

# Bölüm 1

## MR GÖRÜNTÜLEME ve MR KONTRAST AJANLARA GÜNCEL BİR BAKIŞ

Rumeysa EREN<sup>1</sup>  
Emrah ÖZAKAR<sup>2</sup>  
Rukiye SEVİNÇ ÖZAKAR<sup>3</sup>

### GİRİŞ

Geçmişten günümüze dek incelendiğinde kontrastlı görüntülemenin, hastalıkların teşhis ve tedavi yöntemlerinden biri olduğu görülmektedir. Sürekli gelişmekte olan bu alan, gelecekte de özellikle yeni nesil ilaç taşıyıcı sistemler ve bu sistemlere entegre edilmiş yeni nesil kontrast ajanlar ile hastaların yaşam standardını artıracaktır. Kontrast görüntüleme ile teşhis ve tedavi yöntemlerinin artması, görüntüleme tekniklerindeki teknolojik ilerlemeler, mevcut kontrast ajanların istenmeyen etkilerinin çokluğu, yeni nesil kontrast ajanlar ile yapılan çalışmaların yaygınlaşması gibi nedenlerle popüler bir alan olmaya devam etmektedir. Toksik ve istenmeyen etkiler minimize edildikçe, yeni ilaç teknolojileri ile var olan ve geliştirilmekte olan kontrast ajanlar ile bu sorunların aşılacağı, güvenlik problemlerinin ortadan kalkacağı düşünülmektedir. Sonuç olarak kontrast ajanlar; tüm görüntüleme yöntemlerinde dünya çapında kullanılmaya, son teknolojilerle çalışılmaya ve geliştirilmeye açık dinamik bir ilaç grubu olmaya devam edecektir. Bu derlemede, kontrast ajanların tarihsel gelişimi, görüntüleme teknikleri ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniği özelinde bahsedilmektedir. Ayrıca, MRG'de kullanılan kontrast ajanlardan ve özelliklerinden, güvenlik problemlerinden, dünyadaki uygulamalarından, üzerinde çalışılan yeni nesil ilaç taşıyıcı sistemlerinden ve global ilaç pazarındaki durumlarından güncel bilgiler vermektedir.

<sup>1</sup> Eczacı, e mail: rumeren235@gmail.com

<sup>2</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji AD,  
e mail: emrahozakar@atauni.edu.tr

<sup>3</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji AD,  
e mail: rukiyeso@atauni.edu.tr

## Kontrast Ajanlar ve Tarihsel Gelişimi

Vücut bölümlerinin radyografik olarak görüntülenmesi, farklı yoğunluktaki doku ve organlar ile çevrili olmasına bağlıdır (1). İçinde bulundurduğu hava nedeniyle akciğerler, kemik doku ile çevresindeki yumuşak dokular ve etrafında bulunan yağ doku nedeniyle böbrekler kolayca görüntülenir. Kontrast ajanlar doku ve organlarda uygulandığı yerler arasında yoğunluk farkı oluşturup vücut yapılarını görüntülenebilir hale getiren maddelerdir (2). Mevcut radyolojik görüntüleme, elektromanyetik radyasyon veya ultrason (US) kullanılır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de kullanılan radyo dalgaları, manyetik alan içine konumlandırılmış canlı dokularında protonların sapmasına neden olur ve protonlar dinlenme pozisyonuna geri döndüklerinde, görüntüyü oluşturmak için kullanılan radyo dalgalarını yayarlar. US, görüntüyü oluşturmak için vücuttaki doku ara yüzlerinden geri yansıyan ses dalgalarını kullanır. Görüntülerde vücut dokuları arasında görülen farklılıkları arttırmak için tüm bu görüntüleme teknikleri ile kontrast ajanlar kullanılabilir (3).

Tanı ve tedavide radyolojik görüntüleme sistemlerinde kontrast ajanların kullanımı sayesinde: Vücut yapılarının anatomik olarak net bir şekilde görüntülenmesi; sağlıklı doku ve hücreler ile tümör ve lezyon oluşumlarının doğru bir şekilde ayrımının yapılması, bu oluşumların karakterizasyonu; vasküler ve duktal yapılarda değerlendirmeye yardımcı olunması gibi faydalar elde edilmektedir (2).

Kontrast ajanların ilk keşfi 1920'lerde Mayo Clinic'te Osborne ve meslektaşlarının frengi tedavisi için %10'luk sodyum iyodür solüsyonu kullanmaları ile başlamaktadır. Şans eseri sodyum iyodidin radyopak olduğunu ve böbrekler tarafından atıldığını keşfetmişler ve ardından ilk pyelogramı gerçekleştirmişlerdir (4,5). Moses Swick, Selectan adlı bileşiğin idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde etkili olduğunu; hızlı bir şekilde ve neredeyse tamamen böbrekler tarafından atıldığını tespit etmiştir. Üreteral kompresyon uygulayarak, böbreklerin ve ureterlerin radyografide görülebildiğini keşfetmiş ve Selectan'ın renal kontrast ajanı olduğunu bildirmişlerdir. Moses Swick ve Wallingford, iyot taşıyıcısı olarak altı karbonlu bir benzen halkasına asetil-amino grubu ekleyerek sodyum asetrizoat (Urokon) olarak adlandırılan ilk triiyodinli kontrast ajanı geliştirmişlerdir (4). Binz ve Rath, evrensel ajanlar olan neo-ipax (Iodoxyl) ve diodrast (Diodone) de dahil olmak üzere piridin halkasının modifikasyonlarına dayalı yeni bileşikler geliştirmeye devam etmişlerdir (6). 1956'da Hoppe, benzen halkasına ikinci bir asetil-amino grubu ekleyerek sodyum diatrizoatı geliştirmiştir. Hayvan deneyleri, bu ajanın toksisiteyi azalttığını göstermiş ve daha sonra Hypaque™ olarak bu ilaç

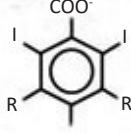
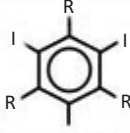
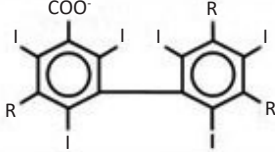
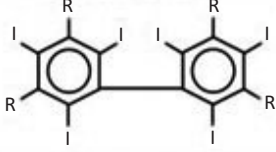
pazarlanmıştır (7). Hypaque™ ve türevleri, 1970'lere kadar kullanılan standart kontrast ajanlar olarak piyasada kalmıştır (4).

İsveçli radyolog Torsten Almén'in ozmolaliteyi azaltma önerilerinin ardından, 1969'da ilk LOCM (low-osmolar contrast media) olan metrizamid (Amipaque™) sentezine öncülük etmiştir ve 1972'de bu kontrast ajanın tanıtımı yapılmıştır. Bu ajan, femoral anjiyografi yapılan 20 hastada ağrısız mükemmel sonuçlar vermiştir (8). LOCM bileşikleri; anjiyografi sırasında kardiyak depresyona, kan hacmi artışlarına, renal toksisiteye ve anafilaktik reaksiyonlara daha az neden olmaktadır. Bu ajanların otoklavlanabilme, kolay sentezlenebilme ve daha ucuz üretim gibi pek çok avantajı vardır. Bu grup kontrast ajanlar arasında iopamidol (Iopamiro®), iopromide (Ultravist®), ioheksol (Omnipaque™), ioversol (Optiray®) ve iobitridol (Xenetix®) bulunmaktadır (9).

1970'lerde Fransız Guerbet ve İngiliz Baker şirketleri, iki triiyodinatl benzen halkasını birleştirerek İoxaglate (Hexabrix®) adı verilen yeni bir madde geliştirmişlerdir. Bu madde ioheksol ve iopamidolden daha iyi ve etkili özelliklere sahiptir, ancak IV (intravenöz) enjeksiyonda şiddetli bulantı ve kusma nedeniyle kullanımını sınırlı kalmıştır (9).

İyotlu kontrast ajanlar X-ışınlarını absorplar ve normalde gözlemlenmesi zor olan yapıları görselleştirir (10). Çözünürlüklerine göre iyotlu kontrast ajanlar yağlı, suda çözünen ve suda çözünmeyen olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Genel olarak, iyonik kontrast ajanlar daha yüksek ozmolaliteye, daha yüksek toksisiteye ve daha yüksek anafilaktik reaksiyona geliştirme potansiyeline sahiptir (11). Suda çözünen iyotlu kontrast ajanlar dört alt başlığa ayrılır: İyonik monomerler, iyonik dimerler, iyonik olmayan monomerler ve iyonik olmayan dimerler. Şekil 1'de monomer ve dimer yapılarının ayrıntılı görünümüne ulaşılabilir (12).

Yeni nesil noniyonik kontrast ajanlar (suda ayrışmayan), üçer iyot atomuna sahip iki benzen halkalı bir molekülden oluşur. Bu bileşikler IOCM (iso-osmolar contrast media) olarak sınıflandırılır. Kontrast ajanların ozmolaliteyi serumunkine yaklaştıkça toksisiteyi azalır. Iodixanol (Visipaque®), kalp kateterizasyonda kullanılan tek IOCM'dir (4).

İyonizasyon	İyonik	Non-İyonik
Monomerler		
Örnek	Diatrizoate (Hypaque®) lothalamate (Conray®)	lopamidol (Iopamiro®) Iopromide (Ultravist®) Iohexol (Omnipaque®) Ioversol (Optiray®) Iobitridol (Xenetix®)
Dimerler		
Örnek	Ioxaglate (Hexabrix®)	Iodixanol (Visipaque®)

Şekil 1. İyotlu kontrast ajanların monomer ve dimer yapıları (12).

### Noninvazif Görüntüleme Teknikleri

Noninvazif görüntüleme teknikleri, hastalık teşhislerini ve patolojik karakterizasyonlarını belirlemeyi kolaylaştırır. Bu teknikler; pozitron emisyon tomografisi (PET), tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT), bilgisayarlı tomografi (CT; BT), optik görüntüleme (OI; OG), US ve MRG gibi nükleer tarama yöntemlerini içerir (13).

