

Karaciğerin MR görüntülemesinde kullanılan kontrast maddeler

Nevzat Karabulut, Nevra Elmas

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı (N.K. ✉ nkarabulut@yahoo.com), Denizli; Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı (N.E.), İzmir.

Karaciğerin manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde intravenöz yoldan verilen kontrast maddeler, lezyon-karaciğer kontrastını artırarak hastalıkların saptanmasını ve karakterizasyonunu kolaylaştırırlar. Bu amaçla karaciğer MR incelemelerinde yaklaşık 1986 yılından beri kontrast ajanlar kullanılmakla birlikte, ilk olarak 1988 yılında gadopentat dimegluminin (Gd-DTPA) klinik onay almasından itibaren günlük pratikteki kullanımları yaygınlaşmış ve yeni ajanlar üretilmiştir (1, 2). Abdomenin MR incelemesi için geliştirilen yeni T1 ve T2 ağırlıklı sekanslara rağmen, kontrast maddelere duyulan ihtiyaç azalmamıştır. Karaciğer lezyonlarının belirlenip karakterize edilmesinde kontrastlı MR tetkiki kontrastsız MR ve kontrastlı BT incelemeye göre daha üstündür (3-9). Karaciğerin MR incelemesinde kullanılacak ideal kontrast madde güçlü bir manyetik etkiye sahip, yan etkisi az, biyodağılım farklılaşması gösteren (farklı dokulardaki kontrast tutulumunda büyük farklar olan) bir ajan olmalıdır. Bugün için karaciğerin MR incelenmesi için geliştirilen, klinik onayı alınmış veya faz III çalışmaları (klinik onay öncesi çok sayıda hasta üzerinde ve genellikle çok merkezli olarak yapılan, kontrastın etkinliğinin, yan etkilerinin ve yarar-zarar oranının kullanılmakta olan diğer ajan veya yöntemlerle karşılaştırıldığı çalışmalar) süren kontrast ajanlar 3 farklı grupta toplanabilir; nonspesifik ekstraselüler gadolinyum şelatları, hepatositlere özgü kontrast maddeler ve retikuloendotelial sistem (RES)'e özgü kontrast ajanlar. Karaciğerin MR incelemesinde klinik kullanımda olan bütün kontrast maddeler karaciğer parenkiminin T1 ve T2 zamanlarını kısaltarak etki gösterir. Gadolinyum ve manganez içerikli ajanlarda T1 zamanındaki kısalma daha belirgin olduğundan T1 ağırlıklı sekanslarda karaciğer sinyali artar. Süperparamanyetik demir oksitler (SPFO) ise daha çok T2 zamanını kısalttıklarından T2 ağırlıklı sekanslarda karaciğer sinyali azalır. Daha küçük boyutlu demir oksitler (USPFO) hem T1 hem de T2 zamanını kısalttıklarından her iki sekansta da kullanılabilir. Tablo 1'de karaciğer MR incelemesinde kullanılan kontrast maddelerin etki mekanizmaları ve klinik özellikleri verilmiştir. Bu yazıda karaciğerin MR incelemesinde kullanılan kontrast maddelerinin farmakolojik özellikleri, etki mekanizmaları, kullanım alanları ve güvenlik profilleri gözden geçirilmiştir.

Tablo 1. Karaciğer MR incelemesinde kullanılan kontrast maddelerin etki mekanizmaları ve klinik özellikleri

	Non-spesifik ajanlar	RES'e özgü ajanlar	Hepatosite özgü ajanlar		
	<i>Gadolinium şelatları</i>	<i>Demir oksitler</i>	<i>Mn-DPDP</i>	<i>Gd-BOPTA</i>	<i>Gd-EOB-DTPA</i>
Hedef doku	İntravasküler, ekstraselüler boşluk	RES hücreleri	Hepatosit	Hepatosit	Hepatosit
Transport	Kan	Fagositoz	α_2 makroglobulin	Organik anyon	Organik anyon
Plazma yarı ömrü (dk)	10	10*	120	15	10
Atılım yolu	%100 idrar	%100 demir metabolizması	%15-25 idrar, %45-55 safra ve dışkı	%2-4 safra, %75-99 idrar	%50 böbrek, %50 safra
Yan etki	Nadiren yüzde kızarıklık	Bel ağrısı	Yüzde kızarıklık, bulantı	Yüzde kızarıklık, bulantı	Yüzde kızarıklık, bulantı
Kontrast özelliği	T1 etkili, perfüzyon, dinamik inceleme	T2, T2*, T1 etkili	T1 etkili, biliyer obstrüksiyonda tutulum etkilenmez	T1 etkili, biliyer obstrüksiyonda tutulum azalır	T1 etkili, biliyer obstrüksiyonda tutulum azalır
Endikasyon	Rutin, hipervasküler lezyon	Metastaz	Metastaz	Metastaz	Metastaz
Sınırlılık	Yok	Hemokromatozisi hastalar	Özgüllüğü düşük, hepatik tümörlerde tutulum diferansiyasyon derecesine bağlı	Özgüllüğü düşük, hepatik tümörlerde tutulum diferansiyasyon derecesine bağlı	Özgüllüğü düşük, hepatik tümörlerde tutulum diferansiyasyon derecesine bağlı

*Organ yarı ömrü: 1-3 gün

Tablo 2. Karaciğer MR incelemesinde kullanılan ekstraselüler ve hepatosite özgü gadolinium şelatları

<i>Jenerik ad</i>	<i>Kısaltma</i>	<i>Ticari ad</i>	<i>Sınıflama</i>	<i>Osmolalite (mosmol kg⁻¹ l⁻¹)</i>	<i>^bErişkin Dozu (mmol/kg)</i>
Gadopentat dimeglumin	Gd-DTPA	Magnevist®	İyonik-lineer	1940	0.1 bolus
Gadodiamid	Gd-DTPA-BMA	Omniscan®	Noniyonik-lineer	789	0.1-0.3 bolus
Gadoterate meglumin	Gd-DOTA	Dotarem®	İyonik- halkasal	1350	0.1 bolus
Gadoteridol	Gd-HP-DO3A	ProHance®	Noniyonik- halkasal	630	0.1-0.3 bolus
^a Gadobenate dimeglumin	Gd-BOPTA	MultiHance®	İyonik-lineer	1970	0.05 bolus
^a Gadoksetik asit disodyum	Gd-EOB-DTPA	Primovist® (Eovist)	İyonik -lineer	890	0.025 bolus

^aHem ekstraselüler hem hepatosit-spesifik ajanlar^bKaraciğer MR incelemede önerilen doz

