

MRG'de Kontrast Artırma Yöntemleri ve MR Kontrast Maddeler

Ebru Düşünceli Atman 

ÖĞRENME HEDEFLERİ

- MR kontrastını etkileyen parametreler
- Inversion recovery, manyetizasyon transfer, yağ baskılama teknikleri
- MRG'de kullanılan kontrast maddeler ve özellikleri
- MR kontrast maddelerinin yan etkileri ve güvenlik profili

Düşünceli Atman E. MRG'de Kontrast Artırma Yöntemleri ve MR Kontrast Maddeler. Trd Sem 2020; 8: 185-199.

GİRİŞ

Kontrast, kelime anlamı olarak zıtlık, karşıtlık demektir. Radyolojik anlamı ise, birbirine komşu iki bölgenin yoğunlukları arasındaki farktır. Anatomik olarak dokuların ve organların birbirinden ayrımı, normal bir yapı ile patolojik dokunun ayırt edilmesi, aralarındaki kontrast farklılığı ile sağlanmaktadır. Bu fark ne kadar fazla olursa ayırım da o kadar kolaylaşmaktadır.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çok amaçlı bir görüntüleme yöntemidir ve sadece anatomik bilgi değil, dokudaki fizyolojik ve kimyasal değişikliklerin de bilgisini vermektedir. Bu bilgi çok sayıda MR parametresi ile oluşturulmaktadır. MRG'de kontrast, dokuların birbirinden ayırt edilmesini sağlayan sinyal intensite farklılığıdır. **Kontrastı etkileyen temel parametreler dokuların T1 (verilen puls sonrası**

longitudinal manyetizasyonun yeniden kazanıldığı süre), T2 (oluşan transvers manyetizasyonun kaybolması için geçen süre) süreleri, proton yoğunluğu, dokunun akım karakteristiği, komşu dokuların karakteristik özellikleri ve birbirleri ile olan etkileşimleri gibi iç faktörlerdir. Bu değerler dokulara spesifiktir. Dış faktörlerden TR (radyofrekans puls tekrarlama zamanı) ve TE (radyofrekans pulsu verildikten sonra elde edilen sinyale kadar geçen süre, eko zamanı) değerleri değiştirilerek incelemenin T1 ve T2 ağırlığı, dolayısıyla kontrastı değiştirilebilir. Bunun dışında manyetik alan gücü, sapma açısı, inversiyon zamanı gibi dış faktörler ve difüzyon, perfüzyon, BOLD gibi ileri teknikler de kontrast artırılması için kullanılan yöntemlerdir. Diğer bir yöntem de intravenöz, oral, vb yollarla kontrast madde vererek do-ku-organlar arasındaki sinyal farklılığının belirginleştirilmesidir [1].

INVERSION RECOVERY (IR)

180° çevirici bir pulsu takip eden konvansiyonel spin eko sekansıdır. Sekans öncesi gönderilen 180° puls ile görüntülenecek bölgedeki tüm dokuların net manyetizasyon vektörü ana manyetik alanın (B_0) 180° tersine çevrilir, puls kesildikten sonra protonlar T1 relaksasyona geçer. Belli bir doku için net manyetizasyon vektörü sıfır noktasından (null point) geçerken 90° radyofrekans (RF) pulsu uygulanır, böylece bu dokunun transvers manyetizasyonu sıfır olacağından o dokudan sinyal alınmaz. Diğer dokularda ise net manyetizasyon vektörünün büyüklüğüne göre sinyal elde edilir. 180° çevirici puls ile sonrasında gönderilen 90° RF pulsu arasında geçen süre inversiyon zamanı (TI süresi) olarak adlandırılır. TI parametresi değiştirilerek farklı dokulardan gelen sinyaller baskılanabilir. Yağın (STIR) ve serbest sıvının (FLAIR) sinyalinin baskılandığı iki önemli klinik uygulaması mevcuttur [1, 2].

IR tekniği 3 farklı şekilde MR kontrastını artırır:

- Herhangi bir dokunun T1 değerini temel olarak selektif olarak sinyalinin baskılanması: TI değeri değiştirilerek farklı dokuların sinyalinin efektif bir şekilde baskılanmasıdır. Birçok dokuda null point yaklaşık olarak $TI \approx 0,69 \times T1$ süresinde ortaya çıkar [2].
- T1 relaksasyon değerlerine göre dokuların daha iyi ayırt edilmesi: Diğer spin eko sekanslarına göre dokulardaki küçük T1 relaksasyon farklılıklarını belirginleştirerek kontrastı artırır [2].
- İlave T1 ve T2 etkisi: Patolojik dokuların birçoğunda serbest su moleküllerinin fazla olmasından dolayı T1 ve T2 değerleri yüksektir. Dolayısıyla rutin spin eko sekanslarda uzun T1 düşük sinyalle, uzun T2 ise yüksek sinyalle sonuçlanır. IR sekansında ise özellikle kısa-orta TI değerleri kullanıldığında uzun T1 yüksek sinyal oluşturur ve uzun T2'nin pozitif sinyaline eklenir. Bunun sebebi, null point değerinden daha küçük bir TI süresi seçildiğinde ($<0,69 \times T1$), ortamda hala uzun T1 süresi

olan patolojik dokuya ait ters manyetizasyonunun olması ve magnitüd rekonstrüksiyon IR görüntülerinde yüksek sinyal oluşturmasıdır [2].

IR sekansının bazı dezavantajları mevcuttur. Bunlar; uzun inceleme süresi, akıma bağlı artefaktların artması, doku supresyonu nedeniyle sinyal/gürültü oranının azalması ve 180° puls kullanımına bağlı SAR (specific absorption rate) değerinin yükselmesidir [2].

MANYETİZASYON TRANSFER KONTRAST

Manyetizasyon transfer (MT), beyin dokusunun gelişim, yaşlanma gibi fizyolojik süreçlerindeki ve patolojilerindeki mikroyapısını araştırmak için yaygın bir şekilde kullanılmakta olan bir MR kontrast mekanizmasıdır. Miyeline duyarlılığından dolayı MT beyaz cevher hastalıklarında daha çok kullanılmakla birlikte son yıllarda gri cevheri etkileyen hastalıklarda da kullanımı mevcuttur. Anjiyografi dışında MT kontrast, rutin nöroMR görüntülemeye, standart T1 ve T2 ağırlıklı görüntülere göre inceleme süresinin uzun olmasından dolayı çok tercih edilmemektedir [3].

MT, sudaki 1H protonu ile semi-solid makromoleküllere bağlı olan 1H protonları arasındaki manyetizasyon değişimini ifade eder. Biyolojik dokularda makromoleküllere veya hücre membranlarına bağlı olan daha az hareketli protonların T2 relaksasyon zamanları MRG'de direkt olarak saptanabilmek için çok kısadır, yani görüntülemeye bir katkıları yoktur [3, 4]. Çünkü proton MR yeterince uzun T2 relaksasyon zamanı olan serbest protonlardan gelen sinyali saptamaktadır. MT ise bu moleküllere bağlı gizli 1H havuzunun saptanmasını ve dolayısıyla doku kontrastının artırılmasını sağlar. Normalde termal denge durumunda serbest sudaki protonlar ile bağlı protonlar arasında net bir manyetizasyon transferi yoktur. Ancak, serbest veya bağlı protonların manyetizasyonlarının bir RF pulsu ile değiştirilmesi ile net bir manyetizasyon transferi oluşur ve yeni bir denge durumu sağlanır [3]. Bağlı olan (makromoleküler) protonların serbest protonlara göre

