



Pozitron Emisyon Tomografisi/Manyetik Rezonans Görüntülemesinde Kontrast Madde Kullanımı

Use of Contrast Agents in Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging

© Kübra Nur Toplutaş, © Rabia Lebriz Uslu Beşli

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Pozitron emisyon tomografi/manyetik rezonans (PET/MR) görüntüleme, PET'in ve MR'in güçlü yanlarını birleştirerek görüntülemenin tanılabilirliğini artırarak yenilikçi bir yaklaşımdır. MR görüntüleme, hidrojen protonunun manyetik spin özelliklerini kullanarak içsel bir kontrast oluşturur, ancak bu içsel kontrast her zaman yeterli tanılabilir bilgi sağlamaz. Bu eksiklikleri gidermek amacıyla bütüncü ve destekleyici olarak MR kontrast ajanları kullanılır. Paramanyetik ve süperparamanyetik MR kontrast ajanları, farklı manyetik özelliklere sahip olup çeşitli klinik durumlar için tercih edilir. Kontrast ajanlarının klinik kullanımı hem anatomik hem de fonksiyonel bilgilere dayalı daha hassas tanılabilir ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarını mümkün kılmaktadır. Günümüzde, PET/MR sistemleri için geliştirilen hibrit kontrast ajanları, özellikle onkolojik ve kardiyovasküler hastalıkların tanısında diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla daha ileri düzeyde tanılabilir performans vaatmekte ve moleküler ile hücre düzeyinde görüntüleme olanağı sunarak tanı ve tedavi süreçlerinde yeni olanaklar sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Pozitron emisyon tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, kontrast ajanı, gadolinyum

Abstract

Positron emission tomography magnetic resonance imaging (PET/MRI) is an innovative approach that combines the strengths of PET and MRI to enhance the diagnostic accuracy of imaging. MRI creates an intrinsic contrast using the magnetic properties of hydrogen protons, but this intrinsic contrast may not always provide sufficient diagnostic information. To address these shortcomings, MRI contrast agents are used in a complementary and supportive role. Paramagnetic and superparamagnetic MRI contrast agents have different magnetic properties and are preferred for various clinical conditions. The clinical use of contrast agents enables more sensitive diagnostic and personalized treatment approaches based on both anatomical and functional information. Today, hybrid contrast agents developed for PET/MRI systems promise more advanced diagnostic performance compared to other imaging methods, especially in the diagnosis of oncological and cardiovascular diseases, and offer imaging capabilities at the molecular and cellular levels, providing new opportunities in diagnosis and treatment processes.

Keywords: Positron emission tomography, magnetic resonance imaging, contrast media, gadolinium

Giriş

Hibrit pozitron emisyon tomografisi/manyetik rezonans görüntüleme (PET/MR) sistemleri, PET'in yüksek duyarlılık ve moleküler görüntüleme niteliklerini MR görüntülemenin yüksek rezolüsyonu ve fonksiyonel

görüntüleme sekansları ile birleştirerek tanılabilir prosedürlerin kalitesini artırmaktadır.

MR görüntülemesinde, su ve yağ dokuda bol miktarda bulunan hidrojen atomunun manyetik spin özelliği kullanılarak görüntü oluşturulur (1). MR görüntülemesinde dokuların farklı sinyal özellikleri ile görüntü kontrastı

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Rabia Lebriz Uslu Beşli, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: lebriz.uslu@iuc.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0003-1868-3957

Geliş Tarihi/Received: 19.09.2024 Kabul Tarihi/Accepted: 14.10.2024



Copyright © 2024 Yazar. Türkiye Nükleer Tıp Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Copyright © 2024 The Author. Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Nuclear Medicine Society. This is an open access article under the Creative Commons AttributionNonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.

oluşur ve farklı dokular birbirinden ayırt edilebilir. Sinyal arttıkça, dokular daha parlak (hiperintens) gözükür. Her vokseldeki sinyalin intensitesi, proton yoğunluğu, longitudinal (T1) relaksasyon süresi ve transvers (T2) relaksasyon süresi gibi dokuya ait içsel parametreler ile MR sistemindeki manyetik alan kuvveti, radyofrekans puls sekansı ve kontrast ajanı varlığı gibi dışsal parametrelere bağlıdır (2,3).

İçsel parametrelerden olan T1 ve T2 relaksasyon süreleri dokular arasında farklılık gösterir: Suyun T1 relaksasyon süresi uzun, T2 relaksasyon süresi kısa iken; tersine yağ dokusunun T1 relaksasyon süresi kısa, T2 relaksasyon süresi ise çok kısadır. T1 ağırlıklı (T1A) görüntüleme, T1 relaksasyon süresini esas alır, bu nedenle T1 relaksasyon süresi uzun olan su T1A imajlarında hipointens gözükürken, T1 relaksasyon süresi kısa olan yağ dokusu ise T1A hiperintens gözükür. T2 ağırlıklı (T2A) görüntüleme ise T2 relaksasyon süresini esas alır ve T2A görüntüleme su daha parlak olmak üzere hem su hem de yağ dokusu hiperintens gözükür. Dokulardaki patolojilerin çoğunluğu su komponentinin artması sonucu T1A hipointens ve T2A hiperintens izlenir. Ancak T1 ve T2 relaksasyon zamanı farklılıklarında suyun sağladığı içsel kontrast ve doku patolojisi değişiklikleri ile hassas ve spesifik bir tanıya ulaşmak her zaman mümkün olmayabilir (2). Bu nedenle su protonlarının manyetik özelliğini değiştirerek görüntü kontrastını iyileştiren ve görüntülemenin duyarlılık ve özgüllüğünü artıran kontrast ajanları, belirli organların ve dokuların görüntülenmesi ve çeşitli patolojik süreçleri teşhis etmek amacıyla uzun yıllardır kullanılmaktadır (4,5).

