

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANA BİLİM DALI

Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Mehmet Emin Sakarya

GASTROİNTESTİNAL MALİGNİTELİ HASTALARDA KARACİĞER
METASTAZLARININ MANYETİK REZONANS İLE SAPTANMASINDA GADOKSETİK
ASİT VE GADOPENTATE DİMEGLUMİNİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Cengiz KADIYORAN
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. Orhan ÖZBEK

KONYA

2010

İÇİNDEKİLER

TABLO DİZİNİ.....	iii
ŞEKİL DİZİNİ.....	v
KISALTMALAR.....	vi
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
HASTA VE YÖNTEM	57
BULGULAR.....	63
TARTIŞMA	74
SONUÇ	80
ÖZET	81
SUMMARY.....	82
KAYNAKLAR.....	84

TABLO DİZİNİ

- Tablo 1: Karaciğerin segmental anatomisi, farklı sınıflandırmaların karşılaştırılması
- Tablo 2: Türkiye’de erkeklerde sık görülen kanserler
- Tablo 3: Türkiye’de kadınlarda sık görülen kanserler
- Tablo 4: Antalya ilinde kanser insidansı
- Tablo 5: MR incelemede kullanılan bazı kontrast maddelere ait R1 ve R2 değerleri
- Tablo 6: Ekstraselüler Kontrast Maddeler
- Tablo 7: Gadopentate dimeglumine bağlı yan etkiler
- Tablo 8: Gadopentate dimeglumine uygulamasını takiben karaciğer MRG’de kullanılan sekanslar ve özellikleri
- Tablo 9: Karaciğere spesifik MR kontrast maddelerine genel bakış
- Tablo 10: Süper magnetik Demir Oksit Preparatları
- Tablo 11: Hepatobilier ajan (Mangofidipir trisodyum)
- Tablo 12: Gadoksetik asit farmakolojik özellikler
- Tablo 13: Gadoksetik asit uygulamasını takiben karaciğer MRG’de kullanılan sekanslar ve özellikleri
- Tablo 14: Gadoksetik asit uygulamasına bağlı yan etkiler
- Tablo 15: Gadoksetik asit uygulanan hastaların yaş, cinsiyet özellikleri ve histopatolojik tanıları
- Tablo 16: Gadopentate dimeglümine uygulanan hastaların yaş, cinsiyet özellikleri ve histopatolojik tanıları
- Tablo 17: Görsel değerlendirme skorum sistemi
- Tablo 18: Gadoksetik asit ve gadopentate dimeglumine uygulanan hastaların histopatolojik tanılarına göre dağılımı
- Tablo 19: Karaciğerdeki metastaz sayılarının gadoksetik asit ve gadopentate dimeglumine uygulanan hasta gruplarına göre dağılımı
- Tablo 20: Gadoksetik asit ve gadopentate dimeglumine uygulanan hastalardaki karaciğer parankim kontrastlanması ve hepatic vasküler yapıların kontrastlanmasında kullanılan skorum sistemine ait elde edilen sonuçlar

Tablo 21: Gadoksetik asit ve gadopentate dimeglumine uygulanan hastalardaki portal fazda karaciğer parankim intensitesi ortalama değerleri

Tablo 22: Gadoksetik asit ve gadopentate dimeglumine uygulanan hastalardaki karaciğer parankiminden ve metastatik lezyondan arteryel, portal, geç fazda elde edilen intensite değerleri ortalaması

Tablo 23: Gadoksetik asit ile 20. dakikada ve gadopentate dimeglumine ile geç fazda elde edilen karaciğer parankim intensite ve metastatik lezyon intensite değerleri.

Tablo 24: Gadoksetik asit uygulamasını takiben arteryel, portal, geç faz ve 20. dakika serilerde karaciğer parankim intensite değerleri.

Tablo 25: Gadoksetik asit uygulamasını takiben arteryel, portal, geç faz ve 20. dakika serilerde metastatik lezyon intensite değerleri.

Şekil Dizini

Şekil 1: Karaciğerin segmental anatomisi

Şekil 2: Karaciğer spesifik kontrast madde uygulama öncesi ve sonrası karaciğer lezyonlarının şematik görünümü

Şekil 3: Gadoksetik asitin kimyasal formülü

Şekil 4: Gadoksetik asit uygulamasını takiben arteryel, portal, geç faz ve 20. dakika serilerde karaciğer parankim intensite değerlerindeki değişim.

KISALTMALAR

BT	Bilgisayarlı Tomografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
GİS	Gastrointestinal Sistem
Ca.	Kanser
E	Erkek
K	Kadın
USG	Ultrasonografi
BTAP	BT ile kombine arteriyoportografi
FDG-PET	Flor Deoksi Glikoz-Pozitron Emisyon Tomografisi
Gd	Gadolinyum
T	Tesla
Gd-DTPA	Gadopentate dimeglumine
R	Relaksivite
NSF	Nefrojenik Sistemik Fibrozis
GKKA	Gadolinyum kökenli kontrast ajan
IV	İntra Venöz
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
Gd-DTPA	Gadopentate dimeglumine
Gd-HP-DO3A	Gadoteridol
Gd-DTPA-BMA	Gadodiamide
Gd-DTPA-BMEA	Gadoversatamide
Gd-DOTA	Gadoterate meglumine
Gd-BT-DO3A	Gadobutrol
Gd.DTPA	Gadopentate dimeglumine
Gd-EOB-DTPA	Gadoksetik asit
SPIO	Süper Magnetik Demir Oksitler
USPIO	Ultra küçük demir oksit partikülleri
FNH	Foliküler Nodüler Hiperplazi
HCC	Hepatoselüler Karsinom
RES	Retikülo Endotelial Sistem

MnDPDP

ROI

Mangofodipir Trisodyum

Region of Interest

1- GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer lokal ve sistemik pek çok hastalık sürecine dahil olduğundan, görüntüleme teknikleri ile karaciğer lezyonlarına tanı koymak oldukça zordur.

Malignitelerin metastatik yayılımı en sık lenf bezlerine daha sonra ise karaciğere olur, bu nedenle karaciğerle ilgili klinik problemler genellikle metastatik hastalıktır.

Maligniteye ek olarak, kist, hemanjiyom, fokal nodüler hiperplazi gibi benign lezyonlar da sıklıkla bulunmaktadır. Manyetik Rezonans görüntülemenin zararlı iyonizan radyasyon içermemesi, multiplanar görüntü alabilmesi, vasküler ağın saptanmasındaki üstünlüğü diğer radyolojik görüntüleme yöntemlerine göre bir avantaj sağlamaktadır.

Gadoksetik asit (Primovist, Bayer Schering Pharma) tek bir prosedürle lezyon karakterizasyonu ve karaciğer lezyonlarının toplanan bilginin niteliğini geliştirirken, mevcut kontrastlı bilgisayarlı tomoğrafi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile sağlanmış yüksek duyarlılık ve doğruluğu sürdürmek üzere geliştirilmiş bir kontrast maddedir.

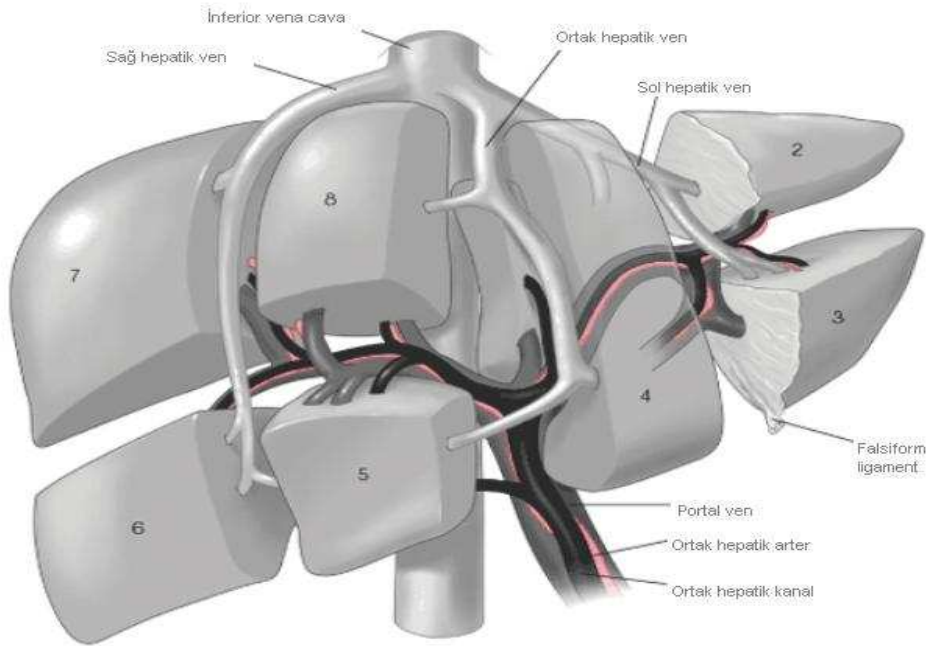
Gadoksetik asit karaciğer spesifik T1 ağırlıklı MRG ajanıdır. Küçük hacimdeki bolus enjeksiyonu takiben diğer kontrast maddeler gibi dinamik görüntüleme sağlarken lezyonların karakterizasyonu ve tümör-vasküler ağ ilişkisinin belirlenmesini kolaylaştırır.

Bu çalışmada Meram Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalına başvuran gastrointestinal sistem malignitesi bulunan hastalardaki karaciğer metastazlarının MRG incelemesinde gadoksetik asit ve gadopentate dimegluminin etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2-GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğerin Anatomisi

2.1.1. Karaciğerin Segmental Anatomisi: Karaciğerin segmental anatomisi önceleri hepatik venler yardımıyla yapılmıştır. Buna göre sağ hepatik ven, sağ lobu anterior ve posterior segmentlere böler. Orta hepatik ven, sağ ve sol lobu ayırır. Sol hepatik ven ise sol lobu lateral ve medial segmentlere böler. Daha önceki sınıflamalarda her bir majör segment için süperior ve inferior subsegmentlere ayırım yapılmamıştır. Ancak yeni gelişen cerrahi yöntemlerle subsegment rezeksiyonu yapılmaya başlandığında bu tür bir sınıflamanın gerekliliği ortaya çıkmıştır (1). Günümüzde karaciğerin segmenter anatomisini anlatan en popüler yaklaşım ilk defa Couinaud tarafından tanımlanan ve daha sonra Bismuth tarafından revize edilen numaralandırma sistemidir (2). Couinaud sınıflamasında kaudat lob ve sol lobun medial segmenti haricinde diğer loblar, majör hepatik venlerle vertikal bölünme dışında sağ ve sol portal ven dalları ile transvers olarak da bölünerek 8 segment tanımlanmıştır (Şekil 1). Segment I kaudat lobdur (3). Kaudat lob, arkasında vena cava inferior ve önünde ligamentum venosum olacak şekilde karaciğerin arkasında yerleşmiştir (2). Karaciğerin anterior yüzünden bakıldığında II'den VIII'e kadar saat yönünde segmentler numaralandırılmıştır. Her segment bağımsız vasküler beslenme ve biliyer drenaja sahiptir (3).



Şekil 1: Karaciğerin segmental anatomisi

Karaciğerin segmenter anatomisinin farklı sınıflamalarının karşılaştırılması tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1: Karaciğerin segmental anatomisi, farklı sınıflandırmaların karşılaştırılması

Anatomik segment	Couinaud	Bismuth	Goldsmith ve Woodburne
Kaudat lob	I	II	Sol lateral segment
Sol lateral süperior subsegment	II	II	Sol medial segment
Sol lateral inferior subsegment	III	III	Sağ anterior segment
Sol lateral süperior subsegment	IV	IVa, IVb	Sol medial segment
Sağ anterior inferior subsegment	V	V	Sağ anterior segment
Sağ anterior inferior subsegment	VIII	VIII	Sağ anterior segment
Sağ posterior inferior subsegment	VI	VI	Sağ posterior segment
Sağ posterior inferior subsegment	VII	VII	Sağ posterior segment

2.1.2. Karaciğerin Vasküler Anatomisi: Karaciğerin afferent damarları, hepatic arterler ve portal ven olup, bu damarlar karaciğere porta hepatisin giriş yaparlar ve karaciğer içinde dallanırlar. Karaciğerin efferent damarları hepatic venlerdir. Afferent damarlardan ayrı seyrederek ve direkt olarak inferior vena cava’ya drene olurlar. Portal ven pankreas boyun kesimi posteriorunda süperior mezenterik ven ve splenik venin birleşmesiyle (konfluens) meydana gelir. Hepatoduodenal ligaman içinde safra kanalı ve hepatic arter posteriorunda seyrederek porta hepatisin doğru ilerler. Porta hepatisde portal ven sağ ve sol dala ayrılır. Bunlar da sağ ve sol hepatic arterler ve safra yolları ile beraber seyrederek. Sağ portal venin başlangıç kesimi sağa ve kraniale doğru ilerleyerek porta

hepatik ve kaudat loba giden birkaç dal verir. Sağ portal ven sağ lob içinde anterior ve posterior dallarını verir ki bunlar hepatik segmentleri birbirinden ayırır. Bu dalların herbiri tekrar süperior ve inferior dallara ayrılır ki bunlar da yukarıdaki sağ lob segmentlerini tekrar birbirinden ayırır. Sol portal venin başlangıç kesimi (pars transversa) horizontal olarak sola gider ve mediale dönmeden önce lateral segmente giden (segment II ve III) dalları verir. Mediale döndükten sonra ligamentum teres içinde oblitere umbilikal venle birleşir. Sol portal venin bu intrafissüral parçası (umbilikal segment) kraniyale gider ve segment IV'ü süperior ve inferiora bölen asendan ve desendan dallar ile sonlanır.

Hepatik arter, afferent hepatik kan akımının sadece %25-30'unu sağlamakla beraber, kullanılabilir oksijenin yaklaşık %50'sini getirir. Ana hepatik arter, çölyak trunkusunun bir dalıdır. Çölyak trunkusu öne ve sağa gittikten sonra sağ gastrik ve gastroduodenal dalları verir. Daha sonra hepatoduodenal ligaman içinde ana hepatik arter olarak devam eder. Hepatik arter, vena portanın önünde safra yolları ile birlikte seyrederek. Hepatik arter safra kanalından daha medialdedir. Porta hepatis seviyesinde hepatik arter sağ ve sol dallara ayrılır. Klasik hepatik arteriyel anatomi daha sık izlenir. İnsanların %45'inden fazlasında bir veya daha fazla varyasyon vardır.

İki önemli varyasyon:

1- Sol hepatik arterin sol gastrik arterden orijin alması

2- Hepsisi ya da bazı hepatik arter dallarının süperior mezenterik arterden orijin almasıdır.

Karaciğer içinde sağ ve sol hepatik arter dalları portal ven dallarına benzer şekilde dallanırlar. Hepatik venler inferior vena cava'ya drene olurlar. 3 ana hepatik ven (sağ, orta ve sol) karaciğerin posterosüperior kesiminde biraraya gelirler ve diyaframın hemen altında inferior vena cava'ya drene olurlar. Ana venöz drenaj dışında çeşitli sayıda küçük hepatik venler sağ lob posterior kesime ve kaudat loba (segment I) drene olurlar. Sağ lobu anterior ve posteriora ayıran sağ hepatik ven, segment V, VI, VII'yi drene eder. Karaciğer sağ ve sol lobu birbirinden ayıran orta hepatik ven, primer olarak segment IV, V ve VIII'i drene eder. Sol lobu lateral ve medial olarak ikiye ayıran sol hepatik ven, segment II ve III'ü drene eder. İnsanların %90'ında orta ve sol hepatik venler inferior vena cava'ya boşalmadan önce birleşirler (3).

1 numaralı segmentin (kaudat lob) venöz drenajı ise, bir veya iki tane dominant ve daha küçük venler ile direkt olarak vena cava inferiora olmaktadır (2).

2.1.3. Karaciğerin Lenf Drenajı:

Karaciğerin derinlerinden gelen lenf damarlarının çoğu porta hepatis'e gelerek buradaki nodi lymphatici hepatici'lere açılırlar. Bunlardan bir kısmı da safra kesesi boynunun etrafındaki (nodus cysticus) ile foramen bursa omentalis çevresindeki lenf nodüllerine (nodus foraminalis) açılır. Nodi lymphatici hepatici'den çıkan lenf damarları da nodi lymphatici coeliaci'den geçerek ductus thoracicus'a açılırlar. Derin lenf damarlarının bir kısmı v. Hepatica'ları takip ederek diyafragmadaki foramen venae cavae'ye gelirler. Bu lenf damarları nodi lymphatici phrenici superiores'e, buradan da nodi lymphatici parasternales'e açılırlar. Karaciğerin yüzeysel lenf damarlarının çoğu porta hepatis'e giden derin lenf damarları ile birleşerek nodi lymphatici hepatici'ye, daha sonra da nodi lymphatici coeliaci'ye açılırlar. Area nuda'dan kaynaklanan lenf damarları, diyafragmaya geçer. Önde, sternumun hemen yanından, arkada ise foramen venae cavae'dan göğüs boşluğuna geçerek nodi lymphatici phrenici superiores, nodi lymphatici mediastinales anteriores ve posteriores'e açılırlar. Buralardan çıkan lenf damarları da truncus lymphaticus dexter ve ductus thoracicus'a açılırlar (5).

2.2 . GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANSERLERİ

Kanser, tüm dünyada kalp hastalıklarından hemen sonra gelen ölüm sebebini oluşturmaktadır. Gastrointestinal sistem kanserleri ise kanser ölümlerinin ilk üç sırası içerisinde, erkeklerde akciğer, kadınlarda akciğer ve meme kanserinden sonra yer almaktadır. Gastrointestinal sistem (GİS) kanserlerine bağlı ölümler, kansere bağlı ölümler arasında önemli yer tutmaktadır. GİS kanserlerinde lezyonun yeri ve evresi, histoloji tedavi ve prognozadaki en önemli faktörleri oluşturmaktadır. Gelişen tanı yöntemlerinin daha yaygın olarak kullanılması hastaneye başvuran GİS kanserli hastaların tanısının doğru bir şekilde konulmasında başarıyı arttırmaktadır. Yine de kliniklere halen çok geç evrelerde başvuran hastalar ile karşılaşmaktadır. Ülkemiz gibi gelişmekte olan toplumlarda, oldukça yüksek ölüm oranına sahip olan GİS kanserleri en sık kolorektal bölgede, daha sonra ise midede yerleşim göstermektedir. (6)

Bilinen en ölümcül kanser olarak tanımlanan pankreas kanserinin genel popülasyonda görülme oranı 14/100.00'dir. Tüm GİS malignensileri içindeki %11 oranı ile de ikinci sıklıkta görüldüğü bilinmektedir (6).

Globocan 2002, IARC (International Agency for Research on Cancer) tarafından üretilmiş olan ve tüm dünya için kanser sıklığı ile ilgili tahminlerin yer aldığı bir veri tabanıdır. Bu veri tabanında tüm ülkeler ve bölgeler için kanser insidans ve mortalite hızı tahminleri yer almaktadır. Ülkemiz içinde tablodaki değerler hesaplanmıştır.(Tablo 2 ve Tablo 3)

Tablo 2: Türkiye'de erkeklerde sık görülen kanserler (7)

Yerleşim yeri	Kaba hız (yüz binde)	YSH* (dünya)	OLGU SAYISI
Trakea,bronş,akciğer	37,3	47,7	12862
Mide	9,6	12,2	3320
Mesane	8,6	11	2952
Kolon ve rektum	7,4	9,1	2545
Larinks	6,4	8	2206
Prostat	6,1	8	2099

*YSH: yüz binde, yaşa standardize hız, dünya standart nüfusu

Tablo 3: Türkiye’de kadınlarda sık görülen kanserler (7)

Yerleşim yeri	Kaba hız (yüz binde)	YSH* (dünya)	Olgu Sayısı
Meme	19,9	22	6729
Kolon ve rektum	7,6	8,5	2571
Mide	5,7	6,4	1915
Over	4,8	5,4	1628
Trakea,bronş,akciğer	4,6	5,3	1572
Lösemi	4,4	4,7	1505

*YSH: yüz binde, yaşa standardize hız, dünya Standard nüfusu

Ülkemizde 2005 yılında Antalya ilinde yapılan kanser insidans hızlarına yönelik çalışmadan elde edilen sonuçların bir kısmı aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.(7)

Tablo 4: Antalya ilinde kanser insidansı (7)

Yerleşim yeri	Olgu sayısı E/K	Rölatif frekans (%) E/K	Kaba Hız (yüz binde) E/K	YSH (dünya) (yüz binde) E/K
Mide	78 / 3	5,6 / 3,7	9,6 / 4,7	10,9 / 4,5
İnce barsak	5 / 3	0,4 / 0,3	0,4 / 0,3	0,6 / 0,4
Kolon	57 / 41	4,1 / 4,0	7 / 5,1	7,9 / 5,3
Rektum	50 / 30	3,6 / 2,9	6,2 / 3,7	6,4 / 3,8
Anüs	2 / 4	0,1 / 0,4	0,2 / 0,5	0,3 / 0,6
Safra kesesi	4 / 18	0,3 / 1,8	0,3 / 2,2	0,5 / 2,3
Pankreas	19 / 16	1,4 / 1,6	2,3 / 2,0	2,6 / 2,2
Özefagus	7 / 2	0,5 / 0,2	0,9 / 0,2	0,8 / 0,3

E/K : erkek/kadın, YSH: Yaşa göre standardize hız

Kolorektal kanserler, Amerika’da genel popülasyonda 27-34/100.000 görülme oranı, %4 gibi yüksek bir oranda 70 yaşa kadar kolorektal kansere yakalanma riski ve tüm GIS malignensileri arasında %60 görülme sıklığı ile birinci sırayı almaktadır (6), Mide kanserinin genel popülasyonda görülme oranı 20/100.000 ile 30/100.000 arasında değişmektedir ve tüm GIS malignensilerinin yaklaşık olarak %10’ unu oluşturduğu bildirilmektedir (6)

ABD’de yapılan bir araştırma gastrointestinal sistem malignensilerinin karaciğere metastazı her yıl 59.000’den fazla hastada tespit edilmektedir. Hepatik metastazların erken teşhisi parsiyel hepatik rezeksiyona ya da intraarteryel infüzyon kemoterapisine olanak sağlar. Her iki tedavi yöntemi de hastanın surveyini artırır.(8)

Gastrointestinal sistem kanserlerini genel başlıklar halinde inceleyecek olursak:

2.2.1. ÖZEFAGUS KANSERİ

Epidemiyoloji

2006 yılında Amerika’da 14500’den fazla özefagus kanseri tanısı konulmuş ve 13100 ölmüştür. İnsidans son 4 dekatta dramatik olarak artmıştır. Tanı esnasında ortalama yaş 67’dir. Hastaların yarısından fazlası tanı anında inkürabıldır.(9)

Özefagus kanserinin tipleri:

İki major histolojik subtip vardır:

Bunlar squamöz hücreli ve adenokarsinomadır. Adenokarsinoma genellikle özefagus distal 1/3’den veya gastroözefagial bileşkeden köken alırken squamöz hücreli karsinoma özefagus boyunca oluşabilir. Adenokarsinoma çok hızlı artarken (örneğin son 10 yılda erkeklerde Kafkasya’da 4 kat artış) squamöz hücreli karsinom insidansı sabit seyretmekte ya da azalmaktadır.

Risk faktörleri:

Squamöz hücreli karsinom (SCC) sıklıkla ağır sigara içimi, alkol kullanımı, daha önceki travmatik hasarlar (iyonize radyasyon dâhil), özefagusdaki anatomik anomaliler (örneğin akalazyaya, özefagial web, zenker divertikülü) ve baş-boyun kanserlerindeki benzer risk faktörlerine sahip olan hastalıklarla bağlantılıdır. Ailesel thylosis, non-epidermolitik palmoplantar keratoderma bilinen diğer bir risk faktörüdür.

Özefagus adenokarsinomu kronik gastroözefagial reflü semptomları, obesite, yüksek sosyoekonomik düzey ve tütün kullanımı ile bağlantılıdır.(9)

Barret özefagus: Özefagusu döşeyen normal squamöz epitelin mide veya bağırsakta görülen kolumlar epitel ile yer değiştirmesidir. Barret özefagus’dan kansere transformasyon oranı % 0,5-1 iken yüksek gradeli displazinin transformasyonu %10-15’ten fazladır. (9)

Prognoz

Özefagus kanserinde 5 yıllık tüm sağ kalım oranları evreye göre değişmekle beraber yaklaşık %15’tir. Metastatik hastalıklı hastalarda ortalama sağ kalım 1 yıldan azdır.

2.2.2. MİDE KANSERİ

Epidemiyoloji:

Yarım yüzyıldır Amerika'da mide kanseri insidansı azalmasına rağmen, halen tüm dünyadaki kansere bağlı ölümlerin en sık ikinci sebebidir. (9) Dünyanın çeşitli ülkelerinde mide kanserinden ölüm oranı çok değişiktir. Japonya'da kanserden ölümlerin başında mide kanseri gelir. Amerika'da gastrik karsinom insidansı 1930 yılında 100.000'de 33 iken günümüzde 100.000'de 6 düzeyine kadar azalmıştır. Ancak yinede 5 yıllık sağ kalım %10'un altındadır.

2006'da Amerika'da tahmini 22.280 yeni vaka tespit edilmiş ve 11.430 mide kanserine bağlı ölüm meydana gelmiştir. (9) Yaklaşık 50 yaş civarında daha sık görülür ve erkeklerde kadınlara oranla iki kat daha sık görülür.(10)

Risk faktörleri

Geçirilmiş mide cerrahisi 15-20 yılda en yüksek riske sahiptir. Tuzlu veya tütülenmiş gıdalar, nitrozo bileşikler, sebzedden ve antioksidandan fakir diyet mide kanseri için predispozandır. Sigara riski 1,5 kat, atrofik gastrit riski 6 kat artırır. H. Pylori enfeksiyonu ve kan grubu A olanlarda insidans daha fazladır. Bazı ailesel sendromlar da mide kanserine predispozisyonla ilişkilidir. (LYNCH sendromu, ailesel adenomatöz polipozis ve Peutz-Jeughers sendromu.(9)

Patoloji

Lauren patolojik klasifikasyonu, iki farklı tip mide kanserini olduğunu tariflemiştir.(11,12)

İntestinal Tip :

Tipik olarak kardiya, korpus ve antrumu tutar. Multifokal atrofik gastrit ve antrumun intestinal metapilazisi, pernisiyöz anemi, ileri yaş, erkek cinsiyet, H.Pyloriyi de içeren çevresel faktörlerle bağlantılıdır. Gelişmekte olan ülkelerde bu tip mide kanserinin görülme sıklığında dramatik bir düşüş vardır. (9,11)

Ortalama yaş 55'tir ve 3 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %43'tür(11)

Diffüz Tip :

Sıklıkla linitis plastika şeklinde görülür. Genellikle genç nüfusu etkiler. Sıklıkla korpustan köken alır. H.Pyloriye süperfisiyal gastrit olan hastalarda görülme eğilimi vardır. Bu tümörler genellikle intestinal tipten daha agresif olma eğilimindedir. (9)

Ortalama yaş 48'dir ve 3 yıllık sağkalım % 35'tir.(11)

Prognoz:

Mide kanserli hastaların %35'i 35 yaşın altındadır.(12) Mide kanserli hastalarda 5 yıllık sağ kalım sadece %15-20'dir. (9)

Yeni kemoterapotikler geliştirilmesine karşın, ortalama sağ kalım, medikal tedaviden sonra 2-12 ay olarak bildirilmektedir. Rezeksiyon uygulanan olgularda ise, ortalama sağ kalım süresi 18-24 ay ve 1, 3, 5 yıllık sağ kalım oranı %35, %14 ve %10 olarak bulunmuştur (13)

2.2.3. PANKREAS KANSERİ**Epidemiyoloji:**

Duktus epitel hücreleri tüm pankreas dokusunun % 5'inden daha azını oluşturmasına rağmen, ekzokrin pankreas kanserlerinin % 90'dan fazlası duktal epitelden kaynağını alan adenokanserlerdir.(14) Pankreas kanseri denince genellikle pankreas adenokarsinomu anlaşılır. Pankreasın en sık baş bölümü(%80) tutulur. Gövdedeki (%15) ve kuyruktaki (%5) lezyonlar tipik semptomlara neden olmayıp geç dönemde semptom verirler ve genellikle hastalar inoperabil evrededirler.(10).

