

# REAKCIJE PREOSJETLJIVOSTI NA KONTRASTNA SREDSTVA

---

**Kraljik, Korina**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Health Studies / Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:714444>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-18**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Health Studies - FHSRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
PREDDIPLOMSKI STRUČNI STUDIJ RADIOLOŠKE TEHNOLOGIJE

Korina Kraljik

REAKCIJE PREOSJETLJIVOSTI NA KONTRASTNA SREDSTVA

Završni rad

Rijeka, 2020.

UNIVERSITY OF RIJEKA  
FACULTY OF HEALTH STUDIES  
UNDERGRADUATE STUDY OF RADIOLOGICAL TECHNOLOGY

Korina Kraljik

HYPERSENSITIVITY REACTIONS TO CONTRAST MEDIA

Final work

Rijeka, 2020

## SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA .....	1
<b>1.1. Povijest</b> .....	1
<b>1.2. Razvoj kontrastnih sredstava</b> .....	1
<i>1.2.1. Razvoj kontrastnih sredstava na bazi joda</i> .....	1
<i>1.2.2. Razvoj visokoosmolarnih kontrastnih sredstava</i> .....	2
<i>1.2.3. Razvoj niskoosmolarnih kontrastnih sredstava</i> .....	3
<i>1.2.4. Razvoj izoosmolarnih kontrastnih sredstava</i> .....	3
<i>1.2.5. Razvoj kontrastnih sredstava na bazi gadolinija</i> .....	4
<b>1.3. Klasifikacija kontrastnih sredstava i učestalost neželjenih reakcija</b> .....	4
<b>1.4. Odabir i priprema pacijenta</b> .....	5
<i>1.4.1. Čimbenici rizika</i> .....	5
<i>1.4.2. CT kontrastna sredstva i alergije na školjke</i> .....	6
<b>1.5. Akutne reakcije</b> .....	7
<i>1.5.1. Klasifikacija</i> .....	7
<i>1.5.2. Patofiziologija neposrednih reakcija</i> .....	7
<i>1.5.3. Smjernice za liječenje akutnih reakcija</i> .....	9
<b>1.6. Kasne reakcije</b> .....	10
<i>1.6.1. Patofiziologija kasnih reakcija</i> .....	11
<b>1.7. Vrlo kasne reakcije</b> .....	11
<i>1.7.1. Nefrogena sistemska fibroza</i> .....	11
<i>1.7.2. Tireotoksikoza</i> .....	13
<i>1.7.3. Kontrastom uzrokovana nefropatija</i> .....	14
<b>1.8. Metformin</b> .....	15
<i>1.8.1. Kontrastna sredstva na bazi joda</i> .....	15
<i>1.8.2. Kontrastna sredstva na bazi gadolinija</i> .....	16
<b>1.9. Dijaliza i apliciranje kontrastnog sredstva</b> .....	16
2. Trudnoća i dojenje .....	17
<b>2.1. Ekstravazacija</b> .....	17
3. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	19
4. MATERIJALI I METODE .....	20
5. REZULTATI .....	21

6. RASPRAVA.....	28
7. ZAKLJUČAK .....	30
8. SAŽETAK.....	31
9. ABSTRACT .....	32
10. LITERATURA.....	33
11. PRILOZI.....	35
<i>Slike</i> .....	35
<i>Tablice</i> .....	35
12. KRATKI ŽIVOTOPIS PRISTUPNIKA .....	36

## 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

### 1.1. Povijest

Kontrastna sredstva su u današnjici od iznimne važnosti u radiologiji. Njihova primjena je sve više zastupljena te je danas gotovo nezamislivo ne upotrebljavati kontrastna sredstva. Nakon otkrića x-zraka bilo je očito da male razlike u gustoći tkiva ne mogu dati jasnu radiografsku procjenu bez pojačanja kontrasta. Vrlo brzo se došlo do spoznaje da atomi s većim atomskim brojem zbog izraženije apsorpcije X zraka stvaraju kontrast u odnosu na okolna tkiva.

Haschek i Lindenthal otkrili su da bizmut, olovo i elementi s visokim atomskim brojevima prikazuju veću kontrastnost na rendgenskim snimkama. Izveli su prvi angiogram 1896. u Beču ubrizgavajući Teichmanovu smjesu, koja se sastojala od vapna, živinog sulfida i petroleja u krvne žile amputirane ruke. Zbog toksičnosti nisu bili prihvatljivi za upotrebu kod ljudi (1).

Slika 1. Prvi angiogram 1896. kojega su izveli Haschek i Lindenthal



Izvor: Haschek E, Lindenthal O. A contribution to the practical use of photography according to Roentgen. Wien Chir Wochenschr. 1896;9:63

### 1.2. Razvoj kontrastnih sredstava

#### 1.2.1. Razvoj kontrastnih sredstava na bazi joda

Otkriće joda kao sigurnog kontrastnog sredstva bilo je sasvim slučajno. Osborne i njegovi suradnici su 10% otopinu natrijevog jodida upotrijebili za liječenje sifilisa te otkrili da je

otopina radiopaktna. Ovo otkriće dovelo je do prve angiografije 1923. s anorganskim spojem joda. Međutim, nije se nastavilo upotrebljavati zbog visoke toksičnosti te sporog izlučivanja iz organizma (2).

Zbog učinkovitosti liječenja sifilisa sa spojevima joda, Binz i Rath nastavili su sa istraživanjem te razvili mnoga jodna sredstva za liječenje infekcija. Proizveli su najranije kontrastno sredstvo, Uroselectan koji se je koristio širom svijeta. Sa spoznajom da je povećanje koncentracije joda u nekom sredstvu dovelo do veće radio atenuacije zraka, nastojalo se inkorporirati više od dva atoma joda u molekulu (3).

Slika 2. Najranije kontrastno sredstvo Uroselectan



Izvor: Van Tiggelen R. The Rise of Contrast-enhanced Roentgenology: An Illustrated and Chronological Overview. Journal of the Belgian Society of Radiology. 2016;100(1):102. DOI: <http://doi.org/10.5334/jbr-btr.1222>

### 1.2.2. Razvoj visokoosmolarnih kontrastnih sredstava

Visokoosmolarna kontrastna sredstva su spojevi s jednim, negativno nabijenim trijodiranim benzenskim prstenom vezanim za natrij ili neki drugi kation, kao što je meglumin (3).

Wallingford je 1933. god. primijetio netoksična svojstva paraaminohipurične kiseline. Ovo otkriće bilo je od iznimne važnosti jer su razvijena puno kvalitetnija kontrastna sredstva. U

suradnji s Mosesom Swickom, Wallingford je proširio benzenski prsten dodavanjem acetil-amino skupine te je tako 1951.g stvorio prvo trijodno kontrastno sredstvo nazvano natrijev acetiozat (Urokon) (4).

Godine 1956. Hoppe je proizveo natrij diatriozat, dodavanjem druge acetil-amino skupine benzenskom prstenu. Proučavanjem na životinjama pokazalo se da smanjuje toksičnost te je ušao u upotrebu pod imenom Hypaque. (5).

Nakon toga je Hoey 1963. razvio Iothalamate, izomer diatrizoata, kako bi poboljšao topljivosti u vodi. Oba kontrastna sredstva su bila korištena sve do 1970-ih. Njihova upotreba je prestala zbog velikog broja nuspojava poput crvenila i mučnine pa sve do ozbiljnih reakcija kao što su bronhospazam, plućni edem, nefropatija izazvana kontrastom, ponekad i smrt. Glavni uzrok tome bila je hiperosmolarnost koja je bila značajno veća od fiziološke osmolarnosti, čak 5-8 puta. (6).

#### *1.2.3. Razvoj niskoosmolarnih kontrastnih sredstava*

Torsten Almén je primijetio veliku bolnost prilikom ubrizgavanja jednog kontrastnog sredstva i ispiranja fiziološkom otopinom te zaključio da je uzrok visoka osmolarnost. Proizveo je prvo niskoosmolarno kontrastno sredstvo, metrizamid (Amipaque) koje se plasiralo na tržište 1974. godine (7).

Veliki napredak bio je razvoj neionskih spojeva, koji su monomeri koji se otapaju u vodi, ali ne disociraju. Neionska kontrastna sredstva smanjuju nuspojave povezane uz hipertoničnost. U neionska kontrastna sredstva uključeni su iopamidol (Iopamiro), ioheksol (Omnipaque), iopromid (Ultravist), ioversol (Optiray) i iobitridol (Xenetix) (3).

#### *1.2.4. Razvoj izoosmolarnih kontrastnih sredstava*

Posljednji korak u evoluciji kontrastnih sredstava je razvoj izoosmolarnih kontrastnih sredstava koji se sastoje od molekule s 2 benzenska prstena (svaka s 3 atoma joda) koja su neionska i stoga ne disociraju u vodi. Smanjenje osmolarnosti u neionskim spojevima ostvareno je spajanjem 2 monomera da bi se dobio dimer. Prednost smanjenja osmolarnosti je u tome što poboljšava njihovu sigurnost, ali negativnost što to uzrokuje povećanje njihove viskoznosti. Glavni čimbenici koji utječu na viskoznost su koncentracija joda, temperatura i veličina molekula, stoga dimeri imaju veću viskoznost od monomera te ionska kontrastna sredstva imaju nižu viskoznost od neionskih (3).



### *1.2.5. Razvoj kontrastnih sredstava na bazi gadolinija*

Tijekom 1970-ih su započela istraživanja kontrastnih sredstava na bazi paramagnetnih ionskih kompleksa, počevši s ispitivanjima na životinjama sa spojeva mangana i željezovim kloridom. Prvo kontrastno sredstvo na bazi gadolinija, gadopentetat dimeglumin (Magnevist), postao je dostupan za kliničku upotrebu širom svijeta 1988. godine (8).

Iako se spoznalo da je gadolinij najučinkovitiji paramagnetni ion za relaksaciju protona, razvijeni su drugi paramagnetni ioni za upotrebu u kontrastnim sredstvima, uključujući mangan i spojeve željezovog oksida. Danas se kontrastna sredstva primjenjuju u oko 25% svih MR pregleda, posebno za mozak i kralježnicu, za MR angiografiju (MRA) i za MR abdomena, dojke i srca (8).

### **1.3. Klasifikacija kontrastnih sredstava i učestalost neželjenih reakcija**

Kontrastna sredstva na bazi joda mogu se podijeliti prema osmolarnosti (visoka, niska ili izo), ionskoj jakosti (ionska ili neionska) i broju benzenskih prstena (monomera ili dimera) (9).

Neionska kontrastna sredstva uzrokuju manju nelagodu i manje nuspojave u usporedbi s ionskim sredstvima. Kontrastna sredstva niske osmolarnosti i izoosmolarnosti povezani su sa znatno nižim stopama akutnih reakcija u usporedbi s visokoosmolarnim kontrastnim sredstvima (9).