PET/MR görüntüleme protokolleri merkezden merkeze, donanıma, klinik endikasyonlara, hasta uyumuna ve çekilen vücut bölgesine bağlı olarak önemli ölçüde değişkenlik gösterir. Kullanılacak MR sekanslarının belirlenmesinde en büyük sınırlama toplam görüntüleme süresidir. PET/bilgisayarlı tomografide (BT) görüntüleme süresini etkileyen komponent PET görüntüleme olup yatak başına genellikle yaklaşık 2-4 dakikada görüntü elde edilir. PET/MR'da ise uzun MR sekans süreleri nedeniyle görüntüleme süresi daha uzundur ve çoğunlukla her yatak pozisyonu için PET görüntüleme tamamlandıktan sonra MR sekanslarının tamamlanması beklenmektedir. Bu nedenle hastalardan alınacak optimum sekansların belirlenmesi önemlidir. Genellikle tüm vücut PET/MR görüntüleme lokalizatör tarama ve T1A Dixon bazlı atenüasyon düzeltme sekanslarının alınmasının

ardından, T1A (genellikle 3D) ve T2A (genellikle aksiyel ve/veya koronal) sekanslar alınır. Gerekli görülürse difüzyon ağırlıklı görüntüleme gibi diğer özel sekanslar eklenir ve hedefe uygun kontrast ajanları [çoğunlukla gadolinyum (Gd) içeren paramanyetik kontrast ajanları] ile T1A sekansları alınır (3). Tüm vücut görüntülemenin ardından prostat yatağı, meme dokusu veya karaciğer gibi belirli bölgeye yönelik ayrıntılı görüntüleme sekansları da eklenebilir.

MR Kontrast Ajanlarının Sınıflandırması

Kontrast ajanlarının kimyasal bileşimleri, moleküler yapıları ve genel boyutlarına bağlı olarak, *in vivo* dağılım hacmi ve farmakokinetik özellikleri değişkenlik gösterir ve bu özellikler tanı testlerinde kullanım yerlerini belirler (6). Günümüzde kullanılan ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan çoğu MR kontrast ajanı, toprak elementi olan lantanit türevi Gd şelatlarıdır (1,7).

Manyetik Özellikleri Açısından Sınıflandırma

Paramanyetik Ajanlar

Paramanyetik ajanlar, genellikle Gd, manganez (Mn) ve disprosyum gibi eşleşmemiş elektronlar nedeniyle kalıcı bir manyetik momente sahip bir metal iyonundan oluşur (8). MR kontrast ajanlarında en sık kullanılan metal iyonu olan Gd'nin yedi çiftlenmemiş elektronu bulunmaktadır (8). Bu çiftlenmemiş elektronlar sayesinde çevresindeki su moleküllerinin T1 ve T2 relaksasyon süresi kısalmır. Paramanyetik metal iyonları tek başına kullanılmaz, çünkü vücutta hidrolize olarak retiküloendotelial sistem (RES) hücreleri tarafından alınır ve karaciğer, dalak ve kemik iliğinde birikim göstererek toksisiteye neden olabilir (8). Bu toksisiteyi azaltmak için paramanyetik metaller, dietilen triamin pentaasetik asit (DTPA) veya dodekan tetraasetik asit (DOTA) gibi farklı şelatlar ile kompleks oluşturularak kullanılır (7,8).

T1A görüntülerde, kısa T1 relaksasyon süresine sahip dokular parlak (hiperintens) görüldüğünden, T1 relaksasyon süresini kısaltan kontrast ajanları ile T1A hiperintens görüntü elde edilir (4). Bu nedenle bu kontrast maddeler T1 ajanlar veya pozitif kontrast ajanları olarak da adlandırılır. Tümör veya enflamasyon gibi nedenlerle perfüzyon veya doku geçirgenliğinin artması daha yüksek kontrast madde konsantrasyonuna ve orantısız sinyal yoğunluğu artışına yol açmaktadır (3,9). Gd bazlı kontrast ajanları ile T2 relaksasyon süresinin kısalması ise T1 relaksasyon süresinin aksine sinyali yükseltmek yerine

bastırır. Ancak bu etki daha yüksek konsantrasyonlarda meydana gelir ve bu durum toksisite riskini artırdığından sınırlı klinik kullanıma sahiptir (10,11). Bu sebeple MR görüntülemesinde T2A sekansları kontrast uygulanmadan önce alınır. İstisnası ise karışık T1A ve T2A sinyali nedeniyle kontrastın görüntülemesinde iyileştirme sağladığı görülen T2A sıvı zayıflatılmış inversiyon kurtarma sekansdır (3). Bazı kanserlerin ve iyi huylu tümörlerin doğası en iyi Gd kontrast ortamında değerlendirilir. Ayrıca Gd bazlı kontrast ajanları anjiyografi görüntülemeleri ve miyokart patolojilerinin tanımlanması için de değerlidir (12).