İnsidans ve epidemiyoloji:

Yaşla insidans artar. Hafif erkek yatkınlığı vardır. Afrikalı ve Amerikalılarda insidans artar.

Risk faktörleri:

Sigara, diyabetes mellitus anemnezi, diğer maligniteler (örneğin Hodgkin hastalığı ve testis kanseri) sebebi ile pankreasa daha önce uygulanan radyoterapi ve kronik yineleyen pankreatit kimyasal karsinojenler (benzin, böcek ilaçları) çevresel nedenlerdir.

Mutasyonlar, ailesel sendromlar genetik nedenler arasında sayılabilir. (9,15)

Pataloji :

Normal pankreatik hücre tipleri, duktal, asiner, endokrin/nöroendokrin, bağdokusu, endotelial hücreleri ve lenfositleri içerir. Malignite her hücre tipinde gelişebilir. En sık duktal yapılardan kaynaklanmakla birlikte; pankreatik tümörlerin %5-10'unu endokrin hücre tümörleri, %1-2'sini asiner hücre karsinomları oluşturur. (9)

Prognoz:

Pankreas adenokarsinomu birçok hasta için yüksek oranda ölümcüldür. Tanıdan sonra %5'i 5 yıl yaşar. Cerrahi rezeksiyon tek küratif tedavidir. Yine de cerrahi ile kür oranı sadece % 18-25'tir ve hastaların çoğu cerrahi için uygun değildir. Unrezektabl

hastalığı olan hastaların semptomlarında kemoterapi ve/veya radyoterapi ile palyasyon sağlanabilir. Fakat yine de, 5 yıllık sağ kalımı belirgin oranda değiştirmez.(9)

Pankreas karsinomlu hastalarda küratif rezeksiyondan sonra ortalama yaşam süresi 17-20 aydır.(12)

Pankreas karsinomlarında etkili tedavi cerrahidir. Metastatik yayılım tümörü unrezektabl yapar. Sıklıkla karaciğer ve peritoneal metastatik implantlar gözlenir.(10)

2.2.4. KOLOREKTAL KANSER

Epidemiyoloji:

Kolorektal karsinom gastrointestinal sistemin en sık malign tümörüdür. Aynı zamanda erkek ve kadınlarda en sık gözlenen ikinci malign tümördür. Pik insidans 50-70 yaşları arasında görülür.(10,11) Vakaların sadece %20'sinden azı 50 yaşından önce oluşur. Özellikle yaşlılarda sağ kolon tutulumuna eğilim vardır.(11)

Predominant histolojik tip adenokarsinom (%70) olup bunu müsinöz karsinom (%20) ve anaplastik karsinom izler. Squamöz hücreli kanser ve adenoakantom nadirdir. Kolorektal karsinomların %90' adenomatöz poliplerden köken alır. (10)

Kolorektal karsinomların 1/3'ü rektumu ve 2/3'ü kolonu tutar.(9) Rektal lezyonlar kadınlarda iki kat daha fazla görülürken, daha proksimalde yer alan lezyonlarda cinsiyet farkı bulunmaz.(11) .

Yaklaşık kanserlerin % 25'i çekum ya da çıkan kolondadır. Benzer bir oran distal sigmoid ve rektum içinde geçerlidir. Hastaların %25'de inen kolon ve sigmoid proksimalinde tutulum vardır. Geri kalan grup ise dağınık yerleşim gösterir.(11)

2006'da ABD'de 106.680 yeni kolon kanseri vakası (49.220 erkek, 57.460 kadın) ve 41.930 yeni rektum kanseri vakası (23.580 erkek, 18.350 kadın) görülmüştür. Kolorektal kanser ABD'de 68.000 ölüm ile tüm kanserden ölümlerin %10'unu temsil ederek kanserden en sık 2. ölüm sebebi olmaktadır. Kolon kanseri oluşumunda yaş majör risk faktörüdür. Yaşam boyu kolorektal kanser gelişme riski, 50 yaşından sonra oluşan tüm kanserlerin yaklaşık %5'idir.(9)

Risk Faktörleri :

Kolorektal kanserlerin büyük çoğunluğu sporadiktir ve ailesel değildir. (9) Ancak son yıllarda kolorektal karsinomun sporadik tipinde de genetik defektleri olduğu gösterilmiştir.(12)

Kırmızı etten zengin diyet, sigara içimi ve alkol bağımlılığı, batılı-şehirli toplumlar, inflamatuvar bağırsak hastalığı riski artırır.

Diyabetes mellitus, insülin direnci: non-diyabetiklerle karşılaştırıldığında, diyabetiklerde kolon kanseri riski %30 daha fazladır. Kolorektal kanser aile hikayesi kanser gelişiminde risk artışı ile ilişkilidir. 1. derece aile yakınında kolorektal kanser varsa risk 1,7 kat artar. (9)

Prognoz:

Prognoz evreye göre değişiklik göstermekle birlikte 5 yıllık sağ kalım oranı evre 1’de muskularis mukoza-submukozaya yayılım, muskularis propiye yayılımı >%90 iken, evre 4’te (metastatik hastalık) yaklaşık % 10 dur.

Evre 1 kolon kanserli hastaların %90’ında cerrahi rezeksiyon kür sağlar. (9)
Operabil kolorektal karsinomda operasyon sonrası 5 yıllık sağ kalım ortalama %50’dir.(12)

2.2.5. İNCE BARSAK KANSERİ

İnce barsak gastrointestinal sistemin en uzun bölümünü oluşturmasına karşın primer neoplazmları tüm gastrointestinal tümörler içinde %3-6,malign tümörleri ise %2’lik bir orana sahiptir(16). İnce barsak karsinomları jejenumda daha sıktır. Sarkomlar ise daha çok ileum yerleşimlidir. Duedenumun malign tümörleri oldukça nadirdir.(11)

Primer ince barsak malignitelerinin dörtte birini, tüm GİS malignitelerinin ise %1’ini adenokarsinomlar oluşturur.

Primer ince barsak tümörlerinin %25’ini oluşturan karsinoidler oluşturur ve en sık distal ileumda görülür.(16) Ayrıca leomyosarkomlarda ince barsak malignitelerinin %15’ini oluşturmaktadır.

2.3. Metastatik Karaciğer Hastalığı:

Metastatik karaciğer hastalığı onkolojide sık karşılaşılan sorunlardan biridir. Karaciğer epitelial tümörlerin lenf nodlarından sonra yayılım gösterdiği en sık organdır. Metastatik yayılımın gerçek prevalansı bilinmemektedir.(17)

Gastrointestinal sistem kanseri bulunan hastaların %20'sinde hastalıkları tanındığında karaciğer metastazları vardır. Otopsilerde ise GİS kanserli hastaların hemen hemen yarısında karaciğer metastazı vardır.(12)

Radyolojik görüntüleme cerrahiye aday hastalarda metastazın varlığını ya da yokluğunu tespit etmek diğer hastalarda ise kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesinde oldukça yardımcıdır.(17)

Pankreas kanserinde sıklık sırasına göre metastazlar bölgesel lenf nodları, karaciğer, periton ve akciğerlere olmaktadır.(14)

Kolorektal kanserli olgularının %40-50'sinde sonradan karaciğer'e metastaz saptanmaktadır.

Mide kanserleri, hastalığın geç dönemlerinde % 40-50 oranında karaciğer metastazına neden olurlar. Sık görülmelerine ve yüksek oranda karaciğer metastazına neden olmalarına karşın, metastatik karaciğer rezeksiyonlarının ancak % 5-10'unu oluştururlar. (13)

Karaciğerde metastatik hastalığın doğal gidişi tümörün agresivliğine de bağlıdır..Karaciğerde en sık görülen metastaz olan kolorektal karsinom metastazlarında ortalama yaşam süresi semptomatik ve ilerlemiş olanlar için 6 ay , asemptomatik olanlarda 12 ay ve sadece BT ile tanınan okkült lezyonlar için 18-24 aydır.(12)

Karaciğer metastazı bulunan kolorektal karsinomlu hastalarda hepatik rezeksiyon ile 5 yıllık survey %25-40 arasında iken bu oran soliter metastazı olup rezeksiyon uygulanmayanlarda % 16 saptanmıştır.(18)

Tedavi edilmeyen karaciğer metastazlı hastalardan, metastazları karaciğerin küçük bir bölümünü kaplayanlar, karaciğerde yaygın metastazı bulunan hastalara göre daha uzun süre yaşarlar. Metastazları karaciğerin dörtte birinden az bir bölümünü kapsayan hastalar ortalama 20 ay (7-58 ay) yaşayabilirler.(12)

Her yıl 145.000 yeni kolorektal kanser vakasının yaklaşık 60.000'i tekrarlamaktadır (kür olamayan veya rekürren). Bunların da yaklaşık % 60'ında (36.000) karaciğer metastazı görülmekte, karaciğer metastazı gelişmiş olan hastaların %20 sinde (7.200) metastazlar sadece karaciğere sınırlı olup, bunlardan sadece soliter olanlarının yaklaşık %25 (1800) civarında olduğu tahmin edilmektedir. Sadece karaciğer metastazı olan (soliter veya birkaç

metastaz) hastalar metastatik hastaların küçük bir bölümünü teşkil etmekle birlikte, bu grup rekürren veya metastatik kolorektal kanserli hastaların tedavi edilebilecek kısmının büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır.(18)

Hepatik rezeksiyonda çıkarılan karaciğer miktarı veya soliter lezyonun boyutunun prognozda önemli bir belirleyici olduğu gösterilememiştir. Fakat metastaz sayısının önemli olduğu ve bazı yazarlara göre üçten fazla metastazın rezeksiyonla çıkarılmasının uygun olmadığı belirtilmektedir.(18)

2.3.1. Metastatik karaciğer hastalığına radyolojik yaklaşım

Hepatik metastazların değerlendirilmesinde USG, BT, BT ile kombine arteriyoportografi (BTAP), MRG ve FDG-PET gibi inceleme yöntemleri kullanılabilir.(19)

USG inceleme gerek karaciğerin yetersiz değerlendirilmesi gerekse üç boyutlu imajlara olanak vermemesi nedeni ile bu tip hastalarda fazla efektif değildir. USG inceleme ile lezyonlar çoğu zaman karakterize edilemez. BT ile artan duyarlılık ve ekstrahepatik yayılımı değerlendirme imkanına karşın MRG ile kıyaslandığında BT'nin radyasyon maruziyeti önemli bir dezavantajdır. Her ne kadar BTAP altın standart olarak kabul edilse de invaziv olması ve yanlış pozitif sonuçlar vermesi non-invaziv olan ve BT ile direkt karşılaştırma imkanı veren MRG'yi karaciğeri değerlendirmede en iyi inceleme yöntemi yapmıştır. Hastalığın ekstrahepatik yayılımını değerlendirmede BT ve FDG-PET oldukça etkindir. FDG-PET ve MRG direkt kıyaslandığında ise karaciğer lezyonlarının saptanmasında birbirine üstünlüğü bulunmamaktadır.(19)

Radyoloji kaynaklarında ve son birkaç yıldaki yayınlarda karaciğer metastazlarını saptamada sintigrafinin duyarlılığı % 86, USG'nin duyarlılığı > %90, dinamik BT'nin duyarlılığı % 85-90, BTAP duyarlılığı ise % 85-95 olarak belirtilmiştir.(20)

Cerrahi uygulanan hastalarda küçük ve derindeki metastazlar fark edilemeyebilir. Kolon kanserinin primer ameliyatı sırasında karaciğerde metastaz bulunmayanların %30'dan fazlasında operasyon sonrası metastaz ortaya çıkar.(12)

İntraoperatif USG ile metastazların %96'ı deneyimli hekimler tarafından tanınabilmektedir. Metastazlar için büyük hepatic rezeksiyon kararı vermeden önce intraoperatif USG oldukça yardımcıdır.(12)

Hipervasküler metastazlar hepatic arter ile beslendiğinden dolayı dinamik görüntülemelerde hepatic arteriyel faz önemli role sahiptir. En fazla karaciğer parankim kontrastlanması portal fazda olduğu için bu faz hipovasküler metastazların görüntülenmesinde önemlidir (21). Hepatic metastazların çoğu solid olmasına rağmen,

bazıları komplet ve parsiyel olarak kistik izlenir. Kistik metastazlar, kontrastlı BT ve MRG'de tipik olarak periferik kontrastlanma gösteren, düzensiz kenarlı çok sayıda lezyon şeklinde izlenir. (22) Nöroendokrin tümörler, sarkomlar, melanom, akciğer ve meme kanserleri kistik metastaz yapan tümörlerdir (22). Kontrastlı BT ve MRG'de düzensiz, periferik güçlü kontrastlanma gösteren multipil lezyon şeklinde izlenir (22).

Hipervasküler metastazlar, nöroendokrin tümörler, karsinoid tümör, renal hücreli kanser, pankreas adacık hücreli tümör, koryokarsinom, melanom ve tiroid kanserine bağlı olarak gelişir (23). USG'de genel olarak hipoekoik, kontrastsız BT'de hipodens olarak izlenir. Kontrastlı BT'de hipervasküler metastazların çoğu hepatik arteriyel fazda erken kontrastlanma gösterip, portal fazda hipodens olur. T1 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal intensitesinde izlenirken, T2 ağırlıklı görüntülerde genellikle hafif hiperintens olarak izlenir. Gd enjeksiyonu sonrası tipik olarak arteriyel fazda periferik rim tarzı kontrast tutulumu gösterirler (24).

Hipovasküler metastazlar, genel olarak USG'de hipoekoik, BT'de hipodens izlenen lezyonlardır. Lenfoma, melanom, meme ve akciğer kanserine sekonder olabilir. Hipovasküler metastazlar en iyi portal fazda görülürler. Kalsifiye metastazlar, kolonun müsinöz adenokarsinomu, tiroid ve meme kanserine sekonder gelişir. Kalsifiye metastazlar amorf santral veya periferik kalsifikasyon içeren büyük nodüller şeklinde izlenir ve heterojen kontrastlanma gösterirler (25).

2.3.1.1. Karaciğer metastazlarında USG bulguları

USG'de karaciğer metastazları hiperekoik, hipoekoik, target görünümü, kalsifiye, kistik ve diffüz olmak üzere çeşitli görünümde izlenebilir. Metastazın orijini belirlemede USG görünümü spesifik olmamakla birlikte, bazı özellikler belli grup metastazlarda görülebilmektedir:

Hiperekoik metastazlar; daha çok gastrointestinal sistem kaynaklıdır. Genel olarak lezyon ne kadar vaskülerse o kadar da ekojen özelliktedir. Renal hücreli karsinom, karsinoid tümör, koryokarsinom, meme ve tiroid karsinomu, sarkom ve pankreas adacık hücreli tümörler de hiperekoikdirler. BT'de kontrastsız incelemelerde hipodens, kontrast verildikten sonra alınan erken arteriyel fazda periferik kontrast tutulumu izlenir. Hipoekoik metastazlar; genelde hipovasküler olup karaciğerin lenfomatöz tutulumu hipoekoik olarak karşımıza çıkarlar. Multipil hipoekoik metastazlar karaciğer primer non-hodgkin lenfomada ve AIDS sonucu gelişen lenfomada sıktır. Lenfomatöz kitleler bazen anekoik ve septalı olup karaciğer apselerini taklit eder. BT'de kontrastsız incelemelerde hipodens, kontrast verildikten sonra alınan portal venöz fazda periferik kontrast tutulumu izlenir. "Bull's

eye’’veya hedef bulgusu, periferik hipoeoik zon ile karakterizedir. Görünüm non-spesifik olmakla birlikte bronş ve kolorektal karsinomlar da izlenebilen paterndir. Kalsifiye metastazlar belirgin eko yapıları ve distallerinde izlenen akustik gölgeleri ile kolayca tanınırlar.(26)

USG’de anekoik lezyonda kalın duvar, mural nodül, düzensiz kenar, hipoeoik rim, metastazı düşündürür (27) Mesane, over ve pankreasın kistadenokarsinomu, kolonun müsinoz kistadenokarsinomu kistik metastaz yaparlar.(26)

2.3.1.2. Karaciğer metastazlarında BT bulguları

BT’de karaciğer metastazları, kontrast madde verildikten sonra gösterdikleri kontrast tutulum şekillerine göre 4 grupta incelenebilir:

1. İzodens ve hipodens olan kitle lezyonda belirgin kontrast tutulumu olmaz.
2. Hipodens kitlede tümör merkezinde boyanma olmadan (12-70 sn) erken arteriyel fazda ve portal fazlarda periferik kontrast tutulumu sonucu hiperdens bir halka oluşur. Geç fazda genelde wash out gözlenir.
3. Hipodens veya izodens tümör arteriyel fazda (15-30 sn) yoğun kontrast tutulumu gösterir. Sonraki fazlarda kontrast yıkanması ve dansite değerlerinde aynı oranda hızlı düşme olur.
4. Başlangıçta hipodens olan kitlede kontrast madde enjeksiyonundan sonraki 10 dakika boyunca sürekli ve yavaş kontrast tutulumu olur. Lezyon çok geçmeden karaciğer dokusundan ayrılamaz. Bu görünüm “vanishing” (kaybolan) lezyon olarak isimlendirilir. Bu tipteki kontrast tutulumu kolanjiokarsinomda olduğu gibi kontrast maddenin tümör intertisyumundaki difüzyonuna bağlıdır. (26)

2.3.1.3. Karaciğer metastazlarında MRG bulguları

Hepatik metastazlar karaciğer parankimine genellikle hem T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens kontrastsız T1 ağırlıklı sekanslarda hipointensdir.(18) Ancak hiperintens metastazların da olabileceği unutulmamalıdır. Metastatik lezyon içerisinde bulunan T1 relaksasyon zamanı kısa maddeler (hemoraji, protein, musin, yağ, lipiidol) veya karaciğer parankiminin göreceli olarak hipointens olması nedeni ile hiperintens metastazlar izlenebilir.(27) Yüksek protein sentezi yapan hepatik metastazlar multiple myelom ve karsinoidde görülebilir. Pankreatik ve overin müsinoz metastazları kistik karakterde olup hiperintens olabilir.(27)

Gradient eko aksiel imajlarda, postgadolinium imajlarda periferik halka tarzında kontrastlanma göstermesi metastazların en önemli özelliğidir. Ayrıca geç fazlarda bu metastazlarda genelde periferik “wash out” izlenir (28).

Lezyonlar sınırları genellikle düzensizdir. Fakat yuvarlak ve oval olanlarda vardır. Adacık hücreli tümörler, feokromasitoma ve renal karsinom gibi vasküler tümörlerin metastazları T2 ağırlıklı imajlarda hiperintens olup hemanjiomlar ile çok karışır (29).

Kolorektal karsinomlu hastalarda özellikle büyük boyuttaki hepatik metastazlarda T2 ağırlıklı serilerde lezyon santrali periferine göre hipointensdir. Bu hipointensite tümöre ait koagülasyon nekrozunu ve desmoplaziyi gösterebilir. Periferik hiperintensite ise büyüyen tümör sınırını ve hücre nekrozunun çeşitli aşamalarını gösterir.(30)

Hepatik metastazların tespiti karaciğer MRG'nin sık endikasyonlarından. Karaciğer metastazları hipovasküler (kolon kanseri, transizyonel hücreli kanser) ya da hipervasküler (adacık hücreli tm, renal hücreli tümör) olarak iki gruba ayrılmaktadır. Ancak 3. grup tam tanımlanamazsa karaciğer parankimi ile izovaskülere yakın metastatik lezyonlar olarak tanımlanmaktadır.(31) İzovaskülere yakın metastatik lezyonlar gadolinium ile kontrastlandığında zayıf tanınmakta olup özellikle nonkontrast imajlarda daha iyi seçilebilmektedir. Kolon, tiroid glandı ve endometrium kanserleri bu tip izovaskülere yakın kontrastlanma paterni gösterebilir.(31)

Kemoterapi ile tedavi edilen karaciğer metastazlarında kemoterapotik maddeler lezyonların sinyal intensitelerini değiştirebilir. Lezyonların intensitesi karaciğere yaklaşıp.(31) Kemoterapi alan hastalardaki metastatik lezyonlar kist, hemanjiyom veya skar dokusuna benzemektedir. Kemoterapi tedavisi almış karaciğer metastazlı hastalarda gadolinium preparatları ile yapılan MRG incelemesinde hastanın kemoterapi öyküsü sorgulanmalıdır.(32)

GİS maligniteli hastalarda karaciğerin değerlendirilmesi sırasında hiç şüphesiz kontrastlı imajlar tercih edilmektedir.

2.4. KARACİĞER MRG İNCELEMESİNDE KULLANILAN KONTRAST MADDELER

80'li yılların ikinci yarısı MRG'nin radyolojide inceleme yöntemleri arasına girmesinin önemli yılları olmuştur bunun en büyük nedeni inceleme sürelerinin getirilen son teknikler ile (yeni sekans tipleri ve yazılım modifikasyonları ile) 15-20 dakikadan bir dakikanın altına indirilmesidir. MRG'de tekniklerin bu derece geliştirilmiş olmasıyla birlikte toraks ve abdominal MRG incelemeleri hala optimal değildir. MRG'de kontrast maddeler konusu şu ana kadar çok büyük aşamalar kaydedememiş olsa da, dünyada birçok merkezde özellikle kontrast maddeler konusu üzerinde çalışılmaktadır. Kontrast maddelerin aktif biçimde kullanılmaya başlanması ile MRG'nin bugün için optimal olmayan incelemelerinin, çok başarılı inceleme yöntemleri haline gelmesi beklenmektedir. MRG'de kontrast maddelerin kullanılmaya başlanması ile dokular arasında dinamik fizyolojik bilgi ile birlikte, yüksek anatomik detay da elde edilebilmektedir. Bu sayede sintigrafinin anatomik detay yetersizliğini ve BT'nin fizyolojik bilgi yetersizliğini ortadan kaldırmaktadır. Aslında MRG'nin ilk yıllarında yaygın olan görüş, MRG'nin kontrast maddeye ihtiyacı olmadığı şeklindeydi. Ancak özellikle son yıllarda optimal inceleme için MRG incelemelerinde kontrast maddenin gerekliliği hususunda ortak görüş mevcuttur.(33)

Karaciğerin manyetik rezonans görüntülenmesinde 1986 yılından beri kontrast maddeler kullanılmaktadır.1988 yılında gadopentate dimeglumine (Gd-DTPA) klinik kullanımda onay almıştır. Günümüzde MR incelemelerin yaklaşık % 40-50 de kontrast kullanılmaktadır.(34,35)

Klinik çalışmalarda kullanılan ilk kontrast ajanlar non-spesifik gadolinyum şelatlarıdır.

Hiç şüphesiz kullanılan birçok kontrast maddenin temelini gadolinyum oluşturmaktadır.

2.4.1. Gadolinyum

Gadolinyum ismi Fin kimyager Johan Gadolin (1760-1852) tarafından ilk kez kullanılmıştır. Gadolin Finlandiya Abo üniversitesinde profesör olarak yıllarca çalışmış olup 1787'de İsviçre'de Ytterby kasabası yakınlarında siyah taşlar bulmuştur. Bu önemli taşlardan biri gadolinyum olmak üzere 9 yeni element elde olunmuştur.

Gadolinyum periyodik cetvelin 6. sütununda olup, bu sütun dünyada nadir bulunan elementlere aittir. Daha sonra bu elementlerin aslında çok nadir olmadıkları ancak bu

elementleri ayrıştırmanın zor olduğu anlaşılmıştır. Bu elementlere lanthanidler adı verilmektedir.

Gadolin'in bulunduğu siyah taşların birinde 1901 yılında daha önce hiç bilinmeyen bir mineral bulunmuş olup bu mineral cerite'dir.

Fransız kimyacı Charles Galissard De Marignac (1817-1894) cerite üzerinde çalışmış ve cerite'de samaria adı verilen yeni bir element keşfetmiştir. Marignac samaria'nın başlangıçta pür bir element olduğunu düşünmüşse de daha sonra samarianın gadolinia'da içerdiğini bulmuştur. Gadolinyum güçlü nötron absorpsiyon yeteneğine sahiptir. Gadolinyum diğer elementlere kıyasla çok daha fazla nötronun hareketini kısıtlayabilir. Yıllar alan keşif macerası sonrası gadolinyum şu an kullandığımız birçok kontrast maddenin temelini oluşturmaktadır. (36)

Diğer taraftan özellikle 1988'den beri yeni geliştirilen T1 ve T2 ağırlıklı MRG sekanslarına rağmen kontrast maddelerin gerekliliği önemini yitirmemiştir. Karaciğer lezyonlarının saptanması ve karakterizasyonunda kontrastlı görüntüler non-kontrast görüntülere tercih edilir. Karaciğer görüntülenmesinde ideal kontrast ajan güçlü magnetik etkiye sahip, olabilecek yan etkisi en az olmalı ve biodistribüsyon farklılığı göstermelidir.(35) Kontrast maddeler içerdikleri paramagnetik ve süper magnetik metal iyonları sayesinde dokuların MR sinyal intensitesini değiştirir.(34)

2.4.2. Gadolinyum Kökenli Kontrast Maddelerin Farmakolojik Özellikleri:

Kimyasal yapı:

Kontrast madde olarak kullanılan paramagnetik maddelerin birçoğu vucutta istenmeyen şekilde dağılan toksik metal iyonları içermektedir. Gadolinyum için bu etkiler nadir bir element olan lanthanide bağlıdır. Gadolinyum doğal hali ile uygulanmayıp şelat yardımı ile liganda bağlanarak uygulanır. Ligandlar DTPA, DOTA, DTPA-BMA, HP-DO3A, BOPTA gibi maddelere affinite gösterir. Oluşan yapıdan santral atomun bir bölümü (genellikle gadolinyum) salınır. Salınan kısım Ortam PH'sı, ısı ve katalizör maddelerden (Cu, Ca, Zn, Fe) etkilenebilir. Bu sırada fark edilemeyecek kadar küçük toksik etkiler gözlenebilir. Piyasada bulunan kontrast maddeler fazla miktarda serbest kompleksler içerirler (tipik Ca/Na kompleksi). Bu maddeler salınan Gd iyonunu engeller. (36)

Serbest Gd iyonları kalsiyum antogonisti gibi etki göstererek kalsiyum kanallarını bağlayarak bloke eder. Bu ise hücre solunum, pıhtılaşma ve kas kontraktilesini bozabilir.