daha geniş bir bant aralığı mevcut olup görüntüleme sekansı öncesi özel bir RF satürasyon pulsu kullanarak satüre etmek mümkündür. Gri cevher, beyaz cevher, kartilaj, kas dokusu gibi dokular serbest proton yanı sıra bağlı protonlar da içerir ve biyolojik dokularda bağlı olan protonların sayısı serbest olanlara göre daha azdır. Bu tip dokularda, bağlı protonlarla serbest veya “sıvı” protonlar (su, BOS gibi) arasındaki dipol-dipol çapraz relaksasyonu ile veya kimyasal değişim ile manyetizasyonlar arasında karşılıklı değişim olur ve manyetizasyonları eşitlenir. Kas, kartilaj, beyin gibi dokular bu değişime daha hassastır. Bu dokulardaki bağlı protonların bu şekilde satürasyonu (makromoleküler satürasyon), iki spin havuzu arasındaki etkileşim hızına bağlı olarak, serbest protonlara aktarılabilir ve böylece görüntüleme için gerekli olan longitudinal manyetizasyon azalır. Sonuçta, bu doku daha düşük sinyal ve daha düşük intensiteye sahip olur ve diğer dokularla arasındaki kontrast farkı artar [4]. Kimyasal değişim manyetizasyon transfer ise, komşu su molekülleri ile hızla etkileşen hidroksil (OH), amid (NH) ve amin (NH₂) gruplarının varlığında gerçekleşir. Burada hız sınırlayıcı mekanizma, manyetizasyonun makromoleküllerdeki ¹H atomlarından bu değişici gruplara transferidir. Bu mekanizma, manyetizasyonun su ile küçük hareketli biyomoleküller arasında gerçekleştiği CEST (chemical exchange saturation transfer) görüntülemenin temelini oluşturur. CEST tekniği ile milimol konsantrasyon düzeyindeki moleküller saptanabilmektedir [3, 5].

MT'nin en sık kullanıldığı alanlar multipl skleroz gibi beyaz cevher hastalıklarında miyelin bütünlüğünün değerlendirilmesi, serebral infarktın saptanması, intrakranyal lezyonların (tümör, metastaz) saptanması ve TOF-MR anjiyografide beyin parankiminden gelen sinyalin baskılanması ve küçük damarların görüntülenmesidir.

YAĞ BASKILAMA TEKNİKLERİ

Yağın T1 süresinin kısa olmasından dolayı T1 ağırlıklı görüntülerde sinyali yüksektir. Bu nedenle, diğer dokuların sinyalini, patolojiyi

veya kontrast tutulumunu daha iyi ortaya koymak için yağ dokusundan gelen yüksek sinyalin baskılanması gerekir. Bunun için birkaç yöntem bulunmaktadır. Seçilecek yöntem, MR cihazının manyetik alan gücüne, görüntülenmesi istenen bölgeye, klinik duruma, gadolinium kullanımına, incelenecek bölgede metalik materyal bulunup bulunmamasına göre değişiklik gösterir.

Yağ baskılama metodları; kimyasal şifte (rezonans frekansı farklılığı), yağın kısa T1 süresine veya her iki tekniğe (hibrid teknikler) dayanmaktadır [1, 2].

Kimyasal Şift Teknikleri

Su ve yağın presesyon frekanslarının farkından faydalanılır. In-phase/out-of-phase görüntüleme, Dixon, CHESS, su eksitasyonu kimyasal şift teknikleridir.

In-phase (aynı faz)/Out-of-phase (karşıt faz) görüntüleme: Gerçek bir yağ baskılama tekniği değildir. Dokuları su ve yağ rezonans frekanslarındaki farklılıklara göre karakterize eder. Yağda (CH₂) ve suda (H₂O) farklı kimyasal ortamlarda bulunmasından dolayı ¹H protonlarının presesyon frekansı aynı değildir. Aynı vokselle içindeki su ve yağ protonlarından gelen sinyaller, TE değiştirilerek görüntülenir (1,5T'de TE=4,2 ms'de aynı fazda, TE=2,1 ms'de karşıt fazda). Rutin olarak mikroskopik yağı ortaya koymak için kullanılır (ör, adrenal adenomun adrenal karsinomdan ayrımı, hepatik steatoz saptanması, vb). Mikroskopik yağ var ise karşıt faz görüntülerde yağın sinyali baskılanacaktır [1, 2].

Dixon tekniği: Yukarıda açıklanan kalitatif in-phase/out-of-phase tekniği ile ilişkili bir grup tekniktir. Farklı TE'ler kullanılarak karmaşık matematiksel işlemlerle aynı anda 4 farklı doku kontrastı (“in-phase”, “out-of-phase”, “sadece su” ve “sadece yağ”) elde edilir. Abdominal, kas-iskelet ve spinal görüntülemelerde çok kullanılır. Avantajları B₀/B₁ heterojenitesine duyarlılığının az olması ve aynı anda 4 farklı doku kontrastının elde edilmesidir [2].

Dezavantajı ise TR süresinin uzamasından dolayı inceleme sürenin artması ve kesit sayısının sınırlı olmasıdır.

CHESS (fat sat): CHESS (chemical-shift selective), yağ baskılama için en sık kullanılan tekniktir. Yağın rezonans frekansına göre ayarlanan bir RF pulsu ile birlikte uygulanan spoiler gradient yağ protonlarını satüre ve defaze eder, böylece yağın longitudinal manyetizasyonu ve dolayısıyla transvers manyetizasyonu kalmaz, sadece su protonlarından gelen sinyal toplanır. Doku kontrastının etkilenmemesi ve herhangi bir puls sekansına eklenebilmesi avantajlarıdır. En iyi sonuç 1,0T ve üzerindeki manyetik alanlarda elde edilir. Dezavantajları 0,3T'nin altında kullanılamaması, homojen manyetik alan gerektirmesi (bu nedenle metalik materyal çevresinde, izomerkezden uzak lokalizasyonda ve sinüsler, baş-boyun bölgesi gibi suseptibilite distorsiyonları olan anatomik bölgelerde baskılaması yetersiz olabilir) ve TR'nin uzamasıdır (inceleme süresi uzar ve maksimum kesit sayısı azalır) [1, 2].

Su eksitasyonu: Bu teknikte yağ baskılaması yerine, su protonlarını selektif olarak eksite etmek için kısa RF puls serileri kullanılır. Spoiler kullanılmaz. Ağırlıklı olarak kas-iskelet sistemi görüntülemesinde, özellikle kartilaj değerlendirilmesinde kullanılır. Avantajları B_1 inhomojenitesine dirençli olması ve orta manyetik alan gücünde (0,3-1T) kullanılabilmesidir. Dezavantajları B_0 inhomojenitesine duyarlı olması, minimum TR, TE ve toplam sürenin artması, maksimum kesit sayısının azalmasıdır [2].

Yağın Kısa T1 Süresi

Short TI inversion recovery (STIR): Çok kullanılan bir sekanstır. Yağın T1 zamanı vücuttaki hemen diğer tüm dokulardan daha kısa olduğu için, kısa TI değerlerinin kullanıldığı inversion recovery sekansı ile sinyali selektif olarak baskılanabilir (1,5 T'de 150-180 ms). Yağın net manyetizasyon vektörü sıfır noktasından geçtiği anda longitudinal manyetizasyonu sıfırdır, dolayısıyla 90° RF pulsu gönderildiğinde transvers manyetizasyonu da oluşmayacak ve

yağdan sinyal alınmayacaktır. Teknik, manyetik alan inhomojenitelerine (B_0/B_1) rölâtif olarak duyarsızdır ve metalik materyal varlığında ve geniş FOV'larda kullanılabilir. Görüntüler T2 ağırlıklıdır. Sinyal baskılama yağa spesifik değildir; melanin, methemoglobin, mukus gibi T1 süresi kısa maddeler de baskılanabilir. Bu nedenle de STIR sekansın en önemli sınırlaması gadolinyum ile birlikte kullanılamamasıdır [1, 2]. Diğer dezavantajları TR süresinin uzun olması ve dolayısıyla sürenin artması ve kesit sayısının sınırlı olması, doku kontrastının sınırlı olması, sinyal/gürültü oranının düşük olmasıdır.