Gd bazlı kontrast ajanları iyonik ve hidrofilik özelliklerine göre 3 gruba ayrılır:

-İyonik ve hidrofilik kompleksler: Gadopentat dimeglumin [Gd-DTPA] (Magnevist®, Bayer), gadoterat meglumin [Gd-DOTA] (Dotarem®, Guerbet), Gd-poliaspartat

-Noniyonik ve hidrofilik kompleksler: Gadodiamid [Gd-DTPA-BMA] (Omniscan®, Opakim), gadoteridol [Gd-HPDO3A] (ProHance®, Squibb), gadoversetamid [Gd-DTPA-BMEA] (Optimark®, Guerbet), gadobutrol [Gd-DO3A-butriol] (Gadovist®, Bayer)

-İyonik ve lipofilik kompleksler: Gadobenat dimeglumin [Gd-BOPTA] (MultiHance®, Gürel) ve gadoksetat [Gd-EOB-DTPA] (Primovist®, Bayer) (8,13).

Ayrıca Gd bazlı kontrast ajanları lineer veya makrosiklik yapılarına göre de ikiye ayrılır. Lineer yapıda ve noniyonik olan ajanlar (gadodiamid ve gadoversetamid) en az stabil olanlardır. Genel olarak, makrosiklik yapıda olanlar (gadoteridol, gadobutrol ve gadoterat meglumin) termodinamik olarak daha stabildir (serbest Gd oranı daha azdır) ve kinetik olarak daha inerttir (Gd'nin ligandından ayrılma süresi daha uzundur) (13,14).

Gd bazlı kontrast ajanlarının çoğu vücuttan glomerüler filtrasyon ile atılmaktadır; bu nedenle renal fonksiyonu bozuk olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Daha lipofilik olan gadobenat dimeglumin ve gadoksetat disodyum ise büyük oranda hepatobiliyer sistem ile atılmaktadır (13).

Mn, kardiyak ve hepatik MR'da çalışılan paramanyetik kontrast ajanlarının ilk örneklerinden biridir. Mitokondriyal işlevlerle rol oynaması sebebiyle karaciğer, pankreas ve böbrek gibi mitokondriden zengin organlarda iyi bir kontrast ajanıdır (15). Ayrıca, fonksiyonel beyin bölgelerinin haritalanması ve anatomik yapıların saptanmasında kullanılır (12). Mn'nin kontrast ajanı olarak kullanılmasının en büyük dezavantajları

hücrel toksisitesi ve endojen substratlardan daha yüksek güçle Mn iyonlarına bağlanabilen ligandları bulmanın zorluğudur. Bu nedenle, Mn'nin kontrast madde olarak başarılı performansı, MR ile tespit edilebilirliğini koruyarak mümkün olan en düşük dozda ve bölgeye spesifik kullanımına bağlıdır (12).

Süperparamanyetik Ajanlar

Demir oksit ajanları (Fe_2O_3 ve Fe_3O_4) süperparamanyetik demir oksit (SPIO) ve ultra küçük (ultrasmall) SPIO (USPIO) olarak ikiye ayrılır. Süperparamanyetik kontrast ajanları, agregasyonu önlemek için dekstran veya başka bir polisakkaritin hidrofilik koruyucu tabakayla kaplı biyolojik olarak parçalanabilir bir demir oksit çekirdeği veya bir Fe/Mn kompozit metal çekirdekte oluşur. Bu demir içerikli çekirdek, fonksiyonel grupların ve ligandların kimyasal olarak bağlanmasına izin verir (12). Süperparamanyetik kontrast ajanları kimyasal kararlılıkları, toksik olmamaları ve biyolojik olarak parçalanabilirlikleri nedeniyle ilk ve yaygın olarak kullanılan manyetik nanopartikül bazlı kontrast maddelerdir (12,16). Paramanyetik ajanlara kıyasla daha büyük bir manyetik moment oluşturur. Bu ajanlar özellikle T2 relaksasyon sürelerini kısaltarak dokuların T2A hipointens görünmesinin sağlar, bu nedenle T2 kontrast ajanları veya negatif kontrast ajanları olarak da bilinir. Ancak daha yeni nesil daha küçük süperparamanyetik ajanların T1'i de etkilediği bildirilmiştir (8,17).

Süperparamanyetik kontrast ajanları intravenöz enjeksiyondan sonra RES tarafından kandan temizlenir ve çoğunlukla karaciğer, dalak, lenf düğümleri ve kemik iliğinde tutulur. Hücre içinde, lizozomlar tarafından suda çözünür süperparamanyetik olmayan demir formuna dönüştürülür ve vücudun normal demir metabolizmasına katılır (ferritin, hemoglobin gibi) (18). Normal RES hücreleri bu kontrast ajanlarını fagosite ederken, bu organlarda RES'in olmadığı durumda (örn. tümöral infiltrasyon varlığında) bu ajanlar tutulmaz. Örneğin sağlıklı karaciğerde Kupffer hücreleri süperparamanyetik kontrast ajanlarını normal olarak fagosite ederken, Kupffer hücrelerinin olmadığı durumda bu ajanlar hücre içine alınamaz, bu sayede normal doku ve patolojik doku (örn. tümör dokusu) arasında T2 sinyal farklılığı oluşur (18). Bu ajanların fiziksel özellikleri nedeniyle bir kısmı dolaşımdaki makrofajlar tarafından endositozla alınırlar. Bu nedenle, inflamasyon belirteci ve/veya makrofaj aktivitesiyle ilişkili bazı nörodejeneratif hastalıklarda kullanılabilme potansiyelleri vardır (19).

