plazmasında endojen heparin benzeri bir maddenin varlığı ve yine bu kişilerde prekallikrein aktivasyonu tesbit edilmiştir. Atopik astmalı kişilerde kontrast madde reaksiyonlarının fazla görülmesinin bu maddenin varlığı ile yakın ilişkisi bulunduğu inanılmaktadır<sup>15</sup>.

İntravenöz uygulanan kolanjiyografik kontrast maddelerin dışındaki diğer tüm kontrast maddelerin plazma proteinlerini bağlama kapasiteleri düşüktür. Bu nedenle kontrast ajanlar glomerüler filtrasyonla vücuttan atılmaktadırlar<sup>5</sup>. Lasser ve ark. proteine bağlanma kapasiteleri ile bu ajanların toksisiteleri arasında yakın bir ilişki bulunduğu dikkati çekmektedirler<sup>21</sup>. Tablo II'de çeşitli kontrast maddelerin relatif protein bağlama afiniteleri verilmiştir (Tablo II)<sup>16</sup>.

TABLO II

**Çeşitli Kontrast Maddelerin Relatif Protein Bağlama Afiniteleri**

	Sodyum İothalamat	Sodyum Meglumin ioxaglate	İopramide	İopamidol
RELATİF PROTEİN BAĞLAMA AFİNİTESİ	2.7	2.4	1.2	1.0
LD <sub>50</sub> (i.v.)(mouse)g 1/kg	8.0	12.5	16.5	21.8

Kontrast maddelerin proteine bağlanma özellikleri sonucunda bazı enzim sistemlerinde inhibisyona da neden oldukları bildirilmiştir. Bunlar içinde en önemli olanı asetilkolin esteraz enzim inhibisyonuna neden olmalarıdır<sup>5</sup>. Asetilkolin esteraz inhibisyonu kolinerjik aktiviteye yolaçmaktadır. Bu

durumda da kontrast ajanların tatbiki sırasında vasodilatasyon, yüzde kızarıklık, bronkospazm, ürtiker ve abdominal kramplar gibi bulgular gelişmektedir<sup>16</sup>. Yine Dawson ve ark. çeşitli kontrast ajanlar üzerinde yaptıkları araştırmalar sonucunda LD<sub>50</sub> değerleri ile kolinesteraz inhibisyonu arasında yakın ilişki tesbit etmişlerdir<sup>17</sup>.

Kontrast ajanların proteine bağlanmalarının bir diğer etkisinde eritrosit morfolojisi üzerinde görülmektedir. Eritrosit hücre membran proteinlerine bağlanarak, eritrositlerde şekil bozukluğuna neden olmaktadır. Bu durum ise mikrosirkülasyonun bozulmasına neden olur. Bu mekanizmanın pulmoner anjiografi sırasında pulmoner hipertansiyona ve akut renal yetmezliğe neden olduğu bildirilmiştir<sup>5,18</sup>.

Suda eriyen kontrast maddelerin glomerüler filtrasyonla vücuttan atıldıkları bilinmektedir. Non - iyonik kontrast maddeler proteine çok az oranlarda bağlandıklarından normal renal fonksiyonlu kişilerde eliminasyon yarı ömürleri ( $t_{1/2\beta}$ ) çok kısa olup, 2 saattir. Genel olarak kontrast maddelerin glomerüler membran permeabilitesi, renal hücreler ve damarlar üzerinde çeşitli etkileri vardır. Bu, böbrek fonksiyonlarını etkileyerek diürez, renal kan akımında bozukluk, osmotik nefroz, albuminüri ve enzimüri'ye yolaçabilmektedir. Hayvan deneyleri ve klinik gözlemler non - iyonik kontrast maddelerin böbrek fonksiyonları üzerinde daha az toksik olduklarını göstermişse<sup>19,20</sup> her iki grup arasındaki reaksiyon farkının önemli olmadığı ve nörotoksitelerinin non - iyonik kontrast maddelere oranla daha düşük olduğu bildirilmiştir.

