

IOHEXOL VE İOPAMİDOL MYELOGRAFİNİN YAN ETKİLERİ

Hidayet Akdemir*, Aydın Paşaoğlu**, Ahmet Selçuklu*,
Kemal Koç***, İ.Suat Öktem***, Ali Kurtsoy***, Suat Canbay***

Özet: Ocak 1985 ile aralık 1990 tarihleri arasında kliniğimize bel ve bacak ağrısı şikayetleriyle başvuran 348 hastanın 316'sına iohexol, 32'sine ise iopamidol ile myelografi yapıldı. Vakaların %29.3'de yan etkiler görüldü. Baş ağrısı, bulantı ve kusma görülen en sık yan etkilerdi. Ayrıca vakaların 2'sinde myelografi esnasında geçici parapleji gelişti. Vakaların hiçbirinde psikoorganik yan etki tesbit edilmedi. Radyografik görüntüler incelemelerin tümünde tatminkardı.

Anahtar kelimeler: Iohexol, iopamidol myelografi, yan etki

Side effects after lumbar iohexol and iopamidol myelography.

Summary: Lumbar myelography with iohexol and iopamidol was performed in 348 consecutive patients with low back pain or sciatica who were admitted to our neurosurgical clinic between January 1985 and December 1990. Side effects occurred in 29.3% patients. Headache, nausea and vomiting were the most frequent myelography. No psychoorganic side effect was observed. The quality of radiographic visualization was satisfactory in all patients. The study indicates that iohexol and iopamidol can be employed safely in lumbar myelography.

Key words: Iohexol, iopamidol, myelography, side effect.

Noniyonik suda eriyen kontrast maddelerin birinci jenerasyonu olan metrizamid klinik uygulamaya 1973'de girmiştir. Ancak bu ilacın klinik uygulaması sırasında akut toksik reaksiyonlar; başağrısı, bulantı, kusma, baş dönmesi (9,10), spinoradiküler semptomlar; radiküler ağrı, hiperestezi hiperreflexi, üriner retansiyon ve serebral veya spinoserebral semptomlar; konvülsyon, konfüzyon, afazi, vizüel ve oditorial bozukluklar (8,10) görüldüğü bildirilmiştir.

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti

** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı Yardımcı Profösörü

*** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

lohexol ve iopamidol noniyonik kontrast maddeler içerisinde nörotoksitesi daha az olan ikinci jenerasyon kontrast ajanlardır (8). Bu ilaçlar suda eriyebilen ve beyin omurilik sıvısı ile iyi karışan, tamamen absorbe olduğundan işlem sonrası spinal kanaldan boşaltma ihtiyacı göstermeyen, optimum görüntü sağlayan ve metrizamidden daha az yan etkileri olan günümüzde tercih edilen kontrast maddelerdir.

Bu çalışma ile iohexol ve iopamidol iye yapılan 348 myelografinin teşhis değeri ve yan etkileri incelendi.

Materyal ve method

lohexol'ün molekül ağırlığı 821.14, ampirik formülü $C_{19}H_{26}N_3O_9$ ve iyot muhtevası %46.36 iopamidolun ise 777.09, $C_{17}H_{22}I_3N_3O_8$, %49.00'dur.

Hastalar myelografiden önce ayrıntılı olarak klinik, nörolojik muayeneye ve laboratuvar incelemesine tabi tutuldu. Ayrıca iyot allerjisi olup olmadığı araştırılarak iyot allerjisi olanlar işlem öncesi steroid ve antihistaminiklerle premedike edildi. Vakaların tümüne incelemeden iki saat öncesine kadar sulu gıdalar almasına izin verildi.

İşlem sonrası ilk 24 saat içerisinde hastalar yakından izlenerek yan etkiler yönünden değerlendirildi. Vital işaretler gerek lomber ponksiyon öncesi gerekse myelografi sonrası yakından ölçüldü. Bu çalışmada iohexol 300mg/ml, 240mg/ml, iopamidol 300mg/ml/ml konsantrasyonlarda en fazla 20 ml, en az 5 ml miktarlarda kullanıldı.

Lomber ponksiyon (LP) yan yatar pozisyonda steril şartlarda L₃₋₄ veya L₂₋₃ mesafelerinden 20 numaralı LP iğnesi ile floroskopi eşliğinde yapıldı. Yaklaşık 4-5 ml beyin omurilik sıvısı (BOS) kültür, mikroskopi ve biyokimyasal incelemeler için alındıktan sonra röntgen masası 20-30° yukarı kaldırılarak kontrast madde 2 ml kadar BOS ile karıştırılıp spinal kanala en az bir dakikalık sürede enjekte edildi. Lomber bölge için rutin olarak ön-arka, sağ, sol oblik ve yan grafiler çekildikten sonra kontrast maddenin torakal bölgeden servikal bölgeye kadar geçişi skopide görüldü. Hastaların işlem sonrası yataklarında 4-6 saat süreyle başları en az yataktan 15-20° yukarı olmak üzere istirahat etmelerinden sonra gezinmelerine müsaade edildi.