Hibrid Teknikler

SPIR (Spectral Presaturation with Inversion Recovery) ve SPAIR (Spectral Attenuated Inversion Recovery): CHESS ve STIR tekniklerinin kombinasyonudur. Selektif bir RF pulsu sadece yağın sinyalini ters döndürür, T1 gecikmesi sonrası sinyal oluşturulur. Görüntüler T1 ağırlıklıdır, gadolinyum sonrası kullanılabilir. SPIR ile SPAIR arasındaki esas fark, SPAIR tekniğinde B_1 inhomojenitesine duyarlılığı azaltan 180° ters döndürücü puls kullanılmasıdır. Avantajları; doku kontrastının etkilenmemesi ve SPAIR sekansın B_1 inhomojenitesine dirençli olmasıdır. Dezavantajları; her iki tekniğin de B_0 inhomojenitesine duyarlı olması, düşük manyetik alan gücünde kullanılamaması, SPIR sekansın B_1 inhomojenitesine duyarlı olması, minimum TR ve sürenin artması, maksimum kesit sayısının düşmesidir [2].

MR KONTRAST MADDELER

Yumuşak doku çözünürlüğü en yüksek olan, dolayısıyla dokular arası kontrast farkını en iyi ortaya koyan radyolojik görüntüleme yöntemi MRG'dir. Çeşitli kontrast maddeler kullanılarak MRG'nin bu özelliği artırılabilen, normal ve patolojik dokular arasındaki kontrast farkı detaylı bir şekilde ortaya konabilmektedir.

MRG'nin klinik kullanıma girmesinden kısa bir süre sonra kontrast maddeler de uygulamaya girmiştir. T1 relaksasyon sürecini hızlandıran paramanyetik katalizörler ilk kez Paul La-

Tablo 1: Gadolinyum Bazlı Kontrast Maddeler

Etken madde	Ticari adı	Firma	Yapısı	Termodinamik stabilitesi (log K _{therm})	Osmolalite (mOsm/kg) (37°de)	Atılım yolu
Gadobutrol (Gd-DO3A-butrol)	Gadovist®	Bayer Pharmaceuticals	Makrosiklik noniyonik	21,8	1603	Renal
Gadoterat meglumin (Gd-DOTA)	Dotarem®	Guerbet Group	Makrosiklik iyonik	25,4	1350	Renal
Gadobenat dimeglumin (Gd-BOPTA)	Multihance®	Bracco Pharmaceuticals	Lineer iyonik	22,6	1970	%93 renal, %3 biliyer
Gadoksetik asit disodyum	Primovist®	Bayer Pharmaceuticals	Lineer iyonik	23,5	688	%50 renal, %50 biliyer
Gadodiamid (Gd-DTPA-BMA)	Omniscan®	GE Healthcare	Lineer noniyonik	16,8	789	Renal
Gadopentat dimeglumin (Gd-DTPA)	Magnevist®	Bayer Pharmaceuticals	Lineer iyonik	22,1	1960	Renal
Gadoversetamid (Gd-DTPA-BMEA)	Optimark®	Guerbet Group	Lineer noniyonik	16,6	1110	Renal

Kaynak: Xiao et al. [10]; Pommersheim et al. [11]; Schieda et al. [14]; Rasschaert et al. [22].

uterbur tarafından fark edilmiştir [6]. İnsanda ilk kez ferrik klorid gastrointestinal sistemin görüntülenmesi için kullanılmıştır [7]. Gadolinyum (Gd) ise 1984 yılında yapılan bir çalışmada beyin tümörlerinin görüntülenmesinde ilk defa kullanılmıştır [8]. Klinik kullanımına 1988 yılında onay verilen ilk MR kontrast ajanı gadopentetat dimeglumindir (Magnevist; Bayer Pharmaceuticals, Almanya) [9]. Tüm Gd bazlı kontrast maddeler, bir ağır metal olan Gd ve Gd'a sıkıca bağlanan ve stabilize, çözünürlük ve güvenlik profili ile ilişkili organik bir ligandan oluşur (Tablo 1). Bu bileşiklerin kullanımı giderek artmakta olup günümüzde de halen yeni kontrast ajanların geliştirilmesi çalışmaları devam etmektedir.

Biyolojik dokulardaki MR sinyali dokudaki proton yoğunluğu, protonların doku spesifik T1, T2 ve T2* relaksasyon değerleri, doğal paramanyetik iyonların varlığı, manyetik suseptibilite, su moleküllerinin inceleme sırasındaki vok-

sel içi-dışı difüzyon ve perfüzyonu gibi birçok parametreye bağlıdır. **Gd⁺³ ve dysprosium gibi lantanid elementleri ile Fe⁺², Fe⁺³, Mn⁺² gibi paramanyetik iyonlar sıvı içerisinde güçlü mikroskopik lokal manyetik alan oluşturur. Su protonları bu alana yeterince yaklaşıncaya relaksasyona başlarlar ve yerlerini hızla henüz relaksasyona girmemiş diğer su molekülleri alır. Yani MR kontrast maddeleri direkt olarak görülmezler, çevre dokudaki atomların T1 (longitudinal) ve T2 (transvers) relaksasyon sürelerini kısaltarak T1 ağırlıklı görüntülerde sinyal artışı, T2 ağırlıklı görüntülerde ise sinyal azalması şeklinde indirekt etki mekanizmaları mevcuttur [9-12].** MR kontrast maddeleri aşağıda detayları verilen çeşitli özelliklerine göre sınıflandırılabilir.

Manyetik Özellikler

Çoğu paramanyetik (gadolinyum ve man-ganez) veya süperparamanyetik (demir oksit)

özellik gösterir. **Paramanyetik özellik bu maddelerde bulunan bir veya birden fazla çiftlenmemiş elektrondan kaynaklanmaktadır ve kalıcı manyetik momentleri vardır [13].** Gadolinyumun (Gd^{+3}) 7, manganezin (Mn^{+2}) ise 5 çiftlenmemiş elektronu mevcuttur. Organik serbest radikaller de çiftlenmemiş valens elektronlarından dolayı paramanyetik özellik gösterirler. Paramanyetik atomun manyetik momenti ile komşuluğundaki su moleküllerinin daha küçük olan manyetik momentleri arasında dipolar manyetik etkileşim mevcuttur. Moleküler hareketler bu dipolar etkileşimde rastgele dalgalanmalara yol açar ve su protonlarının hem longitudinal hem de transvers relaksasyon sürelerini kısaltır [13].

Bir lantanid metal olan Gd yüksek manyetik momenti ve stabilitesi nedeniyle en çok tercih edilen kontrast maddedir. Protonlardan 1000 kat daha güçlü manyetik momente sahiptir [9, 10]. Gd^{+3} 'ün 9 koordinasyon bölgesi mevcuttur. Bunlardan sekizi, Gd^{+3} iyonu ile şelasyon yapan ligand arasında olup, dokuzuncu ise Gd^{+3} ile sudaki oksijen atomu arasındaki bağıdır [12]. **Dokularda T1 sinyali T2'den daha yüksek olduğu için paramanyetik ajanların baskın etkisi düşük dozlarda T1 süresini kısaltmasıdır [9-11]. T1 sekansta parlak görünüm nedeniyle bu maddeler pozitif kontrast madde olarak adlandırılır (T1 ajan). T2 sekansta ise T2 kısaltması nedeniyle negatif kontrast oluştururlar (T2 ajan) [9, 10].** Bir kontrast maddenin T1 veya T2 ajan olması manyetik alan gücüne, kullanılan görüntüleme sekansına, kontrast maddenin boyutuna ve kontrast maddenin dokuda nasıl dağıldığına bağlıdır [13].