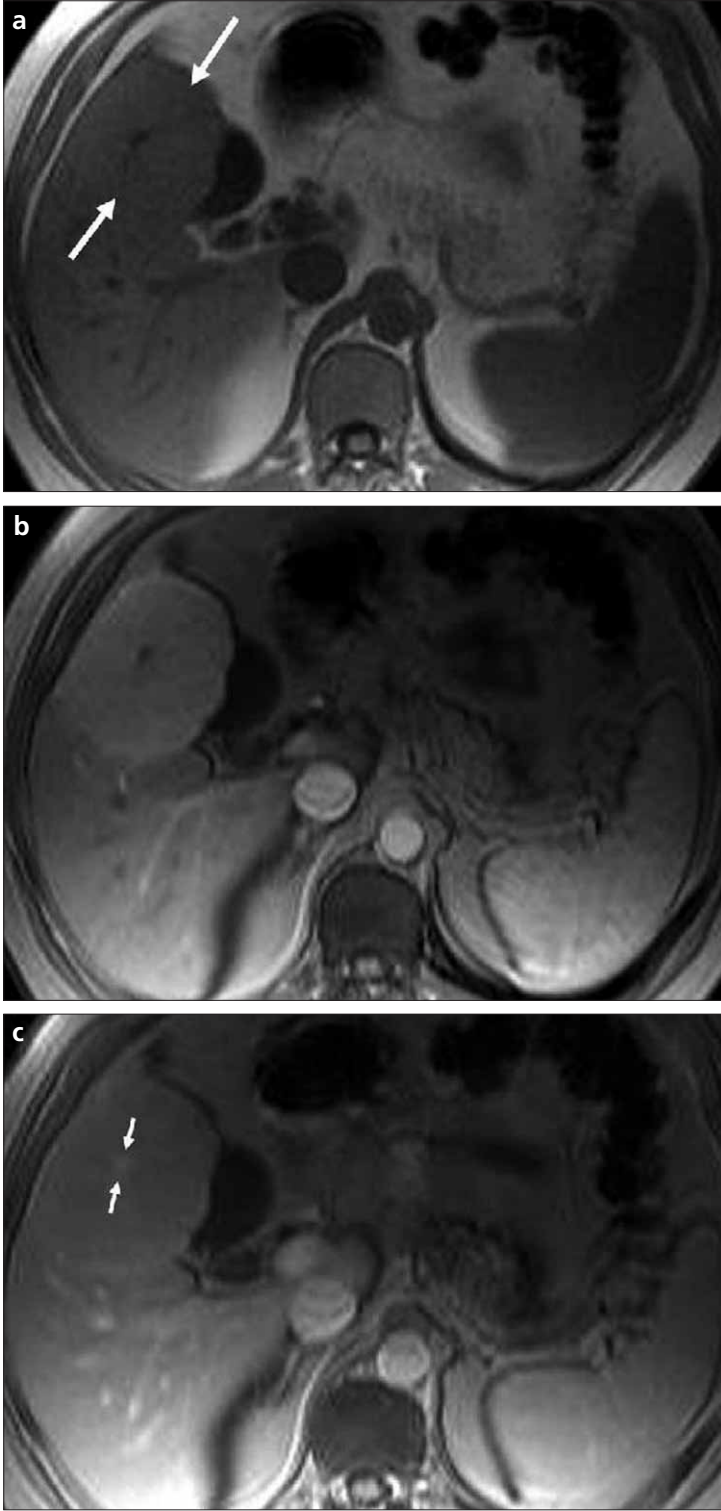
Ekstraselüler dağılım gösteren nonspesifik gadolinium şelatları

Güvenli ve ucuz olmaları, karaciğerin yanında diğer abdominal organ lezyonlarını da gösterebilmeleri nedeniyle bu ajanlar karaciğer MR incelemesinde çok sık kullanılmaktadır. Günümüzde ekstraselüler boşluk ajanları olarak sık kullanılan ve 0.5 M derişimde olan gadolinyumlu bileşikler; gadopentat dimeglumin (Gd-DTPA) (Mag-

nevist®, Schering), gadodiamid (Gd-DTPA-BMA) (Omniscan®, Amersham Health), gadoterat meglumin (Gd-DOTA) (Dotarem®, Guerbet), gadoteridol (Gd-HP-DO3A) (ProHance®, Bracco) sayılabilir. Konsantrasyonu 1 molar olan gadobutrolun (Gadovist®, Schering) karaciğer parenkim incelemesinde kullanımı henüz onaylanmamıştır. 0.5 M derişimdeki gadobenate dimeglumin (MultiHance®, Bracco) ve 0.25 M derişimdeki gadoksetik asit

disodyum (Gd-EOB-DTPA) [Primovist® (Eovist), Schering] ise hem ekstraselüler dağılım gösterirler hem de hepatositlerde birikir (3). İyonik veya non-iyonik yükte olabilen bu ajanların biyokimyasal yapıları makrosiklik veya lineer özelliindedir (Tablo 2).

Gadolinium şelatlarının etki mekanizması gadolinyumdaki (Gd⁺³) 7 adet eşlenmemiş elektronun yüksek manyetik momenti ile yakınındaki protonların relaksasyonlarını bozması ve hem



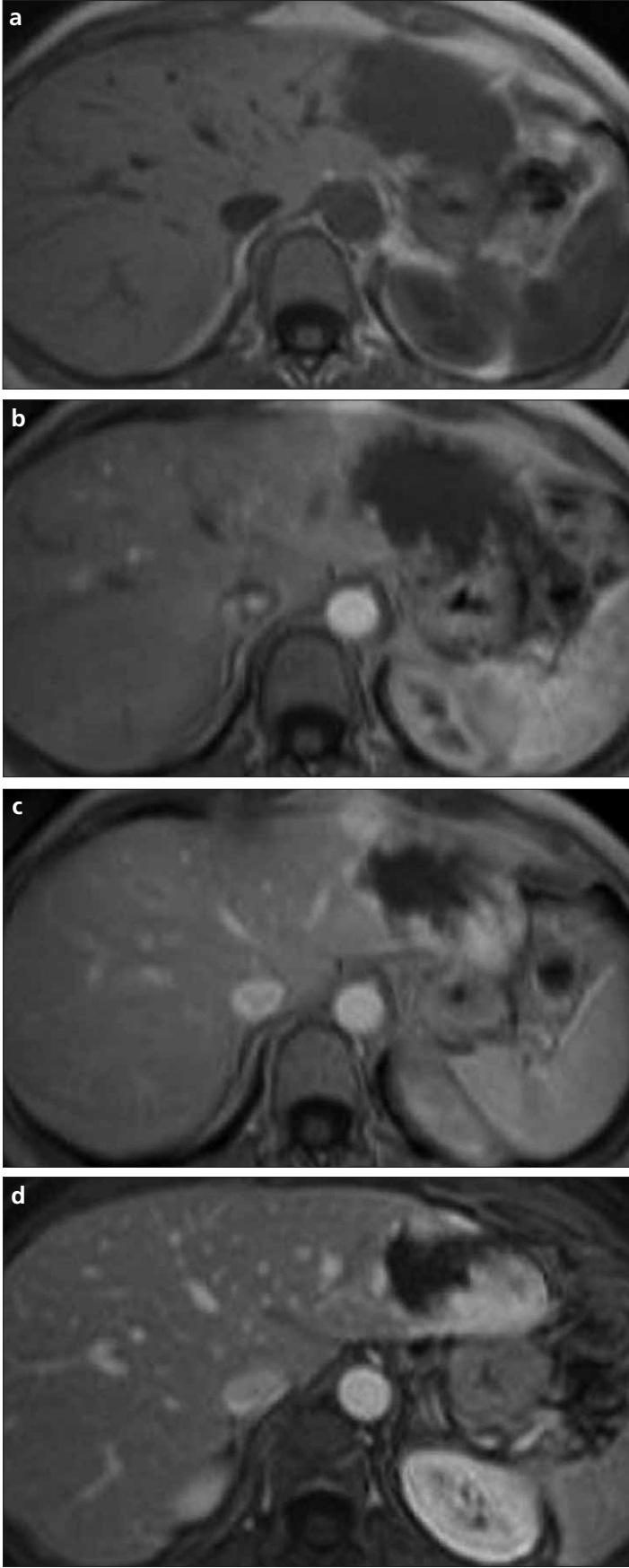
Şekil 1. a-c. Otuziki yaşındaki erkekte fokal nodüler hiperplazi. **a.** Kontrastsız T1-ağırlıklı kesitte karaciğer segment 5 içinde yerleşik, konturda lobulasyona yol açan ve santralinde hipointens alan olan izointens lezyon görülüyor (*oklar*). **b.** İntravenöz gadolinium şelatı enjeksiyonu sonrası 20. sn'de alınan kesitte lezyonun merkezindeki skar dışında kalan bölümü homojen boyanma gösteriyor. **c.** Geç fazda (90. sn) alınan kesitte lezyondaki kontrast madde yıkanırken santral skarda boyanma görülüyor (*oklar*).