Uygulama Yoluna Göre Sınıflandırma

Intravenöz (IV) MR Kontrast Ajanları

Intravenöz (IV) MR kontrast ajanları, hem iyonik hem de iyonik olmayan paramanyetik iyonların şelatlarından oluşur. IV uygulama sonrasında, intravasküler ve ekstraselüler sıvı boşluklarına dağılır ve ardından hızla idrarla atılır (4). İnsanlarda kullanım için onaylanan ilk IV MR kontrast maddesi olan Gd-DTPA iyonik IV MR kontrast ajanıdır (20). İyonik olmayan IV MR kontrast ajanları hiperosmolar iken, iyonik IV kontrast ajanları hipoozmolardır.

IV MR kontrast ajanları etki ettiği dokulara göre 3 ayrı sınıfa ayrılır:

1. Non-spesifik (Ekstraselüler Sıvı) Ajanlar

Nonspesifik (ekstraselüler) ajanlar, rutin MR görüntülemelerinde en sık kullanılan Gd'li kontrast maddelerdir (4,21). Bunlar genellikle kanda ve vücudun hücre dışı boşluğunda spesifik olmayan dağılıma sahip küçük molekül ağırlıklı bileşiklerdir. Bu maddeler esas olarak üriner yolla atılır. Gd karaciğere hepatik arter ve portal ven yoluyla girer ve interstisyel boşluğa serbestçe yeniden dağıtılır (8,22).

Klinikte kullanılan nonspesifik kontrast ajanları, gadobutrol [Gd-DO3A-butrol] (Gadovist[®]), gadoterat meglumin [Gd-DOTA] (Dotarem[®]), gadoteridol [Gd-HPDO3A] (ProHance[®]), gadopentat dimeglumin [Gd-DTPA] (Magnevist[®]), gadodiamid [Gd-DTPA-BMA] (Omniscan[®]), gadoversetamid [Gd-DTPA-BMEA] (Optimark[®]) ve gadobenat dimeglumin [Gd-BOPTA] (Multihance[®]) olarak sayılabilir (4).

2. İnvasküler (Kan Havuzu) Kontrast Ajanları

Intravasküler kontrast ajanları, IV boşlukta çok daha uzun süre kalır ve ekstraselüler ajanlardan daha yavaş atılarak arter ve venlerin görüntülenmesi için daha uzun bir zaman penceresi sağlarlar ve MR anjiyografi yapılmasına olanak tanırırlar (21,23). Bu amaçla 3 ana mekanizma ile etki eden kontrast maddeler geliştirilmiştir: (1) İnsan serum albümine nonkovalent bağlanan ve kontrast maddenin interstisyel boşluğa sızmasını engelleyip IV boşlukta kalmasını sağlayan düşük molekül ağırlıklı maddeler (örneğin; MS-325, B22956); (2) Kontrast maddenin endotel bariyerinden sızmasını engelleyecek kadar büyük, ancak glomerüllerden filtrasyonu engellemeyecek kadar küçük boyutta Gd-bazlı maddeler (örneğin; Gd-DTPA-kaskad-polimer (Gadomer-17), Gd-DTPA-polilizin); (3) Atılım yolunda farklılık olan nanopartiküller (USPIO),

plazma proteinlerine reversibl bağlanan ajanlar ve makromoleküller (örneğin; Ferumokstran-10, Ferumoxytol) (4,8).

3. Organ Spesifik Ajanlar

Organ spesifik ajanlar, hedef doku veya organa spesifik geliştirilen kontrast maddelerdir. Ajanın hedef dokuda yüksek konsantrasyonda bulunabilmesi toplamda kullanılan kontrast madde dozunu azaltır ve lezyon belirleme duyarlılığını artırır (8). Bunlar (1) hepatositlere yönelik ajanlar; (2) erken dönemde nonspesifik, geç dönemde hepatositlere yönelik ajanlar; (3) RES'e yönelik ajanlar; (4) erken dönemde kan havuzu, geç dönemde RES'e yönelik ajanlar olarak sınıflandırılabilir (21,24).

Mn şelatları hepatositler tarafından tutulur. Demir oksit partiküllerindeki görüntüleme mekanizmasına benzer şekilde, sağlıklı karaciğer parankimi Mn şelatlarını tutarken, patolojik dokularda bu şelatlar tutulmaz, bu sayede lezyon ile sağlıklı karaciğer parankimi arasında görüntü kontrastı oluşur (21). Hem gadoksetat disodyum (Gd-EOB-DTPA) (Primovist[®]), hem de gadobenat dimeglumin (Gd-BOPTA) (MultiHance[®]), lipofilik yan gruplara sahip pozitif gadolinyum bazlı maddelerdir. Gadoksetat karaciğere özgü bir madde iken gadobenat dimeglumin karaciğer görüntüleme için de çok uygun olan çok amaçlı bir kontrast maddedir (8,25). Gadopentat dimeglumin [Gd-DTPA] (Magnevist[®]) erken dönemde karaciğerde interstisyel boşlukta dağılırken geç dönemde ise hepatobiliyer tutulum gözlenir; geç fazda normal karaciğer parankimi kontrast tuttuğu için lezyon ile sağlıklı karaciğer parankimi arasında görüntü kontrastı elde edilebilir (21). Demir oksit partikülleri de RES'e yönelik ajanlar olup Kupffer ve/veya diğer RES hücreleri ile karaciğer, dalak, lenf bezleri ve kemik iliğine ulaşım sağlayarak hedefsel görüntüleme imkanı sağlarlar (8,21).