Süperparamanyetik ajanlar (demir oksit gibi), kolloid formunda olup 5-200 nm çapındaki partiküllerden oluşurlar. Bu partiküllerin içinde binlerce manyetik iyon içeren çok küçük çaplı (1-10 nm) kristaller mevcuttur. Paramanyetik ajanlar gibi davranırlar, ancak paramanyetik ajanlardaki her bir atomun bağımsız olarak dış manyetik alandan etkilenmesinin tersine süperparamanyetik ajanlarda kristalin manyetik momenti bütün olarak manyetik alandan etkilenir. Dolayısıyla süperparamanyetik ajanların manyetik bir alan varlığında tek bir Gd molekülü-

ne göre, çok büyük kalıcı manyetik momenti mevcuttur [13]. Partikül çapına göre 3 çeşit süperparamanyetik demir partikülü mevcuttur: ultra-small süperparamanyetik demir oksit (USPIO) (çapı <50 nm), small süperparamanyetik demir oksit (SPIO) (çap 1µm-50 nm) ve mikron çapındaki büyük partiküller (MPIO). MPIO gastrointestinal sistemi görüntülemek için oral olarak kullanıma uygundur [13]. Negatif kontrast madde olan süperparamanyetik demir oksit (Fe^{+3}) T2* ve T2 relaksasyon sürelerini kısaltarak sinyali düşürür. Bu etki en iyi gradient eko sekanslarda gözlenir ve "suseptibilite etkisi" olarak bilinir [9, 10]. Ancak yeni geliştirilen ve partikül çapı <10 nm olan USPIO'nun T1 etkisi çok daha fazladır [13].

MR kontrast maddelerinin etkinliğini belirleyen R_1 ve R_2 relaksivite değerleri, kontrast maddenin her bir birimi başına (mM cinsinden) su protonlarının sırasıyla T1 ve T2 relaksasyon sürelerini azaltma yeteneğini gösterir. Kısacası relaksivite kontrast maddelerin relaksasyon oranlarını artırma kapasitesidir. Relaksivite kontrast maddenin molekül yapısı, Larmor frekansı, sıcaklık gibi faktörlerden etkilenir. Yüksek relaksiviteye sahip olan kontrast madde, aynı miktarda ancak relaksivitesi daha düşük olan kontrast maddeye göre T1 ve T2 sürelerini daha fazla kısaltır [13].

Bir dokunun kontrast madde ile boyanması, ya o dokunun diğer dokulara göre kontrast madde afinitesinin daha fazla olması veya vaskülaritesinin daha yüksek olması ile sağlanır [13].

Kimyasal Yapı

Gd^{+3} 'ün serbest iyonik formu son derece toksik olup fizyolojik pH'da hızla hidrolize uğrar ve çözünmeyen $GdOH_3$ 'e dönüşür. **Bu nedenle Gd^{+3} 'ün hücre içine alınımını engellemek ve toksisitesini en aza indirmek için organik bir ligand ile şelasyon yapılması gereklidir.** En sık kullanılan ligandlar lineer veya makrosiklik poliaminokarboksilat/fosfonat deriveleridir. Böylece ekstrasellüler mesafede kalan Gd'un renal ekskresyonu da artar [10, 11, 13]. Termodinamik stabilite, Gd^{+3} ile şelasyon ligandı arasındaki bağı kırmak için gereken enerjidir. Ki-

netik stabilite ise disosiasyonun ortaya çıkma hızı olup Gd şelatlarının yapısı yanı sıra pH, sıcaklık, ortamda Gd ile yarışmaya giren katyonların (Cu^{+2} , Zn^{+2} , Ca^{+2}) varlığı gibi çevresel faktörlere bağlıdır. Her Gd bileşiğinin kendine özgü termodinamik ve kinetik stabilitesi mevcuttur [12].

Gd⁺³ ayrıca dendrimer veya protein gibi polimerik taşıyıcılara, paramanyetik misellerin içindeki amfililik şelatlarla, lipozomlara, zeolit gibi poröz materyallere ve nanopartiküllere bağlanarak da kullanılabilir [13].

Moleküler yapısına göre Gd şelatları makrosiklik-lineer geometri ve iyonik-noniyonik olarak sınıflandırılır. Makrosiklik bileşiklerde kafes benzeri bir yapı mevcut olup Gd, molekül içinde sıkıca hapsedilmiştir; Gd iyonunun ayrışması son derece düşüktür, bu nedenle bu bileşiklerin termodinamik stabilitesi lineer bileşiklere yüksektir. Lineer bileşiklerin ise Gd'ü çevreleyen elonge bir yapısı mevcuttur. **Termodinamik stabilitesi en düşük olanlar lineer noniyonik bileşikler olup nefrojenik sistemik fibrozis (NSF) ile ilişkilidirler** [9, 11, 12]. Noniyonik olan kontrast maddelerin osmolalitesi iyoniklerden daha düşük olup daha yüksek dozlarda kullanılabilir. MR kontrast ajanları için klinik uygulamalarda önerilen doz 0,1 mmol/kg (0,2 mL/kg) olup MR anjiyografi gibi incelemelerde daha yüksek dozlar uygulanabilir [9]. İyotlu kontrast maddelere göre bu ajanların daha düşük dozlarda kullanılabilmesinin sebebi, tek bir Gd molekülünün bile oldukça fazla sayıda su protonunu etkileyebilmesidir [11]. Şu anda kullanımda olan kontrast maddelerden Gadobutrol dışındaki tüm Gd bileşiklerinin konsantrasyonu 0,5 M iken, Gadobutrol'un konsantrasyonu ise 1 M'dir.

Biyodağılım

Biyodağılımına göre kontrast maddeler nonspesifik (ekstrasellüler ajanlar ve kan havuzu ajanları) ve spesifik (organ-spesifik yani pasif olarak bir hücre tipine yönlendirilmiş olan ajanlar ve hedefe yönelik yani aktif olarak moleküler spesifik bir bölgeyi hedefleyenler) ajanlar olarak ikiye ayrılır [13].

Nonspesifik ajanlar

Ekstrasellüler ajanlar: İntravenöz uygulama sonrası Gd kısa sürede ekstrasellüler kompartmanlarda (intravasküler ve interstisyel) denge durumuna ulaşır. Gd iyonunun hücre içine alınımı, özellikle düşük moleküler stabilitesi olanlarda yüksek toksisite nedeniyle istenmeyen bir durumdur. Esas atılım yolu renal ekskresyon (glomerüler filtrasyon ve/veya aktif sekresyon) olup böbrek fonksiyonları normal olanlarda plazma yarılanma ömrü ortalama 1,5-2 saattir, 24 saat içinde de hemen hemen tamamı atılmaktadır [9-11].

Kan havuzu ajanları: İntravasküler kontrast maddeler olarak da bilinirler. Ekstrasellüler ajanlara göre boyutlarının ve molekül ağırlıklarının fazla olmasından dolayı interstisyuma geçemez ve damar içinde daha uzun süre kalırlar, daha yavaş atılırlar. Böylelikle, vasküler yapılar 1 dakika-1 saat gibi geniş bir zaman diliminde görüntülenebilir [9-11, 13]. Ayrıca R_1 relaksivite değerleri de daha yüksektir [13]. Bolus zamanlamasından bağımsız olarak hem arteriyel hem de venöz faz görüntülemesini sağlayarak anatomik olarak daha geniş alanların, reenjeksiyona gerek kalmadan, tekrar tekrar görüntülenmesine izin verirler [9]. Kan havuzu ajanları; USPIO partikülleri, plazma proteinlerine (albümin) geri dönüşlü olarak bağlananlar ve makromoleküller (polimerler ve lipozomlar) olmak üzere üç kategoriye ayrılırlar [10, 13]. Albümine sıkıca ve geçici olarak bağlanan Gd⁺³ kompleksleri gadofosvet trisodyum (MS-325, Vasovist) ve gadoketetik asittir (B-22956) [13]. Bu kompleksler MR anjiyografisinin yanı sıra meme ve perfüzyon MR incelemelerinde kullanılabilir. Malign tümörlerde başta albümin olmak üzere plazma proteinlerinin uptake ve metabolizmasının artması ve neovaskülarizasyon nedeniyle bu ajanlar tedavi takibinde de kullanılabilir [13]. Ferumokstran (Sinerem, Combidex gibi) USPIO partikülleri, albümine bağlananlar ve polimerize Gd şelatlarının aksine karaciğer, dalak ve lenf nodlarında tutularak vücuttan elimine edilirler [13].