T1 ve hem de T2 zamanlarını kısaltmasına dayanır. Özellikle T1 üzerindeki etkisi çok daha yüksek olduğundan, T1 ağırlıklı sekanslarda dokunun sinyalini artırır. Görüntü üzerindeki etkisi kısa TR ve TE zamanlı spin eko ve kısa

TR ve yüksek flip açılı gradient eko sekanslarda en belirgindir. Mevcut tüm gadolinium şelatlarının T1 relaksivite (R1) değerleri birbirine yakın olup, 3.7-4.9 mmol l⁻¹ s⁻¹ arasındadır (3, 4). Serbest gadolinium toksik olduğun-

dan bir ligandla şelat halinde olması gerekir. Şelatlı gadoliniumun böbrekten atılımı serbest haline göre 550 kat daha fazladır. Bu ajanlar intravenöz enjeksiyon sonrası önce kan havuzunda dağılır, daha sonra hızlı kapiller filtrasyon ile ekstraselüler (interstisyel) boşluğa geçerler. Glomerüllerden süzülen kontrast madde değişmeden idrar yoluyla vücuttan atılır (1. günde >%95). Farelerde 14 gün sonra vücuttaki rezidü gadolinium makrosiklik ajanlarda daha az bulunmuştur (gadoteridol=gadoterat=gadopentat<<gadodiamid) (5). Test edilen hayvanların %50'sinin akut ölümünü belirleyen LD₅₀ değeri gadodiamidde en yüksek (34 mmol/kg), gadopentatta en düşük (7 mmol/kg) olup, bu değerler önerilen dozun 70-300 katı olduğundan pratik önemi yoktur (3, 4, 6, 7). Yan etkileri hafif ve nadir olup çocuk ve erişkinlerde kullanımını güvenlidir. Ancak gebelerdeki güvenilirliği tam kanıtlanmadığından hamilelerde kullanılmamalıdır. Süte az da olsa geçtiğinden süt veren kadınların tedbir olarak enjeksiyon sonrası 24 saat emzirmemesi önerilmektedir (3).

Ekstraselüler boşluk kontrast maddelerine bağlı boyanma damarlanma (hipo veya hipervasküler) ve interstisyel boşluk miktarına bağlıdır. Bu ajanların biyodağılımlarına bağlı olarak arteriyel, kan havuzu ve ekstraselüler fazlar olmak üzere üç fazda kontrast etkisi oluşturdukları kabul edilir. Hızlı bolus enjeksiyonu sonrası bu ajanlar hızlıca ekstraselüler boşluğa geçtiklerinden hızlı T1 ağırlıklı 2 boyutlu [(FLASH, turboFLASH, Siemens), (SPGR, General Electrics), (TFE, FFE, Philips)] veya 3 boyutlu [(VIBE, Siemens), (FAME, General Electrics)] "spoiled gradient" eko sekansları kullanılarak dinamik inceleme yapılmalıdır. Kontrast enjeksiyonu sonrası hepatik arter (18-20 sn gecikme) portal ven (45-60 sn) ve interstisyel (90 sn-5 dk) fazlarda karaciğer görüntülenerek bu fazlardaki boyanma paternleri ile boyanma ve yıkanma dereceleri ve süreleri arasındaki farklara göre karakterize edilebilir (8). Hepatik arter dominant fazda kistler boyanmaz, hemanjiyomlar periferik nodüler boyanma (Şekil 1),



Şekil 2. a-d. Kavernöz hemanjiyom. Kontrastsız T1-ağırlıklı kesitte (a) karaciğer 2. segmentini dolduran hipointens kitle izleniyor. İntravenöz gadolinyum şelati enjeksiyonu sonrası (b) arteriyel fazda alınan kesitte lezyonun periferinde kesikli-nodüler boyanma izleniyor. Portal (c) ve geç fazda (d) alınan kesitte lezyondaki boyanmanın merkeze doğru (sentripedal) ilerlediği görülüyor.

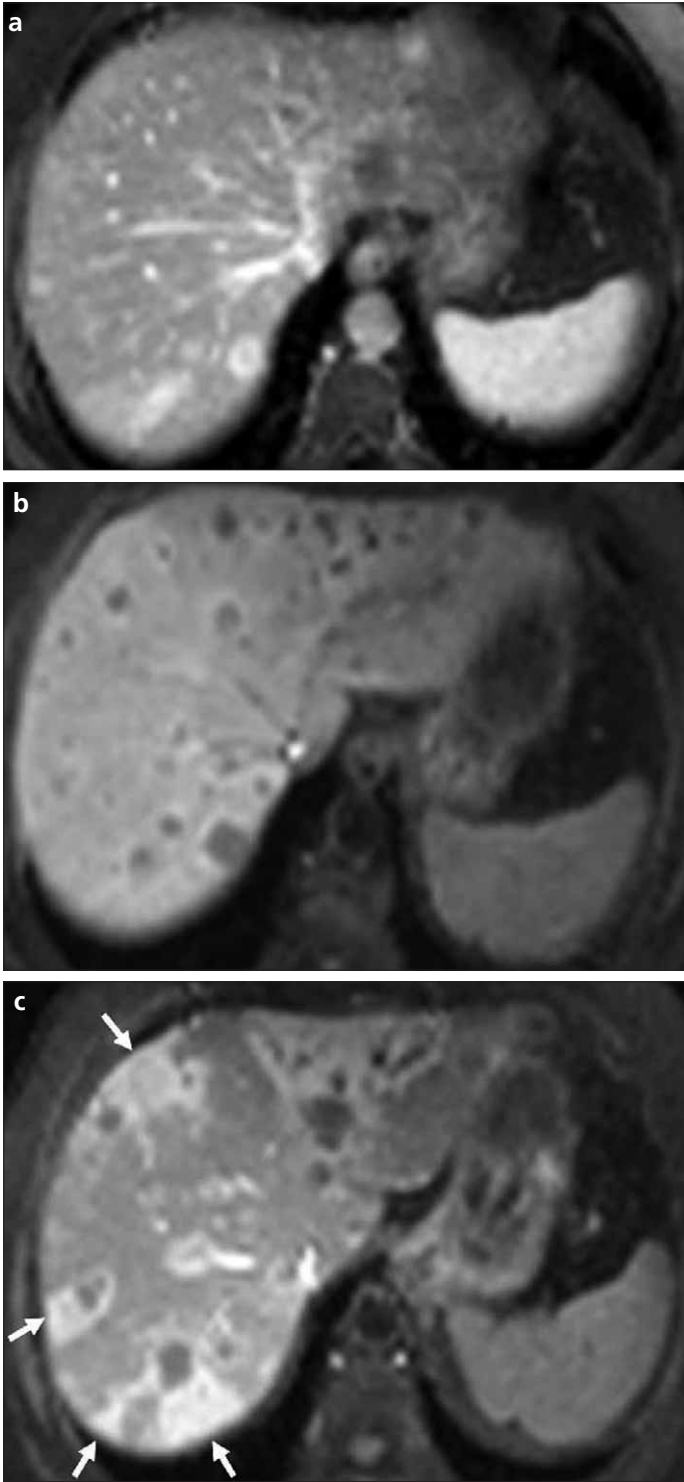
adenom ve fokal nodüler hiperplazi (FNH) yoğun üniform boyanma (Şekil 2) gösterirken, metastazlar halkasal, hepatoselüler kanser (HSK) ise difüz heterojen boyanır. Portal venöz fazda ise karaciğer sinyali çok yüksek olduğundan hipovasküler metastazlar daha belirgin izlenir, ayrıca karaciğer damarlarının durumu değerlendirilir. Geç interstisyel fazda ise hemanjiyomlar sentripedal boyanma gösterir. Adenom ve FNH hızlıca yıkanarak karaciğerle izointens hale gelirken, FNH skarı bu dönemde boyanır. Karaciğer metastazları bu fazda periferik yıkanma, HSK heterojen yıkanma ve geç kapsüler boyanma gösterir. Fibroz dokular hipovasküler olmalarına rağmen geniş interstisyel boşluklar içerdiklerinden geç fazda iyi kontrast tutarlar. Pek çok metastaz da geniş interstisyel boşluk içermeleri nedeni ile ekstraselüler fazda hiperintens olarak izlenebilir.