Krajem 1980-ih gadolinij kelati su odobreni za intravaskularnu upotrebu za MR snimanja. Pokazalo da se izrazito dobro podnose. Kontrastna sredstva na bazi gadolinija su podijeljena prema njihovoj ionskoj jakosti (ionska ili neionska), helirajućoj ligandi (makrocikličkoj ili linearnoj), njihovoj farmakokinetici (izvanćelijski ili organski specifični) i riziku da izazovu nefrogenu sistemsku fibrozu. U usporedbi sa kontrastnim sredstvima na bazi joda, ionska i neionska, kontrastna sredstva na bazi gadolinija mogu se upotrijebiti za intravenozno apliciranje s relativno malom ili nikakvom razlikom u akutnim reakcijama i nelagodi (8).

Fatalne reakcije na kontrastna sredstva su rijetke, s incidencijom od 1/170 000. Studije nisu pokazale značajnu razliku u farmakokinetici, farmakodinamici, općoj sigurnosti, indukciji tromboze i dijagnostičkom učinku među neionskim sredstvima (10). Ovisno o vrsti kontrastnog sredstva (ionski ili neionski) razlikuje se učestalost i mehanizam reakcija. Pojava blagih reakcija na kontrastna sredstva veća je kod visokoosmolarnih kontrastnih sredstva (6–8%) nego za kontrastna sredstva niske osmolarnosti (0,2%). Pojava ozbiljnijih reakcija je približno jednaka u obje vrste (8).

Učestalost nuspojava na kontrastna sredstva na bazi gadolinija je mala. Većina reakcija je blaga i prolazna, a najčešće se opažaju kožne reakcije. Teške, fatalne anafilaktoidne reakcije su rijetke.

#### **1.4. Odabir i priprema pacijenta**

O kojem god dijagnostičkom postupku da se radi potrebno je razmotriti rizike i prednosti pregleda s odabranim kontrastnim sredstvom i mogućnost odabira drugih sigurnijih metoda koje bi pružile jednako dobru dijagnostičku informaciju. Bolesnici ispunjavaju suglasnost za apliciranje jednog kontrastnog sredstva prije svake kontrastne pretrage.

Suglasnost služi utvrđivanju potencijalnih čimbenika koji mogu biti kontraindicirani i predstavljati rizik za upotrebu kontrastnih sredstava ili mogu povećati vjerojatnost reakcije, poput dijabetesa, bubrežne funkcije, prethodnih reakcija na kontrastna sredstva i alergije. Na taj način se informira pacijenta o mogućim opasnim ishodima i pomaže u procjeni rizika.

Čimbenici rizika za akutne nuspojave na kontrastna sredstva su prethodne reakcije na jodna kontrastna sredstva, sve jake alergije i reakcije na lijekove i hranu, povijest srčane ili bubrežne bolesti, astme, bronhospazama ili atopije te biološki parametri poput dobi veće od 60 godina ili mlađi od 5 godina (11).

Provjera kreatinina prije apliciranja kontrastnog sredstva nije potrebna kod svih pacijenata. Preporučuje se da testiranje kreatinina bude provjereno kod pacijenata starijih od 60 godina, s poviješću bolesti bubrega, s hipertenzijom te s trenutnom primjenom nefrotoksičnih lijekova (npr. sredstva za kemoterapiju). Jedan od najvažnijih čimbenika rizika je osobna ili obiteljska povijest bubrežne bolesti. Za kontrastna sredstva na bazi gadolinija indikacije za testiranje kreatinina su također starija dob, povijest bolesti bubrega, hipertenzija, dijabetes liječen inzulinom te hipertenzija koja zahtijeva primjenu lijekova (12).

##### *1.4.1. Čimbenici rizika*

Unatoč prepoznavanju bolesnika s povećanim rizikom od neželjenih reakcija nakon primjene intravenskih kontrastnih sredstava, reakcije ostaju nepredvidive i sporadične. Bolesnička povijest prethodne teške reakcije na kontrastno sredstvo povećava rizik od naknadne reakcije otprilike pet do šest puta. Pacijenti s alergijom u povijesti i oni s obilježjima atopije, poput astme, dermatitisa i urtikarije, povećavaju rizik od teške reakcije na kontrastna sredstva otprilike tri do šest puta (11).

Blaži oblici alergija su uobičajeni i smatra se da ne povećavaju rizik. Povećana zabrinutost trebala bi biti kod pacijenata s poviješću teške atopije, poput višestrukih alergija ili prethodnog teškog anafilaktičkog odgovora. Primjena neionskih kontrastnih sredstava može smanjiti učestalost ponavljajućih nuspojava na 5% (11).

Tablica 1. Rizični faktori (9).

Pacijenti s poviješću teške atopije (poput višestrukih alergija, prethodne anafilaktičke reakcije)
Povijest srčanih bolesti (infarkt, angina pectoris, aritmija)
Hipertenzija
Pacijenti stariji od 70 i mlađi od 5 godina
Primjena $\beta$ -blokatora
Bolesti bubrega
Primjena interleukina-2 (IL-2) (mogućnost pojave odgođene reakcije)

$\beta$ -blokatori spadaju u faktore rizika jer mogu biti kontraindicirani u slučaju liječenja anafilaksije s adrenalinom. Oni povećavaju oslobađanje medijatora iz mastocita i bazofila te na taj način sprečavaju učinak adrenalina (9).

#### 1.4.2. CT kontrastna sredstva i alergije na školjke

Ne postoji specifična povezanost između alergije na školjke i alergije na kontrastna sredstva. Povećani rizik od nuspojava postoji na kontrastna sredstva kod bolesnika s bilo kojom alergijom u povijesti (13).

Glavni alergen u školjkama je bjelančevina tropomiozin koja nije povezana s jodom. Jod je bitan element koji nam je potreban za normalno funkcioniranje organizma koji nema potencijal izazvati alergijsku reakciju. Ako pacijent prijavi povijest alergije na jod, važno je razjasniti je li prethodna reakcija bila izravno povezana s jodnim kontrastnim sredstvom. Najčešći je problem što pacijenti povežu alergiju na školjke i ribu s jodom te ga smatraju glavnim uzročnikom alergije. Pacijentima s alergijom na školjke treba objasniti da to ne povećava rizik više od drugih alergija.

## 1.5. Akutne reakcije

Akutna reakcija se javlja tijekom jednog sata nakon apliciranja kontrastnog sredstva. Početak reakcije je u većini slučajeva veoma brz, čak 70% nuspojava je zabilježeno u prvih pet minuta. Ranije reakcije u većini slučajeva rezultiraju opasnijim i težim reakcijama (9).

### 1.5.1. Klasifikacija

Akutne reakcije se mogu podijeliti u tri kategorije: blage, umjerene te teške. U blage reakcije spada urtikarija, svrbež te emeza. U umjerene reakcije spada edem lica ili larinksa, bronhospazam, te vazovagalna sinkopa, a u teške simptome spada srčani zastoj, hipotenzija, respiratorni zastoj te konvulzija (9).

Najozbiljniji oblik reakcije je anafilaksija. Anafilaksija je sistemski oblik reakcije neposredne preosjetljivosti koju obilježava edem u mnogim tkivima i sniženje krvnog tlaka kao posljedica sistemske vazodilatacije. Alergen aktivira mastocyte u mnogim tkivima, što za posljedicu ima oslobađanje medijatora koji tako ulaze u krvožilni sustav u cijelom tijelu. Smanjenje tonusa krvnih žila i istjecanje plazme uzrokovan medijatorima oslobođenim iz mastocita može dovesti do znatnog sniženja krvnoga tlaka ili šoka, nazvanog anafilaktičkim šokom, koji često završava smrću. Kardiovaskularni učinci često su praćeni suženjem gornjih i donjih dišnih putova, edemom grkljana, povećanim stvaranjem sluzi u crijevnom i dišnom sustavu te urtikarijskim kožnim promjenama (koprivnjača). Nije poznato koji od medijatora mastocita najvažniji za nastanak tog poremećaja. Standardno liječenje anafilaktičkog šoka obuhvaća sistemsko davanje adrenalina koji može spasiti život poništavajući bronhokonstriksijske i vazodilatacijske učinke medijatore mastocita. Također, adrenalin povećava minutni volumen srca, čime dodatno pomaže u preživljavanju od smrtonosnog cirkulacijskog kolapsa. U liječenju anafilaksije mogu biti korisni i antihistaminici (14).

### 1.5.2. Patofiziologija neposrednih reakcija

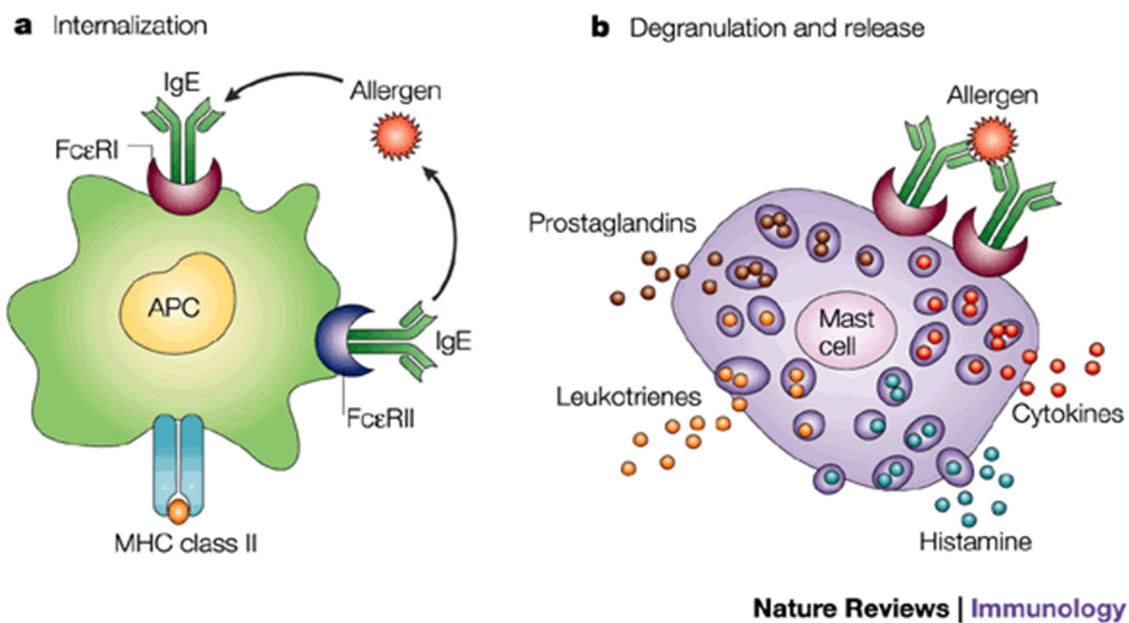
Unatoč intenzivnim istraživanjima patogeneze neposrednih anafilaktoidnih odgovora, etiologija neposrednih reakcija i dalje nije potpuno jasna. Kod većine bolesnika je multifaktorna. Reakcije preosjetljivosti tipa I uključuju djelovanje antigena s IgE tipom imunoglobulina što uzrokuje aktivaciju mastocita te otpuštanje medijatora poput histamina, ali i drugih kasnije sintetiziranih medijatora, no javlja se samo u rijetkim, teškim reakcijama (15).