### BT Cihazı ve Kontrast Ajanları

Günümüzde klinik uygulamaların en kapsamlı kullanımını BT ile yapılmaktadır. Ancak konvansiyonel röntgen tetkikleri ile kıyaslandığında BT ile alınan görüntülerde hasta çok daha fazla radyasyona maruz kalmaktadır (14). Temel olarak BT, X-ışınları kullanarak hastanın kesitsel görüntüsünü oluşturur. Bu cihazla ilgili ilk klinik uygulamalar 1967 yılında Hausfield tarafından yapılmış ve 1971'de hastane şartlarında uygulanmaya başlanmıştır (15).

BT'de kullanılan kontrast ajanların negatif etkili olanlarına CO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>, hava gibi maddeler; pozitif etkili olanlarına ise iyotlu kontrast ajanlar gibi maddeler örnek verilebilir (2). İyotlu kontrast ajanlar, hedef organ veya damarlarda radyasyonun daha fazla emilimini ve saçılımını sağlar. Yüksek toksisitelerinden dolayı iyonik kontrast ajanlar son yıllarda nadiren kullanılmaktadır. İyot bazlı kontrast ilaçlara

Hypaque®, Telebrix®, Hexabrix®, Iomeron®, Omnipaque®, Optiray®, Ultravist® ve Visipaque® örnek olarak verilebilir (16).

### **US Cihazı ve Kontrast Ajanları**

US, yüksek frekanslı ses dalgaları kullanılarak yankı yoluyla görüntüye dönüştürülmesidir (17). US, tıpta hastalıkların tanı ve teşhisinde kullanılmaya 1940'ların sonlarına doğru nörolog ve psikiyatrist olan Dussik ve fizikçi kardeşi Friederich tarafından beyin tümörlerini teşhis etmek için kullanmaya başlanmıştır (18).

Klinikte MRG ve BT kontrast ajanları kadar yaygın olmasa da US'de yararlanılan kontrast ajanlar da vardır. İlk olarak mikrobaloncuk ajanlar kullanılmaya başlanmıştır. Tesadüfen elde edilen bu buluş, çalışmaların önünü açmıştır (19). Ayrıca perflorokarbon bileşikleri, emülsiyon yağlar, jelatin ve kolajen parçacıkları gibi US kontrast ajanları da mevcuttur. Ancak toksisite, maliyet ve pratik olmamaları nedeniyle yaygın kullanımları kısıtlanmaktadır (2). Zamanla geliştirilen bazı ilaçlar kullanıma alınmıştır, bazıları ise advers reaksiyonları sebebiyle piyasadan çekilmiştir. Alburnex®, Levovist®, Echovist®, Sonovue® gibi ilaçlar geçmişten günümüze kullanılan US kontrast ajanlarına örnektir (19).

### **MRG Cihazı ve Kontrast Ajanları**

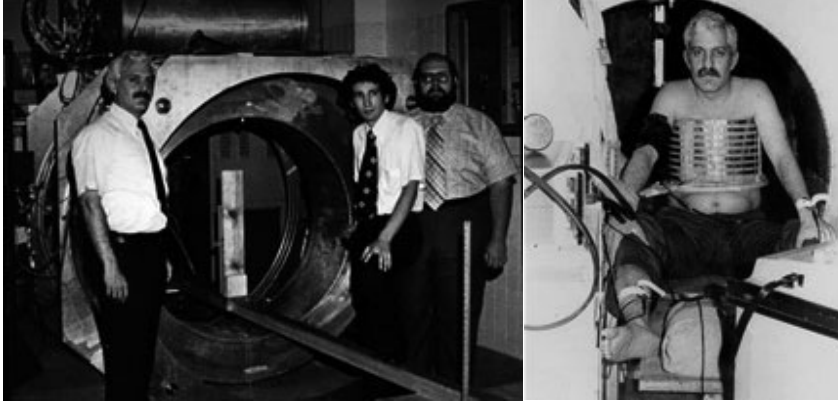
#### ***MRG Tarihsel Gelişimi***

1896 yılında Prof. Zeeman, radyasyon absorpsiyonunun, manyetik kuvvetlerin etkisine maruz kaldığında değiştiğini kanıtlayarak ışık ve manyetizma arasında yeni bir ilişki ortaya koymuştur. Güçlü bir elektromıknatisin kutupları arasına yerleştirilmiş sodyum buharı içeren bir alevle deneyler yapmıştır. 1938'de Isidor Rabi, nükleer manyetik rezonansın (NMR) kesin gözlemine ilk olarak tespit edebilmiştir. Salınlı bir manyetik alanın, farklı nükleer manyetik moment durumları arasında geçişleri tetikleyebileceğini keşfeden Rabi, atom çekirdeğinin manyetik özelliklerini kaydetmeye yönelik rezonans yöntemi sayesinde 1944'te Nobel Fizik Ödülü'nü de layık görülmüştür (20).

NMR, İkinci Dünya Savaşı'nın ardından farklı iki grup tarafından katı cisimlerde başarılı olarak kullanılmıştır. Bu şekilde NMR olgusu ilk olarak 1946'da ayrı ayrı Bloch ve Purcell tarafından deneysel olarak tanımlanmış ve her ikisi de 1952'de Nobel Fizik Ödülü'ne layık görülmüşlerdir (21,22).

Raymond Damadian ve grubu tarafından görüntüleme amacıyla içine bir insanın sığabileceği büyüklükte bir elektromıknatis içeren cihaz yapılmıştır. Bu cihazın görüntüsü Şekil 2'de veilmiştir (23). Ancak, ilk iki boyutlu NMR görüntüsü Lauterbur tarafından alınmıştır. Bu görüntü Şekil 3'te verilmiştir (24). Lauterbur,

1974 yılında da bir farenin göğüs boşluğu görüntülerini almıştır. Lauterbur'un zeugmatografi ismini verdiği bu görüntüleme yöntemi daha sonra NMR görüntüleme, son olarak da MRG olarak adlandırılmıştır (25).



Şekil 2. Damadian ve ekibinin ilk görüntüleme cihazı (23).

1977 yılında Mansfield ve grubu, kesit tarama metodunu bulmuş ve ilk canlı anatomik görüntüyü alabilmeyi başarmışlardır. Elde edilen ilk görüntü, insan parmağının enine kesit görüntüsü olmuştur. Mansfield, 1978 yılında ise ilk abdomen görüntü alabilmeyi başarmıştır. Çalışmaları sonucunda Lauterbur ve Mansfield 2003 yılında Nobel Tıp Ödülü'ne layık görülmüşlerdir (26).



Şekil 3. İlk NMR görüntülerinden biri. Su içeren 1 mm'lik iki tüpte iki boyutlu proton yoğunluk dağılımını gösteren bir NMR zeugmatogramı (24).

### ***MRG Çalışma Prensipleri***

MRG, bir radyolojik inceleme yöntemi olup güçlü bir manyetik alan ve radyo dalgaları kullanılarak görüntü elde edilmesini sağlar. İyonize radyasyon içermeyen kesitsel bir tekniktir ve bu büyük bir avantajdır. Hasta, cihaz içerisine yani manyetik alan içine yerleştirilir, vücuttaki protonlar magnet vektörü doğrultusunda paralel ve antiparalel dizilim gösterir ve spin yapar. Daha sonra dokulardaki hidrojen atomlarında sapma sağlanması için vücuda radyo dalgaları gönderilir. Radyo dalgaları kesildiğinde protonlar eski konumuna döner ve bu sırada aldığı enerjiyi de geri verir. Bir alıcı yardımı ile bu enerji sinyale dönüştürülür. Farklı dokularda oluşan sapmalar birbirinden farklı olur, bu sebeple eski konumlarına dönme süreleri de farklılık gösterir. Bu sinyal değişiklikleri ile görüntüler elde edilir. Su ve yağ, içinde bulundurduğu hidrojen atomu fazlalığından dolayı iyi görüntülenir. Bu yüzden özellikle beyin, karın içi organlar ve kas-iskelet sistemi gibi organların görüntülenmesinde MRG etkin olarak kullanılmaktadır (27).

### ***MRG Kullanım Alanları***

Pratikte MRG çekimlerinin %60-80'lik bölümünü santral sinir sistemi (beyin, beyin sapı, beyincik, omurga-omurilik-omur hastalıkları) incelemeleri oluşturur. %15-20'lik bölümü ise kas-iskelet sistemi (diz, kalça, omuz, el-ayak bileği, dirsek), geri kalanı da abdomen (karaciğer), pelvik boşluk, baş-boyun ve toraks incelemeleri oluşturur (28).

### ***MRG'de Kontrast Ajanların Kullanımı***

MRG, görüntülenen dokunun birden fazla içsel özelliğini kullandığı için tanı yöntemleri arasında benzersizdir (29). İlk MRG kontrast ajanının klinik kullanım için onaylanmasından otuz yıl sonra bile, daha yüksek kontrast çözünürlüğü ile görüntü kalitesini iyileştirmek ve normal/anormal dokuların karakterizasyonunu sağlamak için MRG kontrast ajanlara olan bağımlılık devam etmektedir (30). Bugün dünya çapında MRG incelemelerinin büyük bir kısmı kontrast ajanlar ile yapılmaktadır (31).

Klinik MRG'nin kullanıma sunulmasından kısa bir süre sonra, ilk MRG kontrastlı insan çalışması 1981'de gastrointestinal (GI) kanalda kontrast ajan olarak ferrik klorürün kullanılması ile başlamıştır (32). 1970'lerin sonlarında ve 1980'lerin başında, çeşitli paramanyetik bileşikler ve yeni şelat ajanlarla deneyler yapılmıştır. 1983'te Gadopentetat dimeglumin kullanımı ile ilk görüntülerin elde edilmesi sağlanmıştır. Gadopentetat dimeglumin (Gd-DTPA, Magnevist®) sonrasında piyasaya sunulmuş ve "kontrastlı MRG" kısa bir süre içinde rutin bir prosedür

haline gelmiştir. Gadopentetat dimegluminin piyasaya sürülmesinden bu yana, birçok alternatif ekstrasellüler Gadolinyum (Gd) bazlı kontrast ajanlar geliştirilmiştir (33).