Hepatosite özgü kontrast ajanlar

Bu ajanlar hepatositler tarafından tutulup safra yoluyla atılırlar. Bu maddelerin etkisi T1 zamanı üzerinde belirgin olduğundan T1 ağırlıklı görüntülerde normal karaciğer ve hepatosit içeren fokal karaciğer lezyonları hiperintens izlenirken, hepatositten yoksun lezyonlar hipointens kalır (4, 8, 9). Şu an için klinik kullanım onayı olan yalnız hepatosite özgü tek madde mangafodipir trisodyum (Mn-DPDP)'dur. Gd-BOPTA ve Gd-EOB-DTPA ise hem hepatosite özgü hem de ekstraselüler dağılım gösteren kontrast maddelerdir. Bu ajanların karaciğerdeki R1 değerleri Mn-DPDP için $21.7 \text{ mmol l}^{-1}\text{s}^{-1}$, Gd-BOPTA için $30 \text{ mmol l}^{-1}\text{s}^{-1}$ ve Gd-EOB-DTPA için $16.6 \text{ mmol l}^{-1}\text{s}^{-1}$ 'dir (4).

Mangafodipir trisodyum (Mn-DPDP)

Manganez iyonunun (Mn^{+2}) toksik etkisini azaltmak amacıyla, bir liganda (fodipir; DPDP) bağlanmasıyla oluşturulan bir şelattir (Teslacan®, Amersham Health). Bu şelatin net elektrik yükü -3 (Mn^{+2} , DPDP $^{-5}$) olup, bu etkisi çözeltide bulunan $+1$ yüke sahip 3 adet sodyum iyonuyla



Şekil 3. a-c. Pankreas karsinomunda karaciğer metastazları. **a.** İntravenöz gadolinyum şelatı enjeksiyonu sonrası geç fazda alınan kesitte karaciğerde yaygın hipervasküler lezyonlar görülüyor. **b.** Aynı olguda intravenöz Mangafodipir trisodyum enjeksiyonundan 20 dakika sonra benzer düzeyden alınan kesitte karaciğerde periferi hiperintens kendisi hipointens izlenen metastaz sayısının daha çok olduğu görülüyor. **c.** Yirmidört saat sonra alınan kesitte hipointens metastazların yanında muhtemelen fonksiyonel biliyer obstrüksiyona bağlı hepatositlerden kontrast atılımı geciktiğinden periferal üçgen şeklinde hiperintens alanlar izleniyor (*oklar*).

dengelemiştir. İki değişik preparatı mevcut olup, ABD'deki formu 1-2 dakikada enjekte edilen 0.05 mol/l konsantrasyonda iken, Avrupa'da ise 10-15 dk infüzyonla verilen 0.01 mol/l'lik şekli mevcuttur. Manganez 5

adet eşlenmemiş elektronu nedeniyle güçlü paramanyetik etkiye sahiptir ve hepatositlerin T1 zamanını kısaltarak T1 ağırlıklı görüntülerde doku sinyalinin artırır. Sıvı çözeltilerindeki R1 değeri diğer gadolinyum şelatlarına

yakın ($2.8 \text{ mmol l}^{-1}\text{s}^{-1}$) iken, hepatositlerde tutulduğundan karaciğerdeki R1 değeri daha yüksektir ($21.7 \text{ mmol l}^{-1}\text{s}^{-1}$). Önerilen doz $5 \mu\text{mol/kg}$ (0.1 mL/kg)'dır. Mangafodipir trisodyumun (Mn-DPDP) muhtemelen B6 vitaminine benzerliğinden dolayı α_2 makroglobuline bağlanarak karaciğer hücrelerinde tutulduğu düşünülmektedir (4, 9). Mn-DPDP fosforlarını kaybederek (defosforilasyon) ve çinko ile transmetalasyon yaparak metabolize olur. Enjeksiyon sonrası 15 dk-4 saat arasında hepatositlerde biriken manganez güçlü paramanyetik etkisiyle T1 ağırlıklı görüntülerde karaciğerde sinyal artımına neden olurken kontrast tutmayan hemanjiyom, metastaz, intrahepatik kolanjiyokarsinom, lenfoma gibi lezyonlar ile karaciğer arasındaki farkın belirgin hale gelmesini sağlar. Metastazlarda özellikle 24 saat sonra alınan görüntülerde daha belirgin izlenen halka tarzında periferik kontrastlanma sıklıkla görülür (Şekil 3). Bu boyanma muhtemelen komşu karaciğer dokusundaki sıkışma veya safra kanalı proliferasyonuna bağlı olmaktadır. Metastaza sekonder gelişen fonksiyonel biliyer tıkanma da hepatositlerden kontrast atılımını azaltarak üçgen şeklinde boyanmaya yol açabilir (Şekil 3). İyi diferansiye hepatoselüler karsinom, adenom, fokal nodüler hiperplazi ve rejenerasyon nodülleri de hepatosit içerdikleri için Mn-DPDP tutarlar (10, 11). Bu nedenle fokal karaciğer lezyonlarının saptanmasında başarılı iken lezyonların karakterize edilmesinde sınırlı yeteneğe sahiptir (11). Şu an için en önemli kullanım alanı metastaz cerrahisi planlanan hastalarda karaciğerdeki kolorektal metastaz sayısını belirlemedir (4, 8, 12). Hepatosit fonksiyonlarını ve safra yollarının bütünlüğünü göstermede de kullanılabilir (13). Sirozda karaciğerde heterojen boyanma, fibroziste ise kontrastlanmada azalma olur. Bir meta-analizde kontrast öncesi görüntülerle karşılaştırıldığında manganez sonrası görüntülerde hem sirozlu ($n=137$) hem de sirozlu olmayan grupta ($n=480$) daha çok lezyon saptanmıştır (14). Mn-DPDP karaciğere ve hepatoselüler tümörlere spesifik olmayıp,

karaciğer dışında pankreas, böbrekler, adrenal bezler, kalp kasları ve endokrin kaynaklı tümörlerin karaciğer metastazları tarafından da tutulur (15). Nonspesifik ekstraselüler gadolinyum şelatlarından farklı olarak, mangafodipir trisodyum MR inceleme için yüksek Tesla gücü veya nefes tutmayı gerektirmez. Bu ajanla yüksek çözünürlükte görüntü elde etmek için spoiled gradient eko sekansları yararlıdır. Ajan iyi tolere edilir ve en sık rastlanan yan etkisi bulantı, baş ağrısı ve kaşıntıdır (12, 16). İnsanlarda verilen manganezin yaklaşık %15-25'i idrarla atılırken, % 47-59'u 5 gün içinde dışkı yoluyla atılır (4, 8).

Hepatobiliyer gadolinyum şelatları (Hem ekstraselüler hem hepatosite özgü kontrast ajanlar)

Glomerüler filtrasyon yoluyla atılan diğer ekstraselüler gadolinyumlu kontrast ajanlardan farklı olarak karaciğere özgü gadolinyum şelatları yapılarındaki benzer halkasını taşıyan zincir sayesinde hepatositlerdeki anyon taşıyıcı proteine bağlandıklarından, hem idrar hem de safra yoluyla atılır. Böylece erken dönemde diğer ekstraselüler gadolinyum şelatları gibi karaciğer perfüzyonunun değerlendirilmesinde, geç dönemde de lezyonların hepatosit içerip içermediğinin ayırt edilmesinde yararlıdır. Bu amaçla üretilen paramanyetik hepatobiliyer ajanlar gadobenat dimeglumin (Gd-BOPTA) (MultiHance®, Bracco) ve gadoksetik asit disodyum (Gd-EOB-DTPA) [Pri-

movist® (Eovist), Schering]'dir. Bolus şeklinde enjeksiyon sonrası erken dönemde dinamik inceleme ile farklı fazlarda karaciğer görüntülenerek, lezyonlar saptanıp karakterize edilebilir. Enjeksiyon sonrası geç dönemde ise (Gd-BOPTA için 40-120 dk, Gd-EOB-DTPA için 15-20 dk) bu şelatlar normal fonksiyon gösteren hepatositler tarafından tutulur ve normal karaciğer parankiminin uzun süreli boyanmasını sağlar (3, 8, 11). Böylece karaciğere spesifik dönemde normal hepatositten yoksun tümör hücreleri kontrast tutmacağından hipointens izlenir.