Bulgular

Myelografisi iohexol ile yapılan 316 hastanın 205'i (%64.8) erkek, 111'i (%35.2) kadın, iopamidol kullanılan 32 hastanın ise 17'si (%53.1) erkek ve 15'i (%46.9) kadındır (Tablo I). Vakaların yaşları 5 ile 80 arasında değişmekte olup en yüksek insidans otuzlu yaş grubundadır.

lohexol'un 316 vakanın 18'inde (%5.6) 240mg/ml'lik, 298'inde (%94.4) 300mg/ml'lik, iopamidol'un 32 vakanın tümünde 300mg/ml'lik konsantrasyonlardaki preparatları kullanıldı. İncelemelerin 24'ü normal, geriye kalan 324'ü ise patolojik olarak değerlendirildi.

Myelografileri patolojik olan vakaların cerrahi bulguları Tablo II'de gösterildi. Vakaların 103'ünde (%29.3) yan etkiler görüldü. Baş ağrısı 32 (%9.2) vaka ile en sık görülen yan etki olup bunların 3'ü iopamidol, 39'u iohexol myelografisinde tesbit edildi.

Baş ağrısı iohexol kullanılan 205 erkek hastanın 18'inde (%8.8), 111 kadın hastanın 14'ünde (%12.6) tesbit edildi.

Yaşları 7 ve 9 olan iki erkek hastada 6 ml 300mg/ml iohexol verildikten sonra akut paraplejinin geliştiği ve kusmalarının olduğu görüldü. Hemen subaraknoid mesafeye girilerek verilen kontrastın büyük bir kısmı (4ml) boşaltıldıktan sonra pleji düzeldi ve hastaların yürüdüğü görüldü.

5/3/1986'da 10ml 300mg/ml iohexol ile myelografik inceleme sonrası L₄₋₅, L₅₋₁ diskektomi yapılan bir vaka şikayetlerinin geçmemesi üzerine 3 kez reopere edildi ve üçüncü ameliyatında intradural explorasyon yapılarak araknoidit tesbit edildi. Menenjit olan iki vakanın birincisi iohexol myelografisinin 19' günü ve intradural bir operasyon sonrası şiddetli menenjitten kaybedildi, ikincisi ise iohexol myelografisinin 17' günü menenjit nedeniyle kliniğimize tekrar yatırılarak antibiyotik tedavisi ile tam olarak düzeldi. Vakalarda tesbit edilen yan etkiler Tablo III'de özetlenmiştir.

Tablo I. Vakaların yaş dağılımı

Yaş	iohexol		iopamidol		Toplam
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	
0-9	5	3	-	1	9
10-19	6	10	-	1	17
20-29	25	17	10	1	53
30-39	61	29	3	5	98
40-49	54	25	3	4	86
50-59	30	20	1	1	52
60-69	22	6	-	2	30
70-79	1	1	-	-	2
>80	1	-	-	-	1
Toplam	205	111	17	15	348

Tablo II. Myelografileri patolojik olan vakaların cerrahi bulguları

Anatomik bölge	Disk hernisi	Spinal tümör	Spinal stenoz	Araknoidit	Faset hipertrofisi
Lomber	245	6	15	1	41
Trakal	1	3	-	-	
Servikal	7	5	-	-	
Toplam	253	14	15	1	41

Tablo III. Myelografide tesbit edilen yan etkiler.

Yan etki	Sayı	Yüzde	Reaksiyonun derecesi		
			hafif	orta	şiddetli
Baş ağrısı	32	9.2	11	14	7
Kusma	16	4.6			
Bulantı	22	6.3			
Bel ve bacak ağrısında artma	28	8.0	12	10	6
Geçici parapleji	2	0.5	-	-	2
Menenjit?	2	0.5	-	1	1
Araknoidit?	1	0.2	-	1	-
Toplam	103	29.3			

Tartışma

Lomber myelografiden sonra yan etkilerin görülme sıklığı %27 ile %37 arasında bildirilmiştir (8,18,19,21). Bu oran serimizde %29.3'dür.