Relaksivite:

Relaksivite bir kontrast ajanın relaksasyon etkinliğini belirler. Bu aşamada larmor frekansı, ısı, kontrast maddenin hazırlanması, moleküler yapısı rol oynar. Bu sayede 7 eşleşmemiş elektron için trivalent Gd³⁺ en güçlü paramagnetik elementtir. Molar relaksivite bir molar solüsyonda T1 ya da T2 de 1 molar suda 1 mol maddenin çözünürlüğü ile ölçülür. Sık kullanılan ontrast maddelere ait relaksivite indeksi değerleri tabloda özetlenmiştir.(Tablo 5)

Relaksivite yükseldiğinde kontrast madde ve komşu su protonları arası etkileşim artar. Bu da protonların hızlı relaksasyonu ve artmış sinyal olarak izlenir. (T1 ağırlıklı seriler).

Relaksivite artırılarak doz azaltılabilir.(36)

Relaksivite: $R1= 1/T1$ ve $R2=1/T2$

Tablo 5 : MR incelemede kullanılan bazı kontrast maddelere ait R1 ve R2 değerleri

	R1	R2
GdCl ₃	9,1	10,3
Gd-DTPA=Magnevist	3,3	3,8
Gd-DOTA, Dotarem, Artirem	3,4	4,3
Gd-DTPA-BMA=Omniscan	3,9	5,1
Gd-HP-DO ₃ A= Prohance	3,7	4,8
Gd-BT-DO ₃ A= Gadovist	3,6	4,1
Mn-DPDP= Teslescan	2,3	4,0
Feromoksidaz = Endorem	40	160
Ferokarbotran = Resovist	25,4	151
Gd-BOPTA = Multihance	4,6	6,2

2.4.3. NEFROJENİK SİSTEMİK FİBROZİS:

Nefrojenik sistemik fibrozis gadolinyum kökenli kontrast maddelere karşı gelişen bir yan etkidir. Son yıllarda önemi gittikçe artmaktadır. Büyük çoğunluğu sadece son dönem böbrek yetmezliği bulunan hastalarda gelişir. NSF gelişim mekanizması hala tam bilinmemektedir.(37)

İlk NSF olgusu 1997’de saptandı. 14 olguda ortaya çıkan durum tıp literatüründe “sklero miksodem-benzeri kutanoz hastalık” olarak 2000 yılında yayımlandı .(37)

Bu antiteye daha sonra “nefrojenik fibrozan dermatopati” (NFD) adı verildi. Bu fibrozan deri hastalığının akciğerler, karaciğer, kaslar ve kalp gibi başka organların da tutulduğu daha yaygın bir varyantı NSF olarak tanımlandı(37)

NSF kadın ve erkekleri eşit oranda tutar, Çocuklarda ve yaşlılarda da görülmekle birlikte genel olarak orta yaşta tutulum sıktır.(38) Literatürdeki vakalarda en erken 8 yaşında en geç ise 86 yaşında olduğu bildirilmiştir.(39)

ABD’de 2000 yılından beri yaklaşık 40 milyon doz gadolinyum kontrast ajanı kullanıldığı tahmin ediliyor ve Ekim 2006 itibariyle 215 kayıtlı NSF olgusu (üçü ölümle sonuçlanmış olmak üzere) bulunmuştur.

Martin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1997 ve 2007 tarihleri arasında iki büyük hastanede gadolinyum kökenli kontrast ajan ile MRG incelemesi yapılmış ve biopsi ile ispatlanmış NSF’li hastalar incelenmiştir. 15 hastada NSF gelişimi bulunmuş ve bu hastaların tümünde GFR < 30 ml/dak. bulunmuştur. Akut böbrek yetmezliği ve kronik böbrek yetmezliği zemininde gelişen akut yetmezlikli 11 hasta bulunmuştur. Standart doz gadolinyum kökenli kontrast ajan (GKKA) ile gelişen NSF vaka sayısı 74124 hastada bulunamamıştır. Buna karşılık yüksek doz GKKA uygulanan hastaların 15’de (%0,17) NSF tespit edilmiştir.

Kronik hemodializ hastalarında GKKA ile incelemeyi takiben NSF insidansı %0,04, GFR < 15 ml/dak. olan ancak diyalize girmeyen hastalarda ise NSF insidansı %8,8 olarak bulunmuştur. Akut böbrek yetmezliği bulunan hastalarda yüksek doz GKKA uygulamasını takiben diyaliz uygulamasının iki gün geciktirildiği ve kreatininin arttığı seviyede NSF gelişme insidansı %19 (58 hastanın 11’de) bulunmuştur.(38)

NSF ‘de klinik akut faz ve kronik faz olarak görülmektedir. Akut fazdaki bulgular sistemik inflamatuvar yanıtı benzemektedir. Akut dönemde ateş, hipotansiyon, akut böbrek yetmezliği, anemi, trombositopeni ya da trombositoz, lökositoz, eizinoz, uzamış D-dimer, artmış lipaz görülebilir. Kronik dönem 4 gün ile birkaç ay sonra başlar. Kronik

fazdaki erken dönem cilt lezyonları yaygın ödemle karakterizedir. Başlangıçtaki bu ödematöz değişiklikler zamanla yerini papül ve plaklara bırakır. Bül ve nodül formasyonunda tarif edilmiştir. Eklem kontraktürleri, el, dirsek, parmak ödemi görülebilir. Ölümle sonuçlanabilir.(39) NSF gelişmemiş hastalar ile kıyaslandığında bu hastaların genç yaşta olduğu, düşük pH, azalmış GFR, artmış fosfor düzeyleri ve GKKA uygulaması ve dializ arası sürenin uzadığı tespit edilmiştir.(38)

Tanı için etkilenmiş dokudan yapılan cilt biyopsisi altın standarttır.(39,40)

Raporlar gadolinyum bazlı kontrast ajanların tek veya multipl kullanımı sonrası NSF geliştiğini ortaya koymaktadır. Bu raporlara göre NSF'e en sık neden olan gadolinyum bazlı kontrast ajanlar arasında gadodiamid başı çekmektedir. Bunu sırasıyla gadopentetat dimeglümin ve gadoversetamide izlemektedir. Gadodiamidin, gadopentate dimeglümin veya gadoteridol ile ardışık kullanımları sonrasında da NSF geliştiği ortaya konmuştur.(41)

Etyopatogenez henüz tam olarak net değildir. NSF'de fibrozisden sorumlu olan hücrenin dolaşımdaki mevcut fibrositler olduğu düşünülmüştür. Bu hücreler CD34 ve prokollajen pozitiflerdir.(42) Dolaşımdaki fibrositlerin, sıvı yüklenmesi durumunda pasif difüzyonla dermise geldiği ve burada farklılaştığı düşünülmüştür. Dolaşımda mevcut hücrelerin varlığı nedeniyle NSF sistemik bir hastalık olarak düşünülebilir. NSF'de diğer organlarda da fibrozisin varlığı doğrulanmıştır ancak bu hastaların normal bireylere göre fibroze yatkın olup olmadığı henüz açıklık kazanmamıştır.(43)

NSF'li hastalarda transforme growth faktör β 'ya bağlı hiperkoagübilite durumları ve trombotik olayların sıklığı artmıştır.(42)

Böbrek yetmezliği olduğu bilinen hastalarda kontrast madde enjeksiyonundan sonra 11 aya kadar ciltte gadolinyum biriktiği bildirildiğinden bu hastalara en az bir yıl kontrastlı MRG'den kaçınılmalıdır.(39)

Gadolinyum içeren kontrast maddeler ülkemizde yaklaşık 10 yıldan fazla süredir kullanılmaktadır ancak yapılan taramada uluslararası literatüre yansıyan olgu bildirimlerine rastlanmamıştır.

NSF yeni tanımlanmış bir antidedir ve hastalığa tanı konulabilmesi için klinik ve histopatolojik özelliklerin bilinmesi önemlidir. (43)

GFR< 30ml/dak. olan hastalarda gadolinyum kökenli kontrast ajanların dikkatli kullanılması ve yine bu hasta grubunda gadodiamide kullanılmaması önerilmektedir.(42)

2.4.4. Karaciğer MR incelemesinde kullanılan kontrast maddelerin sınıflandırılması:

Uzun yıllar karaciğerdeki lezyonları saptamada BTAP karaciğerdeki lezyonların saptanmasında daha öncede bahsettiğimiz gibi en duyarlı (%80-%97) yöntem olarak tanımlanmıştır.(44)

Ancak invaziv bir yöntem olması ve yalancı pozitifliğinin yüksek olması nedeni ile BT portografi yerini daha non-invaziv görüntüleme tekniklerine bırakmıştır. Bunların başında yüksek yumuşak doku kontrastı sağlaması, hızlı T1 ve T2 ağırlıklı seriler elde edilebilmesi, yağ baskılama teknikleri, uzaysal ve kontrast çözünürlüğünün yüksek olması nedeni ile MR tercih edilen inceleme tekniklerinden biridir. Hiç şüphesiz karaciğer incelemesinde kullanılan kontrast maddeler tanısallık artırılmaktadır. Kontrastlanma ve nefes tutma nefese bağlı artefaktları azaltıp ve karaciğer- lezyon kontrastlanmasını artırarak karaciğerdeki lezyonların saptanmasını kolaylaştırır. (45)

MRG'de kullanılan kontrast maddeler 8 farklı grupta incelenebilir

- 1 Ekstra selüler boşluk kontrast maddeleri
- 2.Retikuloendotelial sisteme yönelik kontrast maddeler (SPIO)
- 3.Hepatobiliyer sisteme yönelik kontrast maddeler
- 4.Lenf nodu spesifik kontrast maddeler
- 5.Tümör hedefli kontrast maddeler
6. Diğer yüksek doku spesifik kontrast maddeler
- 7.Hiperpolarize gazlar
- 8.Oral kontrast ajanlar

2.4.5. EKSTRASELÜLER KONTRAST AJANLAR

Ekstraselüler kontrast ajanlar düşük moleküler ağırlıklı, suda çözünen İV uygulamayı takiben vasküler ve intertisiyel aralığa dağılım gösteren ajanlardır. Günümüzde kullanılan bir çok kontrast madde bu gruba dâhildir. (36)

Güvenli ve ucuz olmaları, karaciğerin yanında diğer batın içi organlarını da gösterebilmeleri nedeniyle bu kontrast ajanlar karaciğer MR incelenmesinde sık olarak kullanılırlar.(35)

Paramagnetik gadolinyum iyon şelatları sadece ekstraselüler dağılım göstermekte olup doku spesifik biodistribüsyonları yoktur. 1986 yılından beri kullanılmaktadırlar.(23)

Gd iyon şelatları su protonlarındaki T1 relaksasyon süresi üzerine etki gösterirler.(46)

Gadolinyumun dietilen triamino pentaasetik asit gibi bir organik liganda şelasyonu sonucu ekstraselüler ajanlar oluşur.(47)

Farklı ligandlar ile değişik formülasyonlar elde olunur. Amerika'da 4 non-spesifik gadolinyum şelatı onay almıştır. Bunlar gadopentetate dimeglumin, gadoteridol, gadodiamide ve gadoversatamide'dir. Ayrıca gadoterate meglumine ve gadobutrol ise Avrupa'da onay alan diğer iki kontrast maddedir.(23)

Aşağıdaki tabloda MRG incelemede kullanılan kontrast maddeler özetlenmiştir.(Tablo 6)

Tablo 6: Ekstraselüler Kontrast Maddeler

Kontrast ajan	Jenerik İsmi	Firma	Etki Mekanizması
Gadopentate dimeglumine, Gd-DTPA	Magnevist	Schering	T1 kısalması
Gadoteridol, Gd-HP-DO3A	ProHance	Bracco	T1 kısalması
Gadodiamide, Gd-DTPA-BMA	Omniscan	GE Healthcare	T1 kısalması
Gadoversatamide, Gd-DTPA-BMEA	Optimark	Tyco Healthcare	T1 kısalması
Gadoterate meglumine, Gd-DOTA	Dotarem	Guerbet	T1 kısalması
Gadobutrol, Gd-BT-DO3A	Gadovist	Schering	T1 kısalması

Ekstraselüler kontrast maddelerin etki mekanizması:

Gadolinium şelatlarının etki mekanizması gadoliniumdaki 7 adet eşleşmemiş elektronun yüksek magnetik momenti ile komşuluğundaki protonların relaksasyonu değiştirmesi ve hem T1 relaksasyon süresi hem de T2 relaksasyon süresini kısaltmasına dayanır. Bunun sonucu olarak T1 ağırlıklı görüntülerde sinyal artışına, T2 ağırlıklı görüntülerde ise sinyal kaybına neden olur.(47)

Görüntünün kontrastlanma özelliğini alanın büyüklüğü, imaj parametreleri, Gd şelatın dağılımı ve lokal konsantrasyonu etkiler.(48)

MR inceleme magnetik etkisinden dolayı gadolinium etkisine iodinun BT ye olan etkisinden daha duyarlıdır. Bunun 3 nedeni vardır. Birinci neden MR incelemede BT’de seçilemeyen ince kontrastlanan alanlar seçilebilir. İkinci neden ise BT de kullanılan iodin dozu MR’da kullanılan gadolinium dozuna göre oldukça fazladır. Üçüncü neden ise geç faz vasküler yapılar parankime oranla daha net izlenebilir. Vasküler yapılar ve hemanjiyomlar BT’ ye göre MRG incelemede geç kontrastlı imajlarda daha parlak görünür.(47)

Kontrastın görüntü üzerine etkisi kısa TR ve TE değerli spin eko sekanslarda ve kısa TR ve yüksek flip açılı gradient eko sekanslarda en belirgindir.(48)

Laboratuvar şartlarında serbest Gd toksiktir. İyonun bir şelata bağlanması sonucu kimyasal olarak bu toksisitesini kaybeder. Şelasyonu takiben Gd ‘un renal ekskresyonu şelasyon öncesine oranla 550 kat artar.(48)

Biodistribüsyon:

Gd kompleksleri hidrofildir, idrarla değişmeden atılırlar ve ekstraselüler sıvı markırı olarak adlandırılırlar. Moleküler ağırlıkları düşüktür bu nedenle intravasküler alandan kapiller ve interstisyel boşluğa geçişi kolay olur. İntakt kan beyin bariyerini geçemezler.

Ekstraselüler kontrast maddenin enjeksiyonunu takiben kontrast madde karaciğere hepatic arter ve portal ven yolu ile girer.(47)

Hepatic arteriyel dominant fazda kontrastlanma arteriyel yapılarda olur, arteriyel perfüze olan doku ve tümörler kontrastlanır. Bu özellikle HCC gibi primer karaciğer tümörlerinde önemlidir. Bu faz ayrıca perfüzyon anomalilerini dışlamada önemlidir. Parankimin maksimum kontrastlanması portal fazda gözlenir. Kist, hipovasküler metastazlar ve skar dokuları kontrast tutmazlar ya da azalmış kontrast tutulumu gösterirler. Fokal nodüler hiperplazi skarı, fokal karaciğer leyonları ise geç fazda en iyi saptanabilir.(23)

Doz uygulaması:

Gd şelatları 0,1 mmol/kg standard dozunda uygulanır ancak onay almış daha yüksek dozlarda mevcuttur. Yüksek doz kullanımının daha iyi lezyon karakterizasyonu, santral sinir sistemi (SSS) lezyonlarının daha iyi saptanması ve tanımlanmasında faydaları vardır. 0,2-0,3 mmol/kg dozunda MR anjiyografi de kullanılabilir. Gadodiamide 0,3 mmol/kg dozunda onay almıştır.

Ozmolarite

Düşük ozmololariteli, non-iyonik kompleksler toleransı geliştirmek ve yüksek doz kullanımına olanak sağlamak için geliştirilmiştir. Düşük ozmolarite şelatlar yüksek doza ihtiyaç duyulduğunda avantaj sağlayabilir.

Toksisite

Serbest Gd toksik olup karaciğer lenf nodu ve kemikler gibi yarı ömrünü uzatan dokularda çökmeye ve depolanmaya eğilimlidir. Ayrıca kas hücrelerinde kalsiyum iyon pasajını obstrükte eder, kemik epifizine, sinir doku hücrelerine kalsiyum akımını bloke ederek nöromusküler transmisyonun durmasına sebep olur. Gd kompleksinin toksisitesine katkıda bulunan diğer bir faktör gadolinyumun özellikle çinko gibi endojen metallere yerleşmesidir. Bu olaya transmetalasyon denir. (48)

Tolerans ve yan etkiler

Gd şelatların toleransı hem standart hem de yüksek dozda mükemmeldir. Yan etki insidansı %2'den az olup geçici ya da ılımlıdır. Tek yan etki görülme sıklığı tüm hastaların %1'inden daha azdır. En sık rapor edilen yan etkiler bulantı, baş ağrısı ve kusma olup, şiddetli değildir ve spesifik tedavi gerektirmez. Solunum, kardiyovasküler, deri, gastrointestinal ve/veya genitoüriner sisteme yönelik anafilaktik reaksiyonların prevalansı 1/1.000.000-1/5.000.000 arasındadır. Anafilaktik reaksiyon gözlenen hastalarda solunum sıkıntısı ya da respiratuar alerjik hastalık hikâyesi mevcuttur. İnjektasyon yerinde tanımlanan reaksiyonlar ise ağrı, ısı artışı ve lokalize ödemdir. Tipik olarak enjektasyon sonrası 1-4 günde enjektasyon bölgesinde gözlenen şişlik ve ağrı birkaç gün içinde kendiliğinden düzelir. Son dönem böbrek yetmezliği bulunan 9 vakada Gd-DTPA ve asidozun nefrojenik fibrotik dermopati gelişiminde tetikleyici rol oynadığı belirtilmiştir. Pediatrik çalışmalarda gadopentatat dimeglumin 0,2 mmol/kg dozunda santral sinir sistemi incelemelerinde ve infantların (hayatın ilk günü) vücut MR incelemesinde Avrupa'da onay almıştır. Gadodiamide 0,1 mmol/kg dozunda altıncı aydan itibaren, gadoteridol ise 0,1

mmol/kg dozunda 2 yaş ve üzerinde onay almıştır. 2 yaş ve üzerinde pediatrik hastalarda Gd şelatlarının kullanımı ile ilgili anlamlı yan klinik olay görülmemiştir. (48)

Gadodiamide ve gadoversetamide sahte hipokalsemiye neden olarak serum kalsiyumu için yapılan laboratuvar testlerinde karışıklığa neden olur. Gadodiamid'in enjeksiyonu takiben kemik iliğinde depolandığı bildirilmiştir.(23)

Yüksek riskli hastalar:

Renal Yetmezlik:

Gadolinium şelatları pasif glomerüler filtrasyon ile değişmeden atılırlar. Prospektüs bilgileri gadolinyum şelatlarının şiddetli dekompanse renal fonksiyonlu hastalarda dikkatli kullanılması gerektiğini belirtir. Bu tip hastalarda kontrast ajanlarla ilgili yapılmış çalışma olmadığından kullanımı önerilmez. Gd şelatlarının ılımlı ve şiddetli renal yetmezlikte iyi tolere edildiğini belirten çalışmalar vardır. Ancak kontrastın tetiklediği nefropati, Gd uygulamasını takiben ve Gd kökenli kontrast maddenin kullanımı sonrası gelişebilir. Bu nedenle kontrast madde güvenlik komitesi tarafından tavsiye edilmemektedir. Gd şelatları diyalizle uzaklaştırılabilir. 3. diyaliz seansını takiben uygulanan dozun %95'inden fazlası uzaklaştırılmış olur.(48)

Sonuç olarak gadolinyum şelatları intraarteryel yüksek dozda (> 220 mmol) uygulanması % 40 insidans ile nefrotoksik etkiler gözlenir.(47)

Gebelik:

Gd şelatların gebelerde kullanımı onaylanmamıştır. Tüm gadolinyum şelatları grup C ilaçlardır. Teratojenik etkileri hayvan çalışmalarında gösterilmiş olup insanlar üzerinde yapılmış kontrollü çalışma bulunmamaktadır.(47) Embriyo ve fetüs üzerine potansiyel zararlı etkileri ve annenin amniyotik sıvısından uzaklaştırılma oranları hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır.

İlk trimestırda kullanılmamalıdır. Gebeliğin geç dönemlerinde hastanın tanısında kritik rol oynayacaksa kullanılabilir.(47)

Laktasyon

Gadolinyum'un anne sütüne geçen miktarının etkileri net bilinmemektedir.(47) Kubik-huch ve arkadaşları (49) gadopentatat dimegluminin klinik dozda enjeksiyonu takiben anne sütüne geçen miktarını ölçmüşlerdir. 24 saatte tespit edilen kümülatif miktar uygulanan IV dozun <0,04%'ten daha az miktarı olarak tespit edilmiştir. Emen infanta transfer edilen bu miktar infantlar için izin verilen doz olan 200 mmol/kg'dan 100 kat daha azdır. Bu nedenle Avrupa Radyoloji Derneği kontrast madde güvenlik komitesi

prospektüslerde bulunan emzirmeye 24 saat ara verilmesi yönündeki tavsiyesini gözden geçirmiş ve gadolinyum verilen annenin emzirmeye normal olarak devam edebileceğini tavsiye etmişlerdir. (48)

Endikasyonlar:

Gd şelatları MR incelemenin sensitivite, spesifite ve tanısal doğruluğunu geliştirmek için kullanılır. Kullanım endikasyonları tümöral, travmatik ve infeksiyöz hastalıkları kapsar. MR anjiyografide, MR artrografi ve fonksiyonel MRG'de kullanılabilir.

Ekstraselüler dağılım gösteren gadolinyum şelatlarından bazılarını tek tek inceleyecek olursak:

2.4.5.1. Gadopentate dimeglumine, Gd-DTPA, Magnevist

MR görüntüleme için kullanılan paramagnetik kontrast maddelerden biri gadolinyum-diethylenetriamine pentaasetik asit'tir. Karaciğer spesifik bir ajan olmamakla birlikte karaciğer lezyonlarının görüntülenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır.(50)

Gd +3 iyonunun diethylenetriamin pentaasetik asit (DTPA) şelasyonu ile güçlü paramanyetik etkili, iyi tolere edilebilir stabil kompleks elde edilir. Serbest gadolinyum iyonu yüksek toksisitesi nedeni ile klinik kullanım için kullanışlı değildir ancak metal şelat metabolik olarak inerttir. Şelatın organik komponenti metabolize olmazken metal komponenti de dissosiyasyon göstermez. Gadopentat dimeglüminin intravenöz enjeksiyonu sonrasında meglümin iyonu gadopentattan tamamen ayrılır. Hidrofilik şelat ekstraselüler sıvıya dağılır.(41)

Gadopentat değişmeden idrarla atılır. İnüline benzer klirensle reabsorpsiyona uğramadan böbrekler tarafından elimine edilir.(41)

Gadolinium-diethylenetriamine pentaasetik asit kullanılarak yapılan dinamik incelemelerde metastazlar, hipovasküler tümörler şeklinde izlenirler.

Dinamik çalışmanın erken fazlarında, normal karaciğer ve hemanjiomlarla karşılaştırıldığında metastazların kontrast tutması belirgin olarak gecikir. Prekontrast T 1 ağırlıklı görüntülerde metastazlar hipointens olarak izlenir. Kontrast madde verildikten 2-3 dakika sonra karaciğer ile hipointens lezyon arasındaki kontrast farkı belirgin hale gelir.(50)

Endikasyon ve klinik kullanım

- Kranial ve spinal MRG

Gadopentate dimeglumine, özellikle tümörlerin gösterilmesinde ve menenjiyom şüphesi, nörinoma, invazif tümörler ve metastazların ayırıcı tanılarının konulmasında;

küçük ve/veya izointens tümörlerin gösterilmesinde; cerrahi ya da radyoterapiden sonra nüks şüphesinde; hemanjiyoblastom, ependimoma ve küçük pitüiter adenomaları gibi seyrek görülen neoplazmaların ayırıcı tanısında; serebral kökenli olmayan tümörlerin yayılımları bakımından daha iyi değerlendirilmesinde endikedir. (51)

Ayrıca spinal MRG'de: intramedüler ve ekstramedüler tümörlerin ayırıcı tanısında; bir kaviter lezyonların solid tümöral yapılarının gösterilmesinde, intramedüler tümörlerin yayılımlarının saptanmasında endikedir.

- Tüm vücut MRG

Yüz, ense bölgesi, kalp dahil torakal ve abdominal alan, meme, pelvis bölgesi ve aktif ile pasif hareket sistemini ve tüm vücut damar görüntülemesini kapsar.

Özellikle aşağıdaki durumlarda tanısal bilgi sağlar:

- Tümör, enflamasyon ve vasküler lezyonların saptanması ya da ihtimal dışı bırakılmasında;
- Bu lezyonların sınırları ve yayılımları bakımından ayırıcı tanısında;
- Lezyonların iç yapıları hakkında ayırıcı bilgi edinilmesinde;
- Normal ve patolojik değişime uğramış dokuların dolaşımını bakımından değerlendirilmesinde;
- Tedavi sonrası, tümör ve nedbe dokusu ayırıcı tanısında;
- Cerrahi müdahale sonrası tekrarlayan prolabe disk tanısında;
- Anatomik organ tanısı ile kombine semikantitatif renal fonksiyon değerlendirmesi.(51)

Kontrendikasyonlar

Ekstraselüler kontrast maddeler için daha önce belirtilmiş olan kontrendikasyonlar gadopentat dimeglumine içinde geçerlidir.

Gadopentat dimeglumine karşı bilenen hipersensitivite reaksiyonları varlığında kullanılmamalıdır. Ayrıca gebeler üzerinde yapılan çalışmalar olmadığından, gebelik süresince, elde edilecek bilgi fetusta oluşabilecek potansiyel zararı maruz gösterecek kadar değerli değilse kullanılmamalıdır. Emziren kadınlarda ise gadopentat dimeglümin kullanımını takiben 24 saat boyunca emzirme kesilmelidir.(51)

Tüm gadolinyum bazlı kontrast ajanlarda olduğu gibi gadopentat dimeglümin de akut veya kronik ağır renal yetmezlik ve hepatorenal sendrom veya karaciğer transplantasyonu sonrasında gelişen renal yetmezlik durumlarında nefrojenik sistemik fibrozis riskini artırmaktadır.