Gadobenat dimegluminin (Gd-BOP-TA) karaciğer ve santral sinir sisteminde kullanımı tüm Avrupa ülkelerinde onaylanmış olup, yapılan çalışmalarda karaciğer tümörlerinin saptanma ve karakterize edilmesinde yararlı olduğu gösterilmiştir (17). Enjekte edilen Gd-BOPTA'nın %2-4'ü karaciğerde tutulur. Proteine bağlanma kapasitesinin zayıf ve geçici olması bu ajanı MR anjiyografi için de uygun kılmaktadır. Karaciğer görüntülenmesinde önerilen doz 0.05 mmol/kg (0.1 mL/kg, 0.5 M solüsyon) olup, kontrast madde dilüe edilmeden verilmeli ve takiben fizyolojik serum yapılmalıdır.

Gadoksetik asit disodyumun (Gd-EOB-DTPA) karaciğerde kullanımı bazı ülkelerde onaylanmış olup, %42-51'i böbrek yoluyla, %43-53'ü biliyer sistem tarafından atılır ve %2-4'ü enterohepatik dolaşıma girer (18). Bu ajanın yüksek protein bağlanma oranı (yaklaşık %10) nedeniyle plazmadaki T₁-relaksivitesi Gd-DTPA'ya göre

daha yüksektir (R₁=8.7 mM⁻¹ s⁻¹). Ayrıca biliyer sistemden atılımı Gd-BOP-TA'ya göre daha yüksek olduğundan kontrastlı MR kolanjiyografi yapmak da mümkündür. Karaciğer görüntülenmesinde önerilen doz 0.025 mmol/kg'dır (0.1 ml/kg, 0.25 M solüsyon).

Gadobenat dimegluminin (Gd-BOP-TA) güvenlik profili erişkinlerde oldukça iyidir, ancak güvenlik ve etkinliği 18 yaş altındaki populasyonda ortaya konulmadığı için genç hastalarda endike değildir. Gadoksetik asit disodyumun (Gd-EOB-DTPA) insanlardaki güvenlik profili ile ilgili 162 hasta üzerinde yapılan çok merkezli çalışmada (18), hastaların %7'sinde minör yan etkiler rapor edilmiş olup ilaçla ilişkili ciddi yan etki saptanmamıştır.

Retikuloendotelial sisteme özgü kontrast maddeler

RES'e yönelik kontrast maddeler demir oksit içeren partiküllerdir ve RES hücrelerine, hücre duvarındaki reseptörlere veya kan havuzuna yönelik olarak etki ederler. Süperparamanyetik demir oksit (SPFO) partikülleri karaciğer, dalak ve kemik iliğindeki makrofaj-monositik sistem hücreleri tarafından tutulurak T₂ ve T₂*-ağırlıklı sekanslarda sinyal kaybına yol açar (8, 11, 19-21). İntravenöz enjeksiyon sonrası, SPFO partiküllerinin büyük kısmı (enjekte edilen dozun yaklaşık %80'i) karaciğerde tutulurken, %5-10'u dalakta tutulur (19, 22).

Klinik olarak onaylanan veya faz III çalışmaları süren iki grup demir oksit partikülü mevcuttur. Bu ajanlar orta-

Tablo 3. Karaciğer MR incelemesinde kullanılan süperparamanyetik demir oksitler ve RES'e özgü kontrast maddeler

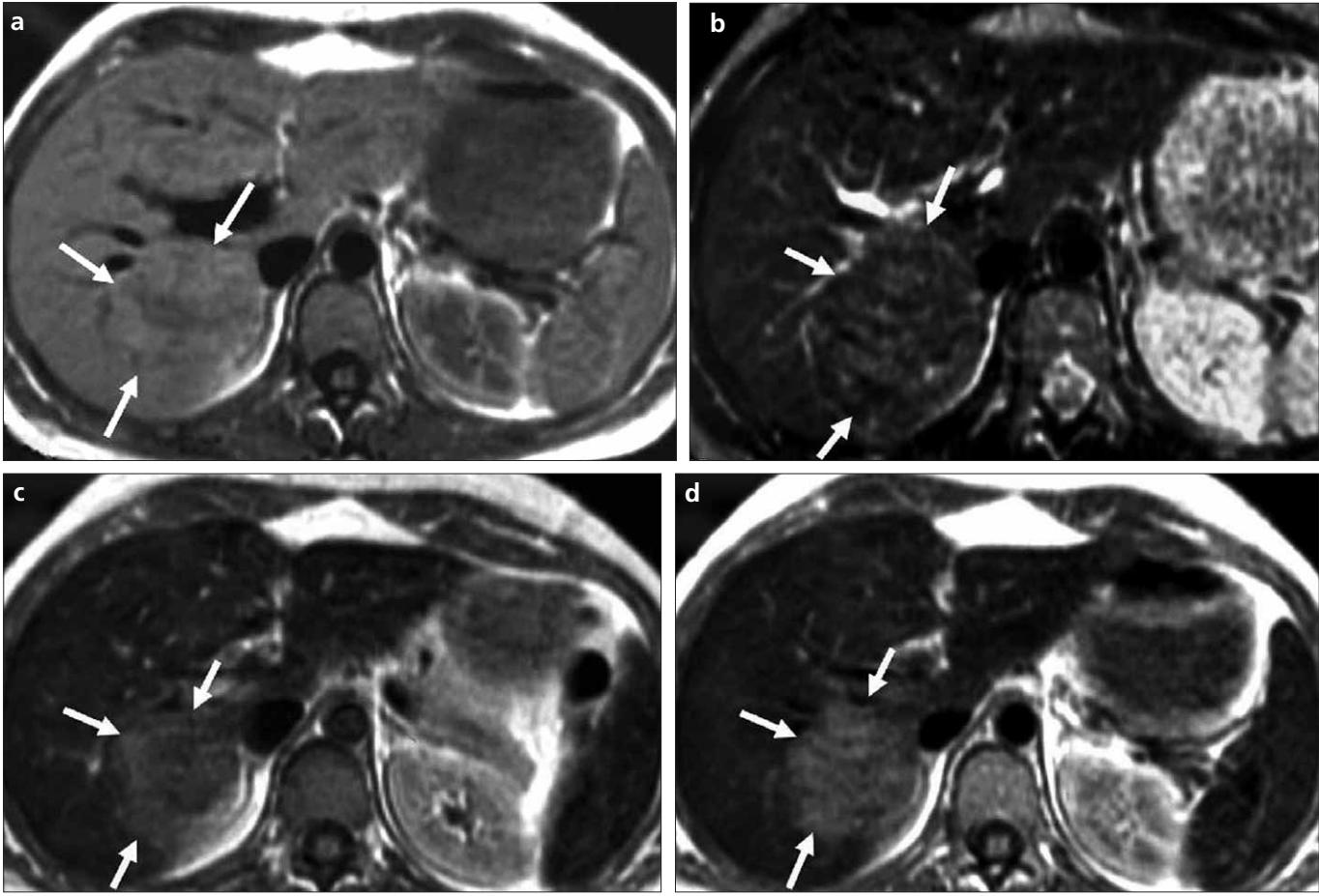
Kontrast madde	Sınıflama	Jenerik ad	Ticari ad	Etki mekanizması	R ₁ /R ₂ mM ⁻¹ s ⁻¹	Boyut (nm)	Doz	Durum
AMI-25	SPFO	Ferumoksit	Feridex® Endorem®	T ₂ ve T ₂ * ↓ hafif T ₁ ↓	98/24	80-150	^a 15µmolFe/kg, infüzyon	Onaylı
SHU-555 A	SPFO	Ferukarbotran	Resovist®	T ₂ ve T ₂ * ↓ orta T ₁ ↓	151/25	62	8µmolFe/kg, bolus	Faz III tamamlandı
AMI-227	USPFO	Ferumoxtran	Sinerem® Combidex®	T ₂ ve T ₂ * ↓ T ₁ ↓	44/21	11	14-45µmolFe/kg, yavaş infüzyon	Faz III aşamasında