Yan etkiler arasında birinci sırayı alan baş ağrısının görülme sıklığı ise metrizamid myelografisinde %30 ile %50 arasında bildirilirken (1,9,21) bu oranlar iohexol myelografinde %4 ile %44 arasında değişmektedir (12,15,18). Ayrıca baş ağrısının genç kadınlarda, kalın çaplı iğne kullanılanlarda (<20 G) ve erken mobilizasyondan sonra daha yüksek oranlarda görüldüğü bildirilmiştir (13,15,18,19). Bu semptomun sebebi kesin bilinmemekle beraber yüksek osmolarite, ilacın kendi spesifik farmokolojik yapısı ve ponksiyon bölgesinden BOS sızıntısı sorumlu tutulmaktadır (3,18). Serimizdeki vakalarda baş ağrısı genelde %9.2 oranında görülürken bu oran kadınlarda %12.6, erkeklerde %8.8 olarak bulundu.

Metrizamid ile yapılan myelografiyi takiben konfüzyon, ajitasyon, epilepsi, hallüsinasyon, afazi ve disorientasyon görüldüğü bildirilmiştir (8,10). Geçici olan bu semptomların tam sebebinin açıklanamamasına rağmen kontrastın kimyasal yapısından kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (1,7). Iohexol kimyasal yapı itibarıyla metrizamidden farklılık gösterir, glukozamin bağı içermemektedir. Bir kısım yazarlar bu kontrast ile ilgili psikoorganik reaksiyonları gözlemediklerini (12,14,20) bazıları ise hafif derecede mental ve vizüel semptomlar gözlediklerini bildirmişlerdir (18). Hastalarımızda da yüksek doz ve konsantrasyonlarda iohexol kullanılmasına rağmen bu tip reaksiyonlar tesbit edilmemiştir.

Myelografik incelemeler için spinal kanala verilen tüm kontrast maddelerin potansiyel adhesif araknoidit riski vardır. Ancak bu risk bireysel olarak hastadan hastaya değişmektedir (2).

Deneyisel çalışmalarda pantopaque'ın subaraknoid mesafede kalmasına bağlı olarak pia-araknoidde ve sinir liflerinde inflamatuvar olaylara sebep olduğu bildirilmiştir (17). Benzer bulgular klinik uygulamalarda tesbit edilmiştir (16,22). Klinik uygulamalarda noniyonik kontrast maddelerden gerek metrizamid ve iopamidol gerekse iohexol ile ilgili olarak araknoidit tesbit edilmemiştir (8). Haughton (11) yüksek dozdaki iohexolun maymunlarda çok hafif araknoidite sebep olduğunu bildirmiştir. Serimizde araknoidit olan bir vakanın 5/3/1986'da 10ml 300mg/ml iohexol myelografisinden 3 yıl sonraki reoperasyonunda lomber bölgeye lokalize adhezif araknoidit tesbit edildi. Bu vakada başlangıçtan beri ağrılarının esas patolojinin araknoidit olduğunu diğer patolojik bulguların olaya eşlik ettiğini düşündürmektedir.

Noniyonik kontrast maddelerin klinik uygulamaya girmesiyle myelografik incelemelerde pantopaque'a olan ihtiyaç azalmıştır. Ancak tekal sakın geniş olduğu, komple myelografi gerektiren hallerde ve spinal epidural tümörlerin postoperatif dönemde radyoterapi için pantopaque aranan kontrast maddedir (2). Subaraknoid mesafeye verilen kontrast maddelerin nörotoksitesi muhtemelen spesifik farmakolojik etkileri ile birlikte bu maddelerin santral sinir sistemine difüzyonu ile ilgilidir. BOS ile beyin ve kord ekstraselüler sıvıları arasında bir barrierin olmayışı nedeniyle suda eriyebilen kontrast maddeler pia ve ependimayı geçerek nöronlar ile direkt temasa geçmektedir (4,5,7). Invitro yapılan bir çalışmada fizyolojik osmolaritede iohexolün CO₂ yapımında bir inhibisyon oluşturmadığı ancak yüksek osmolaritede belirgin baskılayıcı bir etki oluşturduğu tesbit edilmiştir (6). Serimizde görülen iki vakadaki parapleji yüksek doz ve konsantrasyonda iohexol'ün spinal kord'da nöronal seviyede geçici de olsa bir metabolik fonksiyon bozukluğuna sebep olabileceğini düşündürmektedir.

Yapılan EEG çalışmalarında postmyelografik dönemde iohexol'ün vakaların çok azında yavaş dalga aktivitesine, bazılarında nonspesifik değişikliklere sebep olduğu bildirilmiştir (12,20). Metrizamid'de ise EEG değişikliklerin daha sık (%15-40) ve daha uzun seyirli olduğu, epileptojenik multipl diken aktivitenin yanında hafif ve orta derecede yavaşlama ve yaygın delta aktivitesinin görülebileceği belirtilmiştir (4,20). Lilleas ve ark. (15) 103 vakalık serilerinde %0.9 oranında menenjit görüldüğünü bildirmişlerdir. Serimizde ise iki (%0.5) vakada menenjit görüldü. Bildirilen ve serimizde görülen menenjit komplikasyonunun kullanılan kontrast maddeye affetmek mümkün değildir. Bunu lumbal ponksiyonun veya cerrahi işlemin

komplikasyonu olarak kabul etmek gerekir.