Spesifik ajanlar

Organ-spesifik ajanlar: Hedef doku/organa yönelik geliştirilen kontrast maddelerdir. Bir ajanın bazı doku ve organlarda daha yüksek konsantrasyonda dağılımı hem kullanılan ajanın dozunu azaltır hem de lezyon saptama duyarlılığını artırır [12]. Karaciğer-spesifik olanlar hepatobilyer ajanları (paramanyetik kompleksler) ve retiküloendotelial sistem (RES) ajanlarını (paramanyetik partiküller ve lipozomlar) içerir. Hepatobilyer ajanlar hepatositler tarafından aktif transport ile alınır, normal parankimin diğer dokulara göre intensitesi artar. Safra yoluyla atılım sayesinde bilyer anatomi de görüntülenmiş olur (kolanjiyografi). Fonksiyone hepatosit içeren lezyonlar postkontrast T1 görüntülerde parlak görünürler ve böylece hepatosellüler kökenli olan ve olmayan lezyonların ayrımı sağlanmış olur. Mangofodipir trisodyum (Teslascan) bu amaçla kullanılan ilk Mn^{+2} içeren kontrast maddedir. Gd-EOB-DTPA (Primovist) karaciğere spesifik olup %50'si bilyer yolla atılırken, Gd-BOPTA (Multihance) çok amaçlı olup %2-3'ü bilyer yolla atılmaktadır [9-11, 13]. Demir oksit partikülleri ise RES ajanları olup hedefi Kupffer ve diğer RES hücreleridir; karaciğer, dalak, lenf nodları ve kemik iliğinde fagositozla tutulurlar [9]. Kupffer hücreleri karaciğerin çok küçük bir volümünü teşkil etmesine rağmen, süperparamanyetik demir oksit partikülleri suseptibilite etkisi ile çok düşük dozda bile T2 ağırlıklı görüntülerde tüm karaciğerin sinyalini düşürebilir (negatif kontrast). Demir oksit partikülleri metabolize edilerek çözünabilir ve nonsüperparamanyetik demir formuna dönüştürülerek birkaç gün içinde normal demir havuzuna dahil olur [13]. Paramanyetik lipozomlar T1 kısalmasına yol açan pozitif kontrast maddeler olup esas olarak karaciğer olmak üzere RES hücreleri tarafından tutulur [13]. MR anjiyografi için geliştirilen ultrasmall demir oksit partikülleri (USPIO) de vasküler sistemden temizlendikten sonra normal lenf nodlarında birikir, T2 kısaltma etkisiyle sinyal intensitesini düşürür ve böylece normal-metastatik lenf nodu ayrımı yaparak tümörlerde lenf nodu evrelemesinin yapılmasını sağlar [9, 13].

Hedefe yönelik ajanlar (aktif olarak hedef belirleyen ajanlar): Hücre membranındaki spesifik moleküler bölgeleri tanıyan ajanlardır. Çoğu intrasellüler boşlukta hapsedilir. İnflamasyon, ateroskleroz, anjiyogenez, apoptozis, tümör gibi spesifik patolojik süreçlerin görüntülenmesinde kullanılır (moleküler görüntüleme) [13].

Uygulama yolu

İntravenöz ajanlar: En sık kullanılanı paramanyetik Gd şelatlarıdır. İntravenöz verilmesinden sonra intravasküler ve ekstrasellüler kompartmanda dağılır ve idrarla hızla atılır [10].

Oral ajanlar: Manyetik özelliklerine göre değişik mekanizmalarla gastrointestinal sistemin görüntülenmesi için kullanılır. Diamanyetik, paramanyetik, süperparamanyetik özellikte olabilirler. Pozitif kontrast oluşturan diamanyetik ajanlar (süt, dondurma, sıvı yağ gibi yağlı emülsiyonlar, sükröz polisterleri gibi) T1 süresini kısaltırlar. Negatif kontrast oluşturan diamanyetik ajanlar ise proton yoğunluğunu azaltanlar (perfluorooctylbromide (PFOB) içeren Perflubron®, Imagent®) ve lümen içi su protonlarının T2 süresini kısaltan (Ba^{+2} , Al^{+3} , Si^{+4}) süspansiyonlardır. Paramanyetik ajanlar Mn^{+2} , Gd^{+3} , Fe^{+3} içeren ve T1 süresini kısaltarak pozitif kontrast oluşturan bileşiklerdir (Magnevist enteral®, Lumenhance®, Ferriseltz®, Gadolite® gibi). Süperparamanyetik ajanlar ise (Lumirem®, Gastromark®, Abdoscan®) T2/T2* süresini azaltarak negatif (Fe^{+2}/Fe^{+3}) kontrast oluşturur [9-11, 13]. Yeşil çay ve yabanmersini suyu da yüksek Mn içeriğinden dolayı doğal kontrast madde olarak kullanılabilir [9, 10].

YAN ETKİLER-GÜVENLİK PROFİLİ

İdeal bir MR kontrast maddesi, stabil kimyasal yapıya ve yüksek relaksiviteye sahip olmalı, mümkün olan en düşük dozda optimal kontrast sağlamalı, akut veya uzun dönem yan etkileri olmamalı, vücuttan hızla temizlenmeli ve atılmalıdır [14]. Gd'lu ajanlar genel olarak güvenli ve iyi tolere edilebilir olsa da, tama-

men risksiz değildirler. Yan etki oranı klinik dozlarda %0,07-2,4 olup minör fizyolojik (bulantı, kusma, enjeksiyon yerinde ağrı, baş ağrısı, parestezi, sıcaklık hissi, vb) ve hafif alerjik reaksiyonlar şeklindedir [9, 15, 16]. Alerjik reaksiyonların sıklığı ise %0,004-0,7 olup hayatı tehdit eden anafaktik reaksiyon son derece nadirdir (%0,001-0,01) [9, 16]. Bu nedenle daha önce Gd'a bağlı anafaksi gelişmiş olan hastalarda kullanılmamalıdır. Astımı olan hastalarda ise dikkatle kullanılmalıdır [9, 16].

Nefrojenik Sistemik Fibrozis

Kronik veya akut böbrek yetmezliği olanlarda, Gd ile ilişkili, potansiyel olarak fatal bir hastalıktır [9, 11, 14, 15, 17]. Esas olarak cilt etkilenmekle birlikte akciğerler, plevra, eklemler, kaslar, kalp, perikard, böbrekler ve karaciğer tutulumu da görülebilir [9, 15, 17]. Patogenezi tam bilinmemekle birlikte böbrek disfonksiyonu olan hastalarda vücuttan atılmadığı için uzun süre dolaşımda kalan Gd'un şelatından ayrılarak serbest kalma riskinin arttığı, serbest Gd iyonunun anyonlara bağlanarak çözünmeyen presipitat oluşturduğu ve dokularda birikerek fibrotik reaksiyona neden olduğu öne sürülmektedir [11, 14, 15]. Gadoksetik asit dışındaki tüm Gd bileşiklerinin esas atılım yolu üriner yolla olup böbrek fonksiyonları nefrojenik sistemik fibrozis (NSF) riskini değerlendirmede kritik öneme sahiptir [14]. Böbrek yetmezliği olan hastalarda Gd yarı ömrü sağlıklı insanlara göre çok yüksektir. Periton diyaliz hastalarında da, hemodiyaliz hastalarına göre NSF gelişme riski daha yüksektir [11]. NSF, Gd enjeksiyonundan günler-aylar sonra ortaya çıkabilmektedir [11, 15, 17]. Ciltte, özellikle ekstremitelerde progresif kalınlaşma, kontraktür ve hiperpigmentasyon tipiktir [15].