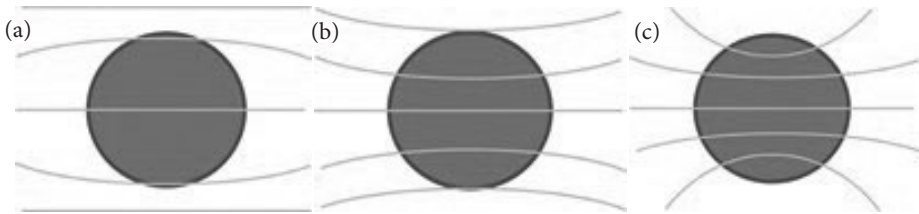
## MRG KONTRAST AJANLAR VE SINIFLANDIRILMASI

Kontrast ajanlar, yüksek çözünürlüklü MRG uygulamalarında çok önemli bir rol oynamaktadır (34). Bu maddeler kontrast karakteristiklerine göre pozitif ve negatif özellik gösterebilirler. Pozitif kontrastlar, etki ettiği dokuda sinyal artışına sebep olarak parlaklaşmaya; negatif kontrastlar ise sinyal azalmasına sebep olarak siyahlaşmaya yol açarlar. MRG'de kullanılan tüm kontrastlar, etkileştiği dokular da T1-T2 relaksasyon sürelerini kısaltarak veya proton dansitelerini değiştirerek etkili olurlar (15).

MRG kontrast ajanları pek çok farklı özelliğe göre kategorize edilebilir. Bunlardan bazıları manyetik özellikler, kimyasal bileşim, metal atomlarının varlığı veya yokluğu, veriliş yolu, görüntü üzerindeki etkisi (pozitivite/negativite), biyolojik dağılım ve uygulanma olarak sıralanabilir (35).

### 1) Manyetik Özelliklere Göre

MRG kontrast ajanlarının çoğu ya paramanyetik gadolinyum iyon kompleksleri ya da süperparamanyetik manyetit parçacıklarıdır. Bu maddeler genelde dispronyum ( $Dy^{3+}$ ), gadolinyum ( $Gd^{3+}$ ) veya manganezden ( $Mn^{2+}$ ) yapılıdır ve suda çözünür özelliklere sahiptir (36). Bazı kuvvetler manyetik alanı etkiler ve MRG görüntüleme artefaktları oluşturur. Bu durum Şekil 4'te gösterilmiştir (37).



**Şekil 4.** Manyetik alanlar ve madde etkileşimleri. (a) Diyamanyetik maddelerin içsel manyetik momenti yoktur ve manyetik alan üzerinde küçük bir itme etkisi vardır. (b) Paramanyetik maddelerin pozitif bir manyetik momenti ve manyetik alan üzerinde küçük bir çekici etkisi vardır. (c) Ferromanyetik maddeler pozitif bir manyetik momente ve güçlü bir pozitif (çekici) manyetik duyarlılığa sahiptir.

### **Paramanyetik Ajanlar:**

Eşleşmemiş elektronu olan metal iyonları paramanyetiktir ve bu nedenle kalıcı bir manyetik momente sahiptirler. Organik serbest radikaller de eşleşmemiş değerlik



elektronlarından dolayı paramanyetiktir. Sulu çözeltide, paramanyetik atomların elektronik manyetik momentleri ile yakındaki su moleküllerinin protonlarının çok küçük manyetik momentleri arasında dipolarmanyetik bir etkileşim oluşur. Moleküler hareketler, bu dipolarmanyetik etkileşimde rastgele dalgalanmalara neden olarak T1 ve T2'yi kısaltır (35).

### **Süperparamanyetik Ajanlar:**

Bu ajanlar, birkaç bin manyetik iyonla sahip, süspansiyon halindeki partiküllerden (5-200 nm çapında) oluşan, kolloidal formda demir oksit gibi maddelerden oluşur. Paramanyetizmaya benzer şekilde davranır ancak atomların bağımsız bir şekilde tek tek manyetik alandan etkilenmesi yerine, tüm kristalin manyetik momentinin bu manyetik alanla hizalanma eğiliminde olması etkilidir (35).

Süperparamanyetik demir oksit partiküller toplam boyutuna göre üçe ayrılmaktadır:

I. Çapları < 50 nm ise, ultra küçük süperparamanyetik demir oksit (USPIO) partikülleri

II. 100 - 500 nm ise, küçük süperparamanyetik demir oksit (SPIO) partikülleri

III. Mikron boyutlu demir oksit (MPIO) partikülleri (35).

## **2) Kimyasal Bileşime ve Metal Atomlarına Göre**

MRG kontrast ajanları kimyasal yapılarına göre ikiye ayrabiliriz. Birinci grup, gadolinyum gibi lantanitleri içermektedir. İkinci grup ise mangan ve demir gibi geçiş elementlerinden oluşmaktadır. Metal iyonlarının toksisitesini azaltmak için şelasyon oluşumu gerekmektedir. Sadece metal iyonunun değil, şelatlayıcı ajanın da neden olduğu akut ve kronik toksik yan etkiler vardır, kompleksleşme nedeniyle bunlar da belirgin şekilde azalır (38).

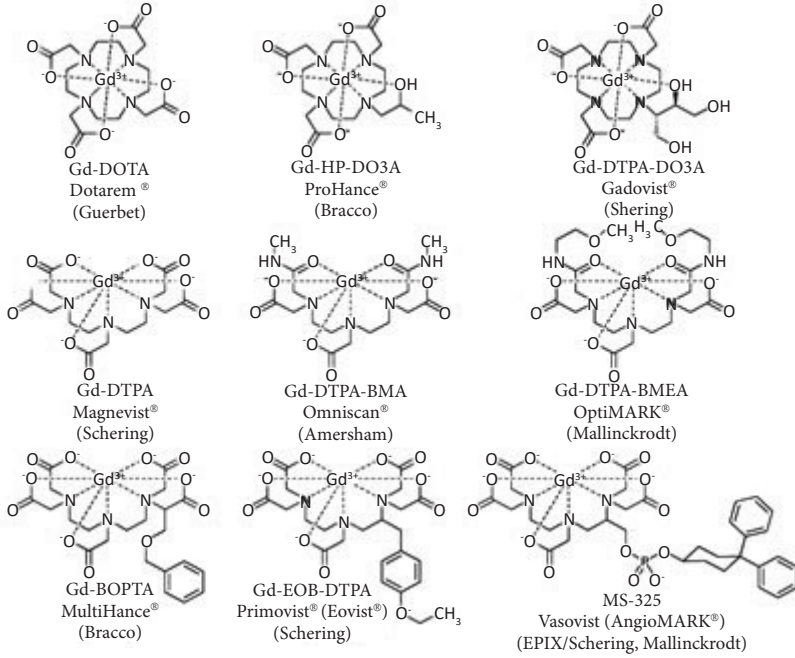
Gd (III) iyonu, serum proteinlerine zayıf bağlanır ve ligandlar tarafından yer değiştirebilir. Lantanit tuzları genellikle (retikuloendotelial sistem) RES tarafından alınan, vücutta (özellikle karaciğer, dalak ve kemikte) biriken ve böylece potansiyel toksisiteye neden olan hidroksitlere hidrolize olur. Neredeyse tamamı GI eliminasyon ile safra yoluyla atılan mangan iyonlarının aksine lantanit iyonları hem idrar hem de dışkıyla atılır. Bu gibi sorunların üstesinden gelmek için bu elementler şelatlı formlarda uygulanırlar (36). Klinikte kullanılan gadolinyum bazı şelatlar Şekil 5'te verilmiştir.

## **3) Veriliş Yoluna Göre**

MRG kontrast ajanları sınıflandırmanın bir yolu da onları uygulama yoluna göre sınıflandırmaktır. Bunlar:

#### IV Kontrast Ajanlar

Bu partiküller karaciğer, dalak ve lenf düğümlerinde izole edilir. İntravasküler ajanlar kan havuzu ve spesifik tümörlerle sınırlıdır (36). Dünyada ve ülkemizde sıklıkla kullanılan kontrast ajanlar aşağıda Tablo 1’de verilmiştir.



Şekil 5. Kontrast ajan olarak kullanılan Gd<sup>3+</sup> bazı kompleksler (39).

#### İyonik IV kontrast ajanlar:

Kullanılan ilk IV kontrast ajanlar, EDTA (Etilendiamin tetraasetik asit) ile kombinasyon halinde, paramanyetik iyonlar olan Cr ve Gd'nin şelatlarıdır. Ancak EDTA nispeten kararsızdır (40). Gd-DTPA (Magnevist®), stabilitesi ve güvenilirliği nedeniyle başarıyla kullanılmıştır ve insanlarda kullanım için onaylanan ilk IV MRG kontrast ajanıdır (36).

#### Noniyonik IV kontrast ajanlar:

İyotlu kontrast ajanlara paralel olarak noniyonik kontrast ajanlar geliştirilmiştir. Gadodiamid (Omniscan™), Gd-DTPA'nın ozmolalitesinin yalnızca beşte ikisine sahip olan noniyonik bir komplekstir. Ayrıca bu bileşik, Gd-DOTA'dan 2-3 kat ve Gd-DTPA'dan 3-4 kat daha güvenlidir. Gadodiamid uygulaması serum bilirü-

bin seviyelerinde anomalilere neden olmaz. Gadoteridol (ProHance<sup>®</sup>), piyasada satılan üçüncü tür IV kontrast ajandır. Gadodiamide benzer ozmolariteye sahip noniyonik bir kontrast ajandır (36).