Uobičajeni kožni (eritem, urtikarija, angioedem), kardiovaskularni (hipotenzija povezana s tahikardijom), respiratorni (dispneja, bronhokonstrikcija) i probavni (mučnina, povraćanje, bol u trbuhu i proljev) simptomi su tipični za anafilaksiju.

Karakteristično za anafilaksiju je da reakcije uključuju granularano otpuštanje histamina od strane mastocita i bazofila. In vivo studije zabilježile su povećane razine histamina i triptaze u plazmi (specifični marker degranulacije mastocita) u više od 70% bolesnika s ranim ozbiljnim reakcijama na kontrastna sredstva. Razine oba markera su povezana s ozbiljnošću reakcije, što ukazuje da je degranulacija mastocita odgovorna za kliničke simptome ovih neposrednih reakcija (15).

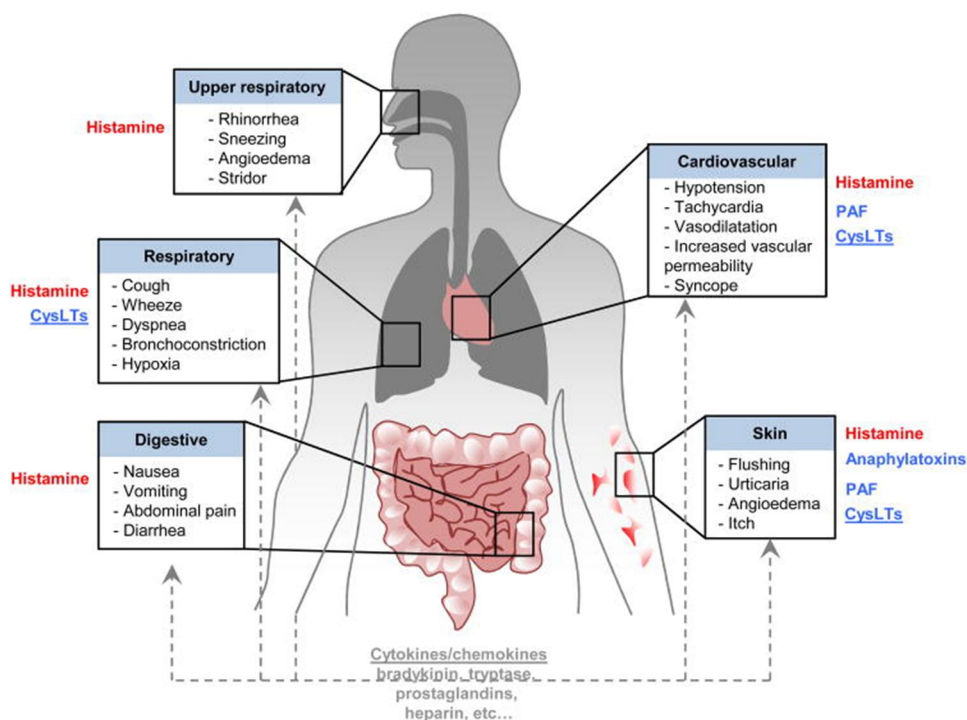
Neposredne reakcije s blažim simptomima, koje se javljaju kod većine oboljelih, mogu biti povezane s nespecifičnim oslobađanjem histamina. Veliki broj dokaza upućuje na to da kontrastna sredstva mogu aktivirati mastocite i bazofile IgE tipa imunoglobulina neovisnim mehanizmima. Iako sigurno nije jedini faktor, odavno je postojala izravna in vitro korelacija između osmolarnosti kontrastnog sredstva i oslobađanja histamina.

Slika 2. Mehanizam otpuštanja medijatora



Izvor: Geha RS, Haifa H., Jabara, Brodeur SR. The regulation of immunoglobulin class-switch recombination. Nature Reviews Immunology 2003;3: 721-732.

Slika 4. Prikaz djelovanja histamina na pojedine sustave.



Izvor: Reber L.L., Hernandez JD., MD, Galli SJ, MD. The pathophysiology of anaphylaxis. HHS Author Manuscripts 2017; 140(2): 335–348. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.003

### 1.5.3. Smjernice za liječenje akutnih reakcija

Kontrastna sredstva na bazi gadolinija i jodna kontrastna sredstva pokazuju jednaku jačinu nuspojava, ali jodna kontrastna sredstva uzrokuju veći broj neželjenih reakcija. Smjernice Europskoga društva za urogenitalnu radiologiju (European Society of Urogenital Radiology, ESUR) navode da ukoliko se radi o prolaznoj mučnini ili povraćanju, pacijenta se nadzire i kontrolira kako ne bi došlo do komplikacija, no u slučaju da se stanje pogoršava te to prelazi u tešku, dugotrajnu mučninu razmatraju se prihvatljivi antiemetički lijekovi.

Prolazne urtikarije uključuju nadziranje i kontroliranje, dok se dugotrajne i diseminirane urtikarije liječe s odgovarajućim H1-antihistaminicima koji se apliciraju intramuskularno ili intravenski. Mogu se javiti nuspojave kao što su hipotenzija ili pospanost. Generalizirane urtikarije se liječe također s odgovarajućim H1-antihistaminicima te se u obzir uzima adrenalin 1:1000, 0.1-0.3 ml (0,1-0,3 mg) intramuskularno kod odraslih, 50% doze za odrasle

se primjenjuje kod djece između 6 i 12 godina, a 25% doze za odrasle kod djece ispod 5 godina. Aplikiranje se može ponoviti po potrebi .

Kod bronhospazama upotrebljava se kisik preko maske (6-10 l/min) zatim inhalator za doziranje  $\beta$ 2-agonista, 2-3 duboka udisaja te adrenalin. U slučaju normalnog krvnog tlaka aplicira se 1:1000, 0.1-0.3 ml (0.1-0.3 mg), kod pacijenata s bolešću koronarnih arterija ili starijih pacijenata smanjuje se doza. 50% doze za odrasle se primjenjuje kod djece između 6 i 12 godina, a 25% doze za odrasle kod djece ispod 5 godina. Ako je krvni tlak snižen aplicira se 1:1000, 0.5 ml (0.5 mg). Kod djece između 6 i 12 godina 0.3 ml (0.3 mg), a kod djece ispod 5 godina 0.15 ml (0.15 mg).

Za liječenje edema larinksa također se koristi kisik preko maske (6-10 l/min) te se aplicira adrenalin 1:1000, 0.5 ml (0.5 mg) intramuskularno. Kod djece između 6 i 12 godina 0.3 ml (0.3 mg), a kod djece ispod 5 godina 0.15 ml (0.15 mg).

U slučaju hipotenzije pacijentu se podižu noge, daje mu se kisik preko maske (6-10 l/min), te se intravenski aplicira fiziološka ili ringerova otopina. Ako se stanje ne popravlja aplicira se adrenalin 1:1000, 0.5 ml (0.5 mg) intramuskularno te se može ponoviti ako je potrebno. Kod djece između 6 i 12 godina 0.3 ml (0.3 mg), a kod djece ispod 5 godina 0.15ml (0.15 mg).

Ako dođe do vazovagalne reakcije što podrazumijeva bradikardiju i hipotenziju, pacijentu se podižu noge, daje kisik preko maske (6-10 l/min), intravenski aplicira atropin 0.6-1.0 mg, ako je potrebno ponavlja se nakon 3-5 minuta, do 3 mg maksimalno (0.04 mg/kg) kod odraslih. Kod djece 0.02 mg/kg intravenski (maksimalno 0.6 mg po dozi) ponavlja se po potrebi do maksimalno 2 mg. Zatim se aplicira fiziološka ili ringerova otopina većom brzinom.

Generalizirana anafilaktoidna reakcije zahtijeva pozivanje tima za oživljavanje, sukciju dišnog puta prema potrebi, u slučaju hipotenzije podignuti noge, dati mu kisik preko maske (6-10 l/min) te adrenalin intramuskularno 1:1000, 0.5 ml (0.5 mg) u odraslih, kod djece između 6 do 12 godina 0.3 ml (0.3 mg), a u djece starosti manje od 6 godina 0.15 ml (0.15 mg). Potrebno je aplicirati intravenski fiziološku ili ringerovu otopinu te H1-blokator (npr. diphenhydramine) 25-50 mg (16).

### **1.6. Kasne reakcije**

Kasne reakcije najčešće se događaju između jednog sata te jednog tjedna (moguće i duže) nakon primjene kontrastnog sredstva (9).

U najčešće kasne reakcije spadaju makulopapulozni osip, eritem, svrbež te pruritus. Većina kožnih reakcija su blage do umjerene. Razni kasni simptomi su mučnina, povraćanje, glavobolja, bolovi u mišićima, vrućica.

#### *1.6.1. Patofiziologija kasnih reakcija*

Kasne reakcije spadaju u reakciju preosjetljivosti tipa IV. Uzrokovane su T- stanicama koje djeluju sa specifičnim antigenom te dolazi do otpuštanja citokina što rezultira neželjenim simptomima koje iniciraju eozinofili, monociti te aktivirane citotoksične T- stanice. Točan mehanizam reakcije prema kojem kontrastna sredstva djeluju s T-stanicama nije poznat. (15).

### **1.7. Vrlo kasne reakcije**

Vrlo kasna neželjena reakcija se javlja nakon više od 7 dana od apliciranja kontrastnoga sredstva. Gadolinijско kontrastno sredstvo može izazvati nefrogenu sistemsku fibrozu, a jedno kontrastno sredstvo tireotoksikozu.

#### *1.7.1. Nefrogena sistemска fibroza*

Kontrastna sredstva na bazi gadolinija smatrala su se sigurnim sve do 2006. godine kada je Grobner Thomas, nefrolog iz Austrije, objavio svoje istraživanje. Medicinsko osoblje je uvelike promijenilo mišljenje te se više nije smatrao sigurnim kao nekada. Na temelju toga prvi puta je došlo do saznanja da su gadolinijска kontrastna sredstva povezana s nastankom teškog oboljenja pod nazivom nefrogena sistemска fibroza (NSF) (17).

Nefrogena sistemска fibroza je ozbiljna bolest ponekad i sa fatalnim ishodom. Pojavljuje se kod pacijenata s renalnom insuficijencijom, kroničnom ili akutnom, koji su primili kontrastno sredstvo na bazi gadolinija. NSF primarno utječe na kožu, ali može utjecati i na druge organe, uključujući pluća, pleuru, skeletne mišiće, srce, perikard i bubrege s obzirom da je oboljenje sistemsko. Najčešći simptomi uključuju brzo progresivno zadebljanje kože, vezivanje i hiperpigmentaciju, uglavnom zahvaćajući ekstremitete (11).

Patofiziologija nastanka NSF-a još uvijek nije u potpunosti jasna. Znanstvenici pretpostavljaju kako je to povezano s disocijacijom gadolinija iz kelata u bolesnika s bubrežnom disfunkcijom.