Yan Etkiler

İntravenöz gadopentetat dimeglümin verilimi sonrası en sık görülen yan etkiler sırasıyla, başağrısı (%8.7), enjeksiyon yerinde hassasiyet (%6.7), bulantı (%3.2), vücudun çeşitli bölgelerinde ağrı (%2.8), hipersensitivite tipi cilt reaksiyonları (%2.1), başdönmesi (%1.2) ve kusma (%1.2)'dir.(41)

Vücudun değişik sistemlerinde görülen yan etkiler tabloda gruplandırılmıştır. (Tablo 7)

Tablo 7: Gadopentate dimeglumine bağlı yan etkiler (51)

Sistem,organ	Sık (≥1000)	Nadir (≥1000 - <1000)	Ender (<1000)
Anaflaktoid reaksiyonlar, Aşırı duyarlılık			Anjiödem,öksürük,kaşıntı,rinit,aksırık,bronkospazm ,laringospazm,laringeal,faringeal ödem ,hipotansiyon,şok,göz ağrısı,asteni,koma,somnolans
Kan			Serum demir ve bilirubin değerlerinde geçici değişiklik
Sinir		Parastezi, başağrısı, baş dönmesi	Ajitasyon,konfüzyon,görme,işitme,konuşma,koku bozukluğu,kulak ağrısı
Göz			Lakrimasyon, göz ağrısı
Kardiyak			Kalp hızı ve kan basıncında klinikle ilişkili geçici bozulma,kardiyak ritm ve fonksiyonda bozulma,kardiyak arrest
Vasküler			Dolaşım reaksiyonları ve eşlik eden periferik vazodilatasyon,takip eden hipotansiyon ve senkop,refleks taşikardi,dispne,ajitasyon,konfüzyon,bilinç kaybına yol açan siyanoz
Solunum			Solunum hızında geçici bozulma,dispne,respiratuar distress,öksürük,respiratuar arrest,pulmoner ödem
Gastrointestinal		Bulantı, kusma	Karın ağrısı, diyare, tat bozulması, tükürük salgısı
Hepatobilier			Karaciğer enzim değerlerinde geçici değişme
Deri ve deri altı dokusu			Anjiödem,ürtiker,kaşıntı,döküntü
Renal ve üriner			Üriner inkontinas,ıdrar yapma aciliyeti,daha önceden renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kreatinin yüksekliği, akut renal yetmezlik
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi sağlığı		Sıcak basması, baş ağrısı	göğüs ağrısı, kırıklık, üşüme, ateş, terleme, vazovagal reaksiyonlar, vucut ısısı değişiklikleri, lokal ağrı, soğukluk, eklem ağrısı

Laboratuvar Değişiklikleri:

İn vitro şartlarda, yüksek konsantrasyonlarda ve uzun süreli inkübasyonda gadopentatik asit dimeglumin eritrosit morfolojisini az da olsa etkilemektedir. İnsanda, Gadopentate dimegluminin intravenöz uygulamasını takiben ilk saatlerde zaman zaman gözlenen az miktardaki serum bilirubin ve demir yükselişinin, hafif geri dönüşlü bir ekstrasvasküler hemoliz'den kaynaklanabileceği düşünülmektedir.(51,41)

Dozaj ve Uygulama:

Tüm vücut MRG için önerilen doz miktarları;

Erişkinler, adolesan ve çocuklarda genelde 0.2 ml/kg vücut ağırlığı gadopentate dimeglumine uygulanması, iyi kontrast artışı sağlamak ve klinik sorunun yanıtını almak için yeterlidir. Özel olgularda (örn. az vaskülarize ve/veya küçük ekstraselüler alana sahip lezyonlar) yeterli kontrast sağlanabilmesi için 0.4 ml/kg vücut ağırlığı gadopentate dimeglumine dozu gerekli olabilir. Bu durum özellikle relatif olarak hafifçe T1 ağırlıklı tarama sekanslarında geçerlidir.

Erişkinlerde lezyon veya tümör nükslerinin dışlanması için 0.6 ml/kg vücut ağırlığı gadopentate dimeglumine genellikle daha güvenilir tanı sağlar.

Erişkinlerde damarların görüntülenmesi için, incelenen bölgeye ve inceleme tekniğine göre 0.6 ml/kg vücut ağırlığına kadar doza gerek duyulabilir.

Maksimum doz: Erişkinlerde 0.6 ml/kg vücut ağırlığı ve çocuklarda 0.4 ml/kg vücut ağırlığına göre hesaplanır.

Çocuklar: İki yaşın altında çocuklarda “tüm vücut MRG” konusunda deneyim sınırlıdır. (51)

Doz aşımı

Klinik kullanımda şimdiye kadar aşırı doza sekonder gelişen intoksikasyon belirtileri gözlenmemiş veya bildirilmemiştir. Kaza ile aşırı doz verilmesi gadopentate dimeglumine'nin hiperosmolalitesine bağlı olarak aşağıdaki etkilere neden olabilir: pulmoner arter basıncında artış, osmotik diürez, hipervolemi ve dehidrasyon.

Renal bozukluğu olan hastalarda renal fonksiyon takip edilmelidir. İstenmeden verilen aşırı dozda veya çok sınırlı böbrek fonksiyonunda, gadopentate dimeglumine vücuttan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir.

Kullanım ve hazırlama talimatları

Gadopentate dimeglumine, kullanımdan hemen öncesine kadar enjektöre çekilmemelidir. Flakon açıldıktan sonra, gadopentate dimeglumine inceleme gününün

sonuna kadar stabil kalır. Belirtilen zaman fizikokimyasal stabiliteyi değil, mikrobiyolojik kontaminasyon olasılığına işaret etmektedir.(51)

Ticari takdim şekli

Gadopentate dimegluminin 5, 10, 15 ve 20 ml flakon formları bulunmaktadır. Çalışmamızda 20 ml flakon formu kullanılmıştır. Gadopentate dimeglumine uygulanan hastalardaki dinamik karaciğer MR incelemede kullanılan sekanslar aşağıda özetlenmiştir.(Tablo 8)

Çalışmamızda gadopentate dimeglumine enjekte edilen hastalarda uygulanan MR protokolü aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 8: Gadopentate dimeglumine uygulamasını takiben karaciğer MRG’de kullanılan sekanslar ve özellikleri

Sekans	Düzlem	Kesit	T R/ TE	FOV(cm)
T2 trufi koronal	Koronal	10mm	5,04 / 2,52	35-40
T1 FLASH 2D in ve opposed faz	Axiel	8mm	100 / 2,52	35-40
T2 HASTE	Axiel	8mm	1100 / 96	35-40
T1 FLASH 3D Yağ baskılı	Axiel	3mm	2,72 / 5,77	35-40

2.4.5.2. Gadobutrol, Gadovist

Etki ve Klinik Farmakoloji

Gadobutrol MRG’de kullanılan noniyonik paramanyetik kontrast ajan olup gadolinyum (Gd⁺⁺⁺) ve makrosiklik bileşen olan butrolden oluşan bir komplekstir. Gadobutrol enjeksiyonu sonrasında, kontrast verilmeden yapılan MR incelemelere kıyasla, kan-beyin bariyerinin bozulduğu veya primer veya sekonder tümörler, inflamatuvar ve demiyelinizan hastalıklarda olduğu gibi ekstrasellüler mesafenin arttığı durumlarda daha fazla tanısal bilgi edinilir. Gadobutrol düşük konsantrasyonlarda bile relaksasyon zamanlarında belirgin kısalmaya neden olur.(41)

Makrosiklik ligand paramanyetik gadolinyum ile birlikte in vivo ve in vitro yüksek stabiliteye sahip güçlü bir kompleks oluşturur. Gadobutrol suda oldukça yüksek çözünürlüğe sahip olup ileri derecede hidrofilik bir bileşendir. Gadobutrol, proteinlere

bağlanmaz ve enzimler üzerinde belirgin inhibitör etkide bulunmaz. MRG'de T1 ğırlıklı spin-eko sekans kullanıldığında, gadobutrol kullanımını takiben spin lattice relaksasyon zamanı kısalmır ve doku ayırımını kolaylaştıran kontrast tutulumu şeklinde görölen sinyal intensitesinde artış meydana gelir. Gadolinyumun büyük manyetik momentumuna bağlı olarak gelişen lokal manyetik alan fluktuasyonları, bu tür sekanslarda dokuların sinyal intensitesinde düşüşe neden olur.

Intravenöz enjeksiyon sonrasında gadolinyum, ekstrasellüler mesafede hızla dağılır ve böbrekler tarafından glomerüler filtrasyonla değişmeden vücuttan uzaklaştırılır. Ekstrarenal eliminasyonu göz önünde bulundurulamayacak kadar küçüktür. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda plasentadan geçen miktarın uygulanan miktarın ancak %0.01'i kadar olduğu ortaya konmuştur. Aynı miktarda gadobutrolün anne sütüne geçtiği saptanmıştır. Ayrıca intravenöz kullanım sonrasında ajanın enterohepatik sirkülasyona katılmadığı ve oral kullanım sonrasında absorbe olmadığı gösterilmiştir.(41)

37 °C kanda gadobutrol için relaksivite indeksi 1 tesla MR'da 3.6 L/mmol/sn'dir. (41)

Endikasyon ve Klinik Kullanım

Gadobutrol, kranyal ve spinal MR incelemelerde ve kontrastlı MR anjiografi tetkiklerinde kullanılır. Gadobutrol özellikle tedavi seçini etkileyecek ek patolojilerin ekarte edilmesi veya gösterilmesinde kullanılır. Ayrıca küçük lezyonların gösterilmesinde veya belirgin kontrast tutulumu göstermeyen lezyonların tespitinde oldukça değerlidir. Gadobutrol kontrastlı MR Anjiografi çalışmaları için endikedir.

Kontrendikasyonlar

Gadobutrole karşı bilinen hipersensitivite reaksiyonlarında kullanılmamalıdır. Ayrıca gebeler üzerinde yapılan çalışmalar olmadığından gebelik sırasında elde edilecek bilgi,fetusta oluşabilecek muhtemel zarardan değerli değilse kullanılmamalıdır. Emziren kadınlarda ise gadobutrol kullanımını takiben 24 saat boyunca emzirme işleminin kesilmelidir. Ayrıca in-vitro çalışmalarda gadobutrol kullanımının deoksijenize orak hücrelerin (ertitrositlerin) gruplaşmasını artırdığı gösterilse de orak hücreli anemi ve diğer hemoglobinopati hastalarda gadobutrol kullanımının yaratacağı sonuçları gösteren yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Kardiyak Etkiler

Gadobutrol yüksek dozlarda kullanıldığında bazı hastalarda QT intervalinde uzamaya

neden olabilir. Bu nedenle elektrokardiyogramında bilinen QT intervalinde uzama olan hastalarda, hipokalemi olan hastalarda ve sınıf IA (kinidin, prokainamid gibi) ve antiaritmik ajan (sınıf 3) kullanan hastalarda dikkatli olunmalı ve önerilen doz aşılmamalıdır.

Tüm gadolinyum bazlı kontrast ajanlarda olduğu gibi akut veya kronik ağır renal yetmezlik (glomerular filtrasyon hızı < 30 ml/dk/1.73m²) durumlarında ve hepatorenal sendrom veya karaciğer transplantasyonu sonrası gelişen böbrek yetmezliği durumlarında gadobutrol kullanımı, ciltte, kaslarda ve iç organlarda fatal fibrozisle sonuçlanabilecek NSF riskini artırmaktadır. Bu hastalarda kontrastsız MR inceleme ile yeterli tanısal bilgi elde edilebiliyorsa, gadolinyum bazlı kontrast ajanların kullanılması engellenmelidir. Hemodiyaliz alan hastalarda gadolinyum bazlı kontrast ajanların kullanımı sonrasında ajanın kandan uzaklaştırılmasını hızlandırmak için hemodiyaliz planlanmalıdır. Ancak hemodiyalizin NSF'in gelişimini engelleyip engellemediği bilinmemektedir.(41)

NSF gelişim riskini artırabilecek nedenler arasında önerilen dozdan fazla veya tekrarlanan dozlarda gadolinyum bazlı kontrast ajanların kullanılması ve uygulama sırasında renal fonksiyon bozukluğunun derecesi bulunmaktadır.

Yan Etkiler

İntravenöz gadobutrol verilimi sonrası en sık görülen yan etkiler sırasıyla: baş ağrısı (%0.9), vazodilatasyon (%0.6), bulantı(%0.5), enjeksiyon yerinde ağrı(%0.4), Baş dönmesi (%0.3), ciltte kızarıklık (%0.3) ve dispne(%0.3) 'dir.

Kardiyovasküler sistemde; palpasyon, postüral hipotansiyon, sinir sisteminde; apati, afazi, konvülsiyon, ağız kuruluğu, sıcak basması, uyku bozukluğu, parestezi, terleme, gastrointestinal sistemde; diyare ve kusma görülebilir.

Üriner sistemde; İdrar yapmada zorluk olası yan etkilerdendir.

Laboratuar bulgularından ise; serum bilirubin ve demir düzeylerinde hafif artış meydana gelebilir ancak bu değişiklikler klinik önem taşımaz.(41)

Dozaj ve Uygulama:

Santral sinir sistemi endikasyonları için önerilen doz 0.1ml/kg'dır. Ancak hipovasküler lezyonların gösterilmesinde, perfüzyon ve anjiyografi çalışmalarında doz 0.3ml/kg'a kadar çıkarılabilir. Perfüzyon çalışmaları için önerilen infüzyon hızı 3-5ml/sn'dir.

Gebelik ve Laktasyon:

Gadobutrolün gebelerde kullanımı ile yeterli veri yoktur. Gadobutrol belirgin olarak gerekli olmadıkça gebelikte kullanılmamalıdır. Gadobutrol, tekrarlayan maternal toksik dozlarının (diagnostik dozun 8-17 katı) uygulandığı deneylerde embriyonik gelişme geriliği ve embriyo öldürücü etki göstermiş olmasına karşın teratojenite göstermemiştir.

Gebelerde tek bir uygulamanın olası riski bilinmemektedir.(52)

2.4.5.3. Gadodiamide, Gd-DTPA-BMA, Omniscan

Gadodiamid ekstraselüler sıvıda hızla dağılım gösteren bir kontrast maddedir. Dağılım hacmi ekstraselüler suyla eşdeğerdir, Dağılım yarı ömrü yaklaşık 4 dakika ve eliminasyon yarı-ömrü ise yaklaşık 70 dakikadır. Gadodiamid böbreklerden glomerüler filtrasyonla salınır.

İntravenöz enjeksiyondan sonra verilen dozun yaklaşık %85' i 4 saat, %95-98'i 24 saat içinde idrarda değişmeden bulunur. Gadodiamidin renal ve total klirens oranları hemen hemen aynıdır ve glomeruler filtrasyonla primer olarak salınan maddelerinkine benzerdir.(53)

Yan etkiler

Vakaların tümü geçici ve çoğu hafif şiddetlidir. Genel sıcaklık, soğukluk hissiyle beraber rahatsızlık veya enjeksiyon yerinde lokal basınç hissi veya ağrı, ara sıra görülür. Daha seyrek olarak bildirilenler, baş dönmesi, bulantı, başağrısı ile tad ve koku duyularında sapmadır. Ürtiker, kaşınma veya boğazda irritasyon gibi allerji benzeri semptomlar nadir reaksiyonlardır. Diğerleri kusma veya uyku halidir.

Çok nadir vakalarda, gadodiamide uygulanmasından sonra konvülsiyonlar gözlenmiştir. Yine de aralarındaki ilişki kesinlik kazanmamıştır.

Sağlıklı gönüllülerde gadodiamidin intravenöz enjeksiyonunu takiben hemodinamik, kan ve idrar laboratuvar parametrelerinde enjeksiyon öncesi değerlerden klinik önemi olan bir sapma olmamıştır. Bununla birlikte serum demir değerlerinde gadodiamid enjeksiyonundan 8-48 saat sonrasına kadar geçici küçük bir sapma gözlenmiştir.(53)

Endikasyonları;

İntravenöz uygulama için kranial ve spinal MRG'de kullanılır.

Hamilelikte kullanımı;

Gadodiamidin hamilelikte kullanımı ile ilgili tecrübe yoktur. MR incelemesi çok gerekli olmadıkça ve daha uygun bir alternatif bulunduğu, hamilelikte kullanılmamalıdır.(53)

Laktasyonda kullanımı;

Az olması beklenmekle beraber, insan sütüne salınma derecesi bilinmemektedir. İlaç uygulamasından önce emzirmeye ara verilmeli ve gadodiamidin uygulamasını takiben en az 24 saat sonrasına kadar yeniden başlanmamalıdır.

Kontrendikasyonlar;

Gadodiamide ve bileşenlerine karşı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır. Böbrek fonksiyonu bozuk (GFR<30 ml/dk) hastalarda kullanımına ait tecrübe yoktur. Bu sebeple bu hastalarda gadodiamide kullanılmamalıdır.(53)

NSF riski en yüksek olan gadolinium şelatlarından biridir. Bu nedenle sınırdaki böbrek yetmezliğinde tercih edilmemelidir.

2.4.5.4. Gadoversetamid, Gd-DTPA-BMEA, Optimark

Gadoversetamid, gadolinyum ve versetamid ligandı içeren bir şelattır. Bir ekstrasellüler gadolinyum şelatı olan gadoversetamid, intravenöz uygulamadan sonra, ekstrasellüler sıvıda/boşlukta hızla dengelenir ve büyük oranda glomerüler filtrasyonla elimine edilir. Bu özellikler nedeniyle, karaciğer görüntülemeye kontrast uygulamasından sonra görüntünün elde edilmesinde zamanlama kritik öneme sahiptir. Karaciğer metastazlarında, gadolinyum içeren kontrast ajanın uygulanmasından sonraki ilk 90 saniye içinde tümörle bunu çevreleyen karaciğer dokusu arasındaki sinyal farkı anlamlı oranda artar. Bu nedenle, kontrast ajanın bolus enjeksiyonundan 20 saniye sonra, ajan hepatik arterlerde baskın durumdayken hızlı bir görüntüleme sekansı başlatılmalı, sonra da enjeksiyondan sonraki 60. saniyede, dominant portal venöz faz esnasında bir kez daha yapılmalıdır. Karaciğere giden kanın yaklaşık %20'sini ve %80'ini sırasıyla hepatik arterler ve portal venöz sistem sağladığından, erken (hepatik arteriyel fazdaki) görüntüler hipervasküler lezyonlar için optimum lezyon görülebilirliği sağlarken portal venöz faz görüntüleri hipovasküler lezyonlar için faydalı olmaktadır (metastatik lezyonların çoğu nispeten hipovaskülerdir ve portal venöz fazda, sinyal şiddeti kontrastı belirgin bir şekilde artırılmış olan karaciğere göre daha düşük olan alanlar olarak ortaya çıkan bu lezyonlar daha iyi görüntülenir). Görüntüleme üç dakikadan uzun bir süre geciktirildiği takdirde, kontrast ajanın karaciğer parankimi ve lezyonun (örn. metastaz) interstisyel boşluklarına

difüze olarak lezyonu normal karaciğer parankimiyle izointens hale getirmesi nedeniyle hipovasküler ve hipervasküler lezyonların görülebilirliğini azaltabilir. Gecikmiş kontrast sonrası ya da denge fazı görüntüleri (doz uygulamasından 5 dakikadan uzun bir süre sonra), lezyonların karakterizasyonuna yardımcı olur; örneğin metastazın merkezi kontrastı lezyonun interstisyel boşluğunda toplayabilir ve normal karaciğere göre hiperintens hale gelir. Kontrast artış paternindeki bu fark, lezyon karakterizasyonuna ve tanının güvenliliğine dayanılarak bir ayırıcı tanının formüle edilmesinde faydalı olmaktadır. (54)

Endikasyonlar:

Santral sinir sistemi (SSS) ve karaciğer manyetik rezonans görüntülemesinde kullanılmak üzere endikedir. Gadoversatamid, kontrast artışı sağlar ve bilinen veya yüksek derecede patolojisi olan hastalarda, SSS ve karaciğerdeki fokal lezyonların ve anormal yapıların görüntülenmesini ve karakterizasyonunu kolaylaştırır.

Yan etkiler

Anafilaktik reaksiyon, iştah kaybı, anksiyete, uyku bozukluğu, sersemlik hissi, baş ağrısı görülebilir. Göz kapaklarında eritem, gözde ağrı, görme bulanıklığı, tinnitus taşikardi, palpasyonlar, birinci derece AV blok, ekstrasistoller izlenebilir. Sıcak basması, nazal konjesyon, boğaz iritasyonu, diyare, bulantı, karın ağrısı, kabızlık, ağız kuruluğu, aşırı tükürük salgısı, kusma, ürtiker, kaşıntı, döküntü, hematüri hastalarda görülebilen yan etkilerdendir. Kan kreatinin düzeylerinin yükselmesi laboratuvar parametrelerinde olası yan etkilerdendir.(54)

2.4.5.5. Gadoterate Meglumine, Gd-DOTA, Dotarem

Ekstraselüler dağılım gösteren non-spesifik gadolinyum şelatıdır.(8) Gadoterate meglumine gadoterik asit (Gd-DOTA) ve meglumineden oluşmuştur. Gadoterik asit ise DOTA (dodekan tetraasetik asit) ve gadolinyum oksitten oluşmuştur.

IV enjeksiyondan sonra gadoterik asit başlıca ekstraselüler sıvı içinde dağılır. Plazma albuminine bağlanmaz ve sağlam olan kan beyin bariyerini geçmez. Böbrek fonksyonları normal olan hastalarda plazma yarı ömrü yaklaşık 90 dakikadır. Glomerular filtrasyon yolu ile değişime uğramadan atılır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda eliminasyonu yavaşlar. Gadoterik asit paramanyetik özellik taşır. Farmakodinamik etkisi yoktur, dolayısı ile biyolojik etkinliğinin yok olduğu kabul edilir.(55)

Gebelik ve emzirme:

Sadece kesin gerekli olduğu durumlarda gebelikte kullanılmalıdır. Hayvanlarda gebelik süresince kullanımında teratojenik etki gözlenmemekle birlikte gebelik süresince insanlarda kullanımına ait teratojenik ve fetotoksik etki ile ilgili yeterli bilgi

bulunmamaktadır (55). Deneysel veriler az miktarda gadoterat megluminin süte geçtiğini göstermektedir(<%1). Denekler üzerinde elde edilmiş bir veri bulunmamakla birlikte kullanımını takiben birkaç gün emzirmeye ara verilmesi gerektiği önerilir. (55)

Gadoterik asit yavaş olarak plesentaya geçer.

Yan etkiler:

Anafilaksi benzeri reaksiyonlar, kıvrıklık, aşırı terleme, konvulsiyonlar görülebilir. Baş ağrısı ve parastezi çok sıklıkla görülür(<% 10). Bulantı, kusma, ürtiker, enjeksiyon alanında kızarıklık, ağrı ve eritem diğer nadir görülebilen yan etkilerdendir.(55)

Doz:

Erişkinler, çocuklar ve bebeklerde önerilen doz 0,2 ml/kg'dır.(55)

Kontrendikasyonlar

Gadolinium tuzlarına karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

2.4.6. KARACİĞERE SPESİFİK KONTRAST MADDELER

Karaciğerdeki RES hücrelerine spesifik kontrast madde süperparamagnetik demir oksit, manganez kökenli olup hepatosite spesifik mangofidipir trisodyum ve hepatobilier ajanlardan Gd-EOB-DTPA ve Gd-BOPTA karaciğer MRG incelemesinde tercih edilen kontrast ajanlardır.(Tablo 9)

Tablo 9: Karaciğere spesifik MR kontrast maddelerine genel bakış

Karaciğere spesifik kontrast ajan	Hedef hücre	T		Jenerik isim	Atılım şekli
		1	2		
Süperparamagnetik demir oksit	RES	↑ ¹	↓	Ferukarbotran, Ferumoksidaz	Metabolizasyon
Manganez kökenli Kontrast ajanlar (oral veya IV)	Hepatosit	↑ ¹	↓ ¹	Mangofodipir trisodyum, CMC-001	Bilier
Hepatobilier gadolinyum şelatları ²	Hepatosit	↑	~	Gd-BOPTA, Gd-EOB-DTPA	Renal ve bilier

¹ Hafif etki

² Aynı zamanda ekstraselüler ajanlarda

2.4.6.1 Süper Magnetik Demir Oksitler, SPIO

RES'e yönelik kontrast maddeler demir oksit içeren partiküllerdir ve RES hücrelerine, hücre duvarındaki reseptörlere veya kan havuzuna yönelik olarak etki ederler. Süperparamanyetik demir oksit (SPIO) partikülleri karaciğer, dalak ve kemik iliğindeki makrofaj-monositik sistem hücreleri tarafından tutulurak T2 ve T2* ağırlıklı sekanslarda sinyal kaybına yol açar(35)

SPIO demir içeren bileşikler olup retikuloendotelial sistemin kuppfer hücreleri tarafından karaciğere selektif alınırlar. (48,23,31) Malign tümöral hücreler kuppfer hücresi içermediğinden kontrast tutmazlar. (56) T2 ve T1 relaksasyon sürelerini kısaltırlar.

Predominant etki T2 sinyal azalmasıdır. Fakat bazı vakalarda (karaciğer hemanjiyomlarının) T1'de sinyal artışı gözlenebilir. (48) T1 ağırlıklı imajlarda kontrastlanma özellikle USPIO formüller için geçerlidir.(23) Bu grup kontrast maddeler magnetik alan homojenitesinde uzun ara bozulma meydana getirir. Bu etki özellikle nonhomojen dağıldıklarında görülür. IV injeksiyonu takiben RES tarafından SPIO partikülleri spesifik uptake edilir. Sıklıkla karaciğerde (RES Kupffer hücrelerince uygulanan dozun yaklaşık %80'i) ve dalakta (uygulanan dozun %5-10'u) alınır. Karaciğerde T2 ve T2* ağırlıklı imajlarda normal karaciğer parankim sinyal intensitesi azalır. (48)

Karaciğer lezyonlarının çoğunda (metastazlar ve hepatoselüler karsinomların büyük çoğunluğu) intakt RES bulunmaz ve bunların sinyal intensiteleri değişmez. Böylece normal ve anormal karaciğer dokusu arasındaki kontrast artar. Büyük demir oksit partiküllerinin aynı zamanda T1 etkisi de bulunur. Bu etkinin T2 etkisine göre önemi daha azdır ve kontrast maddenin Bolus enjeksiyonu sonrasında lezyon karakterizasyonunda (hemanjiyomlar) kullanılır. Ferumoksidaz ve ferukarbotran olarak 2 farklı preparat mevcuttur. Ferumoksidaz ilk kullanılan preparattır.(5)

Ferumoksidaz için 0,56 mg demir/kg ve ferukarbotan için 0,8 mgdemir/kg dozunda uygulanır. (48)

Ferumoksidaz için kontrast ajan 100 ml izotonik glukoz solüsyonunda dilüe edilmeli ve en az 30 dakika boyunca yavaş İV infüze edilmelidir. T2 ve T2* imajlar uygulamayı takiben 0.5-6 saat periyot içinde yapılmalıdır. (48)

Ferucarbotran küçük partiküller içerdiğinden dolayı güçlü T1 relaksivite özeliği taşır, bu nedenle T1 ağırlıklı görüntüleme ve MR anjiyografide bolus tarzında kullanılabilir. (48)

Bu grup kontrast maddeler özellikle karaciğer metastazlarında yardımcıdır. (31)

Kolon kanserli hastalarda hepatic metastazektomi öncesi çalışmalar ferumoksidaz kullanılan T2 ağırlıklı serilerin arteryel BT portografide tespit edilen metastazlar ile kıyaslanabilecek etkinliğe sahip olduğunu, bildirmekte olup ferumoksidazın BT arteriografinin yerini metastaz tespitinde alabileceği öngörülmektedir.(31)

1995 yılında Amerika'da 208 hastayı içeren faz 3 klinik çalışmada hastalara 213 doz 10 µmol Fe/kg yavaş infüzyon ile uygulanmış ve sonuçta %8 ilaca bağlı yan etki raksiyonu rapor edilmiştir. İki hastada şiddetli sırt ağrısı ve bir hastada şiddetli flashing gözlenmiştir. Ferumoksidaz ile ilgili ciddi yan etki bildirilmemiştir.(48)

Kontrast ajan uygulandığında hastaların % 3 de sırt ağrısı rapor edilmiştir. Bu yan etki özellikle hızlı infüzyonda görülmektedir. (31)

Ultra küçük demir oksit partikülleri (USPIO) halen gelişim aşamasındadır. 24 saat süresince intravasküler boşlukta kalabilirler. Bu ajan havuzu etkisi ile karaciğer lezyon saptanması ve karakterizasyonu için T1 ağırlıklı görüntülerle MR anjiyografi incelemelerinde yardımcıdır.(48)

Tablo 10: Süpermagnetik Demir Oksit Preperatları

SPIO ajanlar	Firma	Etki Mekanizması
Ferumoksidaz (Feridex, Endorem)	Guerbet	T2 kısalması
USPIO Ajanlar		
SHU 555 (Resovist)	Schering	T1-T2 kısalması
AMI-227(Combidex, sinerem)	Guerbet	T1-T2 kısalması

2.4.6.2 Hepatobilier kontrast ajanlar

Bu ajanlar hepatositler tarafından tutulur ve safra yolu ile atılırlar. Bu maddelerin etkisi T1 zamanı üzerinde belirgin olduğundan T1 ağırlıklı görüntülerde normal karaciğer ve hepatosit içeren karaciğer lezyonları hiperintens izlenirken, hepatositten yoksun lezyonlar hipointens izlenir.(57)

Şu ana klinik kullanım onayı bulunan hepatosite özgü tek kontrast madde mangafodipir trisodyumdur.

