

Intravenöz iyotlu kontrast madde reaksiyonları ile IgE düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması

Cemil Gürses, Ali Güler

AMAÇ

Intravenöz (İV) iyotlu kontrast madde kullanımı sonrası oluşan reaksiyonların IgE'den bağımsız, non-IgE aracılı olduğu kabul edilmekle birlikte oluşum mekanizması netlik kazanmamıştır. Çalışmamızın amacı, İV yolla verilen iyotlu kontrast maddelere bağlı istenmeyen reaksiyonların total IgE düzeyi ile ilişkisi, kontrast madde sonrası kan IgE düzeyindeki değişiklikler ve bunun ortaya çıkan reaksiyonlarla olası ilişkisinin ortaya konmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Intravenöz pyelografi tetkiki yapılacak 110 hastadan, İV kontrast madde uygulamasından hemen önce ve 30 dakika süren tetkik sonrası 40. dakikada kan örnekleri alındı. Ayrıca 110 hastanın, rastgele seçilen 13'ünden, tetkikten bir hafta sonra ek kan örnekleri alındı. Tüm kan örneklerinde, elektrokemilüminisans immünotest yöntemi ile total IgE düzeyleri ölçüldü. Kontrast maddeye bağlı oluşan istenmeyen reaksiyonlar hafif, orta ve şiddetli olmak üzere gruplandırıldı.

BULGULAR

Bir hasta dışında tüm hastalarda IgE düzeyi başlangıç değerine göre anlamlı azalma gösterdi (paired t test). IgE'deki azalma arttıkça, reaksiyon görülen hasta sayısında anlamlı bir azalma saptandı (t test).

SONUÇ

Intravenöz iyotlu kontrast maddelere bağlı istenmeyen reaksiyonların total bazal IgE düzeyinden bağımsız olduğu (ki-kare testi) ve tetkik öncesi IgE ölçümünün istenmeyen reaksiyonlar için prognostik bir faktör olamayacağı sonucuna varıldı. Ayrıca elektrokemilüminisans immünotest yönteminin, iyotlu kontrast madde ile bağlanmış IgE ölçümlerinde olası hata ya da istisnai bir durum açısından gözden geçirilmesi gerektiği düşünüldü.

Anahtar sözcükler: • kontrast madde • immünglobülin E

Radyolojik görüntüleme genellikle İV yolla kullanılan iyotlu kontrast maddelere (İKM) bağlı istenmeyen reaksiyonların IgE'den bağımsız "anafilaktoid" reaksiyonlar olduğu ve mast hücrelerini doğrudan uyararak vazoaaktif aminlerin (histamin, serotonin vs.) salınımına yol açtığı kabul edilir (1-10). Fakat kesin mekanizma hala tartışmalıdır. Bu çalışmanın amacı İV yolla verilen İKM'ye bağlı kan IgE düzeyindeki değişikliklerin araştırılması ve total kan IgE düzeyi ile İKM reaksiyonları arasındaki olası ilişkinin ortaya konmasıdır.

Gereç ve yöntem

Şubat 2002 ile Aralık 2003 tarihleri arasında, intravenöz pyelografi (İVP) planlanan, yaşları 5 ile 80 arasında (ortalama 40) 110 hastadan 233 kan örneği alındı. Kan örnekleri, İV İKM uygulamasından hemen önce ve tetkikin sona ermesini takiben 40. dakikada ve rasgele seçilen 13 hastadan tetkikten bir hafta sonra alındı. Tüm kan örneklerinde total IgE ölçümleri, elektrokemilüminisans immünotest (ECL) yöntemiyle Elecsys 2010 cihazı (Roche Diagnostics, Boehringer Mannheim GmbH) kullanılarak yapıldı.

IgE düzeyindeki değişiklik yüzdesi DD ile sembolize edildi. Kullanılan İKM'lerin sayısı ve tipleri Tablo 1'de verilmiştir. 12 olguda kullanılan İKM, çalışma kağıdına not edilmediğinden "bilinmeyenler" olarak ayrı bir grupta toplanmıştır.

İVP tetkiki sırasında ortaya çıkan erken ve/veya geç reaksiyonlar, Bush ve ark. sınıflandırmasına uygun olarak; hafif, orta ve şiddetli olarak ayrılmıştır (2).