Oral MR Kontrast Ajanları

Oral MR kontrast ajanları, gastrointestinal taramalar için uygundur. Demir oksit bileşikleri, Gd ve Mn içeren ajanlar ve baryum sülfat süspansiyonları oral MR kontrast ajanları olarak kullanılmaktadır. Ananas suyu, muşmula, yaban mersini suyu gibi meyve suları ve yeşil çayın da oral MR kontrast ajanı olarak etkinlikleri incelenmektedir (8,26).

Gelişmekte Olan Akıllı Moleküller: Hibrit Kontrast Ajanları

Hibrit görüntüleme cihazlarının ortaya çıkışına paralel olarak, hibrit kontrast maddeleri de hızla geliştirilmeye başlanmıştır. Makromoleküller ve hücreler seçici bağlanma için ligandlara ihtiyaç duyar ve bu ligandların tespit edilebilmesi için MR ve/veya PET kontrast ajanlarıyla konjuge edilmesi gerekmektedir (27).

PET/MR cihazına yönelik hibrit bir kontrast ajanı oluşturmak için, bir PET radyofarmasötığının pozitif veya negatif kontrast sağlayan bir MR kontrast ajanıyla birleştirilmesi gerekir (28). Kontrastlı MR görüntülemenin uzaysal rezolüsyonu PET'ten daha iyidir. Bununla birlikte radyofarmasötikler ve optik görüntüleme kontrast ajanlarının duyarlılıkları MR kontrast ajanlarından daha fazladır ve son derece düşük konsantrasyonlarda bile tespit edilebilirler. PET'te görüntüleme için pikomolar konsantrasyonları yeterli olurken MR kontrast ajanlarının görüntülenebilmesi için 1000 kat daha yüksek konsantrasyonlarda madde gerekir (28,29,30).

Şu anda en sık kullanılan MR kontrast ajanı olan Gd, PET radyofarmasötikleri ile şelat olarak kullanılabilir ancak Gd hücre içinde çok daha düşük T1 ve T2 relaksasyon özellikleri gösterir ve Gd'nin hücrel toksisitesi iyi bilinmemektedir. Bu nedenle çalışmalarda Gd şelatları PET/MR için geliştirilen hibrit kontrast maddelerinde nadiren kullanılmıştır. Ancak, Gd şelat olarak farklı nanopartiküllerle birleştirilerek bir PET radyofarmasötığı ile kompleks oluşturabilir. MR'ın *in vivo* süreçlerdeki ana sorunlarından biri Gd konsantrasyonunun bilinmemesi olup, hibrit kontrast ajanları Gd kantifikasyonunu mümkün kılar (28,30).

Şu anda geliştirilmekte olan hibrit PET/MR kontrast ajanlarının çoğu halen hayvan deneyleri aşamasındadır. Bu alanda çok sayıda ve çok farklı bileşikler denenmiş olmakla birlikte kullanılan en yaygın yaklaşım, MR kontrast ajanının yüzeyine (çoğunlukla SPIO kullanılır) radyoaktif bir taşıyıcı eklemek olmuştur (28). Örneğin, ekstrasellüler pH düşüşünün tümörler ve iskemik hastalıklarla ilişkili olması nedeniyle, canlı organizmalarda pH seviyelerinin invazif olmayan şekilde kantitatif olarak değerlendirmesini sağlamak amacıyla Gd ve F-18 florodeoksiglukoza (FDG) birleştiren bir hibrit molekül olan Gd-DOTA-4AMP F-18 FDG sentezlenmiştir. PET sinyali radyokimyasal konsantrasyonla doğrusaldır ve MR T1 sinyali de relaksasyon ve pH seviyesiyle ilişkilidir. Bu molekülün kantite edilmiş sonuçları invaziv pH ölçüm yöntemleriyle

iyi bir korelasyon göstermiş olup bu hibrit görüntüleme kontrast ajanı ile *in vivo* pH değişiminin izlenmesi ile karsinogenez ve iskemik süreçlerin değerlendirilmesinde önemli klinik bilgiler edinilebilir (28,31).

Bir diğer örnek ise, özellikle böbrek yetmezliği olan hastalar için F-18 FDG işaretli helyum veya ksenonla doldurulmuş mikrokabarcık ile VEGFR2 reseptörlerinin görüntülenmesidir. Bu hibrit ajanın hiçbir yan etki olmadan vasküler görüntülemeye kullanılabileceği gösterilmiştir. Bu ajanlar gelecekte vasküler yapıları görüntülemek için kullanılan iyot veya Gd bazlı kontrast ajanlara alternatif olabilirler (28,32). Dekstran sülfat kaplı demir oksit nanopartikülleri ve bakır-64'ü (Cu-64) birleştiren bir diğer hibrit PET/MR kontrast ajanı geliştirilmekte olup dolaşımdaki makrofajları hedef alarak iltihaplı plakların tespit edilmesini sağlamaktadır (33). Bu hibrit kontrast ajanı yüksek kardiyovasküler risk profiline sahip hastaların, özellikle diyabet tanılı hastaların taranmasında kullanılabilir (28,32). İyot-124 (I-124) ile demir oksiti birleştiren hibrit bir PET/MR kontrast ajanı olan I-124-SA-MnMEIO geliştirilmiş olup sıçanlarda sentinel lenf nodu tespitini önemli ölçüde iyileştirmiştir (34). Bu ajanlarla cerrahi hassasiyet artırılabilir ve gereksiz disseksiyon nedeniyle gelişebilecek olan mortalite ve morbidite azaltılabilir.