R₁: T₁ Relaksivitesi, R₂: T₂ Relaksivitesi

SPFO: Süperparamanyetik demir oksit

^a100 ml %5'lik glikoz içinde 30 dk infüzyon ile

SPFO: "Ultra small" süperparamanyetik demir oksit

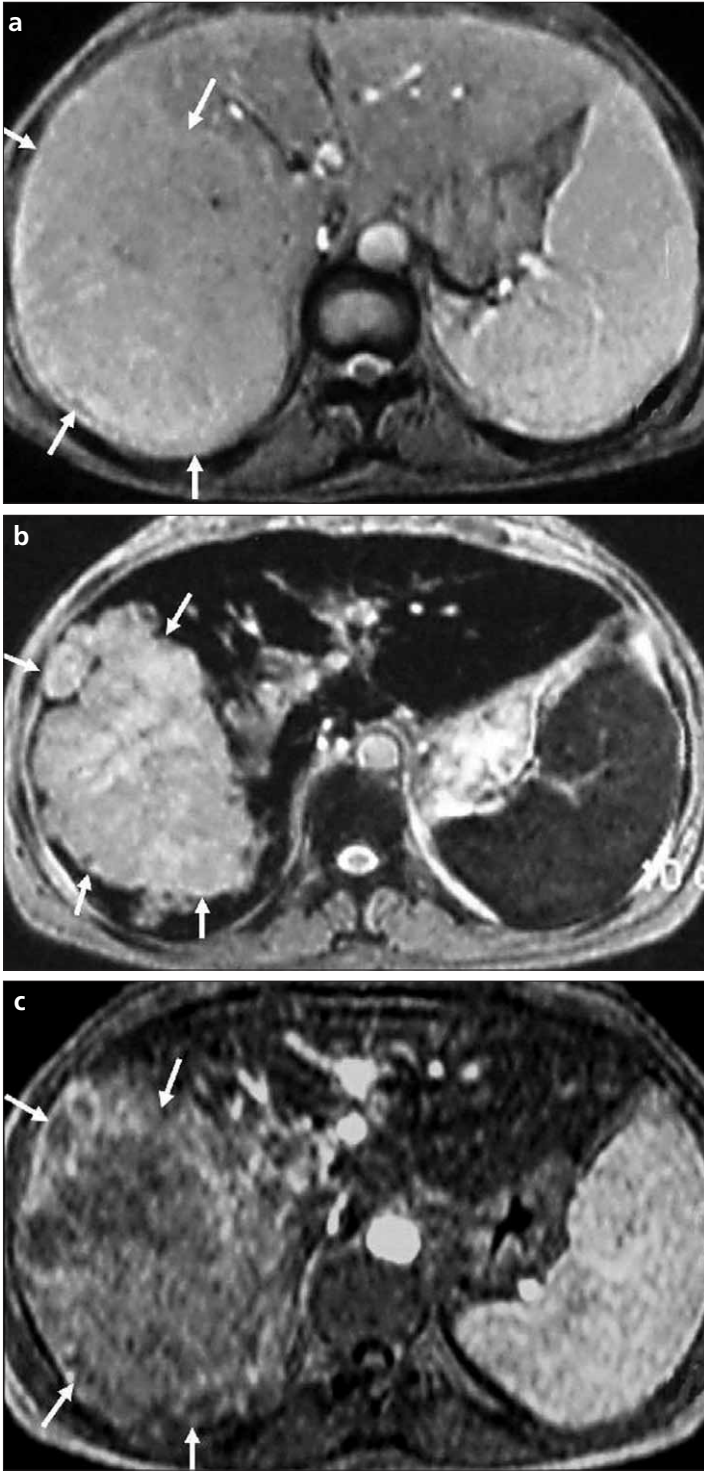


Şekil 4. a-d. Hepatik adenom. **a.** Kontrastsız T1-ağırlıklı kesitte karaciğer sağ lob posterior segmentinde karaciğere göre minimal hiperintens, sınırları güçlükle seçilen lezyon izleniyor (*oklar*). **b.** Prekontrast T2-ağırlıklı kesitte lezyon karaciğere göre hiperintens izleniyor (*oklar*). Süperparamanyetik demir oksit enjeksiyonundan 6 saat (**c**) ve 24 saat (**d**) sonra alınan kesitlerde karaciğer ve dalak sinyalinin belirgin şekilde azaldığı, lezyon-doku kontrastının arttığı ve lezyonun sınırlarının daha belirgin hale geldiği görülüyor (*oklar*).

lama partikül çapı 50 nm'den büyük olan süperparamanyetik demir oksitler (SPFO) ve ortalama partikül çapı 50 nm'den küçük olan "ultrasmall" süperparamanyetik demir oksitler (USPFO) olmak üzere iki grupta incelenirler (11, 19). SPFO'ların T2 relaksivitesi daha belirgin (R2/R1 yüksek) olup, kan havuzu yarı ömürleri kısadır. Bu grupta Ferumoksit (AMI-25) (Endorem®, Guerbet; Feridex®, Berlex) ve Ferukarbotran (SHU 555A) (Resovist®, Schering) olmak üzere iki farklı demir oksit (SPFO) preparatı mevcuttur. USPFO'ların ise hem T1 hem de T2 relaksivitesi mevcut olup (R2/R1 düşük), kan havuzu yarı ömürleri uzundur (Tablo 3). Bu gruptaki Ferumoxtranın (AMI-227) (Sinerem®, Guerbet; Combidex®, Advanced Magnetics) faz III çalışması sürmekte olup karaciğer MR incelemesi dışında lenf nodu görüntüleme ve MR anjiyografide de kullanılabilir.

Klinik kullanımı onaylanan bir SPFO olan Ferumoksit (AMI-25)'in Avrupa'daki preparatı 22.4 mg demir/ml derişimdedir. SPFO partikülleri 3–5 nm çaplı demir oksit nüvesini saran düşük molekül ağırlıklı dekstran (Ferumoksit (AMI-25)) veya karbodekstrandan (ferukarbotran (SHU 555A)) oluşur. Partikül boyutu, nüve çevresindeki madde ve yüzeydeki elektrik yükleri bu ajanların farmakodinamik ve klinik özelliklerini etkilemektedir. Küçük parçacıklar kan havuzunda daha uzun kalıp, RES'deki makrofajlarda birikebilirken, daha büyük partiküllerin yarı ömrü kısadır ve karaciğerde daha çok birikir (19,22). Ferumoksit (AMI-25) 80-150 nm çapa sahip olup, kandaki yarı ömrü 8 dakika kadardır. Ferukarbotran (SHU 555A) ise daha küçük çapta (62 nm) olup, ferumoksite benzer yarı ömre sahiptir. Bu ajanların relaksivite değerleri ve önerilen dozları Tablo 3'te

özetlenmiştir. Ferumoksit (AMI-25) %5'lik 100 ml izotonik glikoz solüsyonunda seyreltilerek en az 30 dk boyunca yavaş infüzyon şeklinde verilir. Görüntüleme zamanı geniş olup, infüzyon sonrası 30 dk-6 saat arasında T₂-T₂* ağırlıklı sekanslar alınabilir (karaciğer konsantrasyonu 2. saatte zirve yapar) (23). Ferumoksit (AMI-25) dekstrana alerjisi olanlarda kontraendike olup, hemosiderozis veya hemokromatozisli hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Yan etki olarak en sık infüzyon sırasında ortaya çıkan bel ağrısı (%4), yüzde kızarma (%2) ve dispne bildirilmiştir. Bu tür hastalarda infüzyon hızının yavaşlatılması veya durdurulup, bel ağrısı geçince tekrar başlatılması önerilmektedir (8, 19, 22). Ferukarbotran (SHU 555A) ise bolus şeklinde verilebilir ve bel ağrısı yapmaz. Küçük partikül boyutu, bolus şeklinde verilebilmesi ve daha güçlü T₁ relaksivitesine sahip olması