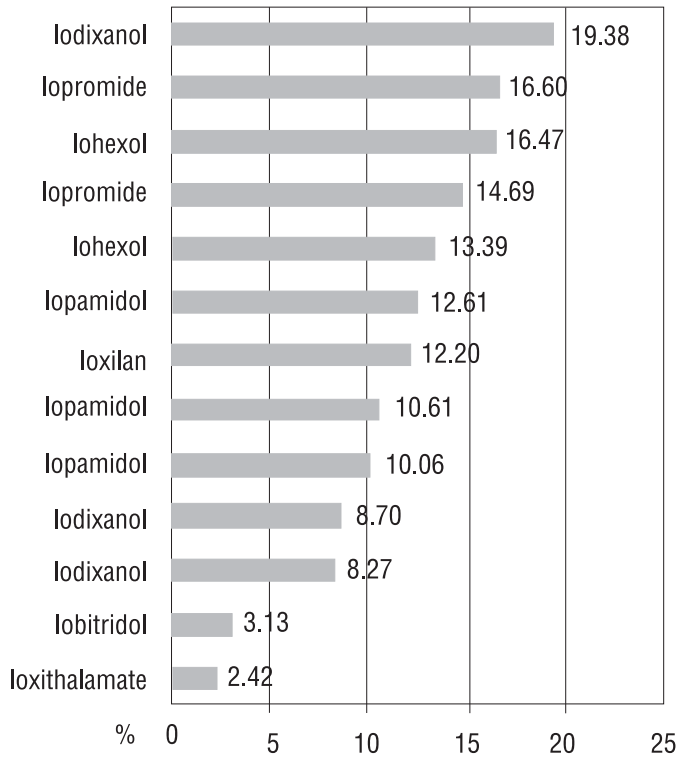
IgE'nin normal üst sınırı, Roche'un çocuklar ve yetişkinler için verdiği referans değerlerine göre 100 IU/ml olarak kabul edildi (11).

Sonuçlar paired t test, ki-kare testi ve t test ile istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular

Toplam 13 hastada gözlenen istenmeyen reaksiyonlar hafif ve orta derecede idi ve hiç bir olguda şiddetli reaksiyon izlenmedi. Çalışmamızda gözlenen istenmeyen reaksiyonların, total kan IgE düzeyinden bağımsız olduğu ki-kare testi ile tespit edildi (p=0.88).

Intravenöz İKM uygulaması sonrası IgE düzeyi 109 hastada %1.40 ile %41.24 arasında, ortalama %15.58 oranında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (paired t test). Sadece bir olguda IgE düzeyinde



Şekil 1. Reaksiyon gözlenen olgularda ΔD düzeyleri ve bu olgularda kullanılan iyotlu kontrast maddeler. ΔD =IgE düzeyindeki değişiklik yüzdesi.

%13.26 yükselme gözlemlendi.

DD arttıkça reaksiyon saptanan hasta sayısının t testi ile istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı saptanmıştır ($p=0.043$). Örneğin 110 hastanın 88'inde (%80), DD %20'nin altında idi ve bu 88 hastanın 13'ünde (%14.70) hafif ya da orta derecede istenmeyen reaksiyonlar gözlemlendi (Tablo 2). 110 hastanın 22'sinde (%20) ise, DD %20'nin üzerinde idi ve bu 22 hastanın hiç birisinde istenmeyen reaksiyon gözlemlenmedi.

Bir hafta sonra kan örneği alınan 13

hastanın 11'inde IgE düzeyi 40 dakika, 7 hastada ise başlangıç düzeyinden yüksek idi.

Tartışma

Radyografik İKM'lere bağlı reaksiyonların IgE'den bağımsız geliştiği kabul edilir ve oluşan etkiler dört tip aşırı duyarlılık reaksiyonları dışında tutulur ve anaflaktoid reaksiyonlar şeklinde bir alt grup olarak değerlendirilirler. Ancak fizyopatolojik mekanizma hala tam olarak anlaşılmiş değildir (1-9). Örneğin, İKM'lerin hap-

ten molekül ağırlığına sahip olması ve spesifik antikorların tam olarak gösterilememesi nedeniyle reaksiyonların alerjik olmadığı kabul edilirken, alerji öyküsü olan hastalarda reaksiyonların daha fazla ortaya çıkması, bir paradoks oluşturmaktadır (4,5).