Kontrast maddeler, kan - beyin bariyerinde de bozulmaya yolaçarak beyinde limbik sistem üzerine direkt etkileri sonucunda çeşitli nörolojik semptomların gelişmesine neden olabilmektedirler. Wilcox ve ark. iyonik ve non - iyonik kontrast ajanların tavşanlarda kan - beyin bariyeri üzerindeki etkilerini araştırmış ve iyoniklerin daha fazla hasar oluşturduğunu bildirmiştir<sup>22</sup>. Bu çalışmadan çıkan sonuç, bu etkilerinde de kontrast ajanın osmolalitesinin rol oynadığıdır. Bu nedenle osmolalitesi düşük olanların kan - beyin bariyeri üzerindeki etkilerinin de düşük olduğu vurgulanmaktadır<sup>1,22</sup>.

Harnsh ve ark. kontrast ajanların i.v. verilisi ile serebrospinal sıvı üretiminde istatistik olarak anlamlı bir düşme geliştiğini gözlemişlerdir<sup>23</sup>. Bu etki hem iyonik hemde non - iyonik kontrast maddelerde gözlenmiştir. Nedeni tam olarak belirlenememişse de bu durumun, serebrospinal sıvı üretiminin otonomik kontrolünün etkisine bağlı olduğu sanılmaktadır<sup>23</sup>. Bu arada çeşitli klinik araştırmalarla iyonik kontrast maddelerin lipofilik ol-

maları nedeni ile kan-beyin bariyeri üzerindeki etkilerinin daha fazla olduğu ve nörotoksitelerinin non-iyonik kontrast maddelere oranla daha fazla olduğu bildirilmiştir<sup>24,25</sup>.

### Sonuç

İyonik ve non-iyonik kontrast maddeler günümüzde birçok ülkede halen rutin olarak kullanılmaktadırlar. Non-iyonik kontrast ajanların kemotoksitesinin daha düşük olduğu kesindir. Nevarki bu ilaçlar oldukça pahalı preparatlardır. Kaldığı iyonik kontrast maddelerin tatbiki ile gözlenen çeşitli istenmeyen etkiler kalıcı olmayıp geçici tablolar ile karakterize olmaktadır. Bununla beraber, tüm araştırmacılar risk faktörlerinin mevcut olduğu hastalarda yani hemodinamik bozukluk durumlarında, unstabil angina'da, akut myokard infarktüsü'nde, renal yetmezlik, diabetes mellitus, şiddetli hipotansiyon, bradikardi, koroner anjioplasti'li hastalarda ve özellikle de kontrast ajanlarla ilgili ciddi reaksiyon öyküsü veren kişilerde ya da atopik bünyeli olgularda non-iyonik kontrast maddelerin kullanılmasını önermektedirler<sup>2,6,7,8,16,21</sup>.

### KAYNAKLAR

1. Kido, D.K., Potts, D.G., Norman, D. et al. Iohexol cerebral angiography, multicenter clinical trial, *Invest. Radiol.*, 20 (1), 55-57, 1985.
2. Fisher, H.W. Catalog of intravascular contrast media. *Radiology*, 159 (2), 561-563, 1986.
3. Morris, T.W., Hornis, P.P., Riece, K. et al. Tissue fluid shifts during renal arteriography with conventional and low osmolality agents, *Invest. Radiol.*, 18, 335-340, 1983.
4. Fisher, H.W. Haemodynamic reactions to angiographic media, *Radiology*, 91, 66-73, 1968.
5. Dawson, P. Chemotoxicity of contrast media and clinical adverse effects: A review, *Invest. Radiol.*, 20 (1), 824-891, 1985.
6. Sullivan, I.D., Wainwright, R.J., Freidy, J. et al. Comparative trial of iohexol 350, a non-ionic contrast medium, with diatrizoate (Urografin 370) in left ventriculography and coronary arteriography, *Br. Heart J.*, 51, 643-647, 1984.
7. Selin, K., Emanuelsson, H. and Renaa, T. Iohexol in coronary angiography: A comparison of ionic and non-ionic contrast media, *Acta Radiologica Supplementum*, 366, 115-120, 1983.