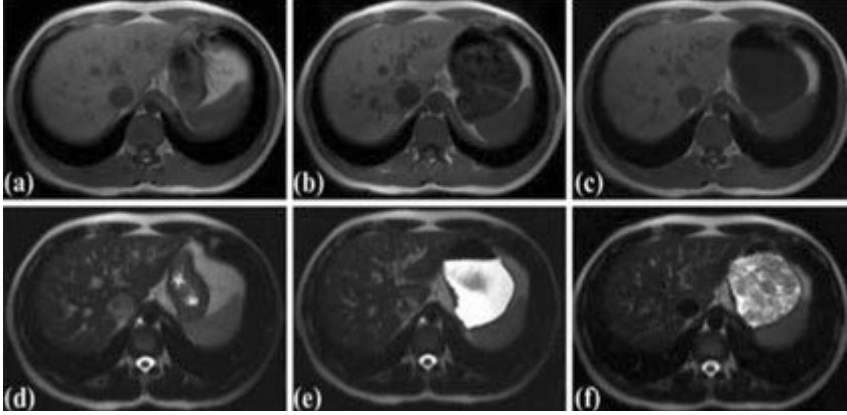
**Tablo 1. Dünyada ve ülkemizde kullanılan Gd bazlı MRG kontrast ilaç örnekleri**

	<b>Siklik</b>	<b>Lineer</b>
		Gd- DTPA gadopentat dimeglumin Magnevist <sup>®</sup>
<b>İyonik Yapılı</b>	Gd-DOTA gadoterat meglumin Dotarem <sup>®</sup>	Gd-BOPTA gadobenat dimeglumin MultiHance <sup>®</sup>
		Gd-EOB-DTPA gadoksetik asit disodyum tuzu Primovist <sup>®</sup>
<b>Noniyonik Yapılı</b>	Gd-BT-DO3A gadobutrol Gadovist <sup>®</sup>	Gd-DTPA-BMEA gadoversetamid OptiMARK <sup>®</sup>
	Gd-HP-DO3A gadoteridol ProHance <sup>®</sup>	GD-DTPA-BMA gadodiamid Omniscan <sup>®</sup>

### **MRG Oral Kontrast Ajanlar**

GI görüntüleme için oral kontrast ajanlar (OCA) kullanılır. OCA seçiminde iyi sindirilme, düzgün dağılım, pH'dan bağımsız bir kontrast oluşturma, toksik olmama ve maliyet önemli unsurlardır (41). Aslında yapay OCA'lar Gd (III), manganez (II), manganez (III), demir (III) ve bakır (II) gibi ağır metal iyonlarına dayanır. Ancak anafilaktik reaksiyon, bulantı, kusma, ishal veya dizanteri gibi yan etkiler nedeniyle bu yapay OCA'ları tolere edemeyen bazı hastalar da bulunmaktadır (42).

Bazı meyvelerin suyu/posaları, su veya çay gibi bazı doğal oral kontrastların hastalar tarafından kullanımı daha kolaydır çünkü tatları daha iyidir ve GI sistemde değişiklik oluşturmadıklarından iyi tolere edilebilirler. Bir OCA örneği olarak muşmula posasından yapılan formülasyonu ile alınan kontrast görüntüleri Şekil 6'da gösterilmiştir (43). Bunun dışında T2 sinyal yoğunluğunu azaltmak için hava ve kil de kullanılabilir (44). Gd bazlı ajanlar, SPIO, manganez içeren ajanlar ve baryum sülfat süspansiyonları oral MRG kontrast ajanları olarak incelenmiştir (45,46).



Şekil 6. Aksiyal düzlemde T1 (üst) ve T2 (alt) ağırlıklı görüntüler. Boş mide (a, d), su dolu mide (b, e) ve su-muşmula karışımı olan mide (c, f)

#### 4) Görüntüyü Negatif veya Pozitif Yorumlamaya Göre

Kontrast ajanları sinyal yoğunluğuna (SI) göre pozitif (parlak lümen), negatif (karanlık lümen) veya bifazik ajanlar (T1'de parlakken T2'de karanlık veya T2'de parlakken T1'de karanlık lümen) olarak sınıflandırmak da mümkündür. Pozitif kontrast ajanlar, T1 gevşeme süresini azaltır böylece lümenin SI'sını artırarak T1 ağırlıklı görüntüler üzerinde etki gösterirler. Negatif kontrast ajanlar, süperparamanyetik partiküllere dayanır ve hem T1 hem de T2 gevşeme sürelerinin kısalmasına neden olurlar. Bifazik kontrast ajanlar, uygulandıkları konsantrasyona göre farklı sinyal yoğunluklarına sebep olurlar (47).

##### **Pozitif Kontrast Ajanlar**

Bu ajanlar disprosiyum bazlı maddeler hariç paramanyetik maddeler, demir ve manganez iyonları ile temsil edilir. Ayrıca süt, bitkisel yağ, dondurma, yeşil çay ve yaban mersini suyu gibi diğer doğal maddeler, T1 gevşeme süresini kısaltabilen element içeriklerinden ötürü pozitif kontrast ajan olarak hareket edebilirler (41). Yaban mersini suyunun pozitif bir ajan olarak kullanılmasının sebebi yüksek manganez içeriğidir (48). Süt, bitkisel yağ ve dondurmanın ise yağ içeriklerinden dolayı kısa T1 gevşeme süresi vardır, bu nedenle T1 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal sağlar (49).

##### **Negatif Kontrast Ajanlar**

Bu maddeler, T2 gevşeme süresini kısaltarak T2 sinyallerini azaltır. Süperparamanyetik ve ferromanyetik ajanlar bu gruptadır. Ayrıca ferromanyetik maddele-

rin parçacık boyutunun küçültülmesi, manyetik özelliklerin kalıcı olarak kaybolmasına ve süperparamanyetik parçacıklar haline dönüşmesine neden olur (50). Bu bileşikler ayrıca partikül boyutuna ve kaplamaya bağlı olarak T1 ajanları haline gelebilir (51).

### ***Bifazik Kontrast Ajanlar***

Bu maddeler, farklı sekanslarda farklı sinyal yoğunluklarına sahiptirler. Ayrıca baryum ve Gd şelatları gibi bazı ajanlar için SI, uygulandıkları konsantrasyona göre değişir (47). Manganez hidroklorür (Lumenhance®), T1 ağırlıklı görüntülerde SI'yı artırırken T2 ağırlıklı görüntülerde SI'yı azaltan bir kontrast ajanıdır, böylece "bifazik" bir ajan olarak davranır (52). Polietilen glikol 4000 (PEG 4000) ise güçlü bir hidrofilik moleküldür. Ayrıca PEG 4000'in bağırsak emilimi yoktur. Su gibi absorbe olmadığı için bu durum büyük avantajdır, böylece jejunumdan terminal ileuma kadar tüm ince barsak anslarının iyi bir şekilde gerilmesini sağlar. Bu durum Şekil 7'de T1 ve T2 görüntüleri olarak verilmiştir (47).

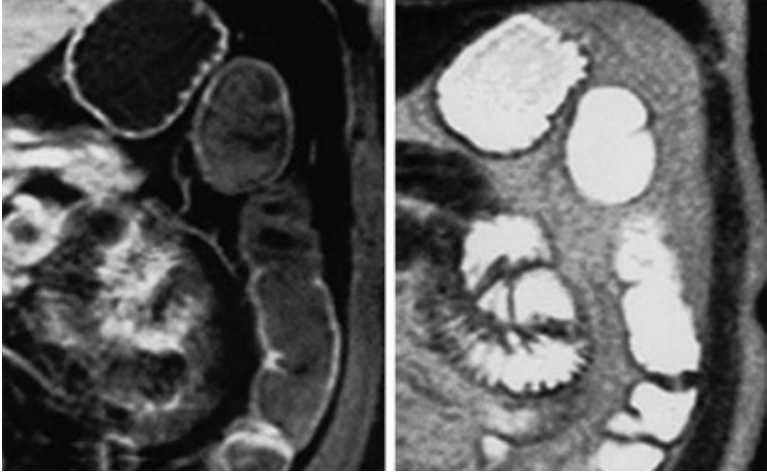
## **5) Biyodağılıma Göre**

### ***GI MRG Kontrast Ajanları***

Bu tip ajanlar pozitif veya negatif özellik gösterebilir. Pozitif GI kontrastları arasında paramanyetik maddelerden demir klorür, demir amonyum sitrat ve Gd-DTPA (mannitollü ve mannitolsüz) molekülleri vardır. Yağ emülsiyonu ve paramanyetik maddelerin kombinasyonları da bağırsak kontrast ajanları olarak kullanılır. Bunlar arasında mısır yağı-demirli amonyum sitrat ve bebekler için demir sülfatlı formülü bulunur. Yağlı formülasyonlar hem yağın hem de demirin emilmesi nedeniyle iyi sinyal veremeyebilir. Ancak bebeklerde daha iyi görüntüler vermektedir (42, 53).

Negatif GI kontrastlar arasında diamanyetik olan baryum sülfat süspansiyonu örnek verilebilir. Süperparamanyetik olarak da manyetit albümin mikroküreleri, oral manyetik partiküller ve süperparamanyetik demir oksitler vardır. Diamanyetik ve süperparamanyetik maddeler dışında D<sub>2</sub>O, CO<sub>2</sub> ve perflorokimyasallar da bu gruba dahildir. PFOB olarak da bilinen perfloroktil bromür (C<sub>8</sub>BrF<sub>17</sub>), insanlarda oral kullanım için çalışılan tek perflorokimyasaldır (42, 53).

GI MRG kontrast ajanların endorektal olanları da vardır. %5 metilselüloz solüsyonu, ılık su solüsyonu, sonografi transmisyon jeli gibi formülasyonlar bunlara örnek verilebilir (54).



Şekil 7. Bifazik ajan PEG 4000 solüsyonunun ve ince bağırsağın T1 ağırlıklı görüntüleri (sol) ve T2 ağırlıklı görüntüleri (sağ)

#### IV MRG Kontrast Ajanları

IV MRI kontrast ajanlar iyonik ve noniyonik paramanyetik iyonların şelatlarını içerir. Gd bazlı kontrast ajanlar en yaygın tiptir (53).

#### *Ekstraselüler Sıvı Ajanları*

IV olarak vücuda verildikten sonra bu ajanlar, yaklaşık 5 dakikalık bir dağılım yarı ömrü ile hızla kan havuzundan interstisyel sıvıya sızar ve esas olarak böbrekler tarafından yaklaşık 80 dakikalık bir eliminasyon süresi sonunda temizlenir (55, 56). İyonikler arasında Gd-DTPA (Gadopentat dimeglumin) ve Gd-DOTA (Gadoterat meglumin) varken; nötraller arasında Gd-DTPA-BMA (Gadodiamid), Gd-HP-DO3A (Gadoteridol), Gd-BT-DO3A (Gadobutrol) ve Gd-DTPA-BMEA (Gadoversetamid) bulunmaktadır (35).