Slobodni gadolinij veže se na anione te postaje netopljivi talog koji se taloži u tkivu, potičući fibroznu reakciju. NSF se obično javlja danima do mjesecima (prosječno vrijeme, 2-10 tjedana) nakon primjene kontrastnog sredstva na bazi gadolinija. Nekoliko istraživanja su



otkrila pojavu tek nakon 8 godina od apliciranja kontrastnog sredstva, s jednakom učestalošću između spolova (18).

Najvažniji faktor rizika za razvoj NSF-a je stupanj bubrežne disfunkcije. Najveći čimbenik rizika opažen je kod pacijenata na dijalizi i onih s teškim stadijem (stupanj 4, brzina glomerularne filtracije, 30-40 ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup>) ili krajnjem stadiju (stupanj 5, brzina glomerularne filtracije <30 ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup>) kronične bolesti bubrega bez dijalize ili akutnog bubrežnog zatajenja. Međutim, razvoj NSF- a nije povezan s uzrokom ili trajanjem zatajenja bubrega (18).

Kontrasti na bazi gadolinija se razlikuju po fizikalnim i kemijskim obilježjima. Prema strukturi su podijeljeni na linearne i makrocikličke. Razlike u strukturi kelata i naboju određuju s kojom će se lakoćom slobodni gadolinij moći odvojiti od kompleksa gadolinij-kelat. Makrociklički i ionski kelati uglavnom su stabilniji od ostalih spojeva gadolinija, te stoga imaju smanjen rizik od izazivanja NSF-a (19).

Kontrasti na bazi gadolinija su kategorizirani na temelju rizika od disocijacije, gotovo svi prijavljeni slučajevi vezani su s linearnim neionskim sredstvima poput gadodiamida (Omniscan), gadoversetamida (Optimark), i gadopentetat dimeglumin (Magnevist). Doze gadolinijских kontrastnih sredstava veće od standardnih 0,1 nmol/kg povezane su s povećanim rizikom za NSF s jednom primjenom ili više kumulativnih doza (20).

Prije primjene kontrastnog sredstva na bazi gadolinija kod pacijenata s jednim ili više čimbenika rizika potrebno je provjeriti razinu kreatinina u serumu i stopu glomerularne filtracije. Za bolesnike na dijalizi, izračunavanje glomerularne filtracije se ne smatra korisnim. Za ostale bolesnike, glomerularnu filtraciju (u roku od 2 dana) i procjenu akutne ozljede bubrega trebalo bi pregledati prije primjene bilo kojeg kontrastnog sredstva na bazi gadolinija jer stopa glomerularne filtracije pokazuje ograničenu vrijednost za dijagnozu akutnog zatajenja bubrega (20).

Postoje neki načini za smanjenje rizika od nastanka nefrogene sistemske fibroze. U slučaju, da pacijent ima anuriju, treba razmisliti o CT-u s kontrastnim sredstvom na bazi joda. Ako se mora koristiti na bazi gadolinija, trebalo bi izbjegavati gadodiamid, gadoversetamid i gadopentetat dimeglumin te se u tom slučaju preporučuje započinjanje dijalize u roku od 2 sata od apliciranja kontrastnog sredstva i provođenje nekoliko produženih tretmana dijalize. Jedan preporučeni protokol je dijaliza tijekom tri sata, tri puta dnevno tijekom tri uzastopna dana. No, nije dokazano da dijaliza sprječava nastanak NSF-a, pa se stoga ne preporučuje

započinjanje dijalize kod osoba koje inače nisu na dijalizi. Za sada obnavljanje bubrežne funkcije ostaje najučinkovitije sredstvo za usporavanje napredovanja NSF-a (11).

Tablica 2. Strategija za smanjenje rizika od NSF-a (16).

Prepoznati rizične pacijente (pacijenti koji idu na dijalizu, s teškim kroničnim ili akutnim zatajenjem bubrega).
Razmisliti o drugim dijagnostičkim metodama poput CT-a ili ultrazvuka.
Izbjegavati primjenu kontrastnih sredstava na bazi gadolinija ako je to moguće.
Koristiti najnižu moguću dozu gadolinijskog kontrastnog sredstva.
Izbjegavanje ponovnog apliciranja gadolinijskog kontrastnog sredstva u roku od tjedan dana nakon početne doze.

#### 1.7.2. Tireotoksikoza

Tireotoksikoza je stanje kada je koncentracija cirkulirajućih hormona štitnjače povećana. Pacijenti s neliječenom Gravesovom bolesti, multinodularnom strumom ili autoimunom bolešću štitnjače spadaju u rizičnu skupinu za apliciranje jodnog kontrastnog sredstva. Pogotovo ako su starije životne dobi ili žive u području smanjenog unosa joda u prehrani.

Jodna kontrastna sredstva se koriste u raznim radiološkim pregledima i intervencijskim postupcima i rezultiraju velikom izloženošću joda u štitnjači. Pacijenti s zdravom štitnjačom nemaju posljedice dok oni s postojećom bolešću štitnjače mogu doživjeti tireotoksikozu koja, ako se ne prepozna, može dovesti do ozbiljnih, potencijalno opasnih posljedica, uključujući atrijske aritmije, zatajenje srca, plućnu arterijsku hipertenziju, plućnu emboliju te kardiomiopatiju (21).

Smjernice Europskoga društva za urogenitalnu radiologiju (European Society of Urogenital Radiology, ESUR) preporučuju da se pacijentima sa hipertireozom ne aplicira kontrastno sredstvo na bazi joda. Profilaksa uglavnom nije potrebna, osim u slučajevima odabranih visoko rizičnih pacijenata profilaksu mogu dati endokrinolozi, a to je najčešće kod pacijenata koji žive u području smanjenog unosa joda u prehrani. Rizični pacijenti koji su primili

kontrastnog sredstvo na bazi joda također nadziru endokrinolozi. Također, intravenska kolangiografska sredstva trebala bi se izbjegavati kod takvih rizičnih pacijenata (16).

### 1.7.3. Kontrastom uzrokovana nefropatija

Kontrastom uzrokovana nefropatija (CIN) je ozbiljna komplikacija kod postupaka u kojima se koriste kontrastna sredstva. Prepoznaje se po porastu serumskog kreatinina, apsolutnim ( $\geq 0,5$  mg/dL) ili relativnim ( $\geq 25\%$ ), 48-72 sata nakon apliciranja kontrastnog sredstva. Prema nekim istraživanjima, kontrastom uzrokovana nefropatija je treći po redu uzrok akutne ozljede bubrega te je odgovorna za otprilike 10% slučajeva (22).

Tablica 3. Rizični čimbenici za razvoj kontrastom inducirane nefropatije

Pacijenti stariji od 70 godina
Dehidracija
Snižena ejekcijska frakcija lijeve klijetke
Nefrotoksični lijekovi
Intra-aortalna balon pumpa
Nedavni srčani udar
Kongestivno zatajenje srca
Anemija
Hipotenzija
Akutno oboljenje ili sumnja na to

Procjena brzine glomerularne filtracije (eGFR) je bitan čimbenik. U rizičnu skupinu pacijenata spadaju pacijenti čiji je eGFR niži od  $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  prije intraarterijske primjene te  $45 \text{ ml/min/1.73m}^2$  prije intravenske primjene u kombinaciji sa faktorima rizika (Tablica 3.). Osim rizičnih čimbenika vezanih uz pacijenta tu su i rizični čimbenici vezani uz samo izvođenje pretrage. U to spada apliciranje visokoosmolarnih kontrastnih sredstava, velike doze kontrastnog sredstva, intraarterijska primjena kontrastnog sredstva te višestruko apliciranje kontrastnog sredstva u roku od nekoliko dana.

Važno je prepoznati pacijente kojima je potrebna provjera bubrežne funkcije. U roku od 7 dana do primjene kontrastnog sredstva određuje se eGFR kod pacijenata kod kojih je poznato da je eGFR niži od  $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , kod primjene kontrastnog sredstva intraarterijski, starijih osoba, pacijenata sa poviješću bubrežne bolesti, operacije bubrega, protenurije, hipertenzije, nedavne primjene nefrotoksičnih lijekova te gihta.

Prije samog pregleda kod rizičnih bolesnika treba razmotriti druge metode bez upotrebe kontrastnog sredstva na bazi joda. S liječnikom koji je uputio bolesnika treba porazgovarati o prestanku upotrebe nefrotoksičnih lijekova. Proširiti volumen sa odgovarajućim protokolom koji podrazumijeva intravenoznu aplikaciju fiziološke otopine,  $1.0\text{-}1.5 \text{ ml/kg/h}$  tijekom najmanje 6h prije i poslije kontrastnog sredstva. U hitnim stanjima treba razmotriti alternativnu metodu bez upotrebe jodnog kontrastnog sredstva. Proširenje volumena treba započeti što je prije moguće prije aplikacije kontrastnog sredstva. Kod rizičnih bolesnika treba koristiti nisko ili izosmolarna kontrastna sredstva te koristiti najmanju moguću dozu kontrastnog sredstva koja će rezultirati dijagnostičkom informacijom .

Kod pacijenata koji nemaju povećani rizik također koristiti najmanju moguću dozu kontrastnog sredstva. Nakon pregleda kod rizičnih pacijenata nastaviti sa proširenjem volumena i izmjeriti eGFR 48-72h nakon aplikacije kontrastno sredstva. Još nije dokazano da farmakološka profilaksa (s bubrežnim vazodilatatorima, atagonistima receptora endogenih vazoaktivnih medijatora ili citoprotektivnim lijekovima) pruža zaštitu protiv nefropatije izazvane kontrastom (16).

## **1.8. Metformin**

Metformin je oralno antihiperглиkemijsko sredstvo koje se koristi za liječenje bolesnika s šećernom bolesti. Radiološki protokoli koji se ispunjavaju za svakoga pacijenta su veoma korisni jer sadrže podatke prije izvođenja kontrastne pretrage prema čemu se odlučuje o apliciranju ili ne apliciranju kontrastnog sredstva. Ispunjavanje tih protokola i podaci o korištenju metformina doprinosi smanjenju učestalosti razvoja metforminom uzrokovane laktacidoze.

### *1.8.1. Kontrastna sredstva na bazi joda*

Apliciranje kontrastnih sredstava na bazi joda može prouzročiti kontrastom uzrokovanu nefropatiju s akutnim bubrežnim zatajenjem te nakupljanje metformina uz razvoj laktacidoze. Upravo zbog toga je važna provjera bubrežne funkcije. Prema smjernicama Europskoga društva za urogenitalnu radiologiju (European Society of Urogenital Radiology, ESUR)

pacijenti kod kojih je eGFR jednak ili veći od 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> mogu primiti intravenozno kontrastno sredstvo i dalje nastaviti s primjenom metformina. Oni koji primaju intraarterijsko ili intravenozno kontrastno sredstvo čiji je eGFR između 30 i 44 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> trebaju prestati koristiti metformin 48h prije aplikacije kontrastnog sredstva te ga početi ponovno koristiti nakon 48h od aplikacije ako je bubrežna funkcija ostala jednaka, to jest ako nije došlo do pogoršanja. Pacijenti kod kojih je eGFR manji od 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> ili s bolešću koja uzrokuje smanjenje funkcije jetre ili hipoksiju, metformin je kontraindiciran te bi se kontrastna sredstva na bazi joda trebala izbjegavati. Kod hitnih stanja metformin se ne preporučuje upotrebljavati od vremena aplikacije kontrastnog sredstva. Nakon pregleda pacijent bi trebao biti pod nadzorom ako bi se pojavili znakovi laktaacidoze. Metformin bi se trebao početi koristiti 48h nakon aplikacije kontrastnog sredstva ako je vrijednost kreatinina/eGFR-a ista kao i na početku pregleda (16).