NSF gelişimi için risk faktörleri hasta ile ilgili olanlar ve kullanılan Gd'un moleküler yapısı ve stabilitesi ile ilgili olanlar olarak ikiye ayrılabilir. **Hastaya bağlı faktörlerden en önemlisi böbrek fonksiyonu olup NSF gelişimi için en riskli olanlar, diyaliz hastaları, şiddetli (evre 4; eGFR<30-40 mL/dk/1,73 m²) veya son evre (evre 5; eGFR<30 mL/dk/1,73**

m²) kronik böbrek yetmezliği olup diyalize girmeyen hastalar ve akut böbrek hasarı olan hastalardır [9, 14, 15]. Diğer olası risk faktörleri arasında metabolik asidoz, yüksek Fe, Ca, P düzeyi, immünsupresyon, vaskülopati, enfeksiyon sayılabilir. Karaciğer hastalığı ayrı bir risk faktörü olarak değerlendirilmemektedir [14-16]. Renal immatürite nedeniyle fetüs, yenidoğan ve gebeler de potansiyel olarak risklidir [14]. İkinci faktör, kullanılan Gd bileşiğinin özellikleri ile ilgilidir. **Makrosiklik bileşiklerin, lineer bileşiklere göre daha stabil olmaları nedeniyle NSF'ye neden olma riski çok düşüktür [11, 14, 15].** Bugüne kadar NSF olgularının hemen tümü lineer noniyonik kontrast maddeler olan gadodiamid (Omniscan), gadoversetamid (Optimark) ve lineer iyonik bileşik olan gadopentat dimeglumin (Magnevist) ile bildirilmiştir [14, 15]. Ayrıca Gd tipinden bağımsız olarak standart doz olan 0,1 mmol/kg'dan daha yüksek dozların kullanılması ve özellikle de kısa bir zaman periyodunda tekrarlanan uygulamalar da yüksek NSF riski ile ilişkidir [14, 15]. European Medicines Agency (EMA), NSF gelişme riskine göre Gd bileşiklerini 3 gruba ayırmıştır: grup I yüksek riskli olanlar, grup II orta derecede riskli olanlar ve grup III düşük riskli olanlar (Tablo 2) [11, 15, 18, 19]. EMA, grup I'de yer alan yüksek riskli ajanların şiddetli böbrek yetmezliği olanlarda kullanımının kontrendike olduğunu bildirmiştir. Ayrıca bu hasta grubunda orta ve düşük riskli olan ajanların ise en düşük dozunun kullanımını ve tekrarlanan uygulamalar arasında en az 7 gün olmasını önermektedir. US Food and Drug Administration (FDA) da, 2010 yılında gadopentat dimeglumin, gadodiamid ve gadoversetamid'in şiddetli kronik böbrek yetmezliği ve akut böbrek hasarı olan hastalarda kullanımının kontrendike olduğunu bildirmiştir [9, 11, 20]. Ayrıca diyaliz hastalarında alternatif bir inceleme yöntemi yok ise stabil ajanların mümkün olan en düşük dozunun kullanılmasını ve hemen sonrasında hastanın diyalize alınmasını önermektedir [16, 17, 20]. Hemodiyalize girmeyen hastalarda ise NSF gelişimini önlemek için hemodiyaliz kullanımı ile ilgili yeterli kanıt yoktur [18].

Tablo 2: NSF Riskine Göre Gd-bazlı Kontrast Maddelerin Sınıflaması**Grup I: Yüksek riskli olanlar***Lineer non-iyonik şelatlar:*

Gadodiamid (Omniscan)

Gadoversetamid (Optimark)

Lineer iyonik şelat:

Gadopentat dimeglumin (Magnevist)

Grup II: Orta derecede riskli olanlar*Lineer iyonik şelatlar:*

Gadobenat dimeglumin (Multihance)

Gadoksetat disodyum (Primovist)

Grup III: Düşük riskli olanlar*Makrosiklik şelatlar:*

Gadoterik asit (Dotarem)

Gadobutrol (Gadovist)

Gadoteridol (Prohance)

Kaynak: European Medicines Agency. Gadolinium-containing contrast agents [18].

NSF açısından riskli olan hastaların belirlenmesinde Gd kullanımından önce renal fonksiyonların kontrolü önerilebilir. Bunun için kreatinin düzeyinden ziyade glomerüler filtrasyon hızının hesaplanması daha iyi bir yöntemdir. Ancak ek maliyet yükü getireceğinden NSF riski düşük olan ajanların seçilmesi daha iyi bir yöntemdir. İlk kez bildirildiği 2006 yılından beri son birkaç yıldır klinisyen farkındalığı, riskli hastalarda NSF gelişimi ile ilişkili ajanların kullanımından kaçınılması, daha düşük doz kullanımı ve tekrarlanan enjeksiyonlardan kaçınılması ile yeni NSF olguları ile karşılaşılması gerekmektedir.

Gd şelatları plasental geçiş nedeniyle amniyon sıvısında birikebileceğinden toksik serbest Gd iyonunun disosiye olma riski mevcuttur. Bu da fetüste veya annede potansiyel olarak NSF gelişme riski olabileceğini gösterir [9, 16]. Bu nedenle kullanımı gerekli ise güvenli ajanlar en düşük tanısal dozda kullanılmalıdır. Emziren kadınlarda da Gd bileşiklerinin %0,04'ten azı ilk

24 saatte süte geçmektedir ve bunun büyük bir kısmı şelat halindedir. Bunun da %1'den daha azı fetüsün gastrointestinal sisteminden absorbe edilmekte olup yan etki olasılığı son derece düşüktür, ancak sütün tadını değiştirebilir. Bu nedenle kontrast madde verildikten sonraki 12-24 saat içinde emzirmeye ara verilebilir [16].

Gadolinyumun Dokularda Birikimi

Gd'un ilk kez 2014 yılında, böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda, tekrarlayan kümülatif dozlarda, dentat nükleus ve globus pallidus'ta birikerek T1 görüntülerde sinyal artışına yol açtığı bildirildi [21]. Santral sinir sistemindeki bu sinyal artışının daha sonraki çalışmalarda hemen hemen sadece lineer Gd bileşikleriyle ilişkili olduğu bildirildi [22].

Yapılan çalışmalarda, standart tek doz lineer Gd'lu ajanın bile serebellumda makrosiklik ajanlara göre belirgin şekilde yüksek rezidü Gd konsantrasyonlarına neden olduğu gösterilmiştir. Bu rezidü Gd, lineer ajanlarda intakt Gd şelatı, makromoleküllere bağlanan çözünebilir Gd ve çözünmeyen Gd tuzları şeklinde iken makrosiklik ajanlarda intakt şelat formundadır. Bu nedenle, termodinamik olarak stabilitesi düşük olan lineer bileşiklerin dokularda tedrici olarak disosiye olduğu, makrosiklik bileşiklerin ise intakt bir şekilde idrarla atıldığı en olası varsayımdır. Klasik olarak ventrikülden subaraknoid boşluğa geçen çözünür Gd bileşikleri araknoid granülasyonlardan reabsorbe edilip venöz kompartmana geçerek atılır. Diğer bir atılım yolu da, beyin parankiminde lenfatik damar olmamakla birlikte, beyinde depolanmayan Gd bileşiklerinin interstisyel sıvı ile birlikte arter duvarındaki kas tabakasını çevreleyen bazal membrandaki intramural periarteriyel drenaj yoluyla boyun lenf nodlarına drene olmasıdır [22].