#### *Kan Havuzu Ajanları*

IV MRG kontrast ajanları, ekstraselüler sıvı alanına dağılan Gd-DTPA'ya göre intravasküler boşlukla sınırlı kalır. Bu ajanların çeşitli avantajları vardır. Bu ajanlar ile:

- İskemi alanlarındaki perfüzyonu değerlendirebilir ve reperfüzyon alanlarında kılcal geçirgenlik hakkında bilgi sağlanabilir (53),
- Tümör neovaskülaritesinin derecesi ve geçirgenlik değişiklikleri gösterilebilir (53),

Günümüzde ilaç pazarında bulunan ve araştırılmakta olan farklı kan havuzu ajanları aşağıda Tablo 2'de verilmiştir (35).

### **Organ Spesifik Ajanlar**

#### **a. Hepatobiliyer kontrast ajanlar**

Birçok tanı yöntemi mevcut olmasına rağmen kontrast ajanlar kullanılmadan hepatik lezyonların teşhisi zordur. Hepatositleri hedefleyen ajanlar küçük paramanyetik şelatlar olup Gd-DTPA türevleridir. Bunlar  $[Gd(EOB-DTPA)(H_2O)]Na_2$  bileşiği,  $[Gd(BOPTA)(H_2O)](MEG)_2$  bileşiği ve  $[Mn(DPDP)]HNa_3$  bileşiğidir. RES'i hedefleyen ajanlar ise SPIO parçacıkları ve paramanyetik lipozomlardır (35, 57).

#### **b. Lenf düğümleri ve kemik iliğine spesifik kontrast ajanlar**

Küçük çaplı (10 nm'den küçük) USPIO partikülleri, lenfatik damarlar tarafından interstisyumdan alınır ve lenf düğümlerine taşınır. USPIO'lar ayrıca tümörlerde anjiyojenez hakkında önemli bilgiler verirler ve tehlikeli arterioskleroz plaklarını tanımlamaya yardımcı olurlar. Kemik iliğinde de birikebilmektedirler (35).

#### **c. Beyine spesifik kontrast ajanlar**

Birçok beyin patolojisi değişken kılcal geçirgenlik ve kan-beyin bariyerinin (KBB) bozulmasıyla ilgilidir, bu da ekstraselüler sıvı ajanlarının burada kullanılmasına imkân sağlamaktadır. Ancak bozulmamış bir KBB'yi geçmek, bir kontrast ajan için çok zordur.  $MnCl_2$ 'nin beyin bölgelerine doğrudan enjeksiyonu; koku alma, görsel ve somatosensör yollarındaki nöronal bağlantıların görüntülenmesine izin verir. Alzheimer (AD) hastalarında amiloid plaklarına yönelik bazı peptitler geliştirilmiştir. Bu peptitler spesifik olarak amiloid depositlerini hedefler ve dolayısıyla duyarlılığı artırmaktadır (35, 58).

**Tablo 2. Günümüzde ilaç pazarında bulunan ve araştırılmakta olan kan havuzu ajanları**

Ajan Tipi	Açıklama	Merkez Yapı	Bileşiğin Adı	Endikasyon
Albümin Bağlayıcı Moleküller	Albümine geri dönüşlü veya geri dönüşsüz bağlanır, makro-moleküler özellikte	Gd <sup>3+</sup> Gd <sup>3+</sup> Gd <sup>3+</sup> Dy <sup>3+</sup>	<i>Gadofosveset (MS-325)</i> <i>B-22956 Gadocoletic acid</i> <i>Albumin-(Gd-DTPA)<sub>30</sub></i> <i>Albumin-(Gd-DOTA)<sub>30</sub></i> <i>Albumin-(Dy-DTPA)<sub>x</sub></i>	MRA vaskülarizasyonu, kapiller permeabilitesi, MRA (manyetik rezonans anjiyografi), manyetik rezonans mamografi, kan akışı perfüzyonu
Polimerik Gd Kompleksleri	Makro-moleküler özellikte	Gd <sup>3+</sup> Gd <sup>3+</sup> Gd <sup>3+</sup> Gd <sup>3+</sup> Gd <sup>3+</sup> Gd <sup>3+</sup>	<i>(Gd-DTPA)-17 cascade polymer</i> <i>Gadomelitol, P-792</i> <i>(Gd-DTPA)<sub>n</sub>-dextran</i> <i>Gd-DTPA-PEG</i> <i>polymers</i> <i>MP 2269</i> <i>(Gd-DTPA)<sub>n</sub>-polylysine</i>	MRA vaskülarizasyonu, MRA, kapiller permeabilitesi
Küçük Gd Kompleksleri	Duyarlılık	Dy <sup>3+</sup> Dy <sup>3+</sup>	<i>Dy-DTPA</i> <i>Sprodyamide, Dy-DTPA-BMA</i>	Kan akışı perfüzyonu
Mn-hidroksiapatit	Büyük partiküller	Mn <sup>2+</sup>	<i>MnHA/PEG-APD</i>	MRA
USPIO Partikülleri	Kaplanmış demir oksit parçacıkları	Fe <sup>3+</sup> / Fe <sup>3+</sup> Fe <sup>3+</sup> / Fe <sup>3+</sup> Fe <sup>3+</sup> / Fe <sup>3+</sup> Fe <sup>3+</sup> / Fe <sup>3+</sup>	<i>Ferumoxtran-10 AMI-22</i> <i>SHU555C</i> <i>Fe O-BPA USPIO</i> <i>MION (monokristal demir oksit nanopartikülleri)</i>	MRA MRA MRA MRA, manyetik rezonans lenfografi tümör tespiti, enfarktüs

### **Aktif Hedefleme/Hücre Etiketleme Kontrast Ajanlar**

Bunlar, hücresel membrandaki spesifik moleküler bölgeleri (örn. hücreye özgü reseptörler veya taşıma proteinleri) tanıyabilen ve çoğu durumda hücre içi boşlukta kalarak bu bölgelerde birikebilen kontrast ajanlardır. İnflamasyon, ateroskleroz, anjiyogenez, apoptoz ve tümörler gibi bir patolojik durumun spesifik moleküler belirteçlerini tanıyabilen ve görüntüleyebilen yaklaşımların geliştirilmesi; tanı ve tedaviyi oldukça kolaylaştırmaktadır (59).



### **Duyarlı Kontrast Ajanlar**

Bu ajanlar ayrıca 'akıllı' veya 'biyoaktif' olarak da adlandırılır. Duyarlı terimi, belirli bir fiziko-kimyasal parametreye duyarlı olan paramanyetik sistemleri ifade eder. Bu sistemlerin yanıt vermesi gereken tipik parametreler (a) pH, (b) sıcaklık, (c) oksijen basıncı, (d) enzimatik aktivite, (e) redoks potansiyeli ve (f) iyon konsantrasyonudur (35). Örneğin, tümörlerin yüzeyindeki pH, normal dokudan daha düşük olduğundan, bu kontrast ajanlar kanser tespitinde kullanılmaktadır ve büyük ilgi görmektedir. pH'a duyarlı lipozomlar içinde kapsüllenmiş düşük moleküler ağırlıklı Gd-DTPA-BMA şelatı bu ilaçlara örnek verilebilir (60).

### **MRG Kontrast İlaçlarla Tedavide Karşılaşılan Güvenlik Problemleri**

MRG kontrast ajanların BT çalışmalarında sıklıkla kullanılan iyotlu kontrast ajanlardan daha güvenli olduğu düşünülse de advers reaksiyonları da mevcuttur. Daha önce bahsedildiği gibi bu ajanların şelasyonu ile akut toksisite azalır ve eliminasyon hızı artar, dolayısıyla güvenlik sorunları azalmaktadır (53).

Gd'nin yarılanma ömrü birkaç haftadır, atılımı böbrek ve karaciğerler ile olmaktadır. Serbest Gd iyonu da oldukça toksiktir (61). Şelasyon sonucu oluşan, farmakokinetikteki bu değişim, en iyi atılımda görülür. Şelasyon öncesine kıyasla renal atılım oranında yaklaşık 500 kat artış görülmektedir (62). Gd iyonunun şelatından ayrışması, toksisite ile ilgili endişeleri artırır. Şelat için Gd ile rekabet eden (örneğin çinko, bakır) diğer moleküllerin yüksek konsantrasyonları veya kompleksin uzun süre vücutta kalmasına neden olan herhangi bir durum, ayrışmayı artırabilir (63).

### **Toksisite**

Letal doz (LD50) bir ilacın deney hayvanlarına uygulandığında popülasyonun yarısının akut ölümüyle sonuçlanan dozunu belirtmektedir. Kemirgenlerde incelenen MRG kontrast ajanları için rapor edilen LD50 değerleri ise oldukça yüksektir (63).

### **Advers Reaksiyonlar**

Baş ağrısı, göğüs ağrısı ve/veya sıkışma, ateş, yorgunluk, eklem ağrıları, titreme, kızarma, halsizlik, yüzde ödem, boyun sertliği, karın krampları, kaşıntı, gözde sulanma, boğazda karıncalanma hissi, üşüme gibi daha genel ve spesifik olmayan advers reaksiyonlar bildirilmiştir (63). Astım öyküsü ve daha önce uygulanan iyotlu kontrast ajana karşı ciddi reaksiyonlar, potansiyel risk faktörleri arasında yer alabilir. Bu hastalarda Gd enjeksiyon eşliğinin bireysel risk/yarar oranına göre

yükseltilmesi önerilmektedir (53). Yüksek riskli hastalarda kontrast enjeksiyonlarından önce antihistaminikler ve kortikosteroidlerle profilaktik farmakoterapi önerilmektedir (64).