Şekil 5. a-c. Hepatoselüler karsinom. **a.** Kontrastsız T2-ağırlıklı kesitte karaciğer sağ lobunun büyük kesimini dolduran, sınırları net olarak seçilemeyen karaciğere göre hafif hiperintens kitle izleniyor (*oklar*). **b.** Süperparamanyetik demir oksit enjeksiyonu sonrasında lezyon-doku kontrastının artmasına bağlı olarak kitle sınırları daha net seçiliyor (*oklar*). **c.** Süperparamanyetik demir oksit enjeksiyonundan yaklaşık 40 dk sonra yapılan gadolinyum enjeksiyonu sonrası geç arteriyel fazda alınan T1-ağırlıklı gradient eko görüntüde karaciğer sinyalinin azaldığı ve sağ lobdaki kitlenin difüz boyanma gösterdiği (*oklar*) izleniyor (Dr. Devrim Akıncı'nın izniyle).

nedeniyle ferukarbotran (SHU 555A) dinamik T₁-ağırlıklı incelemelerde ve MR anjiyografide de kullanılabilir.

Normal RES Kupffer hücreleri tarafından tutulan bu partiküller nedeniyle normal karaciğer parankimi T₂ ve T₂*

ağırlıklı sekanslarda hipointens izlenirken, sağlam RES hücresi içermeyen patolojiler (metastazlar, hepatoselüler kanserlerin büyük kısmı, adenom) sinyallerini koruduklarından hiperintens izlenir (Şekil 4). FNH, adenom ve

nadiren iyi diferansiye hepatoselüler karsinom da bir miktar SPFO tutabilir (24). Hemanjiyomlar Kupffer hücresi içermemelerine rağmen SPFO'nun hem dolaşımında olduğu hem de karaciğerde biriktiği fazlarda demir oksit tutabilir. SPFO sonrası dinamik gadolinyumlu inceleme de yapılabilir (Şekil 5). Ferukarbotran (SHU 555A) bolus şeklinde verildiğinden T1 etkisi nedeniyle gadolinyum şelatlarına benzer şekilde dinamik inceleme ile lezyon karakterizasyonu da (hipervasküler lezyonlar hiperintens) yapılabilir (25). Karaciğerde birikme fazında da karaciğer damarları belirgin hiperintens izleneceğinden patensileri değerlendirilebilir. Karaciğer lezyonu saptamada SPFO sonrası alınan MR görüntülerinin kontrastsız T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerden ve kontrastlı helikal BT'den daha üstün olduğu gösterilmiştir (26). Ayrıca deneysel çalışmalarda SPFO'nun karaciğerdeki fagositoz derecesine bakılarak karaciğer fonksiyonunu değerlendirmede yararlı olduğu gösterilmiştir (27). Transplante karaciğerin akut rejeksiyonunda veya radyasyona bağlı karaciğer hasarında SPFO'nun karaciğerdeki tutulumunun azaldığı gösterilmiştir (27, 28).

Demirin yarı ömrü karaciğerde 3 gün, dalakta ise 4 gün kadardır. SPFO partikülleri metabolize olarak demirin süperparamanyetik olmayan formuna dönüşür ve birkaç gün içinde vücuttaki demir havuzuna katılır (ferritin, hemosiderin ve hemoglobin). Tek doz için toplam demir yükü toplam vücut demirinin %2'sini geçmez (19, 22).

Ne zaman hangi kontrast kullanılmalı?

Kontrastlı MR tetkikinin karaciğer lezyonlarını saptamada ve karakterize etmede (benign malign ayırımı yapmada) kontrastsız MR tetkiki ve kontrastlı helikal BT'den üstün olduğu gösterilmiştir (3-9, 17, 18, 26). Nonspesifik ekstraselüler gadolinyum şelatları göreceli olarak daha ucuz olmaları, karaciğer dışındaki abdominal organ hastalıkları hakkında da bilgi vermeleri ve yan etkilerinin yok denecek kadar az olması nedeniyle rutin karaciğer MR

incelemesinde ilk olarak tercih edilmedi. Bu ajanlar özellikle HSK gibi hipervasküler lezyonların saptanmasında ve karakterize edilmesinde hücre-spesifik ajanlardan daha etkindir. Küçük ve iyi diferansiye HSK'lar hepatosit ve Kupffer hücresi içerdiğinden MnDPDP veya SPFO sonrası karaciğer ile benzer tutulum göstererek gözden kaçabilir, ancak bu lezyonlar hepatik arterden beslendiklerinden dinamik gadolinyumlu incelemede arteriyel fazda hızlı boyanarak hiperintens olarak, denge fazında ise kontrasttan yıkanarak parankime göre hipointens veya izointens kalarak seçilebilir. Diğer taraftan sirozlu hastalarda normal hepatosit ve Kupffer hücre aktivitesi azaldığından, normal karaciğerde kontrast tutulumu azalır ve hepatik lezyonların seçilmesi zorlaşabilir (26). Hipovasküler lezyonların saptanmasında ise hepatositlere ve RES'e özgü kontrast ajanlar daha etkin olduğundan, özellikle metastaz cerrahisi planlanan hastalarda, metastaz sayısının belirlenmesinde bu ajanlar tercih edilebilir (26, 29). Karaciğer lezyonlarının saptanması ve karakterize edilmesinde MnDPDP ve SPFO'nun etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada SPFO sonrası alınan görüntülerin özellikle küçük hepatik lezyonları saptamada, MnDPDP'nin ise lezyonların hepatoselüler kaynaklı olup olmadığını ayırmada daha üstün olduğu gösterilmiştir (30). Çapı 15 mm'den daha büyük lezyonların saptanmasında

ve lezyonların benign-malign ayırımında ise iki kontrast ajan arasında anlamlı fark bulunmamıştır. SPFO ile karaciğer incelendikten sonra gadolinyum verilerek dinamik inceleme de (çift kontrast MR çalışması) yapılabilir (31, 32). Sirozlu hastalarda HSK saptanmasına yönelik yapılan çift kontrast MR çalışmasında, hipervasküler izlenen ve/veya demir oksit tutmayan lezyonlar HSK kabul edildiğinde, MR incelemenin duyarlılığı tüm lezyonlar için %78, 11 mm'den büyük lezyonlar için ise %92 bulunmuştur (32). Hepatositlere özgü gadolinyum şelatları erken fazda dinamik incelemeye, geç dönemde ise hepatosite spesifik incelemeye olanak sağladıklarından lezyonların belirlenmesi ve karakterize edilmesinde yararlıdır (33). Karaciğer lezyonlarını saptamada Gd-BOPTA

ve SPFO'nun etkinliğinin karşılaştırıldığı ve aynı grup tarafından yapılan çalışmalarda Gd-BOPTA enjeksiyonu sonrası geç fazda alınan görüntülerin metastazları saptamadaki duyarlılık ve tanısal doğruluğunun SPFO ile benzer olduğu, ancak HSK'ları saptamada Gd-BOPTA'nın daha üstün olduğu gösterilmiştir (33-35). Dolayısıyla hepatositlere özgü gadolinyum şelatları kullanılarak karaciğer lezyonlarının erken (dinamik) fazda karakterizasyonu, geç fazda da saptanması yapılabilir. Farklı bir grup tarafından yapılan benzer bir çalışmada ise, intraoperatif ultrasonografi ile doğrulanan karaciğer metastazlarının gösterilmesinde demir oksitli MR incelemenin duyarlılığı %97 iken, Gd-BOPTA'lı MR incelemenin duyarlılığı dinamik fazda %54, geç fazda ise %81 bulunmuştur (36).