Tümöral yayılım neoanjyogenez ile yakın ilişkili olup neoanjyogenez sürecindeki endotel hücreleri, arginin-glisin-aspartik asit (R-Gd) dizisine sahip peptitleri özel olarak tanıyan $\alpha\beta3$ integrin gibi spesifik belirteçleri aşırı şekilde üretirler. Bir SPIO ve Cu-64'ü bir R-Gd peptidi ile birleştiren ve $\alpha\beta3$ integrini hedefleyen bir hibrit PET/MR kontrast maddesi geliştirilmiş, bu hibrit ajan farelerde çok yüksek duyarlılık ve özgüllükle tümör tespitini mümkün kılmıştır (35). Diğer hibrit kontrast ajanları nörodejeneratif hastalıklar, tümöral hipoksinin tanımlanması, çeşitli antikolar aracılığıyla spesifik tümörleri görüntülemeyi hedefleyen moleküller ve kök hücreleri izleme gibi amaçlar için geliştirilme aşamasında olup tıp dünyası açısından ciddi potansiyellere sahiptirler (28). Antikor eklenerek veya eklenmeden bu hibrit PET/MR kontrast maddeleri teranostik ajan olarak da kullanılabilir. Kemoterapi ilaçları bu bileşiklere kolayca dahil edilebilir veya İyot-131, İtiryum-90, Lutesyum-177 gibi β^- yayıcılar mikrokabarcıklarla veya süperparamanyetik demir ajanlarıyla birleştirilebilir (28,36).

Kontrast Maddelerin Sınırlamaları

Doğal hallerindeki paramanyetik metal iyonlarıyla ilgili temel sorun toksisiteridir. Gd iyonları tek başına *in vivo* kullanıldığında kalsiyum kanalları ve protein bağlanma yerleri ile etkileşime geçerek toksik etki gösterir, kemik dokuya ve karaciğere dağılır, karaciğer nekrozuna yol açar (37). Bu nedenle tek başına Gd iyonları kullanılmaz, yerine Gd-şelatları kullanılır.

Gd bazlı kontrast maddelerine bağlı görülen yan etkiler: 1) Akut non-renal yan etkiler (ürtiker, kusma, hipotansiyon, vagal reaksiyon, anafilaksi benzeri reaksiyon, bronkospastik reaksiyon), 2) Akut renal yan etkiler (kontrast nefropati) ve 3) Geç yan etkiler [nefrojenik sistemik fibrozis (NSF)] olarak 3 gruba ayrılabilir. Akut etkileri iyotlu BT kontrastının yan etkileri ile benzerdir (21). NSF, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda Gd bazlı kontrast ajanların yetersiz ekskresyonu ve muhtemelen şelat yapısının bozulması sonucu gerçekleşebilir, bu nedenle Gd bazlı kontrast ajanlarının kullanımından önce hastaların renal fonksiyonlarının değerlendirilmesi önemlidir (37). *American College of Radiology*'nin (ACR) böbrek hastalığı olan hastalarda Gd bazlı kontrast ajanı kullanımına dair yayınladığı bildirimde, en yüksek NSF riski taşıyan hastalar, renal replasman tedavisi görenler, akut böbrek hasarı yaşayanlar ve grup I olarak sınıflandırılmış Gd bazlı kontrast madde kullanılmış 4. veya 5. evre kronik böbrek hastalığı tanılı hastalardır (38). Lineer non-iyonik yapıda olan gadodiamid (Gd-DTPA-BMA) (Omniscan[®]) ve gadoversetamid (Gd-DTPA-BMEA) (Optimark[®]) ile lineer iyonik yapıda olan gadopentat dimeglumin (Gd-DTPA)

(Magnevist[®]) ACR'de NSF açısından yüksek riskli (grup I) olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 1) (38).

Yapılan hayvan çalışmalarında, çok düşük seviyelerde olsa da, Gd bazlı kontrast ajanlarının beyin parankiminde Gd birikimi yaptığı gösterilmiştir (39). Böbrek fonksiyonu normal olan olgularda da özellikle nöral dokularda Gd depozisyonu olduğu ortaya çıkmıştır (40). Gd bazlı kontrast ajanlarının yüksek doz ve tekrarlayan kullanımlarında teratojenik olduğu gözlenmiştir (13).

PET/MR'da MR kontrast kullanımı ile ilgili bir diğer sınırlama da kontrast ajanlarının PET sinyalleri ve atenüasyon haritaları üzerindeki potansiyel etkisidir. Klinik konsantrasyonlarda kontrast madde kullanımında 511 keV fotonları suya kıyasla daha fazla zayıflatması veya atenüasyon haritalarının hesaplanmasında kullanılan algoritmaların doğruluğunu etkileyebilecek MR yoğunluk sinyalindeki değişiklikler sebebiyle atenüasyon düzeltme haritalarının etkilenebileceği belirtilse de ek olarak yapılan bazı çalışmalarda iv kontrast uygulamanın atenüasyon haritalarını etkilemediğini ve bu etkilerin PET emisyon sinyalleri üzerinde de hem niceliksel hem de niteliksel olarak ihmal edilebilir düzeyde olduğu gösterilmiştir (41). Ancak, PET ile kombine edilmiş MR anjiyografi gibi endikasyonlarda, MR kontrast ajanlarının dozu standart kontrastlı MR incelemelerinden daha yüksek olduğu durumlarda veya standart demir oksit bazlı oral MR kontrast ajanlarının uygulanması durumlarında atenüasyon düzeltme haritalarında hata olabileceği bildirilmiştir (41).