Gd-EOB-DTPA ve Gd-BOPTA hem hepatosite hemde ekstraselüler dağılım gösteren kontrast maddelerdir.(57)

2.4.6.2.1. Manganez kökenli kontrast Maddeler

Fokal karaciğer hastalıklarının tespit ve karakterizasyonunda kullanılan bir ajandır. (50,58)

Mangafodipir trisodyum manganezden oluşan bir şelattır ve geniş lineer ligand tarafından sarılır.(fodipir DPDP) (48)

Mangafodipir, Opakim, tarafından üretilen ve Teslascan adıyla satılan bir MR kontrast madde olup; Türkiye’de 2001 yılında ruhsatlandırılmıştır. (59)

Bu ajan iki preperatı vardır. İlk olarak Amerika’da kullanılan 0,05 mol/l konsantrasyonda 1-2 dakikada enjekte edilir. Avrupada ise 0,01 mmol/l konsantrasyonda 10-15 dakika infüzyon ile verilir. MnDPDP T1 relaksasyon süresini kısaltarak karaciğerde T1

ağırlıklı imajlarda sinyal artışına neden olur. T2 imajlar üzerine minör etkisi mevcut olup sinyal azalması şeklindedir.(48)

Yağ baskılı seriler ile kontrastlı imaj kalitesi arttırılabilir.(23) Karaciğer kontrastlanması enjeksiyonu takiben 1-2 dakikada başlar ve 5-10 dakika içinde maksimum karaciğer kontrastlanması gözlenir. Gd şelatları ile kıyaslandığında karaciğer kontrastlanmasının birkaç saat devam etmesinden dolayı çeşitli inceleme modalitelerine olanak sağlar. MnDPDP yavaş İV infüzyon ile 1-2 dakika içinde 5 µmol/kg dozunda uygulanır. Manganez klorid (MnCl₂) spesifik karaciğer uptake'ı için oralda uygulanabilir. Karaciğere portal sistem yolu ile alınır. 0,8-1,6 gram arasında verilir.(48)

Tablo 11: Hepatobilier ajan (Mangofodipir trisodyum)

Hepatobilier ajan	Firma	Etki Mekanizması
Mangofodipir trisodyum (Teslescan)	GE Healthcare	T1 kısalması

İntravenöz uygulanmasından sonra metabolize olur ve manganez iyonları çinko ile yer değiştirerek plazmaya serbestleşir. Plazma proteinlerine bağlanarak kandan hızla temizlenir. Besinler yoluyla alınan manganeze benzer şekilde karaciğere alınır, safraya geçer ve feçes ile vücuttan atılır. (59)

İntra venöz enjeksiyonu takiben manganez iyonları karaciğer, safra kesesi, böbreklerde ve kalp kasında birikir. Oral alımı takiben ise sadece karaciğer ve safrada birikir. Kompleks enjeksiyonu takip eden 24 saat içerisinde böbrekler yolu ile vücuttan uzaklaştırılır, serbest Mn +2 ise vücutta birkaç gün kalır.(50)

Mangofodipir trisodyum özellikle karaciğer görüntülenmesinde kullanılsada pankreasın görüntülenmesinde de oldukça faydalıdır.

Mangofodipir trisodyum 5µmol/kg (0,1 ml/kg) dozunda 2-3 ml/dak. Ya da daha yüksek infüzyon hızında güvenli bir kontrast ajandır. Yapılan faz 3 çalışmalarda 624 hastanın % 7 de yan etki oranı vardır.(2). En sık rastlanılan yan etkiler bulantı, baş ağrısı ve pruritistir.(48) Sıcak basması ve flushing periferik vazodilatasyona bağlı yan etkiler olup hızlı enjeksiyon hızında verilmeye bağlıdır. Ayrıca alkalen fosfat seviyelerinde geçici düşmede bildirilmiştir(48)

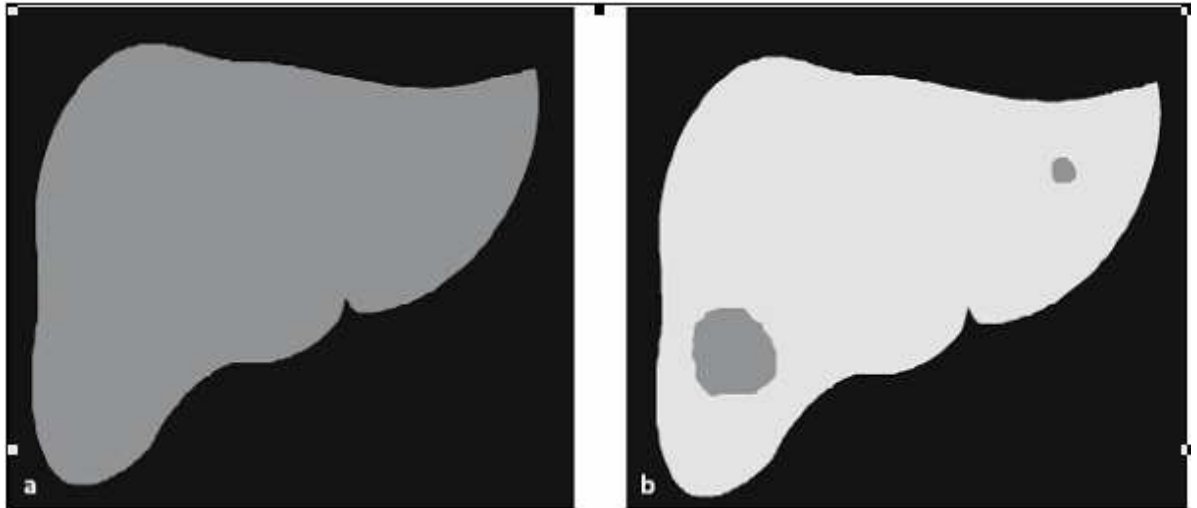
Metastatik hücreler mangofodipir trisodyum tutmadıkları için karaciğerin metastatik lezyonları kontrast tutan karaciğer parankimine göre hipointens görülürler. Bu nedenle karaciğer metastazların ayırıcı tanısında tercih edilen kontrast maddelerden biridir.(50,58)

2.4.6.3. Kombine Ekstraselüler ve Hepatobilier Ajanlar

Kombine ekstraselüler ve hepatobilier ajanlar gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA) ve gadoxetic asit disodyumdur. Gd-BOPTA, SSS ve karaciğer görüntülenmesinde, gadoxetic asit disodyum ise karaciğere spesifik bir kontrast maddedir. (48,57)

Karaciğere spesifik kontrast madde uygulama öncesi (a) ve sonrası (b) karaciğer lezyonlarının saptanmasının şematik görünümü aşağıda gösterilmektedir.(şekil 2)

Şekil 2 : Karaciğer spesifik kontrast madde uygulama öncesi (a) ve sonrası (b) karaciğer lezyonlarının şematik görünümü.



2.4.6.3.1 Gadobenate dimeglumine, Gd-BOPTA, MultiHance

Hepatositler tarafından tutulan paramagnetik kontrast maddelerden birisidir. Hem ekstraselüler hem de hepatobilier ajan olarak kullanılır. Enjeksiyondan sonraki 24 saat içerisinde % 96-98'i böbrekler yoluyla, %2-4'ü ise feçesle vücuttan atılır. 0.1 µmol/kg vucüt ağırlığı dozunda hızlı bolus şeklinde enjekte edilir. Hepatobilier sistemin görüntülenmesi için en uygun zaman enjeksiyondan sonraki 6. ve 20. dakikalar arasındır. Fonksiyon gören hepatositler tarafından tutulmasıyla diğer gadolinyum şelatlarından

ayrılır. Farmakokinetik özellikleri diğer gadolinyum şelatlarıyla aynıdır. Kontrast madde enjeksiyonundan sonra karaciğerde sinyal artışına neden olur. Gerek süperparamagnetik gerekse paramagnetik MR kontrast maddeler fokal karaciğer lezyonlarının benign-malign ayrımını yapmada ve yapısı hakkında bilgi edinmede yararlı ve MR incelemesinin değerini daha da arttıran kimyasal maddeler olarak tüm dünyada kabul görmektedir.(50)

Glomerüler filtrasyon yolu ile diğer ekstraselüler kontrast ajanlardan farklı olarak karaciğere özgü gadolinyum şelatları yapılarındaki lipofilik benzen halkası taşıyan zincir sayesinde hepatositlerdeki anyon taşıyıcı proteine bağlandıklarından, hem idrar hem de safra yolu ile atılırlar. Böylece erken dönemde diğer ekstraselüler gadolinyum preparatlarında olduğu gibi karaciğer perfüzyonunun değerlendirilmesinde, geç dönemde de lezyonların hepatosit içerip içermediğinin ayırt edilmesinde yararlıdır.(57)

Gd BOPTA zayıf ve geçici protein bağlama kapasitesine sahip olup MR anjiyografiye uygundur. Konvansiyonel in vivo T1 relaksivitesi Gd şelatlarının iki katıdır. Gd BOPTA ve Gd EOB DTPA konvansiyonel non-spesifik Gd şelatları ve hepatosit selektif ajanların etkisini birleştirir. Gd BOPTA ve Gd EOB DTPA hem safra hemde renal yol ile atılır. Uygulanan dozun Gd BOPTA için %2-4 ü ve Gd EOB DTPA için % 50 si hepatik uptake e uğrar.(48)

Gadobenate dimeglumine enjeksiyonu takip eden dakikalarda ekstraselüler bir kontrast madde gibi davranır ve dinamik incelemelerde kullanılabilir. İnjektasyonu takiben 40-120. dakikalarda karaciğere spesifik kontrast ajan özelliğini gösterir. Normal fonksiyon gösteren hepatositler tarafından kompleks bir yolla taşıyıcılar tarafından alınır.

Endikasyonlar

Gd- BOPTA, karaciğer ve santral sinir sisteminin tanısal MRG incelemesinde kullanılan paramanyetik bir kontrast ajandır.

Gd- BOPTA, primer karaciğer kanseri (örneğin; hepatosellüler kanser) veya metastatik hastalığı olduğu bilinen veya şüphe edilen hastalarda fokal karaciğer lezyonlarının belirlenmesi için kullanılır.

Gd- BOPTA, aynı zamanda beyin ve omuriliğin MR'ında kontrastsız MR ile elde edilen bilgiye ek tanısal bilgi sağladığı ve lezyon tespitini artırdığı durumlarda kullanılır.(60)

Yan etkiler

Hipertansiyon %1'den fazla oranda, enjeksiyon yerinde his değişikliği veya ağrı, tasikardi, baş ağrısı, bulantı, kusma gözlenir. %0,5'ten az oranda ise kaşıntı, ishal, ağız

kuruluğu, vazodilatasyon, cilt döküntüsü, bas dönmesi, titreme, karın ağrısı, hipotansiyon, aritmi, tat bozukluğu, lokalize ödem görülür.

IV. uygulamadan sonra hastaların %1'inden azında lökositoz, glukozüri, total demir miktarında azalma; alkaleen fosfataz, serum kreatinini, serum demiri ve serum transaminazlarında artma gibi laboratuvar değisiklikler bildirilmiştir. Bununla beraber, bu değisiklikler, en çok daha önceden karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda görölmüştür.(60)

Doz

Karaciğerin görüntülenmesinde; Gd- BOPTA'nın enjeksiyonu için yetişkin hastalarda önerilen dozu, 0,05 mmol/kg vücut ağırlığıdır.

Gebelik ve laktasyon

Gebelik kategorisi, C'dir. Gebelerde kullanılmasını destekleyen bir klinik bilgi olmadığından gebe kadınlarda kullanımı önerilemez. Gadobenat dimegluminin hangi oranda insan sütüne geçtiği bilinmiyorsa da, hayvan deneylerinden verilen dozun %0,5'den daha az miktarının süt yoluyla anneden yenidoğana geçtiği bilinmektedir. Bu bulgunun klinik ile ilgisi bilinmemekle birlikte, gadobenat dimegluminin uygulamasından önce emzirme durdurulmalı ve gadobenat dimegluminin uygulamasından sonra en az 24 saat geçmeden başlatılmamalıdır.(60)

2.4.6.3.2 Gadoksetik asit, Gadoxate Disodium, Gd-EOB-DTPA

Gadoxate disodyum, Gd-EOB-DTPA, Gd-EOB-DTPA, gadoksetik asit, eovist, primovist gibi farklı adlandırmalar kullanılır.

Hidrofilik paramagnetik bir kontrast ajan olup hepatobilier MR görüntüleme için Schering AG tarafından geliştirilmiştir.(61) Farmakolojik bazı özellikleri tabloda özetlenmiştir.(Tablo 12)

Tablo 12: Gadoksetik asit farmakolojik özellikleri

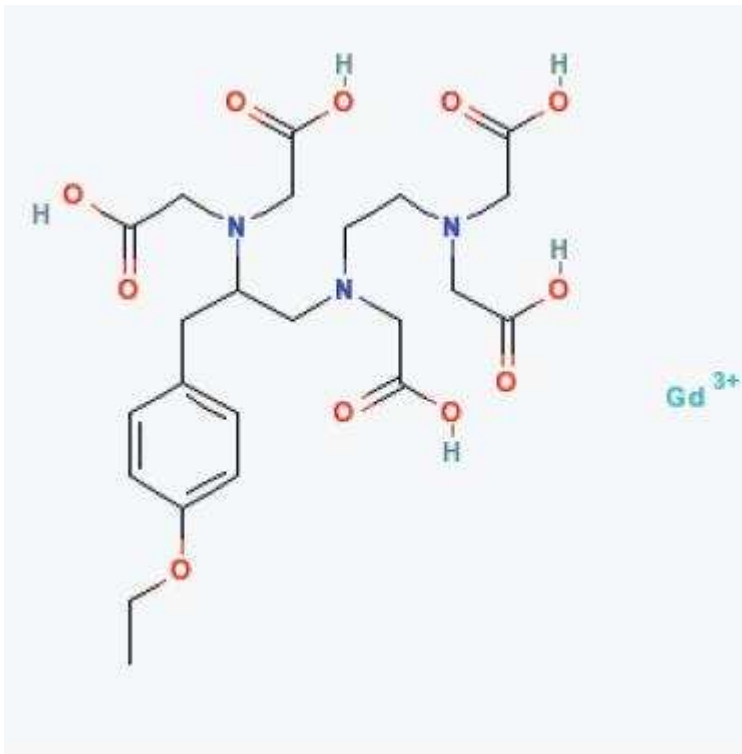
Kimyasal isim	Gadoksetat
Diğer adı	Gd-EOB-DTPA
Benzer adlar	Eovist,primovist,gadoksetik asit,gadolinium-etoksibenzil-dietilentriamin pentaasetik asit
Ajan kategorisi	Birleşik
Hedef	Hepatosit,karaciğer,bilier yapılar
Hedef katagorisi	Hepatositlerce uptake
Saptama metodu	MRG
Kontrast/sinyal kaynağı	Gadolinium(Gd)
Aktivasyon	Hayır
Çalışmalar	-İn-vitro -Kemirgenler -Maymun ve kemirgenler dışındaki memeliler -Maymunlar -İnsanlar

Gd-EOB-DTPA (gadolinium-etoksi benzil-dietilen-triamin-penta asetik asit) aynı zamanda SH L 569 B adıyla da bilinen anyonik transfer proteini tarafından hepatoselüler uptake' i bulunan paramanyetik bir kontrast ajandır.(62)

Konvansiyonel paramagnetik kontrast ajanlar 7 adet eşleşmemiş elektrona sahip metal şelatlardır. Çevre su moleküllerinin protonlarının T1 ve T2 süresini kısaltarak sinyal oluşturur. Mevcut ajanlar suda çözünen bileşikler olup ekstraselüler dağılım gösterip intakt kan beyin bariyerini geçmezler. Genellikle kan beyin bariyerinin olmadığı santral sinir sistemi dokularında (pitüiter gland), ekstra axiel tümörler (menenjiom gibi) ya da kan beyin bariyerinin bozulduğu patolojilerde (tümörler) sinyalini yükseltmekte kullanılır. Bu grup kontrast ajanlar ayrıca normal parankim ile patolojik doku arasında sinyal artışında kullanılır.(63)

Gd –DTPA klinikde kullanılan ilk kullanılan MR kontrast madde olup bu ajanı diğer şelatlar ya da Gd kökenli kontrast maddeler izlemiştir. Bunlar klinikte kullanılan belirli bir hedef hücresi olmayan kontrast ajanlardır. Gd şelatın Gd-DTPA'nın lipofilik ethoxybenzyl gruba bağlanması ile Gd –EOB-DTPA oluşur.(64) (Şekil 3)

Şekil 3: Gadoksetik asitin kimyasal formülü



IV uygulamayı takiben Gd-EOB-DTPA hem karaciğer hemde böbrek tarafından alınır ve safraya ve idrara atılır. Gd-EOB-DTPA'nın hepatosit tarafından alınması sağlıklı dokularda ve karaciğer tümörü olan dokulardaki farklılık; tümöral dokunun az miktarda Gd-EOB-DTPA tutmasıdır.(63) Spesifik uptake mekanizması tam olarak bilinmemektedir ancak human organik aniyonik taşıyıcı proteinin bu uptake ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Gd-EOB-DTPA'nın safraya salgılanması safra kanalları ve safra kesesinin görüntülenmesine olanak sağlar.(63)

0,25 mmol/L injeksiyon dozunda Gd-EOB-DTPA'nın 37 °C'de osmolaritesi 688 mOsm/kg H₂O, viskozitesi 1.19 mPa. s'dir, pH değeri 7,0'dır. (65).

Gd-EOB-DTPA'nın sentezi

Schmitt-Willich ve arkadaşları (66) Gd-EOB-DTPA'nın detaylı sentezini ticari olarak elde olunabilen *N*α -benzoksil-karbonil-L-tirozin metil ester (Z-Tyr-Ome) başlayarak tarif etmiştir.Ara ürün olarak kullanılan kiral (optik olarak etkin iki stereo izomerden oluşan maddeler) triamin elde etmek için iki yol vardır.Küçük ölçekli sentezde korunmuş aminoasit Z-Tyr-Ome , dimetil formamide'ki etil iodide o-alkilizasyon ile bağlanır ve O-etil- *N*α benziloksikarboniltirosin metil ester oluşturur. Bu N-(2-aminoetil) Nα-benziloksikarbonil-etil-L-tirosinamid hidroklorid'e dönüştürülür. Daha sonra bu, aminolizis yoluyla etilendiamin fazlası ile N-(2-aminoetil)-o-benziloksikarbonil-etil-tirozinamid'e dönüştürülür ve bunu katalitik hidrojenasyon izler. Bu, konsantre diboran/tetrahidrofuran ile S-1-(4-etoksibenzil)-3-azapentan -1,5-diamine trihidroklorid'e indirgenir. Büyük ölçekli preparat için, tirozin metil esterinin aminolizisi yerine, ester, metanoldeki sodyum borohidrid yardımı ile alkole indirgenir. Her iki yöntemle de elde edilen kiral triamin daha sonra 2 adımda sodyum tuzuna dönüştürülür. (S-EOB-DTPA sodyum tuzu) Gd (III)'lü EOB-DTPA kompleksi, 80 derecede 1saat boyunca sudaki ligand'a gadolinyum oksit (Gd₂O₃) eklenerek Gd-EOB-DTPA üretmek için solüsyon 0,2 mikrometre filtre ile filtrelenir ve pH, 1 N sodyum hidroksit kullanılarak 7'ye ayarlanır. Solüsyon 50 °C'de etanole eklenir. Karışım 2 saat süresinde ısıtılır. Hazırlanmış su ve etanol'den %98 saflıkta final ürünü oluşur. Saf S-EOB-DTPA kompleksi ile gadolinyum 2. kiral merkezde oluşturulur.(66)

İn vitro çalışmalar

Hücre ve doku çalışmaları:

Schuhmann- Giampieri ve arkadaşları Gd-EOP-DTPA'nın 39 °C'de, 0,47T (20 MHz) de relaksivitesini ölçmüşlerdir. Gd-EOP-DTPA'nın T1 relaksivite değeri 5,3 ± 0,33; 8,64 ± 0,47 ve 11,2 ± 0,6 litre/milimol. sn olarak suda, plazma ve kanda ölçmüşlerdir. (64)

Kühn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 1.5 T'de relaksivite değeri suda 4.2 litre/milimol. Sn ölçülmüş ve kanda bu değer 7,3 litre/milimol. sn'ye kadar artış göstermiş olup bu artışın nedeni plazma proteinlerine zayıf bağlanması olarak yorumlanmıştır.(66)

Muhler ve arkadaşları Gd-EOP-DTPA 'yı (0,3 mmol/kg) laboratuvarında rat karaciğer modelinde akut toksisite üzerinde çalışmışlardır; fonksiyonel parametreler, enzimler ya da karaciğerdeki potasyum salınımında anlamlı farklılık saptanmamıştır. (68)

Pascolo ve arkadaşları Gd-EOP-DTPA'nın bazolateral rat hepatosit plazma membran veziküllerinde (BLPMV) hepatik uptake mekanizmasını çalışmışlardır. Gd-EOP-DTPA bLPMV'ye lineer konstantrasyon bağımlı mekanizma ile girmektedir. Human OATP kodlanmış CrNA ile Gd-EOP-DTPA'nın taşınmasındaki OATP düzeyleri ölçülmüştür. Yazarlar, Gd-EOP-DTPA transportunda OATP'nin rol oynamadığını düşünmüşlerdir. (69)

Van Montfoort ve arkadaşları Gd-EOP-DTPA'nın rat karaciğerinden izole polispsifik organize anyon taşıyıcı polipeptitlerin (OATPS) ilk üyesi olan OATP1 ile karaciğere alındığını göstermişlerdir. Çalışma Gd-EOP-DTPA'nın rat karaciğer OATP 1'e karşı düşük substrat affinitesi olduğunu vurgulamaktadır. (70)

Hayvan çalışmaları

Muhler ve Weinnmann radyoaktif 153 Gd-EOP-DTPA ile ratlara uygulanan Gd-EOP-DTPA'nın tekrarlanan dozlarında biodistribüsyon ve ekskresyonu çalışmışlardır. Her bir rata 5 gün boyunca 50 mikromol/ kg Gd-EOP-DTPA verilmiştir. Radyoaktivite ilk olarak karaciğer ve böbrekte birikmiştir. Son dozu takiben ilk 3 günde uygulanan dozun yaklaşık % 81,9- 82,7'si feçese salgılanmıştır. Yine uygulanan dozun %17,5- 18,2 'si idrara salgılanmıştır. 21.günden sonra radyoaktivite sadece böbrekler, kemik, mide ve testislerde izlenmiştir. (63)

Schuhman ve arkadaşları akut İV tolerance (LD50) fare ve ratlarda 10 mmol/kg bulmuştur.(67)

Gd-EOB-DTPA'nın artan dozları bilier eliminasyonda ya da hepatik update'de ya da her ikisindende kaynaklı bilier ve fekal eliminasyonda azalma gözlenmiştir.(71)

Ratlarda yapılan deneylerde Gd-EOB-DTPA'nın bilirubinle aynı taşıyıcıyı kullandığı tespit edilmiştir.(71)

Diğer non-primate memeliler

Beness ve arkadaşlarının Gd -EOB-DTPA'nın karaciğer kinetiği ve MR üzerine çalışmışlar ve bolus injeksiyonu takiben plasmada hızlı yükselme ve erken dönemde karaciğerde toplanarak kontrastlanmayı göstermişlerdir.

Maximal T1 kontrastlanması 0.02-0.003 µmol/ml kan konsantrasyonunda ve 1-2 µmol/ml karaciğer konsantrasyonunda elde edildiği bulunmuştur.(63,72)

İnsan çalışmaları

Schuhmann-Giampieri ve arkadaşları 23 genç gönüllüde Gd-EOB-DTPA'nın farmakokinetiğini çalışmıştır. Post enjektif 6 gün boyunca Gd idrarla atılmıştır. IV uygulamayı takiben 4-5 gün sonra feçesle atılan kümülatif miktar asemptomatik değerlere ulaşmıştır. Gd-EOB-DTPA insanlarda metabolize olmadığı gözlenmiştir. Çalışmada sonuç olarak Gd –EOB-DTPA'nın fokal karaciğer lezyonların saptamada faydalı olduğu sonucu vurgulanmıştır.(71)

Hamm ve arkadaşlarının Gd-EOB-DTPA ile yaptığı faz I klinik değerlendirmede 60 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiş olup Gd-EOB-DTPA'nın genel olarak iyi tolere edildiği tespit edilmiştir. 16 gönüllüde 1,5 T MR ile yapılan incelemede injeksiyon sonrası hemen karaciğer parankiminin homojen kontrastlandığı gözlenmiştir. Karaciğerin pik sinyal intensitesi injeksiyon sonrası 20. dakikada gözlenmiştir.(73)

Rimmer ve arkadaşlarının Gd-EOB-DTPA ile yaptığı faz II klinik değerlendirmede fokal solid karaciğer lezyonu bulunan 33 hastada randomize çift kör çalışma yapılmıştır. Tüm dozların karaciğer sinyal intensitesi ve sinyal/gürültü oranı (lezyonun ortalama sinyal intensitesi-karaciğerin ortalama sinyal intensitesi/zemindeki gürültünün standard deviasyonu) artırdığı rapor edilmiştir. Vital bulgularda, klinik, labarotuar test sonuçlarında ya da idrar analizinde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. (74)

Bluemke ve arkadaşlarının 12 medikal merkezden 172 hasta üzerinde yaptığı çok merkezli faz III effikasite ve güvenlik klinik denemesinde; tüm hastalara 25 µmol/kg Gd-EOB-DTPA 2 ml/sn hızında IV bolus şeklinde uygulanmıştır. 1,5 T MR ile T1 ve T2 imajlar elde edilmiştir. Lezyonlar 3 farklı radyolog tarafından değerlendirilmiştir. Sonuç olarak Gd-EOB-DTPA ile lezyon saptama duyarlılığının prekontrast imajlara göre arttığı ve bu hasta grubunda ilacın güvenli olduğu sonucuna ulaşılmıştır.(75)

Çalışmamızın daha önceki bölümlerinde de bahsettiğimiz gibi karaciğerin MR incelemesinde çeşitli kontrast maddeler kullanılmaktadır. Bu kontrast ajanlar öncelikler karaciğerdeki tümörün saptanması için geliştirilmiştir. Temel amaç lezyonu karakterizasyonudur. Gd-EOB-DTPA ise alternatif bir hepatobilier ajan olup önceki hepatobilier ajanlara göre yüksek düzeyde bilier ekskresyon fraksiyonuna sahiptir.(76)

Gd EOB-DTPA'nın IV enjeksiyonu dağılım fazında tümör perfüzyonunun selektif değerlendirilmesini ve hücresel fazda ise karaciğerdeki lezyonun karakterizasyonuna katkı sağlamaktadır.(76)

Kolorektal karsinomlu hastaların %35-55'de hastalık süreci boyunca karaciğer metastazı görülmektedir. Tek karaciğer metastazı bulunan hastalar rezeksiyona adaydır. Multiple metastazlı hastaların %35-58'de ise rezeksiyon surveyi uzatır. Ancak diğer gastrointestinal kanserli ve bronş, over ve lenfoma gibi maligniteli hastalarda rezeksiyonun faydası görülmemektedir.(77)

Gd-EOB-DTPA, sirotik ve non-sirotik hastaların hem hepatobilier hem de vasküler lezyonlarının değerlendirilmesinde tanıda destek sağlar.(77)

Gadoksetik asitle ilgili genel bilgiler

Genellikle asemptomatik olmakla birlikte siroz yüksek mortalite riski taşır ve sıklıkla hepatoselüler karsinoma ilerler. Farklı bölgelerde değişmekle birlikte hepatit B ve hepatit C'de yüksek HCC prevalansı ile birlikte. Non-sirotik hastalarda da benign lezyonlar sık görülür. Genel popülasyonda hemanjiyomlar (%3), adenomlar, FNH karşılaşılan hastalıklardandır.(77)

Hiç şüphesiz bu hastaların değerlendirilmesinde kontrastlı karaciğer MR incelemesi optimal tanıda önemli bir rol üstlenmektedir.