Usprkos tomu što se kontrastne radiološke pretrage sve više primjenjuju, nije zabilježen porast broja bubrežnog zatajenja. Razlog tomu je veliko zalaganje radiologa i prilagođavanje pretraga pacijentima.

#### *1.8.2. Kontrastna sredstva na bazi gadolinija*

Ne postoje posebne rizične mjere kod aplikacije kontrastnog sredstva na bazi gadolinija kod pacijenata sa šećernom bolešću koji koriste metformin.

### **1.9. Dijaliza i apliciranje kontrastnog sredstva**

Kontrastna sredstva izlučuju se glomerularnom filtracijom. Zbog toga je bitna povezanosti bubrežnog klirensa i brzine glomerularne filtracije. Kod pacijenata s renalnom insuficijencijom ekskrecija će biti odgođena.

Kontrastna sredstva na bazi joda i gadolinija mogu se odstraniti i hemodijalizom i peritonejskom dijalizom. No, nema dokaza da hemodijaliza štiti pacijente s oštećenom funkcijom bubrega od kontrastom izazvane nefropatije ili nefrogene sistemske fibroze. Kod kontrastnih sredstava na bazi joda povezanost vremena aplikacije kontrastnog sredstva s hemodijalizom nije potrebna. Dodatna hemodijaliza za uklanjanje kontrastnog sredstva također nije potrebna (23).

Kod kontrastnih sredstava na bazi gadolinija povezanost vremena aplikacije kontrastnog sredstva i hemodijalize, za razliku od jodnih kontrastnih sredstava, je preporučena. Dodatnu hemodijalizu za uklanjanje kontrastnog sredstva treba obaviti što prije nakon aplikacije kontrastnog sredstva (23).

## **2. Trudnoća i dojenje**

Jodna kontrastna sredstva prolaze preko posteljice i pojavljuju se u tkivima fetusa. No, za sada još nisu zabilježeni teratogeni učinci i hipotireoza. Iako postoje samo mali rizici i to većim dijelom povezanih s fetalnim razvojem štitnjače korisno je izbjegavanje apliciranja intravenskog kontrastnog sredstva u trudnica ako je to moguće te korištenje drugih sigurnijih metoda (24).

Kontrastna sredstva na bazi gadolinija prolaze kroz posteljicu te nakon što uđu u krvotok fetusa, izlučuju se putem mokraćovoda u amnijsku tekućinu te se ne uklanjaju učinkovito iz fetalnog okruženja. Unatoč tomu, za sada nema prijavljenih štetnih učinaka (24).

Provedeno je istraživanje kod 26 žena koje su primjenjivale gadolinijsko kontrastno sredstvo tijekom prvog tromjesečja te nema dokaza o kasnijoj teretogenezi ili mutagenezi (25).

Samo se mali postotak jodnog ili gadolinijskog kontrastnog sredstva izlučuje u majčino mlijeko i apsorbira ih dijete. No nema zabilježenih slučajeva izravne toksičnosti, alergijske osjetljivosti ili reakcije na kontrastno sredstvo.

Dojenje nije potrebno prekinuti, osim u slučajevima kada se koriste visoko rizična kontrastna sredstva. Tada se preporučuje da se ne doji 24h nakon primjene kontrastnog sredstva (16).

### **2.1. Ekstravazacija**

Venski put treba procijeniti prije apliciranja kontrastnog sredstva. To podrazumijeva provjeru podudarnosti intravenskih kanila za apliciranje, potvrđivanje povratka iz vene, ispiranje s fiziološkom otopinom i provođenje ispitnog apliciranja s injektorom.

Upotreba intravenskih kanila veličine 20G ili više u antekubitalnoj ili drugoj velikoj veni podlaktice preporučuje se za brzine protoka od najmanje 3 ml/sec, brzina protoka ne veća od 1,5 ml/sec za periferno postavljene igle te veličina od 22G se preporučuje za kanalne katetere. Treba izbjegavati upotrebu dubokih brahijalnih intravenskih kanila zbog većeg rizika od ekstravazacije (26).

Ekstravazacija se događa kada kontrastno sredstvo izađe iz vaskularnog lumena i infiltrira intersticijsko tkivo tijekom injekcije. Najučinkovitije metode za prepoznavanje ekstravazacije je izravno palpiranje mjesta venepunkcije tijekom početnih sekundi injekcije i zamolba bolesnika da izvijesti o bilo kakvom osjećaju boli ili otekline na mjestu apliciranja.

Incidencija intravenske ektravazacije kontrastnog sredstva je manja od 1% i nije izravno povezana sa brzinom protoka injekcije. Bolesnici mogu biti asimptomatski, dok drugi prijavljuju oticanje, stezanje, edem, eritem ili osjetljivost na mjestu apliciranja. Da bi se smanjila vjerojatnost i ozbiljnost reakcije potrebno je što brže prepoznati simptome (26).

Trenutno nema posebne terapije. Liječnici mogu preporučiti podizanje pogođenog ekstremiteta ili mjesta i primjenu toplog ili hladnog obloga.

Teške komplikacije ektravazacije uključuju sindrom kompartment, kožne ulceracije i nekrozu tkiva, ali to nije uobičajeno.

Sve bolesnike s ektravazacijom potrebno je nadzirati sve dok liječnik ne odluči da se je stanje normaliziralo te da ga treba otpustiti s uputama za praćenje simptoma koji bi mogli upućivati na veće i ozbiljnije komplikacije.

### **3. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj istraživanja bio je potvrditi hipoteze:

Hipoteza 1- Reakcije preosjetljivosti na kontrastna sredstva su podjednake u oba spola

Hipoteza 2- Reakcije preosjetljivosti su jednako zastupljene u svim dobnim skupinama

Hipoteza 3- Reakcije preosjetljivosti na kontrastna sredstva su najčešće blagog stupnja

Hipoteza 4 - Postoji uniformna terapija za liječenje reakcija na kontrastno sredstvo



#### **4. MATERIJALI I METODE**

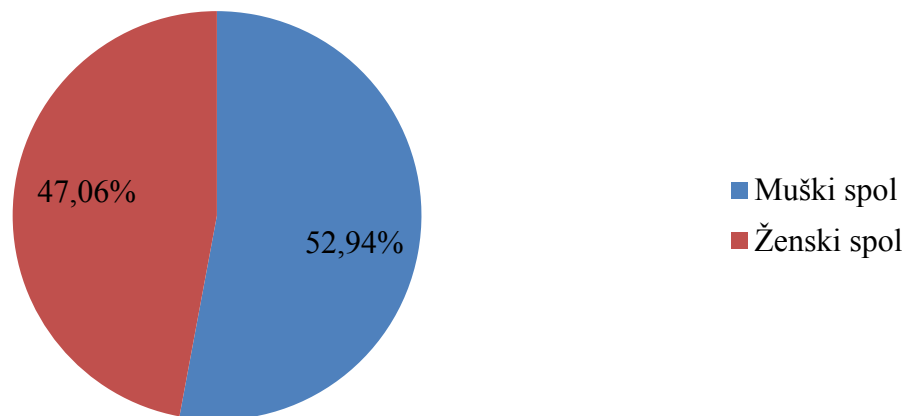
Materijali za provedbu istraživanja dobiveni su pretraživanjem sustava ISSA od datuma 1.1.2015. do 1.1.2020. na Kliničkom zavodu za radiologiju Kliničkog bolničkog centra Rijeka te pretraživanjem dodatnih informacija o terapiji koju su primili pacijenti s reakcijom preosjetljivosti na kontrastno sredstvo na Objedinjenom hitnom bolničkom prijemu pretraživanjem sustava IBIS-a. Tražeći ključne riječi „reakcija”, „urtikarija”, „osip”, „crvenilo“, „alerg“ pronađeno je 465 pacijenata pod pojmom „reakcija”, 6 pacijenata pod pojmom „urtikarija”, 29 pacijenata pod pojmom „osip”, 98 pacijenata pod pojmom „crvenilo“, 389 pacijenata pod pojmom „alerg“. Detaljno proučavajući nalaze u konačnici je u istraživanje uključeno 34 bolesnika koji su imali reakciju preosjetljivosti na kontrastno sredstvo.

Uzeti su podaci o sociodemografskim obilježjima, vrsti kontrastnog sredstva, volumenu kontrastnog sredstva, vrsti i simptomima reakcije te terapije koju su primili pacijenti sa reakcijom preosjetljivosti na kontrastno sredstvo.

## 5. REZULTATI

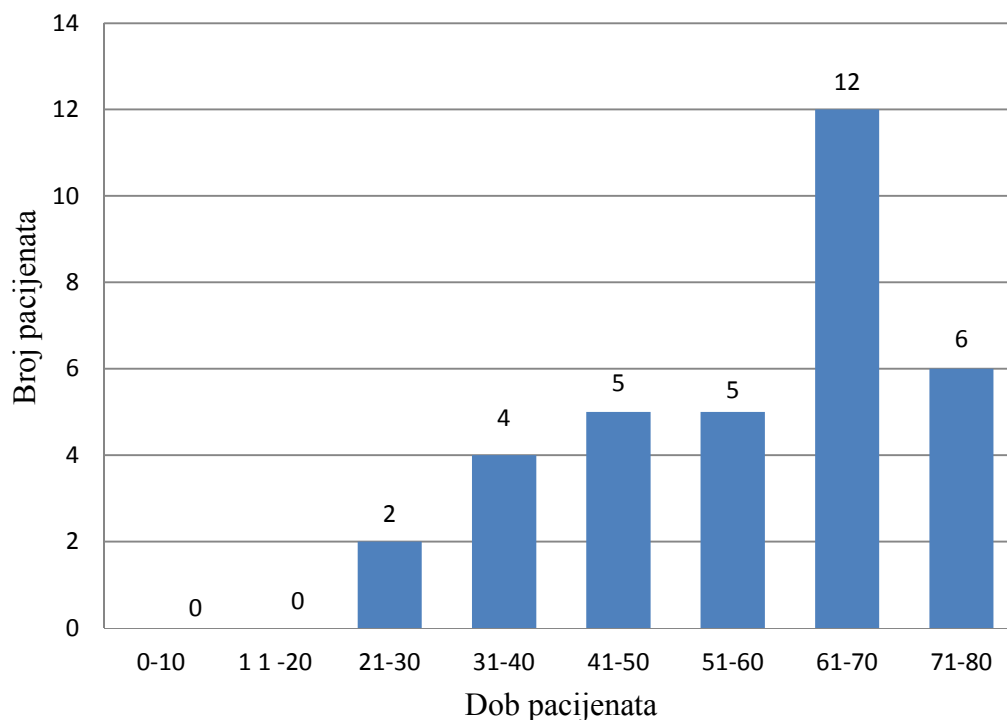
U istraživanje je uključeno 34 pacijenta s reakcijom preosjetljivosti na kontrastno sredstvo. 18 pacijenata muškog je spola, a 16 ženskog spola, odnosno 52,94% je muškoga spola, a 47,06% ženskog spola, što je prikazano u grafu 1.