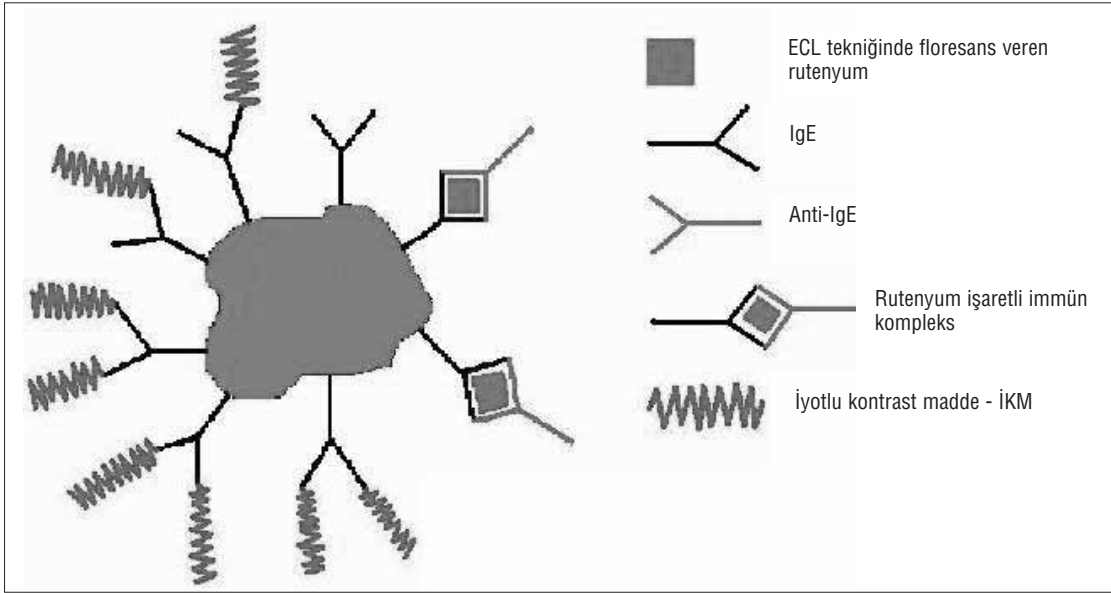
İKM'ye bağlı istenmeyen reaksiyonlarla ilgili onlarca çalışma olmasına rağmen, oluşum mekanizmasını tam olarak açıklayan bir bilgi henüz mevcut değildir ve mevcut tüm açıklamalar hipotezden öteye gitmemektedir. Oluşan reaksiyonlarda, temel sorumlu histamin ya da diğer vazoaaktif mediatörler midir? İKM'ye bağlı reaksiyonlarda artışı saptanan histamin, mast hücresi ve/veya bazofilden mi salınmaktadır? Bu salınım doğrudan mı olmakta, yoksa IgE'lerin rolü var mıdır? Kompleman sisteminin rolü ne düzeydedir? Buna benzer sorular tam olarak yanıtlanamamıştır (1-8).

Literatürde, İKM sonrası oluşan istenmeyen reaksiyonlarla kan total IgE düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran *in vivo* çalışmaya rastlamadık. Bunun olası nedeni ise oluşan reaksiyonların, IgE'den bağımsız (non-IgE mediated) anaflaktoid tip olarak kabul edilmesidir (1-8). Sadece bir çalışmada iskemik kalp hastalarında koroner anjiyografi sonrası total IgE'ler bakılmıştır (9). Reaksiyonların anaflaktoid olması nedeniyle, İKM'ye bağlı kan total IgE düzeyinde bir değişiklik olmayacağı ya da literatüre uygun bir şekilde artma olacağını umuyorduk (9, 10). Ancak, bir olgu dışında tüm hastalarda değişen derecelerde bir azalma saptadık.

Çalışmamıza göre İKM'ye bağlı IgE düzeyi ne kadar çok azalır, yani DD artarsa, daha az olguda reaksiyon oluşmaktadır. Örneğin reaksiyon gözlenen tüm olgularda DD, %20'nin altında idi ve %20'nin üzerindeki hiçbir olguda istenmeyen reaksiyon izlenmedi. Reaksiyon gözlediğimiz olgulardaki DD değerleri Şekil 1'de verilmiştir. İKM sonrası IgE düzeyindeki azalma (DD) ile oluşan reaksiyonların birbiri ile doğrudan bağlantılı olduğunu gözlemledik. Ancak öncelikle değişmemesi ya da artması beklenen

Tablo 1. Kullanılan iyotlu kontrast maddelerin dağılımı

Tip	Sayı	Etken	Ticari ismi
İyonik monomer	8	Ioxithalamate	Telebrix 350, 50 ml
Noniyonik monomer	21	Iopromide	Ultravist 370, 50 ml
	19	Iopamidol	Iopamiro 370, 50 ml
	6	Iomeprol	Iomeron 400, 50 ml
	12	Lobitridol	Xenetix 300, 50 ml
	3	Ioxilan	Oxilan 350, 50 ml
	18	Iohexol	Omnipaque 350, 50 ml
Noniyonik dimer	11	Iodixanol	Visipaque 320, 50 ml
Bilinmeyenler	12	?	?