Gd-EOB DTPA uygulanan hastalarda karaciğer MR protokolü:

Ekstraselüler gadolinyum şelatları için uygulanan MR protokolları Gd-EOB-DTPA'nın farklı özelliklerinden dolayı yetersiz kalmaktadır. Relaksivite, uygulanan dozun yanında, erken dinamik ve karaciğer spesifik fazlar farklılık göstermektedir.

Gd-EOB –DTPA uygulaması:

Gadoksetik asit öncesi test bolus uygulaması yapılabilir ancak rutin kullanımı şart değildir. Gadoksetik asit 10 ml'lik hazır enjektörde bulunmaktadır. 1-2 ml test bolus uygulandığından geriye kalan miktar 0,1 ml/kg dozu için yetersiz kalabilir. Dinamik incelemede Gadoksetik asit kullanıldığında test bolus ve power enjeksiyon önerilir. Otomatik enjektörler kullanılarak fazla miktarda kontrastın verilmesi sırasında kontrast ekstrasvazasyonu ve doku hasarı bildirilmiştir, ancak bu gadoksetik asitin uygulanan dozunun az miktarda olması nedeni ile geçerli değildir. Test bolus veya bolus tetikleyici ile bolus zamanlama kullanımı, power enjektör uygulaması önerilmektedir.(77)

Kontrastsız imajlar:

T1 ve T2 ağırlıklı sekanslar dokuların glikojen ve yağ içeriği hakkında bilgi sağlaması ve hemoraji varlığı açısından gereklidir. T1 sekanslarda iki boyutlu gradient eko (GRE) ve fast low angel shot (FLASH) sekansı ile birlikte in ve opposed faz imajlar intraselüler yağ için önemli olup hepatosteatoz tanısı için gereklidir.(77)

Multi shot T2 fast spin eko (FSE) sekans anatomik detay sağlar, ayrıca HCC'li hastalarda mozaik paternin saptanmasına yardımcıdır.(77)

Dinamik faz :

Dinamik vasküler faz için üç boyutlu GRE, yağ baskılı T1 ağırlıklı imajlar seçilmelidir. Uzaysal rezolüsyon ve inceleme süresi arasındaki denge sağlanabildiği sürece olabildiğince kısa inceleme süresi seçilmelidir. 5 mm'lik kesit kalınlığının dışına çıkılmamalıdır.(78)

T2 ağırlıklı imajlar için kesin inceleme zamanı net değildir. Yüksek çözünürlüklü T2 ağırlıklı imajlar Gd-EOB-DTPA uygulaması sonrası solunum tetikleyici vasıtasıyla inceleme süresinin devam ettiği 25 dakika boyunca alınabilir.(77)

Hirohashi ve arkadaşların yaptığı çalışmada T2 ağırlıklı FSE sekanslarda Gd-EOB-DTPA uygulaması öncesi ve sonrasında alınan 5-7. dakika ve 13-17. dakika imajlarda karaciğer –tümör kontrastında azalma olmamıştır.(77)

Karaciğer spesifik faz:

Gd-EOB-DTPA uygulanan tüm hastalarda karaciğer spesifik tavsiye edilen inceleme süresi İV uygulamayı takip eden 20. dakikadır. Ancak 1,5 T gradient eko T1 ağırlıklı VIBE sekanslar ile alınan post-kontrast 10. dakikada ki imajlarda diagnostik kalitede olabilir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda 40. dakikaya kadar görüntüleme yapılabilir.(79)

Çalışmamızda öncelikle T1 in ve opposed faz (2D GRE FLASH) sekanslar alındı.

3D GRE (VIBE) T1 yağ baskılı sekans alınmıştır.

2 ml/dakika hızında IV gadoksetik asit uygulandı.

25. 70. ve 120. saniyede 3D GRE (VIBE),

Post enjektif 5. dakikada (geç faz) 3D GRE(VIBE) yağ baskılı T1,

Enjeksiyon sonrası 20.dakika 3D GRE (VIBE) T1 yağ baskılı sekanslar alındı.

Kullanılan sekanslar ve özellikleri tabloda özetlenmiştir.(Tablo 13)

Tablo 13: Gadoksetik asit uygulamasını takiben karaciğer MRG’de kullanılan sekanslar ve özellikleri

Sekans	Düzlem	Kesit	T R/ TE	FOV(cm)
T2 trufi koronal	Koronal	8mm	4,09 / 2,45	35-40
T1 FLASH 2D in ve opposed faz	Axiel	8mm	100 / 2,52	35-40
T2 HASTE	Axiel	8mm	1100 / 94	35-40
T1 FLASH 3D Yağ baskılı	Axiel	3mm	2,72 / 5,77	35-40

Endikasyon ve klinik kullanım

Gadoksetik asit, karaciğerin T1-ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemesinde kullanılan gadolinyum bazlı kontrast maddedir. Gadoksetik asit dinamik ve geç görüntülemelerde, fokal hepatik lezyonların tanımlanmasını iyileştirir (örn. sayı, boyut, segmental dağılım ve görsellik) ve fokal karaciğer lezyonlarının karakterizasyonu ile klasifikasyonu hakkında ek bilgi sağlayarak tanıya katkıda bulunur.(65)

Son yıllarda Gd-EOB-DTPA kontrastlı tüm vücut MRG’de gündeme gelmiştir. Özellikle maligniteli hastalarda daha sonra yapılacak radyolojik tetkik ve raporlama sayısının azalması gibi faydalarına karşın kullanılan materyal ve donanımın maliyeti kullanımını kısıtlamaktadır.(80)

Yan etkiler

Hiçbir advers reaksiyon “nadir” sıklıktan fazla görülmemiştir. Yan etkilerin çoğu hafif veya orta şiddette olmuştur. 1400’den çok sayıdaki hastalardan elde edilen deneyimlere dayanarak, aşağıda belirtilen yan etkiler (Tablo 14) araştırmacılar tarafından gözlemlenmiş ve sınıflandırılarak ilaçla ilişkilendirilmiştir.

Tablo 14: Gadoksetik asit uygulamasına bağlı yan etkiler

Sistem, organ sınıfı	Seyrek(≥ 1000 .<100)	Nadir (<1000)
Sinir sistemi bozuklukları	Baş ağrısı,baş dönmesi,parastezi,tata alma bozukluğu,parosmi	Vertigo, akatizi, tremor
Kardiyak bozukluklar		Dal bloğu, palpasyon
Vasküler bozukluklar	Vazodilatasyon, hipertansiyon	
Mediasten, toraks ve mediasten bozuklukları	Dispne	
Gastrointestinal bozukluklar	Kusma, bulantı	Ağız kuruluğu, tükürük artışı
Deri ve deri altı dokusu bozuklukları	Döküntü, pruritis	Makülopapüler döküntü, terleme artışı
Genel bozukluklar ve uygulama koşulları	Enjeksiyon bölgesinde ağrı	Üşüme, sırt ağrı,kırıklık, asteni, enjeksiyon bölgesinde reaksiyon,

Çok nadir vakalarda şok dahil olmak üzere anafilaksi benzeri reaksiyonlar oluşabilir. Gadoksetik asit uygulamasından sonra hastaların %1’inden azında hafif yükselmiş serum demir ve serum bilirubin değerleri gözlenmiştir. Fakat bunlar 1-4 gün içinde semptomsuz bir şekilde ilk değerlerine dönmüşlerdir.(65)

İlaç Etkileşimleri

Primer olarak safrayla atılan anyonik ilaçlar (örneğin rifampisin) hepatik kontrastlanmayla ve gadoksetik asit’in safra yolundan atılımıyla kompetisyona girebilirler. Hayvan çalışmaları göstermiştir ki, rifampisin sınıfına ait bileşikler Gd-EOB-DTPA’nın

karaciğere alımını bloke etmekte ve böylece hepatik kontrast etkisini azaltmaktadırlar. Bu durumda gadoksetik asit enjeksiyonunun beklenen fayda sınırlı kalabilir. Bundan başka ilaçlarla bilinen etkileşimi yoktur. Bilirubin veya ferritin seviyeleri yükselmiş hastalarda etkileşim yükselmiş bilirubin veya ferritin seviyeleri gadoksetik asitin'in hepatik kontrast etkisini azaltabilir. Diagnostik testlerle etkileşim kontrast madde solüsyonunda bulunan serbest kompleks oluşturuvcu ajanlar nedeniyle gadoksetik asit tetkikinden sonraki 24 saat içerisinde kompleksometrik metod kullanılarak yapılan serum demir tayini yanlış değer verebilir.(65)

Gebelik ve Laktasyon

Gebelik kategorisi C'dir. Deneysel çalışmalar, teratojenik etki riski veya üremeye, fütal ve pre-postnatal gelişime etki etme riski olduğuna dair kanıt göstermemiştir.

Gadoksetik asit gebe kadınlarda yalnızca fayda ve risk yargısı net olarak yapıldıktan sonra kullanılmalıdır. Deneysel çalışmalar Gadoksetik asit'in anne sütüne minimal miktarda (uygulanan dozun %0,5'inden az) geçtiğini göstermiştir. Gadoksetik asit emziren kadınlarda yalnızca fayda ve risk yargısı net olarak yapıldıktan sonra kullanılmalıdır.

Kullanım şekli ve dozu

Bir tetkik için kullanımdan sonra arta kalan kontrast madde yeniden kullanılmamalıdır. MRG için her zamanki güvenlik tedbirleri alınmalıdır; örn. Kalp pili ve ferromanyetik implant taşıyan hastalar kabul edilmemelidirler. Mide bulantısı ve kusma bütün kontrast maddelerin bilinen muhtemel yan etkisi olduğu için aspirasyon riskini azaltmak amacıyla, hasta tetkik öncesindeki iki saatlik sürede yemek yemekten sakınmalıdır. İV kontrast madde uygulamaları mümkünse hasta yatar haldeyken yapılmalıdır. Hasta enjeksiyon sonrasında en az 30 dakika gözlemlenmelidir; çünkü kontrast maddelerden elde edilen deneyimlere göre yan etkilerin çoğu bu süre içinde oluşmaktadır.(65)

Dozaj

Kullanıma hazır sulu solüsyon olup; seyreltilmeden, intravenöz bolus enjeksiyonu şeklinde, yaklaşık 2ml/saniye akış hızında, kalın uçlu iğneden veya sabit kateterden (18-20 gauge olanlar tavsiye edilir) uygulanmalıdır. Kontrast madde enjeksiyonundan sonra intravenöz kanüle basınçlı serum fizyolojik verilmelidir.

Erişkinlerde 0.1 ml/kg vücut ağırlığı Gadoksetik asit (25 µmol/kg vücut ağırlığına eşdeğer.)

Görüntüleme:

Gadoksetik asit bolus enjeksiyonundan sonra arteriyel, portal ve geç fazları süresince yapılan dinamik görüntüleme, farklı karaciğer lezyon tiplerinin birbirinden farklı zamansal kontrast paternleri olmasından yararlanarak, sınıflandırmaları (benign/malign) ve spesifik özellikleri hakkında bilgi verir. Bunun ötesinde, hipervasküler karaciğer lezyonlarının görseelliğini daha iyi hale getirir. Geç (hepatosit) faz, enjeksiyondan yaklaşık 10 dakika sonra başlamakta (çalışmalarda verilerin çoğu enjeksiyondan sonraki 20 dakikada elde edilmiştir.) ve görüntüleme penceresi en az 120 dakika sürmektedir. Hemodiyaliz hastalarında ve bilirubin değerleri yüksek (> 3 mg/dl) olgularda görüntüleme süresi 60 dakikaya inmektedir. Karaciğer parankiminin hepatosit fazındaki kontrast artışı sayesinde karaciğer lezyonlarının sayısı, segmental dağılımı, görseelliği ve delineasyonu desteklenir ve böylece lezyon tespiti daha iyi hale gelir. Karaciğer lezyonlarının birbirinden farklı olan kontrastlanma ve arınma paternleri, dinamik fazdan elde edilen bilgiye katkı sağlar. Gadoksetik asit'in hepatik yoldan atılması, safra sisteminin kontrast artışı ile sonuçlanır.(65)

Yenidoğanlar, bebekler, çocuklar ve ergenler:

18 yaşından genç hastalar için klinik tecrübe yoktur.

Doz aşımı

Hayvanlardaki akut toksisite çalışmalarının sonuçlarına göre Gadoksetik asit kullanımı sırasında akut zehirlenme riski yoktur. MR görüntüleme test edilen en yüksek doz olan 0.4 ml/kg (100µmol/kg) vücut ağırlığı iyi tolere edilmiştir.

Klinik çalışmalarda sınırlı sayıdaki hastada 2.0 ml/kg (500 µmol/kg) vücut ağırlığı doz kullanılmış olup bu hastalarda yan etki oluşumu sıklaştıysa da yeni bir yan etki bulunmamıştır.

Gadoksetik asit'in düşük hacmi (en çok 10 ml) ve son derece düşük gastrointestinal absorpsiyon oranı göz önüne alındığında ve ayrıca akut toksisite verileri temel alındığında, kontrast maddenin yanlılıkla oral alımına bağlı zehirlenme olasılığı son derece düşüktür.

Tedavi

Böbrek ve karaciğer fonksiyonu önemli derecede bozuk olan hastalarda yanlılıkla çok aşırı doz kullanılması durumunda, Gadoksetik asit hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir.

3.HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma Eylül 2009 ve Nisan 2010 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Radyoloji Ana Bilim Dalında yapılmıştır. Çalışma prospektif olarak yürütülmüştür.

Çalışma grubu ve özellikleri:

Eylül 2009 ve Nisan 2010 tarihleri arasında Dahiliye, Onkoloji Bilim Dalına başvuran gastrointestinal sistem maligniteli hastalardan bilinen karaciğer metastazı olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Histopatolojik olarak pankreas, mide, kolorektal kanser, ince barsak kanseri tanısı kesinleşmiş hastaların daha önceden çekilmiş olan BT ve MRG tetkikleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bunun sonucunda karaciğer metastazı tespit edilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar yapılacak işlem konusunda bilgilendirilmiş ve onayları alınmıştır.

Genel durumu kötü hastalar, nefes tutma egzersizinde başarılı olamayan hastalar, MR cihazına girmesi kontrendike olan hastalar (kalp pili, klostrifobik hasta), üre ve kreatinin değerleri sınırda ve yüksek olan hastalar, vital bulguları stabil olmayan hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Karaciğer MRG çekimi öncesi hastaların böbrek fonksiyonları değerlendirilmiş olup üre, kreatinin değerlerinin normal sınırlarda olmasına özellikle dikkat edilmiştir. Üre ve kreatinin değerleri sınırda ve yüksek olan hastalar incelemeye alınmamıştır.

Hastalara çekim öncesi nefes tutma egzersizi yapılmıştır. Bu egzersizde başarılı olamayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Tüm hastalara 20 gauge intraket ile sol koldan V.brachialisden damar yolu açılmıştır. Çekimden 8 saat öncesine kadar aç kalmaları konusunda hastalara bilgilendirme yapılmıştır. Yine çekimden 1 saat önce hastalar vital bulguların kontrolü ve işlem hakkında tekrar bilgilendirilmişlerdir. Ayrıca yine çekimden 1 saat önce hastalar kontrast maddeye bağlı işlem sırasında ve sonrasında gelişebilecek yan etkiler konusunda hem sözel olarak bilgilendirilmiş hem de daha önceden hazırlanmış yazılı bilgilendirmeler hastalara verilerek böyle bir durum karşısında nasıl bir yol izleyecekleri konusunda bilgilendirmeler yapılmıştır. Olası yan etki durumunda hastanemiz ve bizim ile rahat temasa geçebilecekleri telefon numaraları hastalara iletilmiştir.

Dinamik karaciğer MRG ile etkinliğini araştırdığımız gadoksetik asit uygulanan hastalar grubuna toplam 25 hasta dâhil edildi. Hastaların yaşları 42 ile 72 arasında

değişmekte olup ortalama yaş $58,8 \pm 7,8$ ' idi. Gadopentate dimeglumine uygulanan karaciğer metastazı bulunan hasta grubuna da 25 hasta dâhil edilmiştir. Hastaların yaşları 34 ile 84 arasında değişmekte olup ortalama yaş $58,8 \pm 10,6$ ' idi.

Gadoksetik asit uygulanan hasta grubu 5 bayan ve 20 erkek hastadan oluşmuştur. Bu hastaların 12 tanesi kolorektal karsinom, 9 tanesi mide kanseri ve 4 tanesinde pankreas kanseri tanısı ile takip edilen hastalardır.

Tablo 15: Gadoksetik asit uygulanan hastaların yaş, cinsiyet özellikleri ve histopatolojik tanıları

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Tanı	Dosya no
1	57	E	Kolorektal Ca.	6641900
2	67	E	Kolorektal Ca.	6568114
3	42	K	Kolorektal Ca.	6549631
4	58	E	Kolorektal Ca.	6616835
5	65	E	Kolorektal Ca.	6652408
6	72	K	Kolorektal Ca.	189569
7	69	E	Kolorektal Ca.	6550639
8	48	K	Kolorektal Ca.	224201
9	63	E	Kolorektal Ca.	6560438
10	48	E	Kolorektal Ca.	6586618
11	54	K	Kolorektal Ca.	233491
12	60	E	Kolorektal Ca.	6572876
13	56	K	Mide Ca.	6593876
14	58	E	Mide Ca.	6651730
15	72	E	Mide Ca.	6482484
16	67	E	Mide Ca.	6509985
17	55	E	Mide Ca.	6644626
18	66	E	Mide Ca.	6632267
19	62	E	Mide Ca.	6623132
20	51	E	Mide Ca.	6557687
21	47	E	Mide Ca.	6627363
22	60	E	Pankreas Ca.	310108
23	59	E	Pankreas Ca.	6613398
24	55	E	Pankreas Ca.	6585054
25	59	E	Pankreas Ca.	6627363

Gadopentate dimeglumine uygulanan hasta grubunun 6 tanesi kadın,19 tanesinde erkek hastalardan oluşmaktadır. Bu hastaların 16 tanesi kolorektal karsinom,5 tanesi pankreas kanseri, 3 tanesi mide kanseri ve 1 tanesinde ince barsak kanseri tanısı ile takip edilen hastalardır.(Tablo 16)

Tablo 16: Gadopentate dimeglümüne uygulanan hastaların yaş, cinsiyet özellikleri ve histopatolojik tanıları

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Tanı	Dosya no
1	64	E	Kolorektal Ca.	283212
2	50	K	Kolorektal Ca.	6625387
3	51	E	Kolorektal Ca.	6453233
4	61	E	Kolorektal Ca.	6632908
5	60	E	Kolorektal Ca.	189494
6	61	E	Kolorektal Ca.	275525
7	65	E	Kolorektal Ca.	6652408
8	66	K	Kolorektal Ca.	6600484
9	57	E	Kolorektal Ca.	6641900
10	78	E	Kolorektal Ca.	6497891
11	59	E	Kolorektal Ca.	6646461
12	63	E	Kolorektal Ca.	6435188
13	56	K	Kolorektal Ca.	299149
14	50	E	Kolorektal Ca.	6648402
15	34	K	Kolorektal Ca.	6608907
16	74	K	Kolorektal Ca.	6652678
17	84	E	Mide Ca.	233630
18	56	K	Mide Ca.	6593876
19	62	E	Mide Ca.	187564
20	50	E	Pankreas Ca.	6559985
21	55	E	Pankreas Ca.	6585054
22	65	E	Pankreas Ca.	351336
23	50	E	Pankreas Ca.	6559985
24	59	E	Pankreas Ca.	6613398
25	42	E	İnce Barsak Ca.	102527

Tüm hastaların MRG incelemesi öncesinde üre ve kreatinin değerleri, vital bulguları kontrol edildikten sonra hastanemiz bünyesinde bulunan Siemens Magnetom Symphony 1.5 T MRG cihazı ile kontrast öncesi ve sonrası seriler elde edilmiştir. MRG supin pozisyonda karaciğeri içine alacak şekilde standart fleksibl body coil kullanılarak aşağıda belirtilen protokol sırasıyla ve standard görüntüleme parametreleri ile gerçekleştirildi. Kontrast madde hastalara sol antecubital yoldan V.brachialis yolu ile 2 ml/dak hızında manuel olarak uygulanmıştır.

Hem Gadoksetik asit hemde gadopentate dimeglumine uygulanan hastalara çalışmamızın daha önceki bölümlerinde de anlatıldığı gibi T2 trufi koronal, FLASH 3D yağ baskılı, T2 HASTE ,T1 FLASH 2D in ve opposed faz sekanslar alınmıştır. Gadoksetik asit uygulanan hastalara 20. dakikada geç faz seriler eklenmiştir. Kullanılan sekanslar tabloda özetlenmiştir.(Tablo 8, Tablo 13)

Tablo 13: Gd-EOB-DTPA uygulanan hastalarda kullanılan MRG sekansları ve parametreleri

Sekans	Düzlem	Kesit	T R/ TE	FOV(cm)
T2 trufi koronal	Koronal	8mm	4,09 / 2,45	35-40
T1 FLASH 2D in ve opposed faz	Axiel	8mm	100 / 2,52	35-40
T2 HASTE	Axiel	8mm	1100 / 94	35-40
T1 FLASH 3D Yağ baskılı	Axiel	3mm	2,72 / 5,77	35-40

Tablo 8: Gd-DTPA uygulanan hastalarda kullanılan MRG sekansları ve parametreleri

Sekans	Düzlem	Kesit	T R/ TE	FOV(cm)
T2 trufi koronal	Koronal	10mm	5,04 / 2,52	35-40
T1 FLASH 2D in ve opposed faz	Axiel	8mm	100 / 2,52	35-40
T2 HASTE	Axiel	8mm	1100 / 96	35-40
T1 FLASH 3D Yağ baskılı	Axiel	3mm	2,72 / 5,77	35-40

MRG incelemesinde hastaların karaciğerinde dinamik olarak arteryel, portal ve geç faz seriler elde olunmuştur. Ayrıca gadoksetik asit uygulanan hasta grubunda 20. dakika seriler elde edilmiştir.

MRG incelemeden hemen sonra ve 30. dakikada hastaların vital bulguları tekrar kontrol edilmiştir. Hastalar kontrast maddeye bağlı gelişebilecek yan etkiler konusunda tekrar bilgilendirilmiş ve izlemeleri gereken yol gözden geçirilerek tekrar anlatılmıştır.

MRG incelemeleri tamamlandıktan sonra mevcut görüntüler her iki kontrast madde grubu için abdomen MRG konusunda deneyimli bir radyolog (O.Ö) tarafından yapılmıştır. Optimal değerlendirmeyi sağlamak için rapor odasının fiziksel şartları eşit tutulmaya özen gösterilmiştir.

Her iki kontrast madde grubunda metastatik lezyonların sayısı, karaciğer parankim intensitesi, metastatik lezyonun intensitesi, hepatik vasküler yapılar dinamik olarak elde edilen serilerde hastanemizde rutin kullanılan Eroğlu Enlil PACS programı yardımı ile değerlendirilmiştir. Kullanılan programda değerlendirmeler öncesinde ‘standard pencere ayarları’ tuşu yardımı ile her iki ilaç grubu dolayısıyla tüm hastalar için aynı pencere ayarlarında değerlendirmeler yapılmıştır.

MRG ile elde olunan tüm görüntülerde lezyon sayıları tespit edilmiştir. 7’den fazla metastatik lezyonu bulunan hastalar multipil olarak sınıflandırılmıştır. 7’e kadar olan metastatik lezyon sayısı ise rakamsal olarak ifade edilmiştir. Elde olunan serilerde her iki kontrast madde grubu için arteryel, portal, geç fazda ve gadoksetik asite özel 20. dakika karaciğer parankim ve metastatik lezyon intensiteleri ölçülmüştür.

Hiç şüphesiz ROI yardımı ile intensite ölçümü ve lezyon sayısı gibi kantitatif değerlendirme yöntemleri yanında görsel değerlendirme de karaciğerin incelenmesinde önemli bir yer alır. Bu nedenle iki kontrast maddenin hepatik vasküler yapıları ve karaciğer parankimini boyama derecesi görsel olarak karşılaştırılmıştır. Tüm hastalardan elde edilen MRG’ler, aynı radyolog tarafından, inceleme sırasında hangi kontrast maddenin kullanıldığı bilinmeden değerlendirilmiştir.

Post kontrast serilerde ise hem karaciğer parankimin kontrast tutulumu hem de vasküler yapıların kontrast tutulumu 1–5 arasından değişen bir skora sistemi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Hem vasküler yapıların hemde karaciğer parankimi için; kontrastlanma çok zayıf ise 1, zayıf ise 2, tatminkâr ise 3, iyi ise 4 ve çok iyi ise 5 olarak skorlandırılmıştır.(Tablo 17)

Tablo 17: Görsel değerlendirme kullanılan skora sistemi

1	Çok zayıf
2	Zayıf
3	Tatminkâr
4	İyi
5	Çok iyi

Kontrast madde uygulamasını takiben standard pencere ayarlarında portal fazda karaciğer parankiminin ve hepatik vasküler yapıların (portal ven ve dalları, hepatik arter) boyanması skorlama sistemine göre değerlendirilmiştir.

Her iki kontrast madde grubunda da öncelikle portal fazda yakın komşuluğunda vasküler yapı ve metastatik lezyonun izlenmediği 3 farklı parankim alanının intensiteleri ROI yardımı ile ölçülmüş ve bu üç değerin ortalaması alınmıştır. Bunu takiben arteryel, portal ve geç fazda da yine karaciğer parankiminden komşuluğunda vasküler yapı ve metastatik lezyonun izlenmediği parankim alanından intensite ölçümü yapılmıştır. Ayrıca her üç fazda da nekrotik alan içermeyen bir metastatik lezyondan intensite ölçümü yapılarak elde edilen değerler kaydedilmiştir. Tüm intensite ölçümleri yaklaşık 0,5 cm²'lik ROI yardımı ile yapılmıştır.

Gadoksetik asit verilen hasta grubunda alınan 20. dakika serilerde de benzer şekilde ROI yardımı ile karaciğer parankim ve metastatik lezyon intensite ölçümü yapılarak değerler kaydedilmiştir.