Tablo 1. American College of Radiology (ACR) gadolinium bazlı kontrast maddelerde nefrojenik sistemik fibrozis (NSF) risk sınıflaması (38)

Kimyasal adı	Ticari adı	Yapısı	ACR grup
Gadodiamid (Gd-DTPA-BMA)	Omniscan	Lineer non-iyonik	I
Gadoversetamid (Gd-DTPA-BMEA)	Optimark	Lineer non-iyonik	I
Gadopentat dimeglumin (Gd-DTPA)	Magnevist	Lineer iyonik	I
Gadobenat dimeglumin (Gd-BOPTA)	MultiHance	Lineer iyonik	II
Gadoteridol (Gd-HPDO3A)	ProHance	Makrosiklik non-iyonik	II
Gadobutrol (Gd-DO3A-butriol)	Gadovist	Makrosiklik non-iyonik	II
Gadoterat meglumin (Gd-DOTA)	Dotarem, Clariscan	Makrosiklik iyonik	II
Gadoksetat disodyum (Gd-EOB-DTPA)	Primovist, Eovist	Lineer iyonik	III

Gd: Gadolinium, NSF: Nefrojenik sistemik fibrozis

ACR Grup I: En çok NSF olgusunun bildirildiği grup, Grup II: Az sayıda NSF olgusunun bildirildiği grup, Grup III: NSF riskini değerlendirmek için yeterli veri yok ancak tam ilişkili olmayan az sayıda olgu bildirilmiş

Sonuç

Tıbbi görüntüleme, tanı performansını iyileştirme ve tedavi stratejilerini optimize etme yönündeki sürekli arayış, PET/MR gibi hibrit görüntüleme teknolojilerinin gelişmesine yol açmıştır. PET/MR görüntüleme kullanılan görüntülemenin tanısallık doğruluğunu ve duyarlılığını artıran MR kontrast ajanları günlük pratikte önemli bir rol oynamaktadır. Paramanyetik ve süperparamanyetik MR kontrast ajanlarının birbirinden farklı özellikleri, çeşitli klinik endikasyonlar için geniş kullanım imkanı sunmaktadır. Ancak, kontrast ajanlarının sitotoksikite ve nefrotoksikite riski ile Gd gibi metallerin NSF ile ilişkisi ve vücut dokularında birikme potansiyeli, bu ajanların kullanımında dikkatli ve seçici olunmasını gerektirmektedir. Henüz prelinik çalışma aşamasında olan hibrit kontrast ajanlarının geliştirilmesi ile PET/MR teknolojisinin morfolojik ve işlevsel bilgileri birlikteliğiyle ortaya çıkan sinerjik etki bizlere geniş ve umut verici bir uygulama alanı sunacaktır. Hibrit kontrast ajanlarının kullanımı ile özellikle tümör patogenezi, kardiyovasküler hastalıkların erken tanısı ve nörolojik hastalıkların tanı-tedavi süreçlerinin geliştirilmesinde klinik pratiğimize yeni yaklaşımlar getireceği kaçınılmaz bir gerçek olup günlük pratikte kullanılabilirliği heyecan uyandırmaktadır. Bu ajanların etkinliği ve güvenliği konusunda daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Ibrahim MA, Hazhirkarzar B, Dublin AB. Gadolinium magnetic resonance imaging. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
- Frullano L, Meade TJ. Multimodal MRI contrast agents. *J Biol Inorg Chem*. 2007;12:939-949.
- Nevo E, Kamvosoulis P, Currie G. PET/MRI, part 3: protocols and procedures. *J Nucl Med Technol*. 2022;50:17-24.
- Wahsner J, Gale EM, Rodríguez-Rodríguez A, Caravan P. Chemistry of MRI contrast agents: current challenges and new frontiers. *Chem Rev*. 2019;119:957-1057.
- Iyad N, S Ahmad M, Alkhatib SG, Hjouj M. Gadolinium contrast agents- challenges and opportunities of a multidisciplinary approach: Literature review. *Eur J Radiol Open*. 2023;11:100503.
- Strijkers GJ, Mulder WJ, van Tilborg GA, Nicolay K. MRI contrast agents: current status and future perspectives. *Anticancer Agents Med Chem*. 2007;7:291-305.
- Blomqvist L, Nordberg GF, Nurchi VM, Aaseth JO. Gadolinium in medical imaging-usefulness, toxic reactions and possible countermeasures-a review. *biomolecules*. 2022;12:742.
- Xiao YD, Paudel R, Liu J, Ma C, Zhang ZS, Zhou SK. MRI contrast agents: classification and application (Review). *Int J Mol Med*. 2016;38:1319-1326.
- Maeda H. Vascular permeability in cancer and infection as related to macromolecular drug delivery, with emphasis on the EPR effect for tumor-selective drug targeting. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2012;88:53-71.
- Lee MJ, Kim MJ, Yoon CS, Song SY, Park K, Kim WS. The T2-shortening effect of gadolinium and the optimal conditions for maximizing the CNR for evaluating the biliary system: a phantom study. *Korean J Radiol*. 2011;12:358-364.
- McDonald RJ, Weinreb JC, Davenport MS. Symptoms associated with gadolinium exposure (SAGE): a suggested term. *Radiology*. 2022;302:270-273.
- Shokrollahi H. Contrast agents for MRI. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2013;33:4485-4497.
- Çelik Aydın Ö, Aydın S, Güney H. Kontrast ajanlar; farmakolojik özellikleri, genel advers reaksiyonları ve ilaç etkileşimleri. *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*. 2020;53:61-67.
- Idée JM, Port M, Robic C, Medina C, Sabatou M, Corot C. Role of thermodynamic and kinetic parameters in gadolinium chelate stability. *J Magn Reson Imaging*. 2009;30:1249-1258.
- Pan D, Schmieder AH, Wickline SA, Lanza GM. Manganese-based MRI contrast agents: past, present and future. *Tetrahedron*. 2011;67:8431-8444.
- Shim SY, Lim DK, Nam JM. Ultrasensitive optical biodiagnostic methods using metallic nanoparticles. *Nanomedicine (Lond)*. 2008;3:215-232.
- Oberdick SD, Jordanova KV, Lundstrom JT, et al. Iron oxide nanoparticles as positive T1 contrast agents for low-field magnetic resonance imaging at 64 mT. *Sci Rep*. 2023;13:11520.
- Wang YX. Superparamagnetic iron oxide based MRI contrast agents: Current status of clinical application. *Quant Imaging Med Surg*. 2011;1:35-40.
- Rahman M. Magnetic resonance imaging and iron-oxide nanoparticles in the era of personalized medicine. *Nanotheranostics*. 2023;7:424-449.
- Runge VM, Schoerner W, Niendorf HP, et al. Initial clinical evaluation of gadolinium DTPA for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging*. 1985;3:27-35.
- Dokumacı DŞ. Manyetik rezonans görüntüleme kontrast maddeleri ve yan etkileri. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2012;9:119-125.
- Verloh N, Utpatel K, Haimerl M, et al. Liver fibrosis and Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI: A histopathologic correlation. *Sci Rep*. 2015;5:15408.
- Nolte-Ernsting C, Adam G, Bücker A, Berges S, Bjørnerud A, Günther RW. Abdominal MR angiography performed using blood pool contrast agents: comparison of a new superparamagnetic iron oxide nanoparticle and a linear gadolinium polymer. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;171:107-113.
- 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.