Şekil 2. ECL immünotest yöntemine bağlı İV İKM sonrası IgE'de azalma saptanma nedeninin basitleştirilmiş çizimi. ECL ile IgE'nin ölçülebilmesi için rutenyum işaretli anti-IgE'lerin IgE ile immün kompleks oluşturması gerekmektedir. İyotlu kontrast maddeler bu komplekslerin oluşumunu, dolayısıyla da ölçümünü engellemektedir.

IgE düzeyindeki azalmanın olası nedeni açıklığa kavuşmalıdır.

IgE düzeyindeki azalmanın nedeninin, ECL tekniğine bağlı olduğunu düşündük (Şekil 2). Elecsys 2010 cihazı (Roche Diagnostics, Boehringer Mannheim GmbH), kompetitif, sandviç ve köprüleşme prensiplerine dayalı ECL yöntemiyle çalışmaktadır (Roche Diagnostics Elecsys 2010 Immunoassay System Reference Guide V 3.0). ECL tekniğinde, IgE'lere rutenyum işaretli anti-IgE'ler bağlanmakta ve ortaya çıkan floresans ışık cihaz tarafından tespit edilerek sayım yapılmaktadır. Lasser ve ark., İKM'lerin yalancı antijen gibi etki ettiğini öne sürmektedirler (4). İntravenöz İKM verilmesini takiben, bağlı ya da serbest IgE'lerin Fab uçlarına yalancı antijen etkisi yapan haptan yapıdaki İKM molekülleri bağlanmakta ve ECL tekniğinde kullanılan anti-IgE'lerin bağlanmasını, dolayısıyla da

IgE'lerin ölçülmesini engellemektedir. Bunun sonucunda da İKM ile bağlanmış olan IgE'ler ölçülememekte ve bu da İKM sonrası kanda IgE miktarında azalma şeklinde karşımıza çıkmaktadır (Şekil 2). Burada özellikle vurgulamak isteriz ki, mevcut durum nedeniyle ECL tekniğiyle çalışan Elecsys 2010 cihazı (Roche Diagnostics, Boehringer Mannheim GmbH), firma yetkili servisi tarafından kontrol edilmiş ve IgE'ye ait sonuçların total IgE'ye ait olduğu belirtilmiştir.

Nedeni ister ECL tekniğine ait bir hata ya da istisnai bir durum olsun, İV İKM'ye bağlı IgE'deki bu azalma ile reaksiyonlar arasındaki ilişki nasıl açıklanabilir? Çalışmamızın sonuçlarından birisi olan ve literatürde de kabul gördüğü gibi İKM sonrası izlenen reaksiyonlar, kan IgE düzeyinden bağımsızdır. Ancak bu durum IgE'ler ile antijen/yalancı antijenlerin bağlanmasını engeller şeklinde algılanmamalıdır.

IgE'ler bu türde ne kadar çok madde bağlarsa, mast hücresi ve/veya bazofille karşılaşacak antijen/yalancı antijenlerin miktarı da azalacak ve bir çeşit nötralizasyon durumu ortaya çıkacaktır. Özellikle de doğrudan mast hücresi ve/veya bazofillere etki ederek reaksiyon oluşturan İKM'lerin, İV uygulamaları sonrasında da buna paralel olarak daha az reaksiyonla karşılaşılacaktır.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları da mevcuttur. Bunlar istenmeyen reaksiyon saptanan hasta sayısının az olması, şiddetli reaksiyon hiç olmaması, İV İKM'nin elle verilmesi dolayısıyla non-homojen enjeksiyon olması ve IgE ile birlikte IgG'nin ölçülmemiş olmasıdır. İstenmeyen şiddetli reaksiyonların sıklığı literatürde de az olup, %0.04-0.22 arasında verilmektedir (9) ve bu nedenle bunların pratikte yakalanma olasılığı da son derece düşüktür (8,9).

Sadece bir olguda karşımıza çıkan IgE düzeyindeki artma nedeninin, ölçüm hatası ya da özgeçmiş ile ilgili olabileceğini düşündük. Bu olgu 38 yaşında erkek hasta idi ve bilateral nefrolitiazis tedavisi için planlanan litotripsi (ESWL) ve cerrahi prosedürler amacıyla çekilen İVP'ler nedeniyle değişik zamanlarda İV İKM'ye maruz kalmıştı. Bu olgunun takibinde iki

Tablo 2. ΔD değeri %20'nin altında kalan 88 olgunun IgE eşik değeri (100 IU/ml) ve reaksiyon durumuna göre dağılımı

	Reaksiyon (+)	Reaksiyon (-)	nΣ
nIgE > 100 IU/ml	5	36	41
nIgE ≤ 100 IU/ml	8	39	47
nΣ	13	75	88

ΔD =IgE düzeyindeki değişiklik yüzdesi, nΣ=toplam sayı.

aylık bir süre sonra solda renal atrofik bulgular ortaya çıktı.