**Graf 1.** Raspodjela pacijenata s reakcijom preosjetljivosti na kontrastno sredstvo po spolu



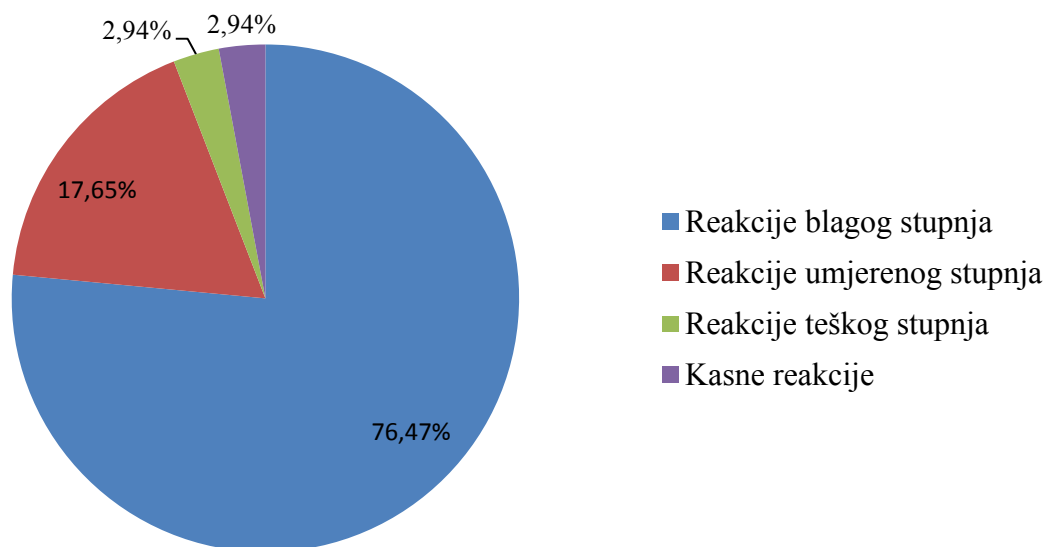
Najmlađi pacijent je imao 29 godina, a najstariji 78 godina. Prosječna dob pacijenta je bila 58,15 godina. Raspodjelom pacijenata po dobnim skupinama pokazalo se da u razredu od 21. do 30. godine 2 pacijenta, od 31. do 40. godine 4 pacijenta, u razredu od 41. do 50. godine 5 pacijenata, od 51. do 60. godine 5 pacijenata, od 61. do 70. godine 12 pacijenata, a od 71. do 80. godine starosti 6 pacijenata. Najviše bolesnika se nalazi u razred od 61. do 70. godine gdje ih je 12 imalo reakciju preosjetljivosti na kontrastno sredstvo odnosno 35,29% od ukupne populacije. Raspodjela broja pacijenata s reakcijom preosjetljivosti na kontrastno sredstvo u odnosu na dob je prikazana u grafu 2.

**Graf 2.** Raspodjela pacijenata s reakcijom preosjetljivosti na kontrastno sredstvo po dobnim skupinama



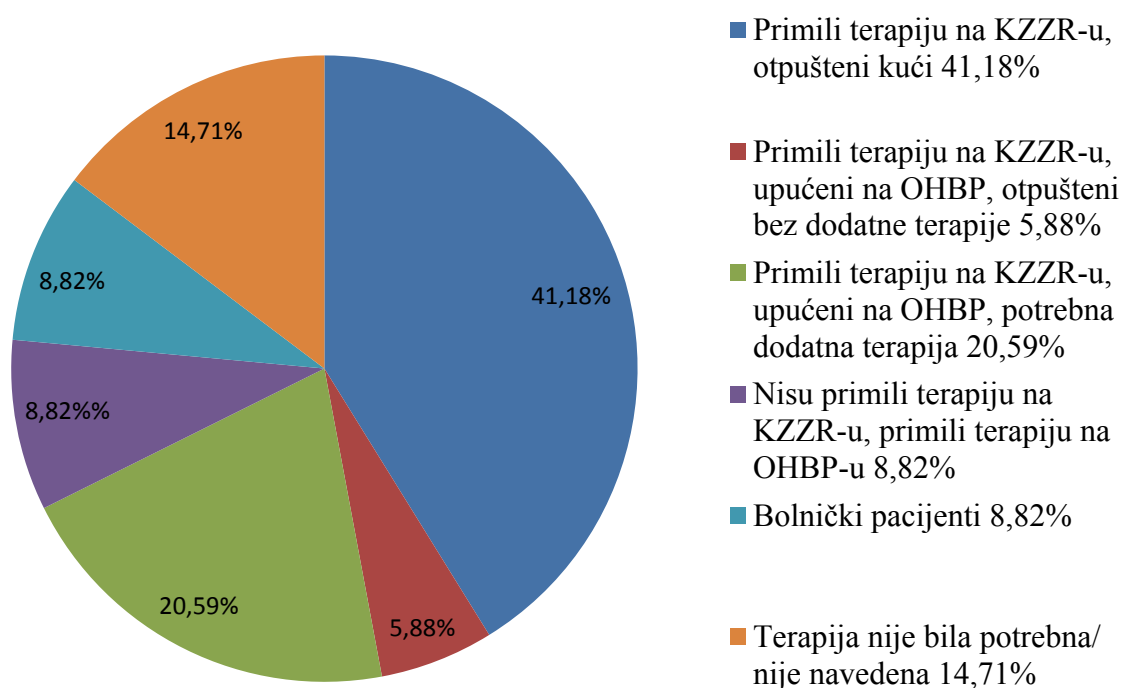
Od ukupno 34 pacijenata njih 26 je imalo reakciju blagog stupnja, 6 pacijenata je imalo reakciju umjerenog stupnja, 1 pacijent je razvio reakciju preosjetljivosti teškog stupnja te je 1 pacijent imao kasnu reakciju. Odnosno 76,47% bolesnika je imalo reakciju blagog stupnja, 17,65% reakciju umjerenog stupnja, 2,94% reakciju preosjetljivosti teškog stupnja te 2,94% kasnu reakciju. Raspodjela reakcija prikazana je u grafu 3.

**Graf 3.** Raspodjela reakcija preosjetljivosti na kontrastno sredstvo



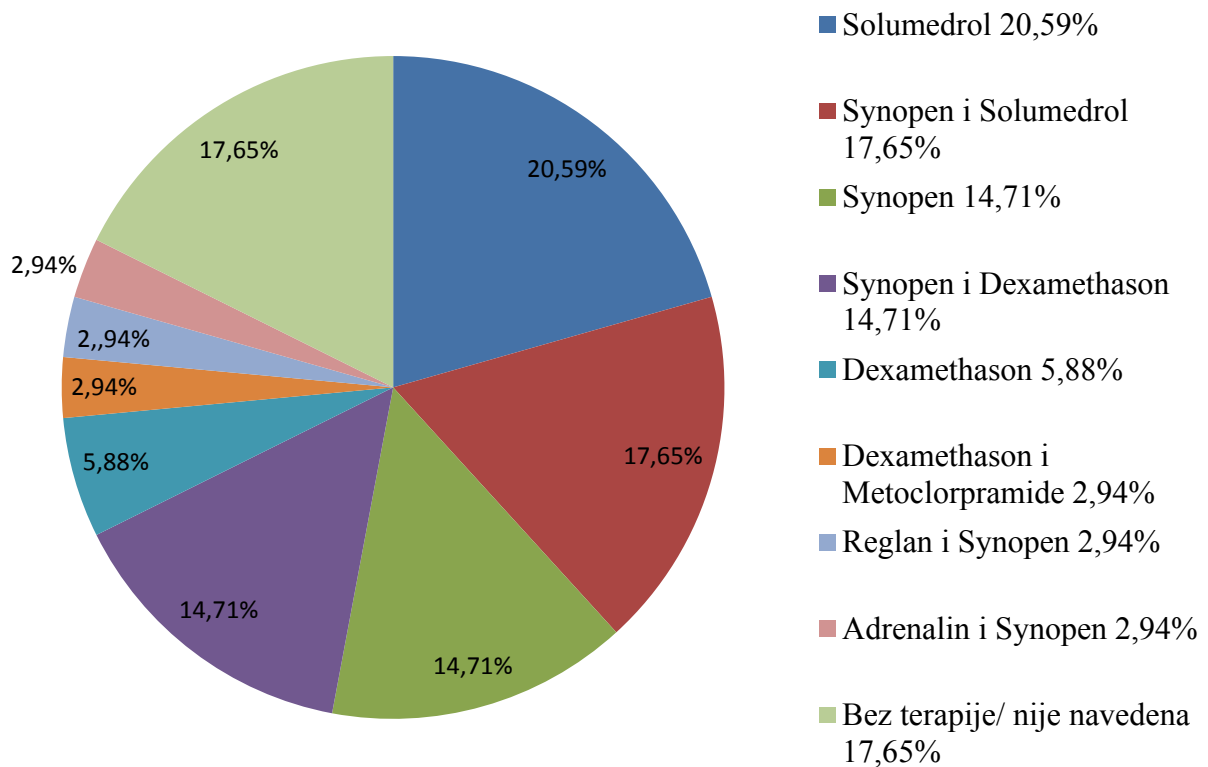
Od svih 34 bolesnika koji su razvili reakciju preosjetljivosti na kontrastno sredstvo terapiju je 14 (41,18%) bolesnika primilo samo na Kliničkom zavodu za radiologiju te su otpušteni kući. 9 ispitanika je nakon terapije na KZZR upućeno na OHBP, od kojih su 2 (5,88%) otpušteni bez dodatne terapije, a 7 (20,59%) bolesnika je primilo dodatnu terapiju na OHBP-u.. Terapiju na KZZR-u nije primilo 3 (8,82%) bolesnika, ali su terapiju primili na OHBP-u. Bolničkih pacijenata je bilo 3 (8,82%) te za njih nemamo podataka o terapiji. Za 5 (14,71%) bolesnika terapija nije bila potrebna ili nije navedena. Raspodjela bolesnika koji su bili na OHBP-u prikazana je u grafu 4.