CURRENTLY USED CONTRAST AGENTS FOR MR IMAGING THE LIVER

ABSTRACT

Several categories of contrast agents with different biodistributions are currently available for magnetic resonance imaging of the liver. They improve lesion detection and characterization by increasing lesion-liver contrast. These agents include nonspecific extracellular gadolinium chelates, reticuloendothelial system-specific iron oxides, hepatocyte-selective agents, and combined perfusion and hepatocyte-selective agents. This article describes the currently used contrast agents in magnetic resonance imaging of the liver, summarizes their mechanisms of action, biodistributions, and safety profiles. Additionally, it reviews their main clinical indications, administration and imaging techniques, and the appearances of common hepatic lesions in contrast-enhanced studies.

Key words: • contrast media • magnetic resonance imaging • liver neoplasms • gadolinium

Diagn Interv Radiol 2006; 12:22-30

Kaynaklar

- Carr DH, Graif M, Niendorf HP, et al. Gadolinium-DTPA in the assessment of liver tumours by magnetic resonance imaging. Clin Radiol 1986; 37:347-353.
- Hamm B, Wolf KJ, Felix R. Conventional and rapid MR imaging of the liver with Gd-DTPA. Radiology 1987; 164:313-320.
- Bellin MF, Vasile M, Morel-Precetti S. Currently used non-specific extracellular MR contrast media. Eur Radiol 2003; 13:2688-2698.
- Reimer P, Schneider G, Schima W. Hepatobiliary contrast agents for contrast-enhanced MRI of the liver: properties, clinical development and applications. Eur Radiol 2004; 14:559-578.
- Tweedle MF, Wedeking P, Krishan K. Biodistribution of radiolabeled, formulated gadopentetate, gadoteridol, gadoterate, and gadodiamide in mice and rats. Invest Radiol 1995; 30:372-380.
- Mathur-de Vre R, Lemort M. Biophysical properties and clinical applications of magnetic resonance imaging contrast agents. Br J Radiol 1995; 68:225-247.
- Shellock FG, Kanal E. Safety of magnetic resonance imaging contrast agents. J Magn Reson Imaging 1999; 10:477-484.
- Semelka RC, Helmlinger TK. Contrast agents for MR imaging of the liver. Radiology 2001; 218:27-38.
- Mahfouz AE, Hamm B. Contrast agents. Magn Reson Imaging Clin N Am 1997; 5:223-240.
- Liou J, Lee JK, Borrello JA, Brown JJ. Differentiation of hepatomas from non-hepatomatous masses: use of MnDPDP-enhanced MR images. Magn Reson Imaging 1994; 12:71-79.
- Akın O, Ağıldere AM. MRG'de kullanılan kontrast maddeler. Tani Girişim Radyol 2000; 6:348-354.
- Federle M, Chezmar J, Rubin DL, et al. Efficacy and safety of mangafodipir trisodium (MnDPDP) injection for hepatic MRI in adults: results of the U.S. multicenter phase III clinical trials. Efficacy of early imaging. J Magn Reson Imaging 2000; 12:689-701.
- Murakami T, Baron RL, Federle MP, et al. Cirrhosis of the liver: MR imaging with mangafodipir trisodium (Mn-DPDP). Radiology 1996; 198:567-572.
- Marti-Bonmati L, Fog AF, de Beeck BO, Kane P, Fagertun H. Safety and efficacy of mangafodipir trisodium in patients with liver lesions and cirrhosis. Eur Radiol 2003; 13:1685-1692.
- Mathieu D, Coffin C, Kobeiter H, Caseiro-Alves F, Mahfouz A, Rahmouni A, Diche T. Unexpected MR-T1 enhancement of endocrine liver metastases with mangafodipir. J Magn Reson Imaging 1999; 10:193-195.

16. Misselwitz B, Mühler A, Weinmann H-J. A toxicologic risk for using manganese complexes? A literature survey of existing data through several medical specialties. *Invest Radiol* 1995; 30:611-620.
17. Petersein J, Spinazzi A, Giovagnoni A, et al. Focal liver lesions: evaluation of the efficacy of gadobenate dimeglumine in MR imaging--a multicenter phase III clinical study. *Radiology* 2000; 215:727-736.
18. Huppertz A, Balzer T, Blakeborough A, et al. Improved detection of focal liver lesions at MR imaging: multicenter comparison of gadoxetic acid-enhanced MR images with intraoperative findings. *Radiology* 2004; 230:266-275.
19. Wang YX, Hussain SM, Krestin GP. Superparamagnetic iron oxide contrast agents: physicochemical characteristics and applications in MR imaging. *Eur Radiol* 2001; 11:2319-2331.
20. Ros PR, Freeny PC, Harms SE, et al. Hepatic MR imaging with ferumoxides: a multicenter clinical trial of the safety and efficacy in the detection of focal hepatic lesions. *Radiology* 1995; 196:481-488.
21. Bluemke DA, Weber TM, Rubin D, et al. Hepatic MR imaging with ferumoxides: multicenter study of safety and effectiveness of direct injection protocol. *Radiology* 2003; 228:457-464.
22. Stark DD, Weissleder R, Elizondo G, et al. Superparamagnetic iron oxide: clinical application as a contrast agent for MR imaging of the liver. *Radiology* 1988; 168:297-301.
23. Bellin MF, Zaim S, Auberton E, et al. Liver metastases: safety and efficacy of detection with superparamagnetic iron oxide in MR imaging. *Radiology* 1994; 193:657-663.
24. Precetti-Morel S, Bellin MF, Ghebontni L, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver on ferumoxides-enhanced MR imaging: features on conventional spin-echo, fast spin-echo and gradient-echo pulse sequences. *Eur Radiol* 1999; 9:1535-1542.
25. Montet X, Lazeyras F, Howarth N, et al. Specificity of SPIO particles for characterization of liver hemangiomas using MRI. *Abdom Imaging* 2004; 29:60-70.
26. Kim MJ, Kim JH, Chung JJ, et al. Focal hepatic lesions: detection and characterization with combination gadolinium- and superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging. *Radiology* 2003; 228:719-726.
27. Muhler A, Freise CE, Kuwatsuru R, et al. Acute liver rejection: evaluation with cell-directed MR contrast agents in a rat transplantation model. *Radiology* 1993; 186:139-146.
28. Morimoto N, Ebara M, Kato H, et al. Early detection of radiation-induced liver injury in rat by superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1999; 9:573-578.
29. Reimer P, Jahnke N, Fiebich M, et al. Hepatic lesion detection and characterization: value of nonenhanced MR imaging, superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging, and spiral CT-ROC analysis. *Radiology* 2000; 217:152-158.
30. Kim MJ, Kim JH, Lim JS, et al. Detection and characterization of focal hepatic lesions: mangafodipir vs. superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 2004; 20:612-621.
31. Akinci D, Oto A, Besim A, et al. Double contrast MR imaging of hepatocellular carcinoma evaluating lesion detection and conspicuity. *Acad Radiol* 2002; 9:S466-S467.
32. Bhartia B, Ward J, Guthrie JA, Robinson PJ. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers: double-contrast thin-section MR imaging with pathologic correlation of explanted tissue. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180:577-584.
33. Kim YK, Lee JM, Kim CS, Chung GH, Kim CY, Kim IH. Detection of liver metastases: gadobenate dimeglumine-enhanced three-dimensional dynamic phases and one-hour delayed phase MR imaging versus superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging. *Eur Radiol* 2005; 15:220-228.
34. Kim YK, Kim CS, Lee YH, Kwak HS, Lee JM. Comparison of superparamagnetic iron oxide-enhanced and gadobenate dimeglumine-enhanced dynamic MRI for detection of small hepatocellular carcinomas. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182:1217-1223.
35. Kim YK, Kim CS, Kwak HS, Lee JM. Three-dimensional dynamic liver MR imaging using sensitivity encoding for detection of hepatocellular carcinomas: comparison with superparamagnetic iron oxide-enhanced mr imaging. *J Magn Reson Imaging* 2004; 20:826-837.
36. del Frate C, Bazzocchi M, Mortelet KJ, et al. Detection of liver metastases: comparison of gadobenate dimeglumine-enhanced and ferumoxides-enhanced MR imaging examinations. *Radiology* 2002; 225:766-772.