25. Runge VM. A comparison of two MR hepatobiliary gadolinium chelates: Gd-BOPTA and Gd-EOB-DTPA. *J Comput Assist Tomogr.* 1998;22:643-650.
26. Mohabir S, Pitcher RD, Perumal R, Goodier MDM. The efficacy of pineapple juice as a negative oral contrast agent in magnetic resonance cholangiopancreatography. *SA J Radiol.* 2020;24:1875.
27. Bulte JW, Kraitchman DL. Iron oxide MR contrast agents for molecular and cellular imaging. *NMR Biomed.* 2004;17:484-499.
28. Kiani A, Esquevin A, Lepareur N, Bourguet P, Le Jeune F, Gauvrit J. Main applications of hybrid PET-MRI contrast agents: a review. *Contrast Media Mol Imaging.* 2016;11:92-98.
29. Jennings LE, Long NJ. 'Two is better than one'--probes for dual-modality molecular imaging. *Chem Commun (Camb).* 2009;3511-3524.
30. Yankeelov TE, Peterson TE, Abramson RG, et al. Simultaneous PET-MRI in oncology: a solution looking for a problem? *Magn Reson Imaging.* 2012;30:1342-1356.
31. Frullano L, Catana C, Benner T, Sherry AD, Caravan P. Bimodal MR-PET agent for quantitative pH imaging. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2010;49:2382-2384.
32. Brismar TB, Grishenkov D, Gustafsson B, et al. Magnetite nanoparticles can be coupled to microbubbles to support multimodal imaging. *Biomacromolecules.* 2012;13:1390-1399.
33. Glaus C, Rossin R, Welch MJ, Bao G. In vivo evaluation of (64) Cu-labeled magnetic nanoparticles as a dual-modality PET/MR imaging agent. *Bioconjug Chem.* 2010;21:715-722.
34. Choi J, Park JC, Nah H, et al. A hybrid nanoparticle probe for dual-modality positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2008;47:6259-6262.
35. Lee HY, Li Z, Chen K, et al. PET/MRI dual-modality tumor imaging using arginine-glycine-aspartic (RGD)-conjugated radiolabeled iron oxide nanoparticles. *J Nucl Med.* 2008;49:1371-1379.
36. Li S, Goins B, Zhang L, Bao A. Novel multifunctional theranostic liposome drug delivery system: construction, characterization, and multimodality MR, near-infrared fluorescent, and nuclear imaging. *Bioconjug Chem.* 2012;23:1322-1332.
37. Zhou Z, Lu ZR. Gadolinium-based contrast agents for magnetic resonance cancer imaging. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* 2013;5:1-18.
38. Weinreb JC, Rodby RA, Yee J, et al. Use of intravenous gadolinium-based contrast media in patients with kidney disease: consensus statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. *Radiology.* 2021;298:28-35.
39. Shahid I, Joseph A, Lancelot E. Use of real-life safety data from international pharmacovigilance databases to assess the importance of symptoms associated with gadolinium exposure. *Invest Radiol.* 2022;57:664-673.
40. Ramalho J, Semelka RC, Ramalho M, Nunes RH, AlObaidy M, Castillo M. Gadolinium-based contrast agent accumulation and toxicity: an update. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016;37:1192-1198.
41. Lois C, Bezrukov I, Schmidt H, et al. Effect of MR contrast agents on quantitative accuracy of PET in combined whole-body PET/MR imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39:1756-1766.