Hem gadoksetik asit hem de gadopentate dimeglumine uygulanan hastalarda arteryel, portal ve geç faz elde edilen karaciğer parankim intensite ve metastatik lezyon intensite değerleri karşılaştırılmıştır.

Gadoksetik asit uygulaması sonrasında 20. dakikadaki seriler ile gadopentate dimeglumine uygulanan hastalardaki geç fazda elde edilen seriler karaciğer parankim ve metastatik lezyon intensiteleri açısından karşılaştırılmıştır.

Daha sonra gadoksetik asit grubunda hem karaciğer parankiminin hem de metastatik lezyonun sekanslar ilerledikçe gösterdiği intensite değişikliğini değerlendirmek amacı ile arteryel, portal, geç faz ve 20. dakikadaki serilerde daha önceden ölçmüş olduğumuz intensite değerleri karşılaştırılmıştır.

Gadoksetik asit ile edilen serilerde 20.dakika serilerin yeni metastaz tespitine olan katkısını değerlendirebilmek amacı ile portal fazda izlenen metastatik lezyonlar, 20. dakikadaki serilerde ki metastatik lezyonlar ile karşılaştırılmış, yeni tespit edilen lezyon varsa not edilmiştir.

4. BULGULAR:

Gastrointestinal sistem malignitesi tanısı bulunan hastaların karaciğer metastazlarının değerlendirilmesine yönelik çekilen dinamik karaciğer MRG incelemelerinde hem gadoksetik asit hem de gadopentate dimeglumine uygulanan hasta grubunun her birinde toplam 25 hasta bulunmaktadır.

MRG incelemesi yapılan hastaların her iki hasta grubundaki hastaların patolojik tanılarına göre sınıflandırılması aşağıdaki gibidir.(Tablo 18 ve Tablo 19)

Tablo 18: Gadoksetik asit ve gadopentate dimeglumine uygulanan hastaların histopatolojik tanılarına göre dağılımı

	Gadoksetik asit	Gadopentate dimeglumine
Kolorektal Ca.	16	16
Mide Ca.	3	3
Pankreas Ca.	6	5
İnce Barsak Ca.	-	1
Toplam	25	25

Her iki hasta grubunda karaciğerdeki metastatik lezyon sayısı tespit edilmiştir. Gadoksetik asit grubunda karaciğer parankimindeki metastaz sayısı; 3 hastada 3 ve daha az sayıda, 8 hastada ise metastaz sayısı 4-7 arası değişiklik göstermektedir. Geri kalan 14 hastada ise multipıl metastaz izlenmiştir. (Tablo 19)

Gadopentate dimeglumine grubunda ise karaciğer parankimindeki metastaz sayısı; 11 hasta 3 ve 3'ten az metastaz, 9 hastada ise 4-7 arasında metastaz tespit edilmiştir. Bu grupta 5 hastada ise multipıl metastaz izlenmiştir.(Tablo 19)

Tablo 19: Karaciğerdeki metastaz sayılarının gadoksetik asit ve gadopentate dimeglumine uygulanan hasta gruplarına göre dağılımı

Metastaz sayısı	1 - 3 arası	4 - 7 arası	Multipıl (>7)
Gadoksetik asit	3	8	14
Gadopentate dimeglumine	11	9	5

Karaciğer MRG incelemesinde hiç şüphesiz hasta uyumu en önemli nedenlerden biridir. Hastanın nefes tutma becerisi, genç hastalar, vucut kitle indeksi normal ve normalin altında olan hastalar, genel durumu bozuk olmayan hastalarda elde olunan serilerde daha az artefakt oluşacağı için tanısal değeri daha yüksek olmaktadır. Çalışmamızda elde edilen görüntüler tanısal olarak kıyaslandığında gadoksetik asit uygulanan hastalardaki

görüntülerde diğer gruba göre lezyonların seçilebilirliği, kontur özellikleri daha kolay tanımlanabilmektedir.

Kontrast madde verilmesini takiben elde edilen serilerde karaciğer parankiminin ve hepatic vasküler yapıların değerlendirilmesi için 1'den 5'e kadar değişen bir skorlama sistemi yardımı ile görsel olarak değerlendirilmiştir. Değerlendirme esnasında PACS programında bulunan standard pencere ayarları yardımı ile tüm hastalar için aynı pencere ayarları kullanılmıştır.

Hem gadoksetik asit hemde gadopentate dimeglumine için bu skorlama sistemi yardımıyla portal fazda hepatic vasküler yapıların ve karaciğer parankiminin kontrastlanması değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar tablo 20'de özetlenmiştir.

Tablo 20: Gadoksetik asit ve gadopentate dimeglumine uygulanan hastalardaki karaciğer parankim kontrastlanması ve hepatic vasküler yapıların kontrastlanmasında kullanılan skorlama sistemine ait elde edilen sonuçlar

	Gadoksetik asit	Gadopentate dimeglumine
Karaciğer parankim boyanması ortalama skoru	3,84	2,64
Vasküler boyanma ortalama skoru	4,28	3,12

Elde edilen değerler karşılaştırıldığında gadoksetik asit uygulanan hastalarda hem karaciğer parankiminin kontrastlanması hemde hepatic vasküler yapıların kontrastlanması gadopentate dimeglumine uygulanan hastalar ile portal fazdaki seriler karşılaştırılarak değerlendirildiğinde gadoksetik asitin hem karaciğer parankiminin kontrastlanmasında hemde hepatic vasküler yapıların kontrastlanmasında gadopentate dimeglumine göre üstünlüğü tespit edilmiş olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p < 0.05$)

Daha sonra karaciğer parankiminden, portal fazda yakın komşuluğunda vasküler yapı ve metastatik lezyonun bulunmadığı bir parankim alanından 3 kez ROI yardımı ile intensite ölçümü yapılmış, elde edilen değerlerin ortalaması alınarak bu değerler her iki grup için karşılaştırılmıştır. Gadoksetik asit grubunda karaciğer parankiminin ortalama intensite değeri 210 ± 58 ve aynı şartlarda gadopentate dimeglumine grubunda ise 224 ± 68 olarak hesaplanmış olup (Tablo 21) bu iki değer arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. ($p > 0.05$)

Tablo 21: Gadoksetik asit ve gadopentate dimeglumine uygulanan hastalardaki portal fazda karaciğer parankim intensitesi ortalama değerleri

	Kontrast madde	Ortalama	Standard hata
Karaciğer portal faz parankim Intensitesi ortalama değeri	Gadoksetik asit	210,36	58,650
	Gadopentate dimeglumine	224,48	68,851

Dinamik olarak elde edilen arteryel, portal ve geç fazda hem karaciğer parankiminden hem de karaciğerdeki nekrotik alan içermeyen bir metastatik lezyonun santralinden ROI yardımı ile yapılan intensite ölçümleri her iki grup için 3 fazda da değerler not edilerek karşılaştırılmıştır.

Arteryel, portal ve geç fazda elde edilen intensite değerleri her iki ilaç grubu için karşılaştırıldığında elde edilen değerler arasında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. ($p>0.05$)

Bu değerler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

Tablo 22: Gadoksetik asit ve gadopentate dimeglumine uygulanan hastalardaki karaciğer parankiminden ve metastatik lezyondan arteryel, portal, geç fazda elde edilen intensite değerleri ortalaması

	Grup	Ortalama	Standard hata
Arteryel parankim Intensitesi	Gadoksetik asit	170,52	38,254
	Gadopentate dimeglumine	189,76	57,107
Arteryel faz lezyon intensitesi	Gadoksetik asit	109,52	57,822
	Gadopentate dimeglumine	121,16	61,358
Portal faz parankim Intensitesi	Gadoksetik asit	220,60	65,190
	Gadopentate dimeglumine	227,00	67,486
Portal faz lezyon Intensitesi	Gadoksetik asit	103,84	49,478
	Gadopentate dimeglumine	125,08	61,431
Geç faz parankim Intensitesi	Gadoksetik asit	218,48	64,973
	Gadopentate dimeglumine	204,52	63,790
Geç faz lezyon Intensitesi	Gadoksetik asit	113,44	44,708
	Gadopentate dimeglumine	126,44	70,241

Arteryel, portal ve geç fazda gruplar arasında intensite değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. ($p>0.05$)

Ancak gadoksetik asit ile elde edilen 20. dakikadaki serilerin gadopentate dimeglumine ile elde edilen 5. dakikadaki seriler ile karaciğer parankimi ve metastatik lezyon intensiteleri açısından karşılaştırılmasında gadoksetik asit lehine istatistiksel anlamlı farklar bulunmuştur. Elde edilen değerler tabloda özetlenmiştir.(Tablo 23)

Tablo 23: Gadoksetik asit ile 20. dakikada ve gadopentate dimeglumine ile geç fazda elde edilen karaciğer parankim intensite ve metastatik lezyon intensite değerleri

20.dakika parankim intensitesi	Gadoksetik asit	230,56	76,49
Geç faz parankim intensitesi	Gadopentate dimeglumine	204,52	63,79
20.dakika lezyon intensitesi	Gadoksetik asit	102,04	47,01
Geç faz lezyon intensitesi	Gadopentate dimeglumine	126,44	70,24

20. dakikada gadoksetik asit ile elde edilen parankim intensitelerinin değeri $230,56\pm 76,49$ bulunurken gadopentate dimeglumine grubunda ise geç fazda karaciğer parankim intensitesi $204,52\pm 63,79$ olarak ölçülmüştür. (Tablo 23) Her iki grup arasındaki bu fark gadoksetik asit lehine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. 20. dakikada gadoksetik asit ile elde olunan seriler gadopentate dimeglumine ile elde olunan 5. dakikadaki seriler ile karşılaştırıldığında gadoksetik asit ile karaciğerin normal parankim boyanması diğer kontrast maddeye göre anlamlı farklılık göstermektedir. Yine aynı serilerde metastatik lezyondan elde olunan intensite değerleri karşılaştırıldığında gadoksetik asit uygulanan hastalarda metastazların ortalama intensitesi $102,04\pm 47,01$ ve gadopentate dimeglumine uygulanan hastalarda ise metastatik lezyonun intensitesi $126,44\pm 70,24$ olarak ölçülmüştür. Bu sonuçlar arasında da istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir.

Gadoksetik asit hepatoselüler bir ajan olduğundan karaciğer kupffer hücreleri tarafından selektif olarak tutulur. Metastatik lezyonlar kupffer hücresi içermediğinden yada parankime göre çok daha az kupffer hücresi içerdiğinden gadoksetik asit ile metastatik lezyonun kontrastlanması ekstraselüler bir kontrast madde olan gadopentate dimeglumine

göre daha azdır. Bu sırada kuppfer hücresinden zengin normal karaciğer parankiminin, gadoksetik asit ile kontrastlanması gadopentate dimeglumine göre daha fazladır.

Şüphesiz 20. dakikada elde edilen serilerde metastatik lezyonun daha az kontrast tutması buna karşın karaciğerin daha fazla kontrast madde ile boyanması metastatik lezyonların normal karaciğer parankiminden ayırt edilebilmesini kolaylaştırmaktadır.

Gadoksetik asit uygulanan hastalarda sekanslar ilerledikçe parankimal kontrastlanma hem görsel hemde intensite değerleri açısından artış göstermektedir. İnceleme süresi boyunca elde ettiğimiz serilerde karaciğerin parankimal kontrastlanması intensite ölçümlerine göre değerlendirildiğinde en belirgin parankimal kontrastlanma gadoksetik asite özel 20. dakika serilerde gözlenmiştir.

Gadoksetik asit uygulanarak elde edilen arteryel, portal, geç faz ve 20 dakikadaki seriler hem karaciğer parankim intensitesi hem de metastatik lezyon intensitesi açısından karşılaştırılmıştır.

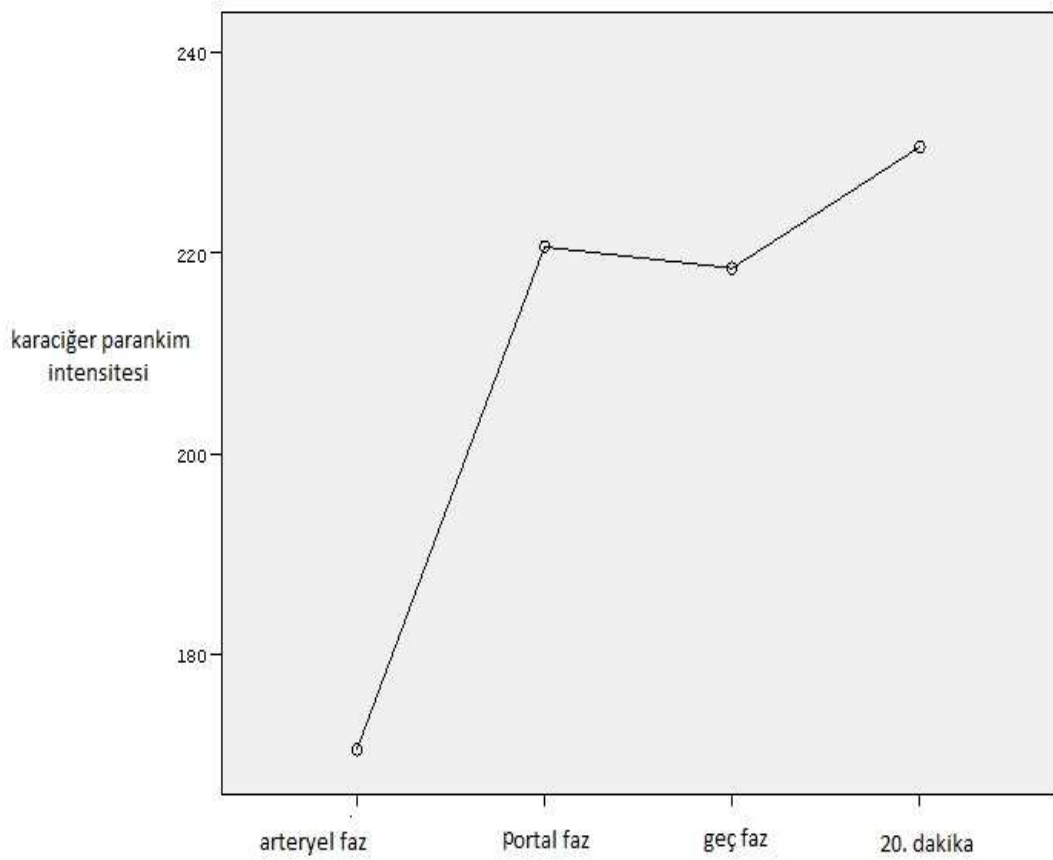
Arteryel fazdan başlayarak artmaya başlayan karaciğer parankim intensitesi 20. dakikadaki serilerde maksimum intensite değerine ulaşmıştır. Kontrast uygulamasını takiben arteryel faz ile birlikte karaciğer parankim intensitesi artmaya başlamıştır. Portal fazdan geç faza kadar parankim intensitesinde belirgin bir artış olmamıştır. Ancak 20. dakikada elde edilen serilerde karaciğer parankim intensitesinde daha önceki fazlara göre istatistiksel anlamlı bir artış gözlenmiştir. ($p<0,05$) Gadoksetik asit uygulanmasını takiben karaciğer parankiminin kontrastlanmasının değerlendirilmesi için yapılan intensite değerleri tüm fazlar için tablo 24'de özetlenmiştir.

Tablo 24: Gadoksetik asit uygulamasını takiben arteryel, portal, geç faz ve 20. dakika serilerde karaciğer parankim intensite değerleri.

Faz	N	Ortalama	Standard sapma
Arteryel faz	25	170,52	38,254
Portal faz	25	220,60	65,190
Geç faz	25	218,48	64,973
20. dakika	25	230,56	76,491

Elde edilen bu değerler yardımı ile karaciğer parankim intensitesinin fazlar süresince intensite açısından gösterdiği değişim grafik yardımı ile özetlenmiştir. Grafikte takip edilebildiği kadarı ile fazlar ilerledikçe karaciğer parankim kontrastlanması intensite değerleri göz önüne alındığında artış göstermektedir.(Şekil 4)

Şekil 4: Gadoksetik asit uygulamasını takiben arteryel, portal, geç faz ve 20. dakika serilerde karaciğer parankim intensite değerlerindeki değişim.



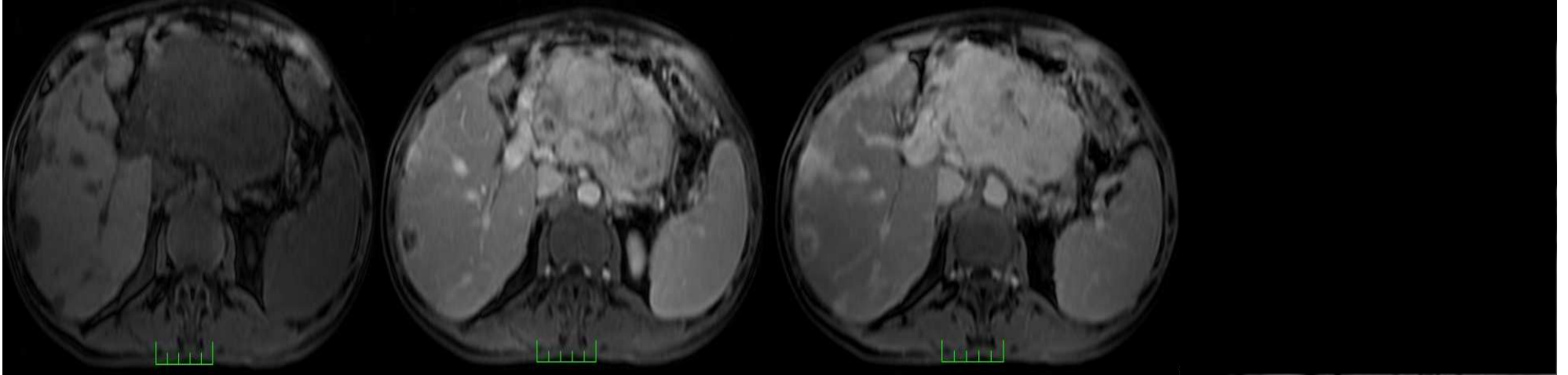
Aynı şekilde karaciğerdeki metastatik lezyonlardan yapılan intensite ölçümlerinde tüm fazlar için elde edilen değerler karşılaştırılmıştır. Arteryel, portal geç faz ve 20. dakika serilerde metastatik lezyonlardan yapılan intensite ölçümlerinde fazlar arasında metastatik lezyonların intensitesinde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. ($p>0.05$) Metastatik lezyonlardan yapılan ölçümlerde elde edilen intensite değerleri tüm fazlar için aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.(Tablo 25)

Tablo 25: Gadoksetik asit uygulamasını takiben arteryel, portal, geç faz ve 20. dakika serilerde metastatik lezyon intesite değerleri.

Faz	N	Ortalama	Standard sapma
Arteryel faz	25	109,52	57,822
Portal faz	25	103,84	49,478
Geç faz	25	115,00	44,970
20. dakika	25	102,04	47,012

Hepatik metastazı bulunan hastalarda gadoksetik asitin metastaz saptanmasına olan katkısını değerlendirmek amacı ile portal faz ve 20. dakikada elde edilen serilerde tüm hastalardaki metastazlar sayılıp karşılaştırıldığında portal fazda ve 20. dakika serilerde tüm hastalarda metastatik lezyon sayısında değişiklik izlenmemiştir. Hepatospesifik fazın yeni lezyon tespiti açısından portal faza göre bir üstünlüğü bulunmamaktadır

Olgu Örnekleri:

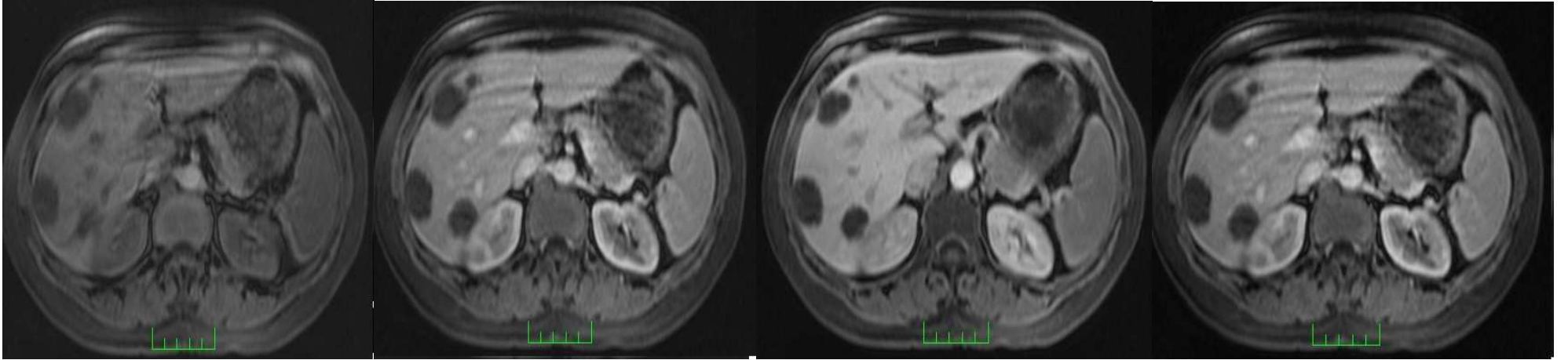


a-Arteriyel faz

b-Portal faz

c-Geç faz

Olgu 1: Pankreas kanseri tanısı ile takip edilen 50 yaşındaki erkek hastaya gadopentate dimeglumine uygulamasını takiben elde olunan arteriyel, portal ve geç faz dinamik imajlar (a, b, c)



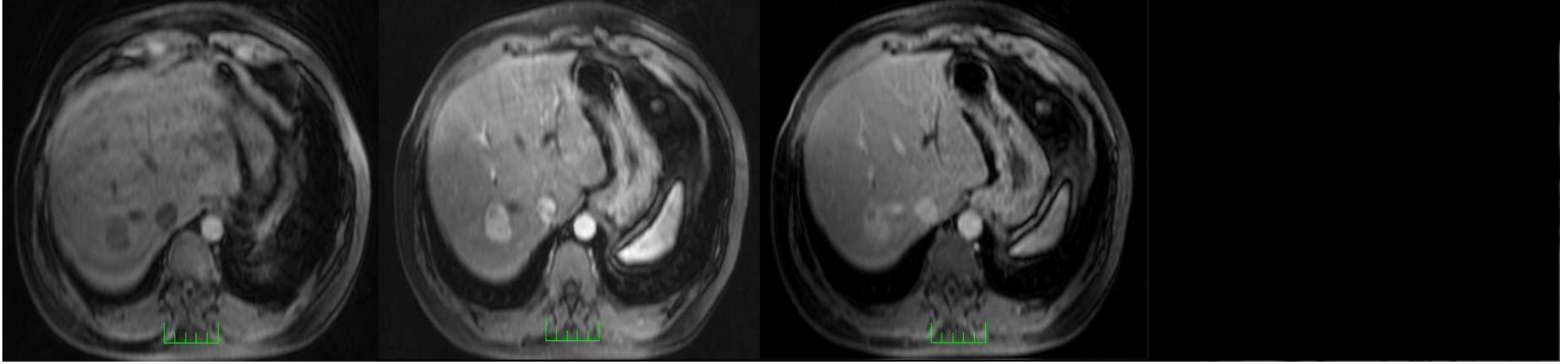
a-Arteriyel faz

b-Portal faz

c-Geç faz

d- 20.dakika

Olgu 2: Kolorektal kanser tanısı ile takip edilen 48 yaşındaki kadın hastaya gadoksetik asit uygulamasını takiben elde olunan arteriyel, portal, geç faz ve 20. dakikada elde edilen dinamik imajlar (a, b, c, d)

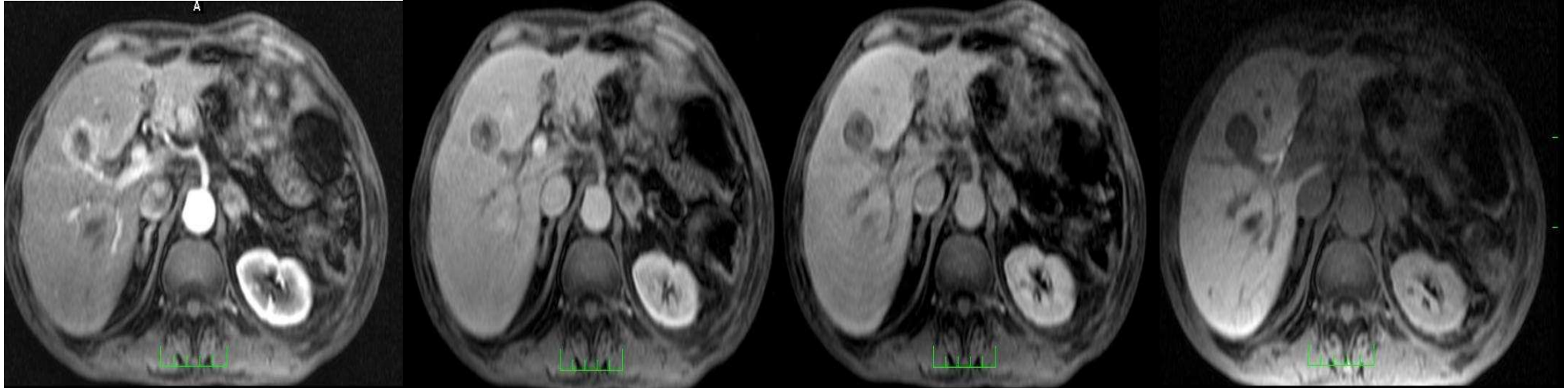


a-Arteryel faz

b-Portal faz

c-Geç faz

Olgu 3: İncebarsak kanseri tanısı ile takip edilen 42 yaşındaki erkek hastaya gadopentate dimeglumine uygulamasını takiben elde olunan arteryel, portal ve geç faz dinamik imajlar(a, b, c)