8. White, R.I., Halden, J.W. Low osmolality contrast media, *Radiology*, 158, (2) 559-560, 1986.
9. Levorstad, K., Simonsen, S. and Jervell, J. Tolerability and usefulness of iohexol in cardioangiography. *Acta Radiologica Supplementum*, 366, 101-109, 1983.
10. Higgins, C.B., Mancini, B.J., Bloomquist, J.N. et al. Cardioangiography in man using iohexol and meglumine-Na-diatrizoate, *Acta Radiologica Supplementum*, 366, 111-113, 1983.
11. Mancini, B.J., Bloomquist, J.N., Bhargava, V. et al. Haemodynamic and electrocardiographic effects in man of a new non-ionic contrast agent (iohexol) : Advantages over standard ionic agents, *The American Journal of Cardiology*, 51 (7), 1218-1222, 1983.
12. Folke, K., Andrew, E., Laulund, S. et al. Omnipaque and Urografin in left ventriculography and coronary arteriography. A randomised double blind study, *The British Journal of Radiology*, 58, 319-323, 1985.
13. Emanuelsson, H., Holmberg, S., Selin, K. et al. Effects of iohexol on myocardial blood flow and metabolism, *Acta Radiologica Supplementum*, 366, 121-125, 1983.
14. Selin, K., Emanuelsson, H. and Renaa, T. Iohexol in coronary angiography, *Acta Radiologica Supplementum*, 366, 115-119, 1983.
15. Lasser, C.E. A Etiology of anaphylactoid responses, the promise of non-ionics, *Invest. Radiol.*, 20 (1), 79-83, 1985.
16. Lasser, C.E., Farr, R.S., Fujimigari, T. et al. The significance of protein binding of contrast media in roentgen diagnosis, *Am. J. Reontgenol., Rad. Ther. and Nucl. Med.*, 87, 338-360. 1962.
17. Dawson, P. and Edgerton, D. contrast media and enzyme inhibition, I. Cholinesterase, *Br. J. Radiol.*, 56, 653 - 655, 1983.
18. Dawson, P., Harrison, S.G., Weisblatt, E. Effect of contrast media on redcell filtrability and morphology, *Br. J. Radiol.*, 57, 707 - 710, 1983.
19. Golman, K., Almen, T. Contrast media induced nephrotoxicity, survey and present state, *Invest Radiol.*, 20 (1), 92 - 97, 1985.
20. Schrott, K.N., Behrends, B., Clauss, W. et al. Iohexol in excretory urography, result to drug monitoring programme, *Fortschritte der Medizin*, 104, 153 - 156, 1986.
21. Davies, P., Panto, P.N., Buckley, J. et al. The old and the new: A study of five contrast media for urography, *The British Journal of Radiology*, 58, 593-597, 1985.
22. Wilcox, J., Evill, C.A and Sage, M.R. Effects of intracarotid ionic and non-ionic contrast material on the blood-brain barrier in a rabbit model, *Neuroradiology*, 28, 271-274, 1986.
23. Harnish, P.P., Distefano, V. Pharmacological action of radiographic contrast media reduced cerebrospinal fluid production in the dog, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 232 (1), 8-93, 1985.
24. Laasoncu, E.M. Iohexol and metrizamide in lumbar myelography, comparison of side effects, *Acta Radiologica Diagnosis*, 27, 761-765, 1985.
25. Maly, P., Olivecrano, H., Almen, T. et al. Interaction between chlorpromazine and intrathecally injected non-ionic contrast media in non-anesthetized rabbits, *Neuroradiology*, 26, 235-240, 1984.