**Graf 4.** Podjela bolesnika koji su bili na OHBP-u



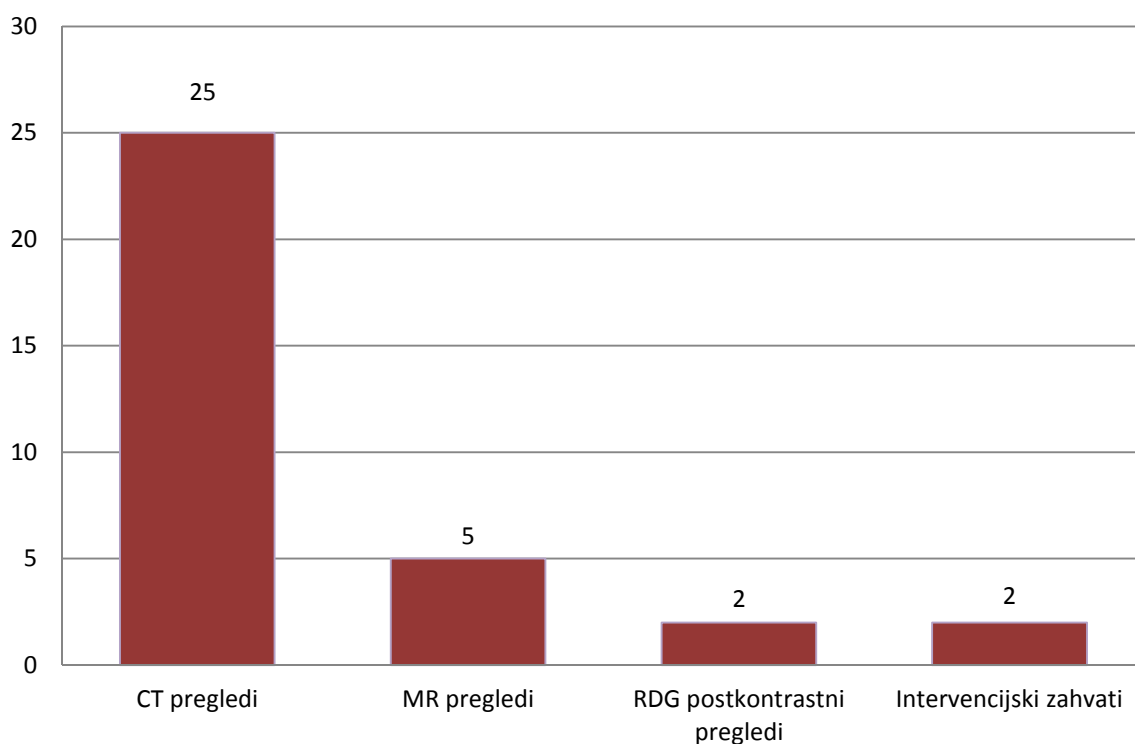
Od ukupno 34 bolesnika njih 28 (82,35%) ih je primilo terapiju, a 6 (17,65%) su bez terapije ili nema podataka. Solumedrol je apliciran kod 7 (20,59%) bolesnika, Synopen i Solumedrol kod 6 (17,65%) bolesnika, Synopen kod 5 (14,71%), Synopen i Dexamethason kod 5 (14,71%), Dexamethason kod 2 (5,88%) pacijenta ,Dexamethason i Metoclopramide kod jednog (2,94%) bolesnika, Reglan i Synopen kod jednog (2,94%) bolesnika te Adrenalin i Synopen kod jednog (2,94%) bolesnika. Podjela terapija je prikazana u grafu 5.

**Graf 5. Podjela terapija**



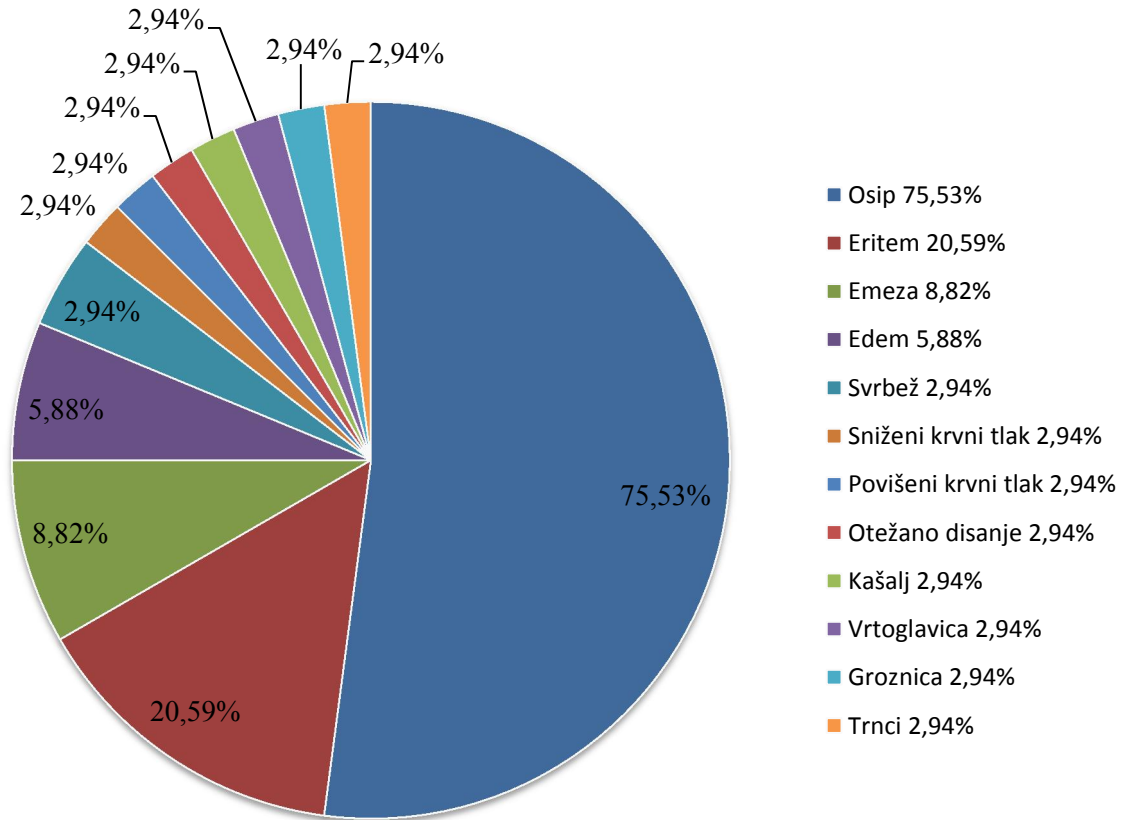
Reakcija preosjetljivosti na kontrastno sredstvo zabilježena je u 25 od ukupno 34 bolesnika pri CT pregledima, u 5 bolesnika pri MR pregledima, u 2 bolesnika pri pregledima na klasičnoj radiografiji te u 2 bolesnika pri intervencijskim zahvatima. Najveći broj bolesnika je pri CT pregledima razvio reakciju odnosno 73,53%, MR pregledi obuhvaćaju 14,71%, pri pregledima na klasičnoj radiografiji njih 5,88% te pri intervencijskim zahvatima također 5,88% bolesnika. Raspodjela reakcija preosjetljivosti na kontrastno sredstvo pri pregledima sa kontrastnim sredstvom prikazano je u grafu 7.

**Graf 6.** Raspodjela reakcija preosjetljivosti po vrsti pregleda



Od ukupno 34 bolesnika s reakcijom preosjetljivosti na kontrastno sredstvo kod 25 (73,53%) bolesnika se razvio osip od čega se kod 18 (52,94%) bolesnika manifestiralo kao urtikarija. 7 (20,59%) bolesnika je imalo eritem, 4 (11,76%) emezu, 3 (8,82%) edem, 2 (5,88%) svrbež, 1 (2,94%) sniženi krvni tlak, 1 (2,94%) povišeni krvni tlak, 1 (2,94%) otežano disanje, 1 (2,94%) kašalj, 1 (2,94%) vrtoglavicu, 1 (2,94%) groznicu te 1 (2,94%) bolesnik trnce. Podjela simptoma prikazana je u grafu 8.

**Graf 7.** Podjela simptoma kod bolesnika s reakcijom preosjetljivosti na kontrastno sredstvo





## 6. RASPRAVA

U našoj skupini bolesnika je bilo 16 žena te 18 muškaraca koji su razvili reakciju na kontrastno sredstvo. Usporedivši proporcije dobili smo z vrijednost od 0.4851 te p vrijednost 0.62414, čime smo potvrdili da ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti reakcija na kontrastno sredstvo u odnosu na spol ispitanika naše skupine. Ovime prihvaćamo prvu hipotezu.

Analiza dobi bolesnika je pokazala da su reakcije najzastupljenije u dobnoj skupini od 61 – 70 godina, a ukupno 18/34 bolesnika su stariji od 60 godina, što znači da je u našoj skupini bolesnika više od 50% starijih od 60 godina, čime odbacujemo drugu hipotezu. Isto ide u prilog rezultatima studije grupe autora (Sang Ook Ha i suradnici, 2016.) koji zaključuju da su reakcije na kontrastno sredstvo češće te težeg stupnja u osoba starijih od 60 godina.

Reakcije blagog stupnja su u našoj skupini bile najučestalije (više od 75% bolesnika), čime potvrđujemo treću hipotezu, što je u skladu s dosadašnjim istraživanjima. No, E-J Kung i suradnici su 2013. u svojoj studiji na 286 bolesnika koji su imali reakciju na kontrastno sredstvo pronašli da je više od 90% (91,4%) ispitanika razvilo blagu reakciju. Manja proporcija bolesnika s blagim reakcijama u našoj skupini bolesnika može se pripisati manjem uzroku, no i mogućnosti da pojedini bolesnici s blagim reakcijama prođu nezapaženo. Također, najveći broj ispitanika je imao blaže simptome kao što je osip (75,53%), od čega se kao urtikarija manifestiralo kod više od 50% ispitanika. S time se možemo poistovjetiti u istraživanju (Koenraad J Mortelé i suradnici, 2005.) u kojemu se od 211 ispitanika, kod njih 76,30% razvila urtikarija.

Analizirajući podatke uvidjeli smo da je najveći broj ispitanika nakon razvijene reakcije primilo terapiju samo na KZZR-u odnosno 41,18%, dok je dodatna terapija na OHBP-u bila potrebna kod njih 20,59%, a 8,82% ispitanika je primilo terapiju samo na OHBP-u. Sukladno s time se može zaključiti da se nisu svi ispitanici upućivali nakon razvijene reakcije na OHBP, a u prilog tomu ide i veća učestalost blažih oblika reakcija.

Različitost terapije te čak 6 pronađenih različitih lijekova koji se koriste u našoj ustanovi, kao i različite kombinacije lijekova, odbacuju hipotezu da se u našoj skupini bolesnika provodila uniformna terapija prilikom tretiranja reakcija na kontrastno sredstvo.

Prema istraživanju najveći broj reakcija bio je zabilježen pri CT pregledima tj. kod 73,53% ispitanika što se može pripisati češćoj uporabi jodnih kontrastnih sredstava. Upravo zbog toga

je važno prepoznati pacijente s čimbenicima rizika kako bi se smanjila vjerojatnost i učestalost reakcija.