### ***Serum Laboratuvar Değerlerine Etkisi***

Gd içeren kontrast ajanların serum demir ve bilirubin düzeylerinin geçici yükselmesi dışında, genellikle hematolojik değerler üzerinde etkisi yoktur (53).

### ***Fizyoloji Üzerine Etkisi***

Hem hayvanlarda hem de insanlarda geçici ve hafif kan basıncı düşmesi bildirilmiştir (53).

### ***Vücutta Birikme Riski***

Gd normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda beyinde birikmektedir (65). Bu birikimin klinik etkisi, eğer varsa, şu anda tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte FDA tarafından araştırılmaktadır (53).

### ***Hamilelik ve Emzirme Dönemlerinde Etkisi***

Gd bazlı kontrast ajanların fetüsü nasıl etkileyeceği belirsiz olduğundan bu maddeler hamile veya hamilelik riski olan hastalara dikkatle uygulanmalıdır. Ajanlar kullanıldıktan sonra emzirmenin kesilmesi tavsiye edilmez, ancak bilgilendirilme sunulduktan sonra nihai karar annenin kararıdır (66).

### ***MRG Kontrast İlaçlar ile Yeni Nesil Taşıyıcı Sistem Çalışmaları***

Son 25 yılda, MRI kontrast maddeleri olarak çeşitli nanopartiküller ve kompleksler üzerinde çalışılmış ve klinik kullanım için çeşitli formülasyonlar onaylanmıştır. Bu kontrast ajanlar ya geçiş ve lantanit metallere ya da demir oksit nanoparçacıklarından ve daha yakın zamanda ferrit nanoparçacıklarından oluşur. En önemli temsilcisi iyon  $Gd^{+3}$  olan geçiş veya lantanit metalleri, uzunlamasına gevşeme sürelerini artırdıkları için T1 kontrast maddeleri olarak yaygın olarak kullanılmıştır (67).

Günümüzde, nanoteknolojideki gelişmeler ile birlikte hastalıkların erken teşhisi ve tedavisinde önemli aşamalar katedilmiştir. Tanısal görüntüleme yöntemleri ile tedavi yöntemlerini bir araya getiren “teranostik” kavramının doğmasıyla birlikte nano-görüntüleme yöntemleri son yıllarda yapılan yeni nesil çalışmalara sahne olmaktadır (68). Wang ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, prostat kanser hücrelerini hedefleyen bir T2 kontrast ajanı olarak kullanılmak üzere kitosan manyetik nanopartiküllerini geliştirmişlerdir. Bu nanopartiküller sayesinde hem

nanopartiküllerin içerdiği ilaçların etkili bir şekilde iletilmesi hem de terapötik etkilerin gerçek zamanlı olarak izlenebilmesi sağlanmıştır. Bu geliştirilmiş formülasyonlar ile MRG ile T2 ağırlıklandırmasında güçlü bir kontrast artışı gözlemlenmişlerdir (69). Elena ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, poröz silikon bazlı mikropartiküler sistemler geliştirmiş ve bunları da MRG yoluyla teranostik uygulamalar için kapsamlı bir araç olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir (70).

Nanopartiküllerin görüntüleme kullanılması, geleneksel görüntüleme ajanlarına göre çok çeşitli avantajlara sahiptir. Yüklenebilirlik, nanopartikülün hazırlama işlemi sırasında görüntüleme ajanının konsantrasyonunun her nanopartikül içinde kontrol edilebildiği avantajlardan biridir. Diğer bir avantajı ise görüntüleme ajanının kandaki dolaşım süresini potansiyel olarak uzatabilen veya vücutta belirli bir yeri hedefleyebilen nanopartiküllerin yüzeyinin modifiye edilebilir olmasıdır. Nanopartiküller, çoklu görüntüleme tekniklerinde ve özellikle MRI'da aynı anda kullanılabilen iki veya daha fazla özelliğe sahip olduklarından, çok işlevli MI ajanları olarak hareket edebilirler (67). Mueller ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada, Gd yüklü nanopartiküllerin MRG'de en az 14 gün boyunca görüntü referansı sağladığını başarıyla göstermişlerdir. Bu süre boyunca, serbest bırakılan Gd konsantrasyonu ölçülebilmemiş ve çevredeki tümörlü dokuya salınan Gd'ler ile tümör hücrelerinin ölümü sağlanabilmiştir (71). Aşağıda Tablo 3'te hali hazırda kontrast ajan olarak kullanılan nanomateryaller yer almaktadır.

**Tablo 3. Kontrast ajan olarak kullanılan nanomateryaller (72).**

Nanomateryaller	Uygulamalar	Durum
Gd nanoyapılı polimerler, lipozomlar, inorganik nanopartiküller	MR Görüntüleme	Preklinik aşamada
Dekstran ile kaplanmış süperparamanyetik demir oksit nanoparçacıkları	MR Görüntüleme	Klinik kullanımda (FDA Onaylı)
Dekstran ile kaplanmış süperparamanyetik Demir-Oksit Nanopartiküller	MR Görüntüleme	Klinik kullanımda (FDA Onaylı)

Gd şelatlarının nanopartiküllere dahil edilmesi için geniş bir yaklaşım yelpazesi uygulanmıştır. Bunlardan gadolinyum katkılı silika nanoparçacıkları kapsamlı bir şekilde rapor edilmiştir. Örneğin silika nanopartiküllerinin, Gd-DOTA silika parçacıklarından daha yüksek ve 20 kat daha büyük yoğunlaştırma işlemi gerçekleştirdiği rapor edilmiştir (73).

Manganez nanoparçacıkları, azaltılmış toksisiteye (Gd'ye kıyasla) sahip olası T1 kontrast maddeleri olarak kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır, ancak bununla

birlikte düşük doğal r1 gevşemelerinden ötürü Gd'nin gölgesinde kalmıştır. Nanopartiküler sistemlerin kullanımı yoluyla gevşemeleri düzeltmek ve biyouyumluluğu artırmak için çok çaba harcanmıştır. Bu amaçla OEG ile kompleks hale getirilmiş ve görüntüleme başarılı sonuçlar elde edilmiştir (73).

Disprosyum, geleneksel gadolinyum bazlı kontrast ajanlarına olası bir alternatiftir ve yüksek manyetik momenti (lantanitlerin en büyüğü) ve kısa (~10–13 s) elektronik gevşeme süresi ile etkili bir T2 kontrast ajanı görevi görmektedir. Disprosyum oksit nanopartikülleri ve disprosyum hidroksit nanoçubukları da T2 kontrast maddeler için iyi görüntüleme adayları olarak tanımlanmıştır. Nanopartiküller, yüksek r2 değerlerine sahip ultra yüksek alan manyetik rezonans görüntüleme ajanları olarak potansiyel gösterdiği rapor edilmiştir (73).

Holmiyum ( $\text{Ho}^{3+}$ ), oldukça etkili bir manyetik momente ve kısa elektronik gevşeme süresine sahip bir paramanyetik lantanittir. T2 ağırlıklı MRI için tekli  $\text{Ho}^{3+}$  katkılı yukarı dönüşüm nanoparçacıklarının ilk örneği, yüzey fosfolipid-PEGilasyonu ile  $\text{Ho}^{3+}$  katkılı  $\text{NaYbF}_4$  olarak rapor edilmiştir. Görünür bölgede optik emisyonunu mümkün olduğu şekilde yukarı dönüştürmeyi kolaylaştırır. Holmiyum nanopartiküllerinin holmiyum oksit nanopartiküllerinde olduğu gibi MRI için de etkili olduğu bildirilmiştir (73).

Lipozomlar, birçok avantajından dolayı MRI problemleriyle ilgili olarak birkaç yıldır ilgi odağı olmuştur. Bunlardan biri, sulu iç çekirdeklerinde hidrofilik maddeleri kapsülleme yetenekleridir. Bununla birlikte, lipozomlar ayrıca hidrofobik bileşikler bir çift tabaka içinde kapsüleyebilir. Diğer bir avantajı, biyolojik sistemler üzerinde toksik veya zararlı etkilere sahip olmama kalitesi olarak anlaşılan biyouyumluluklarıdır. Her iki özellik de lipozomların, *in vivo* terapötikler veya teşhisler için taşıyıcılar olarak kullanılmasını sağlar. Bu şekilde, lipozomlar ya Gd bazlı kontrast ajanları (paramanyetik lipozomlar) ya da Fe bazlı kontrast ajanları (süperparamanyetik lipozomlar) taşımak için kullanılmıştır (67, 74).

Görüntüleme, nanotıp bazlı ilaç dağıtım sistemlerinin biyolojik dağılımını ve farmakokinetiğini incelemek için insanlarda başarıyla kullanılmış ve bu amaç için değerini ortaya koymuştur. Son klinik çalışmalar, hedef dokulardaki (örn. tümörler) birikim seviyeleri ile nano-terapötik etki arasında net bir ilişki olduğunu göstermiştir ve tedaviye yanıt verecek hastaları belirlemek için görüntüleme kullanımını desteklemektedir. Ancak nanoteknolojik yaklaşımların genel bir sınırlaması, pratikte dolaylı yöntemler olmalarıdır. Bu sistemlerde görüntüleme ajanı, bir taşıyıcıya eklenir, oysa klinik olarak ilacın kendisinin lokalizasyonudur ve bu, ilacın nanopartiküllerden serbest bırakıldıktan sonra taşıyıcınınından

farklı olabilir. Bu genellikle ilacın kimyasal modifikasyonunu gerektirir. Ayrıca, non-invazif görüntüleme ile nanotaşıyıcıya bağlı ve salınan ilaç arasında ayırım yapmak son derece zordur. Bir seçenek, olarak lipozomlar farklılık gösterebilmektedir. Çünkü kapsüllenmiş ve kapsüllenmemiş MR kontrast maddesinin gevşemesi bu formülasyonlarda farklılık göstermektedir. Ancak bu yöntem de MRG'nin doğal sınırlamalarından muzdariptir. Ayrıca, ilacın serbest bırakıldıktan sonra ve sonraki zamanlarda ilacın taşınması hakkında bilgi vermeyecektir. Metal şelatlayıcı ilaçlar ve radyometaller kullanılarak daha uzun görüntüleme pencereleri elde edilebilir; ancak bu da serbest radyonüklid stabilitesi olan başka bir sorunu gündeme getirmektedir. Görüntülemeye, nano ilaç taşıyıcı sistemleri dahil etmenin şüphesiz kan örneği alma ve biyopsi gibi standart tekniklerin sağlayamayacağı değerli ek bilgiler sağlayacağına inanıyoruz. Yeni ilaç taşıyıcı bu sistemler ile tıp alanının klinik gelişimine büyük ölçüde fayda sağlayacak ve halihazırda geliştirilmiş olan farmasötik ürünlerin tam potansiyeline ulaşılmasına yardımcı olacaktır (75).