Gd'un beyin parankimine 3 ulaşım yolu bulunmaktadır: (1) Kan-BOS bariyeri yolağı: Gd'lu kontrast madde vasküler kompartmandan, önce fenestralı ve geçirgenliği fazla olan koroid pleksus kapillerlerinden, daha sonra da koroid pleksus epitelinden (kan-BOS bariyeri) pasif difüzyon, kolaylaştırılmış difüzyon gibi

transport mekanizmalarıyla geçerek ventriküller BOS'a ulaşır. Normalde BOS ile taşınan bileşikler araknoid granülasyonlardan emilerek venöz sisteme taşınır. Ancak bir bölümü ependimi geçerek beyin interstisyumuna girer. (2) Kan-beyin bariyeri (KBB) yolağı: Yakın zamana kadar Gd bileşiklerinin KBB'ini geçemediği sanılmaktaydı, ancak kapiller bazal membranda Gd depozitlerinin saptanması bu hipotezi geçersiz kılmıştır. (3) Perivasküler (pial-glial) yolak: Subaraknoid boşluktaki Gd bileşiği, periarteriyel pial-glial bazal membran boyunca beyin yüzeyine ulaşır ve beyin parankimine girer [22].

Beyinde birikimin Gd bileşiklerinindeşelasyonundan kaynaklandığı, dolayısıyla da molekülün kinetik stabilitesi ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Birikimin sadece dentat nükleus ve globus pallidus'ta değil, posterior talamus, substantia nigra, red nükleus, serebellar pedikül ve kollikülüs'te olduğu da gösterilmiştir [22]. Bu anatomik yapıların ortak özelliği yüksek konsantrasyonda Fe içermeleridir. Bu da Gd'un Fe ile aynı bölgelerde birikimi ile ilgili şu hipotezleri ortaya çıkarmıştır: 1. Gd'un endojen Fe ile yer değiştirmesi (transmetalasyon), 2. Gd'un beyne Fe ile aynı yolları kullanarak ulaşması, 3. Gd bileşiklerinin dentat nükleusa girmeden önce disosiye olmaları ve Gd'un endojen metallerle benzer yolları kullanarak dokuya geçişi, 4. Stabilitesi düşük olan Gd bileşiklerindeki Gd'un iyonize Ca ile yer değiştirmesi. Gd ayrıca Cu, Zn ve P ile de yer değiştirebilmektedir. Beyin interstisyumuna giren lineer (düşük stabiliteli) Gd bileşikleri endojen metallerle transmetalasyona girer ve disosiye olan Gd dikensi depozitler şeklinde veya endojen makromoleküllere bağlanarak parankim içinde hapsolür. Bu birikimin henüz herhangi bir klinik bir öneminin olup olmadığı ve uzun dönem etkileri bilinmemektedir [22]. Ancak, EMA bazı lineer bileşiklerin ruhsatını askıya almış veya kullanımını kısıtlamış, daha sonra FDA lineer ajanların makrosiklik ajanlara göre beyinde birikiminin daha fazla olduğunu açıklamıştır [19, 20]. EMA, 2017 yılında lineer ajanlardan gadoksetik asit ve gadobenat dimeglumin'in kısıtlı endikasyonlarda (karaciğer görüntülemesi) kullanılmasına izin verirken

gadodiamid, gadopentat dimeglumin ve gadoversetamid'in kullanım ruhsatını askıya almıştır [18, 19]. Makrosiklik ajanların ise optimal kontrastı sağlayacak ve tanısal doğruluğu düşürmeyecek en düşük dozda kullanımına devam edilebileceğini bildirmiştir [18, 19]. FDA ayrıca yüksek riskli hastalarda (hayat boyu kontrastlı MR takibi gerektiren hastalar, gebeler, çocuklar ve inflamatuvar hastalığı olanlar) kontrast madde seçerken tüm Gd bileşiklerinin beyinde birikim özelliklerinin göz önüne alınmasını ve mükerrer dozların mümkün olduğunca en aza indirilmesini önermiştir [19, 20]. Ayrıca kontrastlı yapılan her MR incelemesinde kullanılan Gd bileşiği ve dozunun not edilmesi önerilmektedir [16].

Beyin dışında Gd'un kemikte (kortikal ve kemik iliği), ciltte, böbrekte, karaciğerde, korneada, akciğer, miyokardda da depolandığı bilinmektedir. Ayrıca lineer noniyonik bileşiklerdeki Gd'un total serum Ca düzeylerini değiştirebildiği de bilinmektedir. Ancak serum Ca düzeyinde gerçek bir azalma olmamaktadır [12, 16]. Gd⁺³ ayrıca voltaj-bağımlı Ca kanallarını bloke edebilir ve Ca⁺² ve Mg⁺² ile aktive olan bazı enzimlerin aktivitesini engelleyebilir [9].

Kaynaklar

- [1]. Bitar R, Leung G, Perng R, Tadros S, Moody AR, Sarrazin J, et al. MR pulse sequences: What every radiologist wants to know but is afraid to ask. *Radiographics* 2006; 26: 513-7. [\[Crossref\]](#)
- [2]. Elster AD. Questions and answers in MRI. Available from: <http://mriquestions.com>.
- [3]. Sled JG. Modelling and interpretation of magnetization transfer imaging in the brain. *NeuroImage* 2018; 182: 128-35. [\[Crossref\]](#)
- [4]. Henkelman RM, Stanisz GJ, Graham SJ. Magnetization transfer in MRI: A review. *NMR Biomed* 2001;14: 57-64. [\[Crossref\]](#)
- [5]. Knutsson L, Xu J, Ahlgren A, van Zijl PCM. Contrast, and arterial spin labeling: How similar pulse sequences detect different phenomena. *Magn Reson Med* 2018; 80: 1320-40. [\[Crossref\]](#)
- [6]. Lauterbur P, Mendonca-Dias MH, Rudin AM. Augmentation of tissue water proton spin-lattice relaxation rates by in vivo addition of paramagnetic ions. *Front Biol Eng* 1978; 1: 752-9. [\[Crossref\]](#)
- [7]. Young IR, Clarke GJ, Bailes DR, Pennock JM, Doyle FH, Bydder GM. Enhancement of relaxation rate with paramagnetic contrast agents in NMR imaging. *J Comput Tomogr* 1981; 5: 543-7. [\[Crossref\]](#)

- [8]. Carr DH, Brown J, Bydder GM, Weinmann HJ, Speck U, Thomas DJ, et al. Intravenous chelated as a contrast agent in NMR imaging of cerebral tumours. *Lancet* 1984; 1: 484-6. [\[Crossref\]](#)
- [9]. Chandra T, Mohan S. Role of contrast in MR imaging. *Top Magn Reson Imaging* 2016; 25: 151-6. [\[Crossref\]](#)
- [10]. Xiao YD, Paudel R, Liu J, Ma C, Zhang ZS, Zhou SK. MRI contrast agents: Classification and application. *Int J Mol Med* 2016; 38: 1319-26. [\[Crossref\]](#)
- [11]. Pommersheim F, Martin DR, Costello JR, Kalb B. Contrast agents for MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2017; 25: 705-11. [\[Crossref\]](#)
- [12]. Hao D, Ai T, Goerner F, Hu X, Runge VM, Tweedle M. MRI contrast agents: Basic chemistry and safety. *J Magn Reson Imaging* 2012; 36: 1060-71. [\[Crossref\]](#)
- [13]. Geraldès CFGC, Laurent S. Classification and basic properties of contrast agents for magnetic resonance imaging. *Contrast Media Mol Imaging* 2009; 4: 1-23. [\[Crossref\]](#)
- [14]. Schieda N, Blaichman JI, Costa AF, Glikstein R, Hurrell C, James M, et al. Gadolinium-based contrast agents in kidney disease: Comprehensive review and clinical practice guideline issued by the Canadian association of radiologists. *Can Assoc Radiol J* 2018; 69: 136-50. [\[Crossref\]](#)
- [15]. Beckett KR, Moriarity AK, Langer JM. Safe use of contrast media: What the radiologist needs to know. *Radiographics* 2015; 35: 1738-50. [\[Crossref\]](#)
- [16]. ACR Committee on Drugs and Contrast Media. American College of Radiology ACR Manual on Contrast Media. 2020.
- [17]. Leisman S. Radiocontrast toxicity. *Adv Chronic Kidney Dis* 2020; 27: 50-5. [\[Crossref\]](#)
- [18]. European Medicines Agency. Gadolinium-containing contrast agents. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/gadolinium-article-31-referral-annex-i-ii-iii-iv_en.pdf.
- [19]. European Medicines Agency. EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans. November 11, 2017. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/gadolinium_contrast_agents_31/European_Commission_final_decision/WC500240575.pdf.
- [20]. Food and Drug Administration. Drug Safety Communication: FDA warns that gadolinium-based contrast agents (GBCAs) are retained in the body; requires new class warnings. December 19, 2017. Available from: <http://www.fda.gov/media/109825/download>.
- [21]. Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, Kitajima K, Takenaka D. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: Relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology* 2014; 270: 834-41. [\[Crossref\]](#)
- [22]. Rasschaert M, Weller RO, Schroeder JA, Brochhausen C, Idee JM. Retention of gadolinium in brain parenchyma: Pathways for speciation, access, and distribution. A critical review. *J Magn Reson Imaging* 2020 Apr 4. doi: 10.1002/jmri.27124. [Epub ahead of print]. [\[Crossref\]](#)