Çalışmada reaksiyonların oluşumu açısından İKM tiplerinin karşılaştırılması amaçlarımızdan değildi. Bu açıdan istatistiksel olarak anlamlı sonuçların elde edilebilmesi için daha fazla sayıda hasta popülasyonuna gereksinim vardır. Kaldı ki literatürde bu yönde çok sayıda çalışma mevcuttur.

Özetle, çalışmamızda dört ana sonuca ulaşıldı; İntravenöz İKM'ye bağlı istenmeyen reaksiyonlar, total IgE düzeyinden bağımsızdır; değişmemesi ya da artması beklenen total non-spesifik kan total IgE düzeyinde İV İKM uygulaması sonrası azalma oluşmaktadır; azalma yüzdesi arttıkça reaksiyon gelişme olasılığı azalmaktadır; ECL immunotest yönteminin, İKM ile bağlanmış IgE ölçümlerinde olası hata ya da istisnai bir durum açısından gözden geçirilmesi gerekmektedir.

CORRELATION BETWEEN THE ADVERSE REACTIONS TO INTRAVENOUS IODINATED CONTRAST MEDIA AND IgE LEVELS

PURPOSE: The adverse reactions of the iodinated contrast media are believed to be non-IgE mediated and the result of triggering of the release of the mast cell mediators directly. However, the exact mechanism is still controversial and purpose of this prospective study is not only to determine any possible correlation of adverse reactions with total baseline blood IgE levels, but also to investigate the change of the IgE levels in the blood after the administration of the IV iodinated contrast media and correlate this with the various side effects.

MATERIALS AND METHODS: Blood samples were taken from 110 patients who underwent excretory urography just before the administration of the iodinated contrast media and on the 40th minute. Further blood samples were collected from 13 randomly selected patients out of the total 110, a week after the examinations. Total IgE levels were calculated in all samples using electrochemiluminescence immunoassay method.

RESULTS: IgE levels decreased statistically significantly using paired t test in all patients but one. The side effects were independent from the total baseline IgE levels according to the chi-square testing.

CONCLUSION: Results reveal that the measurement of the total baseline IgE levels can not be a prognostic factor for the adverse reactions to iodinated contrast media but the more a factor causes immunoglobuline to decrease after administration of iodinated contrast media, the less adverse reactions happen. Electrochemiluminescence immunoassay method ought to be scrutinized for the detection of IgE binded with iodinated contrast media.

Key words: • contrast media • Immunglobuline E

Diagn Interv Radiol 2005; 11:74-76

Kaynaklar

1. Luskin AT, Luskin SS. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions: diagnosis and management. *Am J Therap* 1996; 3: 515-520.
2. Bush WH, Swanson DP. Acute reactions to intravascular contrast media: types, risk factors, recognition, and specific treatment. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 157:1153-1161.
3. Beers MH, Berkow R. The Merck Manual, Merck & Co., 1999 17th Edition: 1053
4. Lasser EC. The multipotential pseudoantigenicity of X-ray contrast media: pseudoantigen excess may downregulate the release of hypotensive mediators. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 123:282-290.
5. Mita H, Tadokoro K, Akiyama K. Detection of IgE antibody to a radiocontrast medium. *Allergy* 1998; 53:1133-1140.
6. Morcos SK, Thomsen HS. Adverse reactions to iodinated contrast media. *Eur Radiol* 2001; 11:1267-1275.
7. Laroche D, Aimone-Gastin I, Dubois F, et al. Mechanism of severe, immediate reactions to iodinated contrast material. *Radiology* 1998; 209:183-190.
8. Laroche D, Namour F, Lefrançois C, et al. Anaphylactoid and anaphylactic reactions to iodinated contrast material. *Allergy* 1999; 54:13-16.
9. Rodriguez RM, Gueant JL, Aimone-Gastin I, Gerard P, Amoghly F, et al. The increased histamine release in ischemic heart disease patients undergoing coronarangiography is not mediated by specific IgE. *Allergy* 2002; 57:61-66.
10. Miyauchi T, Hirano T, Ushiyama C, Ovary Z, Okumura K, Katayama H. Anaphylactic IgE and IgG1 production for hapten can be enhanced by contrast media. *Br J Radiol* 1996; 69:920-924.
11. Dati F, Ringel KP. Reference values for serum IgE in healthy and non-atopic children and adults *Clin Chem* 1982; 28:1556.