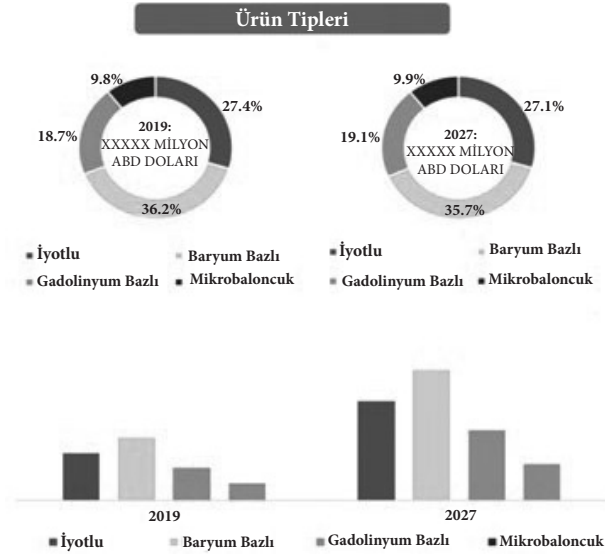
### **MRG Kontrast İlaçların Türkiye ve Dünya İlaç Pazarındaki Yeri**

Kontrast ajanların dünyadaki pazar payı ürün türlerine göre iyotlu, baryum bazlı, gadolinyum bazlı ve mikrobaloncuk olarak Şekil 8'de bölümlere ayrılmıştır. 2019'da MRG kontrast ajanları global pazarının 5,23 milyar ABD doları değerinde olduğu ve 2026 yılına kadar 6,4 milyar ABD dolarına ulaşması, 2020-2026 yılları arasında yıllık büyüme oranının yaklaşık %3,6 artması beklenmektedir. Avrupa'da ise 2019 yılında %25,1 pazar payına sahip olduğu bildirilmiştir (76).

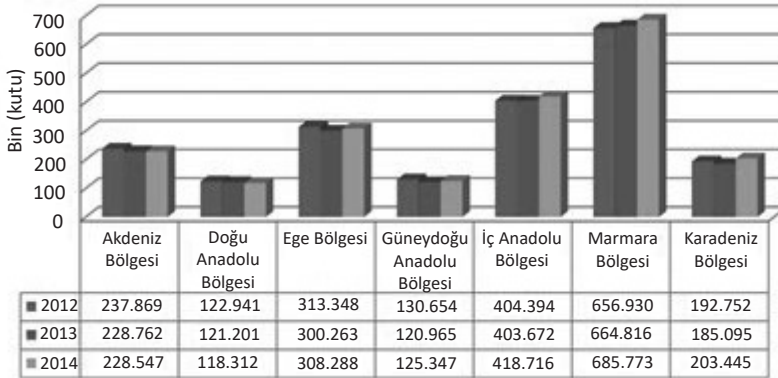
IMS-Health verilerine göre 2013 yılında ülkemizde radyoopak ajanların değer bazında oluşturduğu pazar 111 milyon Türk Lirasının üzerindedir. Bu miktar bütün pazarın %0,7'sini kapsamaktadır. İncelenen kontrast ajanlar iyotlu/iyotsuz kontrast ajanlar (V08A, V08B) ve MRG kontrast ajanlardan (V08C) oluşmaktadır. Radyoopak ilaçların şehir bazında İTS (İlaç Takip Sistemi) verileri alınmış ve satış hacmi açısından bölgesel dağılımları ise Şekil 9'da gösterilmiştir (77).

Ekonomik açıdan kontrast ajanlar incelendiğinde, 2021 yılında global pazarda 871 milyon ABD doları değerinde satış kaydedildiği görülmektedir. Gerek kontrast ajanlı cerrahi prosedürlere yönelik artan talep nedeniyle gerekse geliştirilen ilaçlar ve dünyada yaygınlaşan MRG kullanımıyla, 2022-2029 döneminde Pazarın tahminen 1,3 kat büyümesi beklenmektedir. Endüstrinin, 2029 yılı sonuna kadar 1,23 milyar ABD doları değerinde satış rekoru kıracağı beklenmektedir (78).

## Güncel Radyoloji Çalışmaları II



Şekil 8. Kontrast ajan çeşitlerinin 2019 pazar payı oranları ve 2027 tahmini pazar payı oranları (76).



Şekil 9. Türkiye'de 2012-2014 yılları radyoopak maddelerin bölgeler bazında satış hacmi açısından dağılımı (77).

## SONUÇ

Kontrast ajanların geçmişten günümüze tarihçesine bakıldığında sürekli gelişen bir ilaç grubu olduğu görülmektedir. Gelecekte de özellikle hastalıkların teşhisinde ve tedavilerinde bu ajanların kullanımının artacağı öngörülmektedir. Kontrast ilaçlar; ihtiyacın fazlalığı, advers etkilerin çokluğu ve kullanımının popülerleşmesi sebebiyle üstünde çalışmalar yapılmaya müsait bir alan olmaya devam edecektir. İstenmeyen yan ve/veya toksik etkiler azaltıldıkça ve yeni ilaç teknolojileri ile daha düşük dozlarda daha güvenli kullanımlar elde edildikçe dünya çapında has-

talıkların tanı, teşhis ve tedavilerinde sürekli gelişen ve büyüyen bir alan olmaya devam edecektir. Sonuç olarak gerek MRG'de gerekse diğer görüntüleme yöntemlerinde kontrast ajanlar dünya çapında kullanılmaya, son teknolojilerle geliştirilmeye ve hastaların yaşam standardını artırmaya devam edecektir.

## KAYNAKLAR

1. Özgür BC. Kontrast Maddeler Hakkında Bilinmesi Gerekenler. *Endoüroloji Bülteni*. 2016; 9: 23-25.
2. Cintaş D, İlem Özdemir D, Aşıkoğlu M. Kontrast Maddeler. *Türk Farmakope Dergisi*. 2019;4(3): 129-138.
3. Thomsen HS, Webb JA. Contrast media. In: Thomsen, Henrik S., Webb, Judith A. W (eds.) Springer Press; 2009.
4. Buschur M, Aspelin P. Contrast media: History and chemical properties. *Interventional Cardiology Clinics*. 2014; 3: 333-339.
5. Swick M. Intravenous urography by means of the sodium salt of 5-iodo2-pyridon-N-acetic acid. *Journal of the American Medical Association*. 1930;95: 1403-1409.
6. Zamora CA, Castillo M. Historical perspective of imaging contrast agents. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. 2017;25(4): 685-696.
7. Hoppe JO, Larsen A, Coulston F. Observations on the toxicity of a new urographic contrast medium, sodium 3,5-diacetamido-2,4,6-triiodobenzoate (hypoquesodium) and related compounds. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1956;116: 394-403.
8. Almén T, Boijesen E, Lindell SE. Metrizamide in angiography I. Femoral angiography. *Acta radiologica: Diagnosis (Stockh)*. 1977;18(1): 33-38.
9. Quader MA, Sawmiller CJ, Sumpio BE. Radio Contrast Agents: History and Evolution. In: Chang JB, (eds.) Textbook of Angiology. 1st ed. New York: Springer; 2000. p.775-783.
10. Goodwill PW, Saritas EU, Croft LR, et al. X space MPI: Magnetic nanoparticles for safe medical imaging. *Advanced Materials*. 2012;24: 3870-3877.
11. Costa N. Understanding contrast media. *Journal of Infusion Nursing*. 2004;27: 302-312.
12. Yang J-S, Peng Y-R, Tsai S-C, et al. The molecular mechanism of contrast-induced nephropathy (CIN) and its link to in vitro studies on iodinated contrast media (CM). *Biomedicine*. 2018;8: 1-11.
13. Frangioni JV. New technologies for human cancer imaging. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26: 4012-4021.
14. Günay O, Gündoğdu Ö, Demir M, Tet al. Bilgisayarlı tomografi çekimlerinde lens tiroid ve oral mukoza absorbe radyasyon doz düzeylerinin belirlenmesi: Fantom çalışması. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2020;6 (1): 23-27.
15. Oyar O. Radyolojide Temel Fizik Kavramlar. İzmir: Nobel Tıp Kitabevleri; 1998.
16. Caschera L, Lazzara A, Piergallini L, et al. Contrast agents in diagnostic imaging: Present and future. *Pharmacological Research*. 2016;110: 65-75.
17. Squire LF, Novelline RA. Fundamentals of radiology. Stuttgart: Schattauer; 1993.
18. Thorsen AJ, Lakin GE. Basic Physics of ultrasonography. *Seminars in Colon and Rectal Surgery*. 2010;21: 186-190.
19. Calliada F, Campani R, Bottinelli et al. Ultrasound contrast agents: Basic principles. *European Journal of Radiology*. 1998;27: 157-160.
20. Rhodes CJ. Magnetic resonance spectroscopy. *Science Progress*. 2017;100: 241-292.
21. Grover VP, Tognarelli JM, Crossey MM, et al. Magnetic resonance imaging: Principles and techniques: Lessons for clinicians. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2015;5: 246-255.
22. Giunta CJ, Mainz VV. Discovery of nuclear magnetic resonance In: Pioneers of magnetic resonance. American Chemical Society; 2020. p. 3-20.