MRG'de Kontrast Artırma Yöntemleri ve MR Kontrast Maddeler

Ebru Düşünceli Atman

Sayfa 185

Kontrastı etkileyen temel parametreler dokuların T1 (verilen puls sonrası longitudinal manyetizasyonun yeniden kazanıldığı süre), T2 (oluşan transvers manyetizasyonun kaybolması için geçen süre) süreleri, proton yoğunluğu, dokunun akım karakteristiği, komşu dokuların karakteristik özellikleri ve birbirleri ile olan etkileşimleri gibi iç faktörlerdir. Bu değerler dokulara spesifiktir. Dış faktörlerden TR (radyofrekans puls tekrarlama zamanı) ve TE (radyofrekans pulsu verildikten sonra elde edilen sinyale kadar geçen süre, eko zamanı) değerleri değiştirilerek incelemenin T1 ve T2 ağırlığı, dolayısıyla kontrastı değiştirilebilir. Bunun dışında manyetik alan gücü, sapma açısı, inversiyon zamanı gibi dış faktörler ve difüzyon, perfüzyon, BOLD gibi ileri teknikler de kontrast artırılması için kullanılan yöntemlerdir.

Sayfa 187

Yağ baskılama metodları; kimyasal şifte (rezonans frekansı farklılığı), yağın kısa T1 süresine veya her iki tekniğe (hibrid teknikler) dayanmaktadır.

Sayfa 189

Gd^{+3} ve dysprosium gibi lantanid elementleri ile Fe^{+2} , Fe^{+3} , Mn^{+2} gibi paramanyetik iyonlar sıvı içerisinde güçlü mikroskopik lokal manyetik alan oluşturur. Su protonları bu alana yeterince yakınlashınca relaksasyona başlarlar ve yerlerini hızla henüz relaksasyona girmemiş diğer su molekülleri alır. Yani MR kontrast maddeleri direkt olarak görülmezler, çevre dokudaki atomların T1 (longitudinal) ve T2 (transvers) relaksasyon sürelerini kısaltarak T1 ağırlıklı görüntülerde sinyal artışı, T2 ağırlıklı görüntülerde ise sinyal azalması şeklinde indirekt etki mekanizmaları mevcuttur.

Sayfa 190

Paramanyetik özellik bu maddelerde bulunan bir veya birden fazla çiftlenmemiş elektrondan kaynaklanmaktadır ve kalıcı manyetik momentleri vardır.

Sayfa 190

Dokularda T1 sinyali T2'den daha yüksek olduğu için paramanyetik ajanların baskın etkisi düşük dozlarda T1 süresini kısaltmasıdır. T1 sekansta parlak görünüm nedeniyle bu maddeler pozitif kontrast madde olarak adlandırılır (T1 ajan). T2 sekansta ise T2 kısalması nedeniyle negatif kontrast oluştururlar (T2 ajan).

MRG'de Kontrast Artırma Yöntemleri ve MR Kontrast Maddeler

Ebru Düşünceli Atman

Sayfa 190

Gd⁺³'un hücre içine alınımını engellemek ve toksisitesini en aza indirmek için organik bir ligand ile şelasyon yapılması gereklidir.

Sayfa 191

Termodinamik stabilitesi en düşük olanlar lineer noniyonik bileşikler olup nefrojenik sistemik fibrozis (NSF) ile ilişkilidirler.

Sayfa 193

Hastaya bağlı faktörlerden en önemlisi böbrek fonksiyonu olup NSF gelişimi için en riskli olanlar, diyaliz hastaları, şiddetli (evre 4; eGFR<30-40 mL/dk/1,73 m²) veya son evre (evre 5; eGFR<30 mL/dk/1,73 m²) kronik böbrek yetmezliği olup diyalize girmeyen hastalar ve akut böbrek hasarı olan hastalardır.

Sayfa 193

Makrosiklik bileşiklerin, lineer bileşiklere göre daha stabil olmaları nedeniyle NSF'ye neden olma riski çok düşüktür.

Sayfa 195

Beyin dışında Gd'un kemikte (kortikal ve kemik iliği), ciltte, böbrekte, karaciğerde, korneada, akciğer, miyokardda da depolandığı bilinmektedir.

MRG'de Kontrast Artırma Yöntemleri ve MR Kontrast Maddeler

Ebru Düşünceli Atman

- Aşağıdakilerden hangisi MR kontrastını etkileyen dış faktörlerden biridir?
 - Dokudaki proton yoğunluğu
 - T1 değeri
 - T2 değeri
 - Sapma açısı
 - Dokular arası etkileşim
- Aşağıdakilerden hangisi kontrast maddelerin relaksivite özellikleri ile ilgili olarak yanlıştır?
 - Kontrast maddelerin etkinliğini gösteren bir parametredir.
 - Yüksek relaksiviteye sahip kontrast madde relaksivitesi düşük olan kontrast maddeye göre T1 ve T2 değerlerini daha çok uzatır.
 - Kontrast maddenin relaksivitesinin yükselmesi ile T1 sinyali artar.
 - Kontrast maddenin relaksivitesi artırılarak dozu azaltılabilir.
 - Larmor frekansı, ısı, moleküler yapıdan etkilenir.
- Aşağıdakilerden hangisi bir yağ baskılama sekansı olarak STIR sekansın dezavantajları arasında sayılabilir?
 - Sinyal baskılamanın yağa spesifik olmaması
 - Uzun inceleme süresi
 - Sinyal/gürültü oranının düşük olması
 - Gadolinyum ile birlikte kullanılamaması
 - Hepsi
- Gadolinyum içerikli MR kontrast maddeleri için aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?
 - Termodinamik stabilitesi en yüksek olan şelatlar makrosiklik iyonik yapıya sahip olanlardır.
 - Klinik kullanım dozu 0,1 mmol/kg'dır.
 - İntravenöz uygulama sonrası böbrek fonksiyonları normal olanlarda plazma yarılanma ömrü 24 saattir.
 - Böbrek fonksiyonları ileri derecede bozuk olan hastalarda Gadodiamid kullanımı kontrendikedir.
 - Demir oksit içerikli kontrast maddelerin, gadolinyumlu bileşiklere göre manyetik momenti çok daha büyüktür.
- Aşağıdakilerden hangisi nefrojenik sistemik fibrozis gelişimi için bir risk faktörü değildir?
 - Metabolik asidoz
 - Son evre böbrek yetmezliği
 - Hepatosteatoz
 - Vaskülopati
 - Yüksek Fe, Ca düzeyi