## 7. ZAKLJUČAK

Istraživanje je rezultiralo narednim zaključcima:

- Hipoteza 1 – reakcije preosjetljivosti na kontrastna sredstva su jednako učestale u oba spola je prihvaćena. Statističkom obradom nismo dokazali razliku u učestalosti reakcija s obzirom na spol ( $p > 0.05$ ).
- Hipoteza 2 – reakcije preosjetljivosti su jednako zastupljene u svim dobnim skupinama je odbačena. U našoj skupini ispitanika najviše bolesnika (njih 12) je zabilježeno u bolesnika dobne skupine 61-70 godina.
- Hipoteza 3 – reakcije preosjetljivosti na kontrastna sredstva su najčešće blagog stupnja. Ovu hipotezu prihvaćamo, s obzirom da je više od 75% bolesnika razvilo kliničku sliku blage reakcije.
- Hipoteza 4 – postoji uniformna terapija za liječenje reakcija na kontrastno sredstvo. Ovu hipotezu odbacujemo, s obzirom na više različitih lijekova i njihovih kombinacija koje su se koristile.

## 8. SAŽETAK

Kontrastna sredstva na bazi joda i gadolinija se koriste svakodnevno u većini radioloških pretraga. Imaju veliko značenje pri postavljanju točnih dijagnoza i u većini slučajeva se smatraju sigurnim i učinkovitim. Međutim, njihova upotreba nije bez rizika jer se pojavljuju reakcije na kontrastna sredstva koje mogu biti opasne po život. Nuspojave variraju od manjih fizioloških i blagih alergijskih reakcija do rijetkih, ali teških i po život opasnih reakcija. Važno je identificirati pacijente s čimbenicima rizika kako bi se vjerojatnost za neželjenom reakcijom smanjila. Iako je rasprostranjenost ovih reakcija mala, reakcije na kontrastna sredstva se javljaju, stoga je potrebno znati kako se manifestiraju i kako ih brzo liječiti.

Istraživanje je provedeno pretraživanjem sustava ISSA te IBIS-a od datuma 1.1.2015. do 1.1.2020. na Kliničkom zavodu za radiologiju Kliničkog bolničkog centra Rijeka. Na temelju toga pronađeno je 34 pacijenta. Istraživanje se temeljilo na odnosu muškaraca i žena koji razvijaju reakciju preosjetljivosti, dobnim skupinama, podjeli stupnja ozbiljnosti reakcije, simptomima reakcija, terapiji koju primaju bolesnici te vrsti i volumenu kontrastnoga sredstva.

Odnos muškaraca i žena od ukupno 34 pacijenta, rezultirao je s podjednakim brojem muškaraca i žena. Najviše reakcija razvili su ispitanici u dobnj skupini između 61. i 70. godine starosti. Najučestalije reakcije su bile blagog stupnja odnosno kod 76,47% ispitanika, dok je zabilježena samo jedna reakcija teškog stupnja. Osvrnuvši se na terapiju koju su primali ispitanici nakon reakcije uočeno je da su se koristile različite vrste lijekova. Sukladno s time došlo se do zaključka da ne postoji uniformna terapija za liječenje reakcija preosjetljivosti na kontrastno sredstvo. Analizirajući podatke uočili smo da je najveći broj ispitanika razvio reakciju pri CT pregledima to jest 73,53%.

## 9. ABSTRACT

Iodine and gadolinium-based contrast agents are used daily in most radiological examinations. They are of great importance in making accurate diagnoses and in most cases are considered safe and effective. However, their use is not without risks because there are reactions to contrast agents that can be life-threatening. Side effects range from minor physiological and mild allergic reactions to rare but severe and life-threatening reactions. It is important to identify patients with risk factors in order to reduce the likelihood of an adverse reaction. Although the prevalence of these reactions is small, reactions to contrast agents occur, so it is necessary to know how they manifest and how to treat them quickly.

The research was conducted by searching the ISSA system and IBIS from 01/01/2015 to 01/01/2020 at the Clinical Department of Radiology of the Clinical Hospital Center Rijeka. Based on this, 34 patients were found. The study was based on the relationship between men and women who developed a hypersensitivity reaction, age groups, the division of the severity of the reaction, the symptoms of reactions, the therapy received by patients and the type and volume of contrast medium.

The male-female ratio of a total of 34 patients, resulted in an equal number of men and women. Most reactions were developed by subjects in the age group between 61 and 70 years of age. The most frequent reactions were mild, ie in 76.47% of subjects, while only one severe reaction was recorded. Looking back at the therapy received by the subjects after the reaction, it was observed that different types of drugs were used. Accordingly, it was concluded that there is no uniform therapy for the treatment of hypersensitivity reactions to a contrast agent. Analyzing the data, we noticed that the largest number of subjects developed a reaction on CT examinations, ie 73.53%.

## 10. LITERATURA

1. Quader MA, Sawmiller CJ, Sumpio BA. Radio Contrast Agents: History and Evolution, In: Chang JB, Olsen ER, Prasad K, et al. Textbook of Angiology. New York: Springer: 2000; 775-83.
2. Osborne ED, Sutherland CG, Scholl AJ Jr, et. al. Landmark article Feb 10, 1923: Roentgenography of urinary tract during excretion of sodium iodide. By Earl D. Osborne, Charles G. Sutherland, Albert J. Scholl, Jr. and Leonard G. Rowntree. JAMA 1983;250(20):2848-53.
3. Hitinder S. Gurm, Kooiman J., (ur). Renal Complications in the Catheterization Laboratory, An Issue of Interventional Cardiology Clinics. 2014;1:1334-338.
4. Swick M. Intravenous urography by means of the sodium salt of 5-iodo-2-pyridinon-N-acetic acid. From the Journal of the American Medical Association, Nov. 8, 1930. Vol. 95. pp. 1403-1409. Mt Sinal J Med 2003;70(4):269-79.
5. Hoppe JO, Larsen AA, Coulston F. Observations on the toxicity of a new urographic contrast medium, sodium 3,5-diacetamidol-2,4,6-triiodobenzoate (hypoquesodium) and related compounds. J Pharmacol Exp Ther 1956;116(4):394-403.
6. Hoey G. Organic iodide compounds as x-ray contrast media. In: Knoeffel PK, ed. International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics. Oxford, England: Pergamon Press; 1971:23–132.
7. Almen T. Contrast agent design. Some aspects on the synthesis of water-soluble contrast agents of low osmolality. J Theor Biol 1969;24:216-26.
8. Lohrke J., Frenzel T., Endrikat J., Caseiro Alves F., M. Grist T., Law M., Min Lee J, Leiner T., Li K., Nikolaou K., R. Prince M., H. Schild H., C. Weinreb J., Yoshikawa K., and Pietsch H.: 25 Years of Contrast-Enhanced MRI: Developments, Current Challenges and Future Perspectives. Springer Open Choice, 2016; 33: 1–28.
9. Ljubojević S., Lipozenčić J. (2012). Preosjetljivost na jodna kontrastna sredstva. Medix, 18 (103): 108-112.
10. 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):621–628. Link, Google Scholar
11. Beckett K. R., Moriarity A. K., Langer J. M. Safe Use of Contrast Media: What the Radiologist Needs to Know. RadioGraphics Journals, 2015;35(6): 1738–1750.

12. Tippins RB, Torres WE, Baumgartner BR, Baumgarten DA. Are screening serum creatinine levels necessary prior to outpatient CT examinations? *Radiology* 2000;216(2): 481–484.
13. Schabelman E, Witting M. The relationship of radiocontrast, iodine, and seafood allergies: a medical myth exposed. *J Emerg Med* 2010;39(5):701–707.
14. K. Abbas A., H. Lichtman Andrew, Pillai S. Stanična i molekularna imunologija. Osmo izdanje. Batinić D., Lukinović-Škudar V. (ur). Zagreb. 2018;428-431.
15. Meth M. J. and I. Maibach H. Current Understanding of Contrast Media Reactions and Implications for Clinical Management. *Drug Safety* 2006; 29 (2): 133-141.
16. ESUR guidelines on contrast media version 8.1 (2012). Dostupno na mrežnoj stranici: <http://www.esur.org/guidelines/>
17. Grobner T. Gadolinium: a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(4):1104–1108.
18. Daftari Besheli L, Aran S, Shaqdan K, Kay J, Abujudeh H. Current status of nephrogenic systemic fibrosis. *Clin Radiol* 2014;69(7):661–668.
19. Thomsen HS. How to avoid nephrogenic systemic fibrosis: current guidelines in Europe and the United States. *Radiol Clin North Am* 2009;47(5):871–875.
20. Thomsen HS, Marckmann P. Extracellular Gd-CA: differences in prevalence of NSF. *Eur J Radiol* 2008;66(2): 180–183.
21. Dunne P., Kaimal N., MacDonald J., A. Syed A. Iodinated contrast–induced thyrotoxicosis. *CMAJ*. 2013 Feb 5; 185(2): 144–147. doi: 10.1503/cmaj.120734
22. Vujaklija Brajković A., Križić M., Babel J., Rora M., Radonić R., Gornik I. A prospective study on prevention of contrast- induced nephropathy in Croatia. *Medicina flumienensis*. 2019;55(1): 72-78.
23. Deray G. Dialysis and iodinated contrast media. *Kidney International*. 2006; 69, 525–529
24. Puac P., Rodríguez A., Vallejo C., Zamora C.A, Castillo M. Safety of Contrast Material Use During Pregnancy and Lactation. 2017 Nov;25(4):787-797. doi: 10.1016/j.mric.2017.06.010
25. De Santis M, Straface G, Cavaliere AF, Carducci B, Caruso A. Gadolinium periconceptional exposure: pregnancy and neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86(1):99–101.
26. F.J. Pacheco Compana, Vidal G., Díaz M. Extravasation of contrast media at the puncture site: Strategies for management. *Radiologia*. 2014;56(4):295-302.

## 11. PRILOZI

### *Slike*

Slika 1. Prvi angiogram 1896. kojega su izveli Haschek i Lindenthal

Slika 2. Najranije kontrastno sredstvo Uroselectan

Slika 3. Mehanizam otpuštanja medijatora

Slika 4. Prikaz djelovanja histamina na pojedine sustave

### *Tablice*

Tablica 1. Rizični faktori

Tablica 2. Strategija za smanjenje rizika od NSF-a

Tablica 3. Rizični čimbenici za razvoj kontrastom inducirane nefropatije

Graf 1. Raspodjela pacijenata s reakcijom preosjetljivosti na kontrastno sredstvo po spolu

Graf 2. Raspodjela pacijenata s reakcijom preosjetljivosti na kontrastno sredstvo po dobnim skupinama

Graf 3. Raspodjela reakcija preosjetljivosti na kontrastno sredstvo

Graf 4. Podjela bolesnika koji su bili na OHBP-u

Graf 5. Podjela terapija

Graf 6. Raspodjela reakcija preosjetljivosti na kontrastno sredstvo po vrsti pregleda

Graf 7. Podjela simptoma



## **12. KRATKI ŽIVOTOPIS PRISTUPNIKA**

Rođena sam 12. listopada 1998. godine u Našicama. Pohađala sam Osnovnu školu kralja Tomislava u Našicama, a nakon toga Opću gimnaziju u Našicama. Maturirala sam 2017. godine te sam iste godine upisala smjer radiološke tehnologije na Fakultetu zdravstvenih studija u Rijeci.