## Güncel Radyoloji Çalışmaları II

23. Kauffman, G. Nobel prize for MRI imaging denied to Raymond V. Damadian a decade ago. *Chemical Educator*. 2014;19: 73-90.
24. Bottomley PA. NMR imaging techniques and applications: A review. *Review of Scientific Instruments*. 1982;53: 1319-1337.
25. Geva T. Magnetic resonance imaging: Historical perspective. *Journal of cardiovascular magnetic resonance: Official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2006; 8: 573-580.
26. Slavkovsky P, Uhliar R. The Nobel prize in physiology or medicine in 2003 to Paul C. Lauterbur, Peter Mansfield magnetic resonance imaging. *Bratislavské lekárske listy*. 2004;105: 245-249.
27. Herek D, Karabulut N. Manyeti k rezonans görüntüleme. *TTD Toraks Cerrahisi Bülteni*. 2010;1(3): 214-222.
28. Orhan O. Magnetik rezonans görüntüleme mrg'nin klinik uygulamaları ve endikasyonları. *Haran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2008;5: 31-40.
29. Ibrahim MA, Hazhirkarzar B, Dublin AB. Gadolinium Magnetic Resonance Imaging. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
30. De Leon-Rodriguez LM, Martins AF, Pinho MC, et al. Basic MR relaxation mechanisms and contrast agent design. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2015;42: 545-565.
31. de Haen C. Conception of the first magnetic resonance imaging contrast agents: A brief history. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*. 2001;12: 221-230.
32. Young I, Clarke G, Bailes D, et al. Enhancement of relaxation rate with paramagnetic contrast agents in NMR imaging. *The Journal of Computed Tomography*. 1981;5: 543-547.
33. van der Molen AJ, Bellin MF. Extracellular gadolinium-based contrast media: differences in diagnostic efficacy. *European Journal of Radiology*. 2008; 66: 168-174.
34. Cai X, Zhu Q, Zeng Y, et al. Manganese oxide nanoparticles as MRI contrast agents in tumor multimodal imaging and therapy. *International Journal of Nanomedicine*. 2019;14: 8321-8344.
35. Geraldès CF, Laurent S. Classification and basic properties of contrast agents for magnetic resonance imaging. *Contrast Media & Molecular Imaging*. 2009;4: 1-23.
36. Xiao YD, Paudel R, Liu J, et al. MRI contrast agents: Classification and application (Review). *International Journal of Molecular Medicine*. 2016;38: 1319-1326.
37. Talbot BS, Weinberg EP. MR imaging with metal-suppression sequences for evaluation of total joint arthroplasty. *Radiographics*. 2016;36: 209-225.
38. Thunus L, Lejeune R. Overview of transition metal and lanthanide complexes as diagnostic tools. *Coordination Chemistry Reviews*. 1999;184: 125-155.
39. Hermann P, Kotek J, Kubiček V, Lukeš I. Gadolinium (III) complexes as MRI contrast agents: Ligand design and properties of the complexes. *Dalton Transactions*. 2008;23: 3027-3047.
40. Runge VM, Clanton JA, Herzer W, et al. Intravascular contrast agents suitable for magnetic resonance imaging. *Radiology*. 1984;153: 171-176.
41. Giovagnoni A, Fabbri A, Maccioni F. Oral contrast agents in MRI of the gastrointestinal tract. *Abdominal Radiology*. 2002;27: 367-375.
42. Paley M, Ros P. MRI of the gastrointestinal tract. *European Radiology*. 1997;7: 1387-1397.
43. Cordova-Fraga T, Sosa M, Hernandez-Gonzalez MA, et al. Medlar (*Achras sapota* L.) as oral contrast agent for MRI of the gastrointestinal tract. *Applied Magnetic Resonance*. 2012;42: 161-167.
44. Lee, Joseph KT (ed.). *Computed body tomography with MRI correlation*. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
45. Jacobs KE, Behera D, Rosenberg J, et al. Oral manganese as an MRI contrast agent for the detection of nociceptive activity. *NMR in Biomedicine*. 2012;25: 563-569.
46. Li KC, Tart RP, Fitzsimmons JR, et al. Barium sulfate suspension as a negative oral MRI contrast agent: In vitro and human optimization studies. *Magnetic Resonance Imaging*. 1991;9: 141-150.



47. Laghi A, Paolantonio P, Iafrate F, et al. Oral contrast agents for magnetic resonance imaging of the bowel. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*. 2002;13: 389-396.
48. Hiraishi K, Narabayashi I, Fujita O, et al. Blueberry juice: Preliminary evaluation as an oral contrast agent in gastrointestinal MR imaging. *Radiology*. 1995;194: 119-123.
49. Balzarini L, Aime S, Barbero L, et al. Magnetic resonance imaging of the gastrointestinal tract: Investigation of baby milk as a low cost contrast medium. *European Journal of Radiology*. 1992;15: 171-174.
50. Weissleder R, Bogdanov A, Papisov M. Drug targeting in magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance Quarterly*. 1992;8: 55-63.
51. Xiao Y-D, Paudel R, Liu J, et al. MRI contrast agents: Classification and application. *International Journal of Molecular Medicine*. 2016;38: 1319-1326.
52. Bernardino ME, Weinreb JC, Mitchell DG, et al. Safety and optimum concentration of a manganese chloride-based oral MR contrast agent. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 1994;4: 872-876.
53. Radiopaedia. MRI Contrast Agents. (17/08/2022 tarihinde <https://radiopaedia.org/articles/mri-contrast-agents?lang=us> adresinden ulaşılmıştır).
54. Kim SH, Lee JM, Lee MW, et al. Sonography transmission gel as endorectal contrast agent for tumor visualization in rectal cancer. *American Journal of Roentgenology*. 2008;191: 186-189.
55. Bellin M, Vasile M, Morel-Precetti S. Currently used non-specific extracellular MR contrast media. *European Radiology*. 2003;13: 2688-2698.
56. Bellin M-F. MR contrast agents, the old and the new. *European Journal of Radiology*. 2006;60: 314-323.
57. Reimer P, Rummeny EJ, Daldrup HE, et al. Clinical results with Resovist: A phase 2 clinical trial. *Radiology*. 1995;195: 489-496.
58. Poduslo JF, Wengenack TM, Curran GL, et al. Molecular targeting of Alzheimer's amyloid plaques for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Neurobiology of Disease*. 2002;11: 315-329.
59. Bogdanov Jr AA, Lewin Mt, Weissleder R. Approaches and agents for imaging the vascular system. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 1999;37: 279-293.
60. Løkling K-E, Fosshem SL, Skurtveit R, et al. pH-sensitive paramagnetic liposomes as MRI contrast agents: In vitro feasibility studies. *Magnetic Resonance Imaging*. 2001;19: 731-738.
61. Kanal E, Shellock FG. Safety reference manual on magnetic resonance imaging contrast agents. Lippincott-Raven Healthcare. 1996.
62. Cacheris WP, Quay SC, Rocklage SM. The relationship between thermodynamics and the toxicity of gadolinium complexes. *Magnetic Resonance Imaging*. 1990;8: 467-481.
63. Shellock FG, Kanal E. Safety of magnetic resonance imaging contrast agents. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 1999;10: 477-484.
64. Greenberger PA, Patterson R. The prevention of immediate generalized reactions to radiocontrast media in high-risk patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1991;87: 867-872.
65. Kanda T, Fukusato T, Matsuda M, et al. Gadolinium-based contrast agent accumulates in the brain even in subjects without severe renal dysfunction: evaluation of autopsy brain specimens with inductively coupled plasma mass spectroscopy. *Radiology*. 2015;276: 228-232.
66. Lum M, Tsiouris AJ. MRI safety considerations during pregnancy. *Clinical Imaging*. 2020;62: 69-75.
67. Estelrich J, Sánchez-Martín MJ, Busquets MA. Nanoparticles in magnetic resonance imaging: from simple to dual contrast agents. *International Journal of Nanomedicine*. 2015;10: 1727-1741.
68. Patra JK, Das G, Fraceto LF, et al. Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. *Journal of Nanobiotechnology*. 2018;16(1): 1-33.
69. Ekinçi M, Derya İÖ. Nanoteranostikler. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2021;45(1): 131-155.

## Güncel Radyoloji Çalışmaları II

70. Chisté E, Ischia G, Gerosa M, et al. Porous Si microparticles infiltrated with magnetic nanospheres. *Nanomaterials (Basel)*. 2020;10(3): 463-474.
71. Mueller R, Moreau M, Yasmin-Karim S, et al. Imaging and characterization of sustained gadolinium nanoparticle release from next generation radiotherapy biomaterial. *Nanomaterials (Basel)*. 2020;10(11): 2249-2262.
72. Sim S, Wong NK. Nanotechnology and its use in imaging and drug delivery (Review). *Biomedical Reports*. 2021;14(5): 1-9.
73. Pellico J, Ellis CM, Davis JJ. Nanoparticle-based paramagnetic contrast agents for magnetic resonance imaging. *Contrast Media & Molecular Imaging*. 2019;5: 1-13.
74. Kostevšek N, Cheung CCL, Serša I, et al. Magneto-liposomes as MRI contrast agents: A systematic study of different liposomal formulations. *Nanomaterials (Basel)*. 2020;10(5): 889-907.
75. Man F, Lammers T, T M de Rosales R. Imaging nanomedicine-based drug delivery: A review of clinical studies. *Molecular Imaging and Biology*. 2018;20(5): 683-695.
76. DataIntel. MRI Contrast Agents Market Size, Analysis | Industry Report 2026. (25/08/2022 tarihinde <https://dataintel.com/report/mri-contrast-agents-market/> adresinden ulaşılmıştır).
77. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Türkiye İlaç Pazarı Gözlem Raporu-2. (29/08/2022 tarihinde <https://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/UnitPageAttachment/XswrEocV.pdf> adresinden ulaşılmıştır).
78. Future Market Insights Global and Consulting. Magnetic Resonance Imaging (MRI) Contrast Agents Market. (29/08/2022 tarihinde <https://www.globenewswire.com/news-release/2022/01/25/2372992/0/en/Magnetic-Resonance-Imaging-MRI-Contrast-Agents-Market-is-reaching-a-valuation-of-U-S-1-23-Billion-by-2029-Comprehensive-Research-Report-by-FMI.html> adresinden ulaşılmıştır).