Sonuç olarak iohexol ve iopamidol'un serimizde tesbit edilen yan etki insidanslarının literatür verilerini desteklediğini, bu maddelerin yüksek miktar ve konsantrasyonda kullanılmasına rağmen ciddi yan etkilerinin görülmediği ve lumbal myelografide emniyetle kullanılabileceğini söylemek mümkündür.

Kaynaklar

1. *Bertoni JM, Schwartzman RJ, Van-Horn G, et al: Asterixis and encephalopathy following metrizamide myelography: Investigations into possible mechanisms and review of the literature Ann Neurol. 9:366-370, 1981.*
2. *Burton CV: Adhesive arachnoiditis . In Youmans JR (ed): Neurosurgical Surgery. Vol 4,3. ed WB saunders, Philadelphia 1990, pp 2856-2863.*
3. *Dawbu P: Chemotoxicity of contrast media and clinical adverse effects: a review. Invest Radiol 20:84-91, 1985.*
4. *Drayer BP, Alen S, Vassallo C, et al: Comparative safety of intrathecal iopamidol, metrizamide for myelography and cisternography. Invest Radiol 10:259-267, 1984.*
5. *Drayer BP, Vassallo C, Sudilovsky A, et al: A double-blind clinical trial of iopamidol versus metrizamide for lumbosacral myelography. J Neurosurg 58:531-537, 1983.*
6. *Ekholm SE, Foley M, Kido DK, et al: Lumbar myelography with metrizamide in rabbits. an investigation of contrast media penetration and resorption. Acta Radiol (Diag) (Stockh) 25:517-522, 1984.*
7. *Ekholm SE, Reece K, Foley M, et al: The effect of iohexol on glucose metabolism compared with metrizamide. Invest Radiol 19:574-577, 1984.*
8. *Elkin CM, Levan AMT, Leeds NE: Tolerance of iohexol, iopamidol, and metrizamide in lumbar myelography. Surg Neurol 26:542-546, 1986.*
9. *Gelmers HJ: adverse side effect of metrizamide in myelography. Neuroradiology 18:119-123, 1979.*
10. *Hauge O, Falkenberg H: Neuropsychologic reactions and other side effects after metrizamide myelography. AJR 139:357-360, 1982.*
11. *Haughton VM: Intrathecal toxicity of iohexol, metrizamide survey and current state. Invest Radiol 20:14-17, 1985.*

12. Holder JC, Binet EF, Kido DK, et al: Iohexol lumbar myelography: Clinical study. **AJNR** 5:399-402, 1984.
13. Kendall B: Iohexol in paediatric myelography. An open non-comparative trial: **Neuroradiology** 28:65-68, 1986.
14. Kieffer SA, Binet EF, Davis DO, et al: Lumbar myelography with iohexol and metrizamide. A comparative multicenter prospective study. **Invest Radiol** 20:22-30, 1985.
15. Lilleas F, Bach-Gonsmo T, Weber H: Lumbar myelography with omnipaque (iohexol). **Neuroradiology** 28:344-346, 1986.
16. Mason MS, Raaf J: Complications of pantopaque myelography; case report and Review. **J Neurosurg** 19:302-311, 1962.
17. Paşaoğlu A, Gök A, Patroğlu TE: an experimental evaluation of response to contrast media pantopaque, iopamidol and iohexol in the subarchnoid space. **Invest Radiology** 23:752-766, 1988.
18. Sand T, Myhr G, Stowner LJ, et al: Side effects after ambulatory lumbar iohexol myelography. **Neuroradiology** 31:49-54, 1989.
19. Sand T: Which factors affect reported headache incidences after lumbar myelography. **Neuroradiology** 31:49-54, 1989.
20. Shaw DD, Bach-Oasmo T, Dahlstrom K: Iohexol: Summary of North American and European clinical trials in adult lumbar, thoracic and cervical myelography with a new nonionic contrast medium. **Invest Radiol** 20:44-50, 1985.
21. Simon JH, Ekholm SE, Kido DK, et al: High-dose iohexol myelography. **Radiology** 163:455-458, 1987.
22. Tarlov IM: Pantopaque meningitis disclosed at operation. **JAMA** 129:1014-1016, 1945.