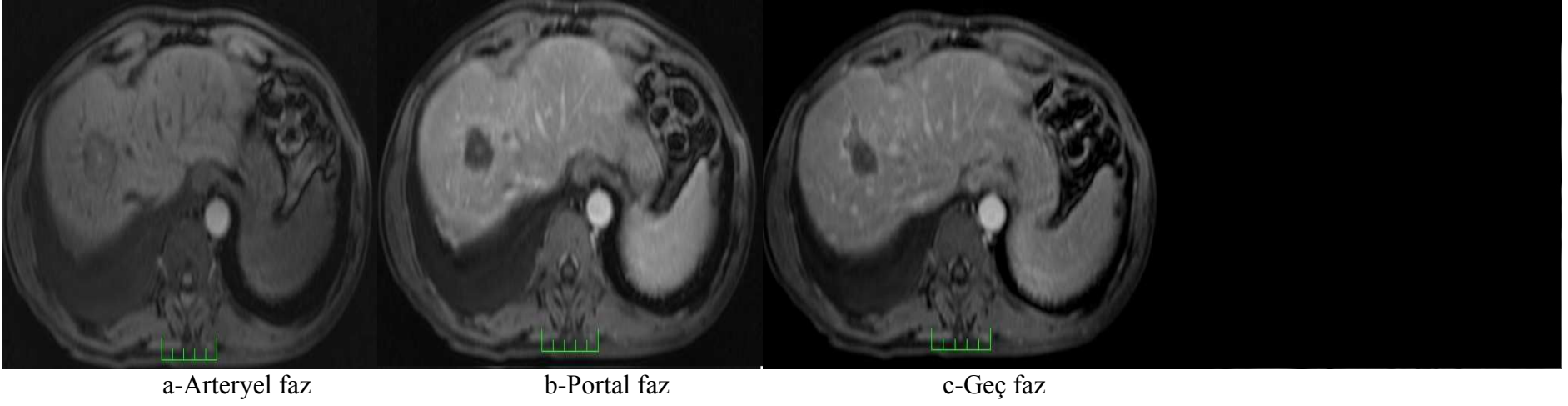
a-Arteryel faz

b-Portal faz

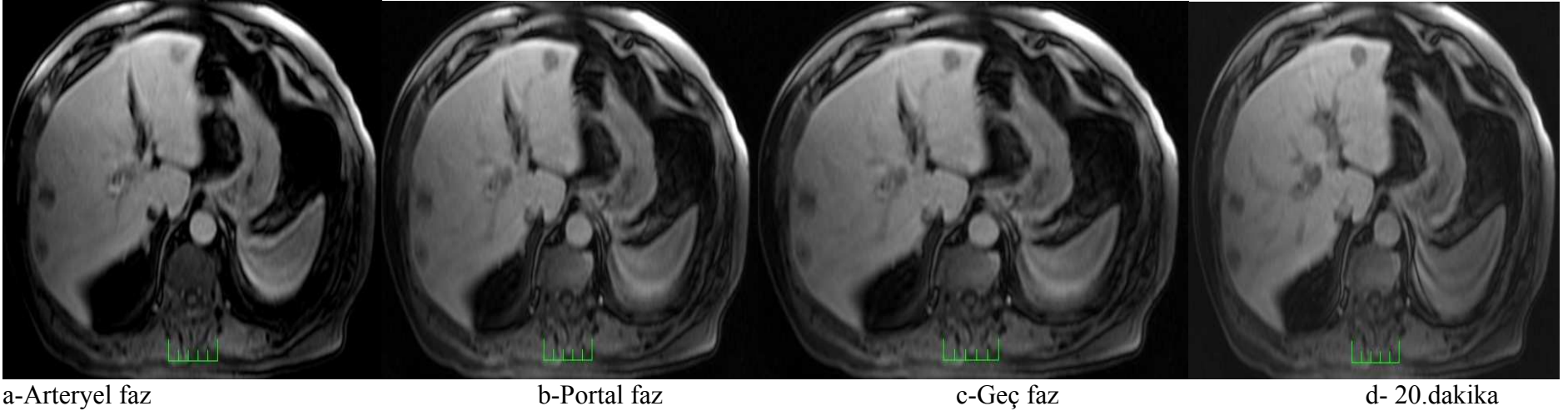
c-Geç faz

d- 20.dakika

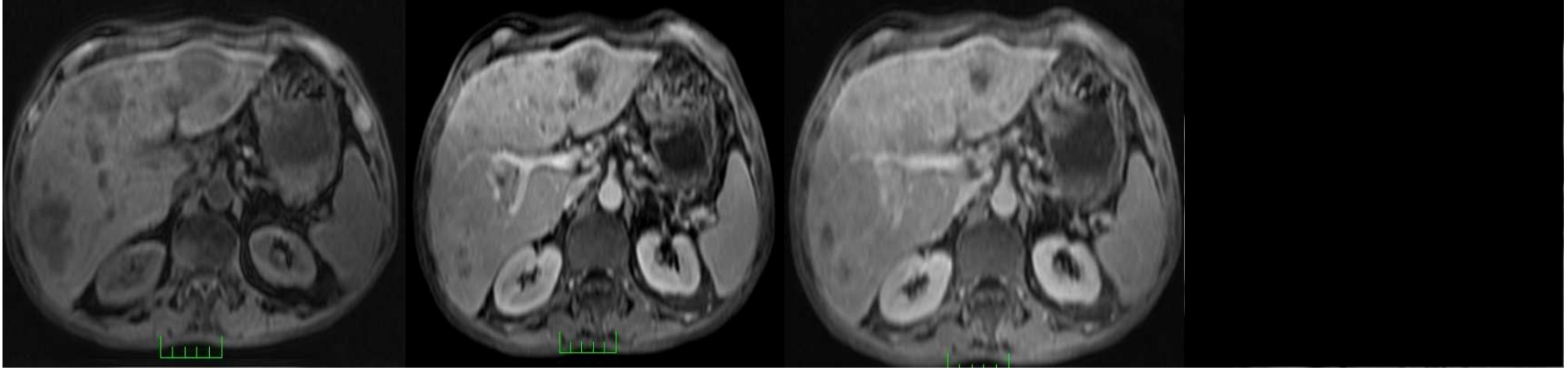
Olgu 4: Pankreas kanseri tanısı ile takip edilen 57 yaşındaki erkek hastaya gadoksetik asit uygulamasını takiben elde olunan arteryel, portal, geç faz ve 20. dakikada elde edilen dinamik imajlar (a, b, c, d)



Olgu 5: Kolorektal kanser tanısı ile takip edilen 59 yaşındaki erkek hastaya gadopentate dimeglumine uygulamasını takiben elde olunan arteryel, portal ve geç faz dinamik imajlar(a, b, c)



Olgu 6: Kolorektal kanser tanısı ile takip edilen 69 yaşındaki erkek hastaya gadoksetik asit uygulamasını takiben elde olunan arteryel, portal, geç faz ve 20. dakikada elde edilen dinamik imajlar (a, b, c, d)

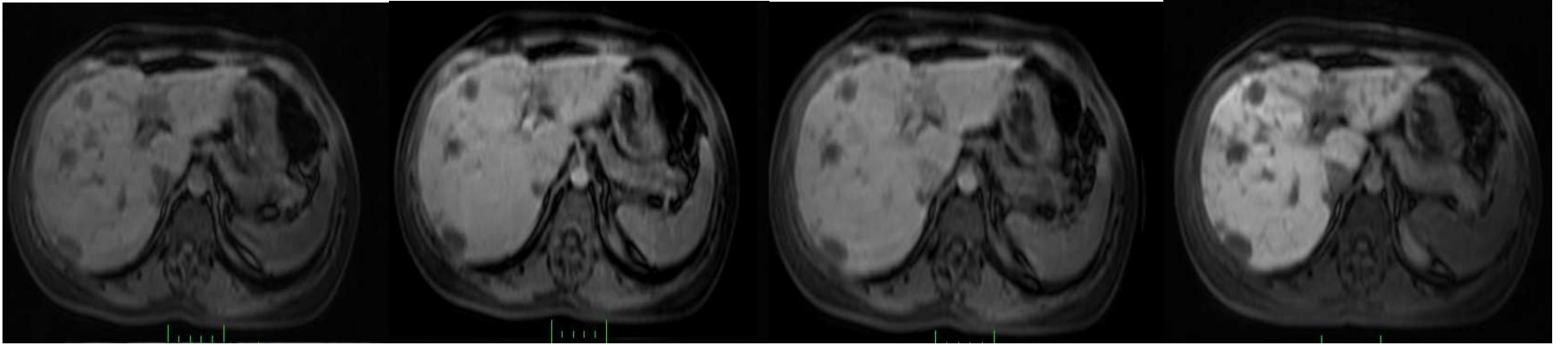


a-Arteryel faz

b-Portal faz

c-Geç faz

Olgu 7: Kolorektal kanser tanısı ile takip edilen 61 yaşındaki erkek hastaya gadopentate dimeglumine uygulamasını takiben elde olunan arteryel, portal ve geç faz dinamik imajlar(a, b, c)



a-Arteryel faz

b-Portal faz

c-Geç faz

d- 20. dakika

Olgu 8: Kolorektal kanser tanısı ile takip edilen 42 yaşındaki kadın hastaya gadoksetik asit uygulamasını takiben elde olunan arteryel, portal, geç faz ve 20. dakikada elde edilen dinamik imajlar (a, b, c, d)

5. TARTIŞMA

Kanser, tüm dünyada kalp hastalıklarından hemen sonra gelen ölüm sebebini oluşturmaktadır. Gastrointestinal sistem kanserleri ise kanser ölümlerinin ilk üç sırası içerisinde, erkeklerde akciğer, kadınlarda akciğer ve meme kanserlerinden sonra yer almaktadır. Gastrointestinal sistem (GİS) kanserlerine bağlı ölümler, kansere bağlı ölümler arasında önemli yer tutmaktadır. GİS kanserlerinde lezyonun yeri ve evresi, histolojisi, tedavi ve prognozdaki en önemli faktörleri oluşturmaktadır. Gelişen tanı yöntemlerinin daha yaygın olarak kullanılması hastalığın tanısını kolaylaştırarak hastaneye başvuran GİS kanserli hasta sayısını arttırmakla birlikte, kliniklere halen çok geç evrelerde başvurdıkları gözlenmektedir. Ülkemiz gibi gelişmekte olan toplumlarda, oldukça yüksek ölüm oranına sahip olan GİS kanserleri en sık kolorektal bölgede, daha sonra ise midede yerleşim göstermektedir. (6)

Hiç şüphesiz tüm malignitelerde olduğu gibi GİS tümörlerinde de metastatik hastalığın varlığı primer hastalığın evresini ve buna bağlı tedavi şeklini, prognozunu, mortalitesini değiştirmektedir.

Metastatik karaciğer hastalığıda onkolojide sık karşılaşılan sorunlardan biridir. Maligniteler lenf nodlarından sonra en sık karaciğere metastaz yapar. Metastatik yayılımın gerçek prevalansı bilinmemektedir.(17)

Gastrointestinal sistem kanseri bulunan hastaların %20'sinde hastalıkları tanındığında karaciğer metastazları vardır. Otopsi serilerinde ise GİS kanserli hastaların hemen hemen yarısında karaciğer metastazı vardır.(12)

Radyolojik görüntüleme cerrahiye aday hastalarda metastazın varlığını ya da yokluğunu tespit etmek, diğer hastalarda ise kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesinde oldukça yardımcıdır.(17)

Hepatik metastazların değerlendirilmesinde USG, BT, BTAP, MRG ve FDG-PET gibi inceleme yöntemleri kullanılabilir.(19)

USG inceleme gerek karaciğerin yetersiz değerlendirilmesi gerekse üç boyutlu imajlara olanak vermemesi nedeni ile bu tip hastalarda fazla efektif değildir. USG inceleme ile lezyonların çoğu zaman karakterize edilemez. BT ile artan duyarlılık ve ekstrahepatik yayılımı değerlendirme imkânına karşın MRG ile kıyaslandığında BT'nin radyasyon maruziyeti önemli bir dezavantajdır. Her ne kadar BTAP altın standard olarak kabul edilsede invaziv olması ve yanlış pozitif sonuçlar vermesi non-invaziv olan ve BT ile direkt karşılaştırma imkânı veren MRG'yi karaciğeri değerlendirmede en iyi inceleme yöntemi yapmıştır. Hastalığın

Gadoliniumun keşfinden sonra 1986 yılında MRG incelemede kullanımına başlanan kontrast maddeler 1988 yılında klinik kullanımda onay almıştır. Günümüzde MRG incelemelerin yaklaşık % 40-50 de kontrast kullanılmaktadır.(34,35)

Ekstraselüler kontrast maddeler MRG'de ilk kullanılan kontrast madde grubudur ve günümüzde de kullanılan birçok kontrast madde ekstraselüler kontrast madde grubunda yer almaktadır. (36)

Ekstraselüler kontrast ajanlar düşük moleküler ağırlıklı, suda çözünen İV uygulamayı takiben vasküler ve intertisiyel aralığa dağılım gösteren ajanlardır.(36) Gadopentate dimeglumine, gadodiamide, gadoteridol, gadobutrol, gadoversatamide ekstraselüler kontrast ajanlardan bazılarıdır.

Güvenli ve ucuz olmaları, karaciğerin yanında diğer batın içi organlarını da gösterebilmeleri nedeniyle bu kontrast ajanlar karaciğer MRG incelenmesinde sık olarak kullanılırlar.(35)

Ekstraselüler kontrast maddelerin varlığı, MRG incelemede yeni geliştirilen sekanslar görüntülemenin değerini her geçen gün artırmaktadır.

RES'e yönelik kontrast maddelerden demir oksit içeren partiküller, hepatobilier ajan Mangofidipir trisodyum kullanıma girmiş ve zamanla hepatobilier gadolinium şelatları gedobenate dimeglumine (Gd BOPTA) ve gadoksetik asit geliştirilmiştir. Gd-EOB-DTPA sirotik ve non-sirotik hastaların hem hepatobilier hem de vasküler lezyonlarının (FNH, adenomlar, HCC ve değerlendirilmesinde tanıda destek sağlar.(77)

Gd-EOB-DTPA uygulanan tüm hastalarda karaciğer spesifik tavsiye edilen inceleme süresi İV uygulamayı takip eden 20. dakikadır. 1,5 T gradient eko T1 ağırlıklı VIBE sekanslar ile alınan post-kontrast 10. dakikada alınan imajlar diagnostik kalitede olabilir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda 40. dakikaya kadar görüntüleme yapılabilir.(79)

Huppertz ve arkadaşlarının (84) yaptığı çalışmada gadoksetik asit kullanılarak yapılan karaciğer MRG'de fokal karaciğer lezyonlarının karakterizasyonunda ve sınıflandırılmasında gadoksetik asitin etkinliğinden bahsedilemektedir.

Seong ve arkadaşlarının (85) HCC'li hastaların preoperatif saptanmasında gadoksetik asit kullanılarak yapılan MRG ile trifazik çok kesitli BT'yi karşılaştırılmıştır. Özellikle 1 cm'den küçük HCC'li hastalarda hem 1,5 T hemde 3 T MRG'nin çok kesitli BT'ye göre daha üstün bulunmuştur. Yine aynı çalışmada özellikle küçük HCC'lerin saptanmasında 3T MRG'nin 1,5 T MRG'ye göre lezyon tespitinde üstünlüğü belirtilmiştir.

Stern ve arkadaşlarının(86) gadoksetik asitin farklı dozları ile yaptıkları MRG incelemelerde enjeksiyon yerinde ağrı, rahatsızlık hissi tespit edilmemiştir. Vital bulgularda, klinik laboratuvar testlerinde, idrar analizinde bu dozlarda değişiklik saptanmamıştır.

Kiryu ve arkadaşlarının(87) fare karaciğerine gadoksetik asit ve gadobenate dimeglumine uygulayarak MRG incelemede her iki kontrast maddenin karakteristik özellikleri değerlendirilmiştir. Farelere eşit dozda her iki kontrastın uygulamasını takiben elde olunan serilerde gadoksetik asit grubunda karaciğer parankiminde güçlü pik kontrastlanma tespit edilmiştir. İlginç olarak böbreklerde gadobenat dimegluminin gadoksetik aside oranla daha yüksek konsantrasyonda olduğu gözlenmiştir. Gadoksetik asitle görülen zayıf renal kontrastlanma gadoksetik asitin karaciğere spesifik uptake'ine bağlanmıştır.

Brismar ve arkadaşlarının (88) sağlıklı gönüllülerde yaptığı çalışmada Gd-BOPTA ve gadoksetik asit kullanılarak karaciğer vasküler yapılarının değerlendirilmesi açısından 2 kontrast madde karşılaştırılmıştır. Hepatik arterde, portal vena ve orta hepatic vena sinyal intensiteleri karşılaştırılmış ve Gd-BOPTA'nın gadoksetik asite kıyasla arteriyel, portal ve geç fazda daha fazla kontrastlanmaya yol açtığı raporlanmıştır. Aynı çalışmada her iki kontrast madde için karaciğer parankiminin boyanması açısından anlamlı fark bildirilmemiştir.

Mevcut çalışmamızda hepatic vasküler yapıların(portal ven ve dalları, hepatic arter) görsel değerlendirilmesinde gadoksetik asitin gadopentate dimeglumine üstünlüğü sonucuna varmış bulunmaktayız. Bluemke ve arkadaşları (75) ise yaptığı çalışmada hepatic arter ve portal venin değerlendirilmesinde gadoksetik asitin etkinliğinden bahsedilmiştir.

Vogl ve arkadaşlarının (89) yaptığı çalışmada gadoksetik asit ve gadopentate dimegluminin karaciğer fokal lezyonlarının tespitinde üstünlüğü araştırılmıştır. Çalışmada fokal karaciğer lezyonu bulunan aynı hasta grubuna 12.5,25 ve 50 µmol/kg farklı dozlarında gadoksetik asit ve takip eden 1. haftada 0,1 µmol/kg dozunda gadopentate dimeglumine uygulanarak MR imajları elde olunmuştur. Gadoksetik asitin özellikle küçük lezyonlarda hepatic fazda belirgin olmak üzere gadopentate dimeglumine göre lezyon saptamada üstünlüğü vurgulanmıştır. Aynı çalışmada metastatik karaciğer bulunan hastalarda gadoksetik asitin gadopentate dimeglumine ve kontrastsız serilere kıyasla metastaz tespiti açısından gadoksetik asitin üstünlüğünden bahsedilmiştir.

Bizim çalışmamızda ise gadoksetik asit uygulanan hastalarda portal fazdaki ve 20. dakikada elde edilen serilerde metastatik lezyon sayısı açısından farklılık olup olmadığının araştırılması hedeflenmiş olup bu iki fazda farklılık tespit edilememiştir.

Hammerstingl ve arkadaşlarının(90) yaptığı çalışmada gadoksetik asitin gadopentate dimeglumine göre karaciğerdeki lezyonu saptama açısından daha başarılı olduğu sonucuna varılmış olup özellikle bu başarının yüksek dozlardaki kıyaslanabilir önemi vurgulanmıştır.

Clement ve arkadaşlarının (91) fareler üzerinde yaptığı çalışmada gadoksetik asitin gadopentate dimeglumine göre farelerde fokal karaciğer kitlelerinin saptanmasındaki üstünlüğü tespit edilmiştir. Bu üstünlüğün nedeni gadoksetik asitin yüksek karaciğer-tümör kontrastlanmasına sahip olması olarak açıklanmıştır.

Filippone ve arkadaşlarının (92) yaptığı çalışmada şüpheli karaciğer lezyonu bulunan hastalara gadobenate dimeglumine ve gadoksetik asit uygulamasını takiben arteriyel, portal, geç faz seriler alınmıştır. Gadoksetik asit uygulanan hastalara kontrast sonrası 20. dakika ve gadobenate dimeglumine uygulanan hastalarda ise kontrast sonrası 40. dakikada seriler alınmıştır. Gadoksetik asitin hepatospesifik fazda gadobenate dimeglumine göre üstün kontrastlanma sağladığı sonucuna varılmıştır.

Vogl ve arkadaşlarının (89) yaptığı çalışmada Gd-EOB-DTPA uygulamasını takiben normal karaciğer parankiminin kontrastlanmasını araştırdıkları çalışmada kontrast madde verilmesini takiben karaciğer intensite değerlerinde hepatobiliier faza kadar anlamlı artış tespit edilmiş olup mevcut çalışmamız ile bulgular korelasyon göstermektedir.

Stern ve arkadaşlarının (86) yaptığı çalışmada Gd-EOB-DTPA'nın 3 farklı dozu ile elde edilen dinamik kontrast uygulamasını yapılan incelemelerde 10. dakikaya kadar seriler elde edilmiş ve karaciğer parankim intensitesi değerlendirilmiştir. Her 3 doz içinde 10. dakikaya kadar olan zaman diliminde karaciğer parankim kontrastlanmasının istatistiksel anlamlı arttığı bildirilmiştir. Bu sonuçta çalışmamızla korelasyon göstermektedir.

Özet olarak gadoksetik asit uygulanan hasta grubunda 20. dakikada elde olunan serilerde karaciğer parankim intensite ortalama değeri $230,56 \pm 76,49$ bulunurken, gadopentate dimeglumine uygulanan hastalarda geç fazda karaciğer parankim intensite ortalama değeri $204,52 \pm 63,79$ olarak ölçülmüştür. Her iki grup arasındaki bu fark istatistiksel anlamlı bulunmuştur. 20. dakikada gadoksetik asit ile elde olunan seriler gadopentate dimeglumine ile elde olunan 5. dakikadaki seriler ile karşılaştırıldığında gadoksetik asit ile karaciğerin normal parankim boyanması diğer kontrast maddeye göre anlamlı farklılık göstermektedir böylece karaciğer kontrastlanması artarken metastatik lezyonun normal karaciğer parankiminden ayırt edilebilmesi kolaylaşmaktadır. Yine 20. dakikada elde edilen serilerde metastatik lezyonlardan ölçülen intensite değerleri karşılaştırıldığında gadoksetik asit ile boyanan metastazların ortalama intensitesi $102,04 \pm 47,01$ ve gadopentate dimeglumine ile boyanan metastatik lezyonun intensitesi ile $126,44 \pm 70,24$ olarak ölçülmüştür. Gadoksetik asit ile 20. dakikada elde

edilen seriler gadopentate dimeglumine ile elde edilen seriler ile kıyaslandığında metastatik lezyonların daha az oranda kontrast tuttuğu tespit edilmiştir. Bu değerler arasında da istatistiksel anlamlı fark mevcuttur.($p<0.05$)

Gadoksetik asit hepatoselüler bir ajan olduğundan karaciğer kupffer hücreleri tarafından selektif olarak tutulur. Kupffer hücresinden zengin normal karaciğer parankiminin gadoksetik asit ile kontrastlanması gadopentate dimeglumine göre daha fazladır. Böylece daha fazla kontrastlanan karaciğer parankimi ve daha az kontrast tutan metastatik lezyon nedeni ile metastatik lezyonun saptanması kolaylaşmaktadır.

Ayrıca gadoksetik asit uygulanan hastalarda sekanslar ilerledikçe parankimal kontrastlanma hem görsel hemde intensite değerleri açısından artış göstermektedir. 20.dakikada karaciğer parankimal kontrastlanması en belirgindir.

Gastrointestinal malignitesi bulunan hastalarda karaciğer metastazlarının MRG ile saptanmasında gadoksetik asit ve gadopentate dimegluminin etkinliğini karşılaştırdığımız çalışmamızda; gadoksetik asitin, gadopentate dimeglumine karaciğer intensite değerleri açısından arteryel, portal ve geç fazda üstünlüğü olmadığı sonucuna vardık. Aynı zamanda 20. dakika serilerde ise gadoksetik asitin gadopentate dimeglumine ile elde edilen geç faz serilere göre karaciğer intensitesine istatistiksel anlamlı katkıları olduğu sonucuna vardık.

Görsel olarak gadoksetik asitin hem karaciğer parankim intensitesi hem de hepatik vasküler yapıların(portal ven ve dalları, hepatik arter) değerlendirilmesinde gadopentate dimeglumine göre üstünlüğünü gözlemledik.

Ayrıca gadoksetik asit uygulanan hastalarda portal faz ile 20. dakika seriler karşılaştırıldığında 20. dakika serilerde portal faza göre yeni metastatik lezyon tespit edilemediğini gözlemledik.

SONUÇ:

Gastrointestinal sistem kanserleri diğerk ülkelerde olduğu gibi bizim ülkemizde de önemli sağlık sorunlarından biridir. Malignitesi bulunan hastalarda uzak organ metastazları hastanın hem surveyini hem de tedavi şeklini değiştirmesi açısından önemlidir.

Karaciğerdeki metastatik lezyonların tespit edilmesinde özellikle Gd-EOB-DTPA'ya özel 20. dakikada alınan imajlar, Gd-DTPA ile elde edilen geç faz imajlar ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklar tespit edilmiştir.($p<0.05$) Yine her iki kontrast madde ile elde edilen görüntülerin görsel değerlendirilmesinde de Gd-EOB DTPA ile elde olunan seriler Gd-DTPA ile elde edilen serilere göre hem karaciğer parankiminin kontrastlanması hemde hepatik vasküler yapıların kontrastlanması açısından karşılaştırıldığında Gd-EOB-DTPA ile elde edilen imajlar tanısal ağıdan daha üstün bulunmuştur. ($p<0.05$)

Gadoksetik asit uygulamasının takiben karaciğer parankim intensitesinin giderek arttığı ve bu intensite artışının 20. dakikada elde edilen serilerde maksimuma ulaştığı sonucuna varılmış olup fazlar arasındaki bu intensite farklılığı istatistiksel anlamlı bulunmuştur.($p<0.05$)

Sonuç olarak Gd-EOB-DTPA karaciğerin dinamik incelemesinde, metastatik lezyonların tespitinde ve karakterizasyonunda, hepatik vasküler yapıların değerlendirilmesinde, önemli katkıları bulunan hepatospesifik bir gadolinyum şelatıdır.

ÖZET:

Bu çalışmanın amacı GİS maligniteli hastalarda karaciğer metastazlarının MRG ile değerlendirilmesinde gadoksetik asit ve gadopentate dimegluminin etkinliğinin karşılaştırılarak değerlendirilmesidir.

Histopatolojik tanısı konmuş 50 GİS maligniteli hasta çalışmaya alınmıştır. Olgular 2 gruba ayrıldıktan sonra birinci gruba gadoksetik asit ikinci gruba ise gadopentate dimeglumine uygulamasını takiben karaciğere yönelik dinamik seriler elde olunmuştur.

Kontrast uygulamasını takiben elde edilen serilerde karaciğer parankimi ve hepatik vasküler yapılar pencere ayarları standardize edildikten sonra her iki kontrast madde için mevcut skorlama sistemi vasıtası ile görsel olarak değerlendirilmiştir. Gadoksetik asit ile elde olunan seriler gadopentate dimeglumine göre karaciğer parankimi ve hepatik vasküler yapıların kontrastlanması açısından daha üstün bulunmuştur.

Dinamik olarak elde olunan serilerde her iki kontrast madde için arteryel, portal, geç fazda ve gadoksetik asite özel 20. dakikada, karaciğer parankimi ve metastatik lezyondan ROI yardımı ile intensite ölçümleri yapılmıştır. Her iki kontrast madde için elde edilen sonuçlar kıyaslandığında arteryel, portal ve geç fazda elde edilen dinamik serilerdeki hesaplanan lezyon ve karaciğer parankim intensitesi değerlerinde istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilememiştir. ($P>0,05$) Gadoksetik asite özel 20. dakika seriler ile gadopentate dimeglumine ile elde edilen geç faz seriler, karaciğer parankimi ve metastatik lezyon kontrastlanması açısından karşılaştırıldığında ise gadoksetik asit lehine istatistiksel anlamlı farklar tespit edilmiştir. ($p<0,05$)

Gadoksetik asit uygulamasını takiben arteryel, portal, geç fazda ve 20. dakika serilerde karaciğer parankim intensitesinde fazlar süresince istatistiksel anlamlı kontrastlanma artışına yol açmaktadır. ($p<0,05$) Bu süre zarfında metastatik lezyonlarda ise anlamlı intensite artışı mevcut değildir. ($p>0,05$) Karaciğer kontrastı artarken metastazlarda artmıyor olması karaciğerdeki metastatik lezyon ve normal parankim arasında kontrast farkına yol açmaktadır. Zamanla artan karaciğer kontrastlanmasını takiben fazlar süresince anlamlı artış göstermeyen metastatik lezyon intensitesine de bağlı olarak lezyonların tespiti kolaylaşmaktadır.

GİS kanserli hastaların karaciğer metastazlarının değerlendirilmesinde gadoksetik asit karaciğer dinamik MRG incelemesinde önemli tanısal katkıları bulunan hepatospesifik bir gadolinyum şelatıdır.

Anahtar kelimeler: Gadoksetik asit, karaciğer metastazı, gadopentate dimeglumine

SUMMARY

The purpose of this study of patients with liver metastases of gastrointestinal malignancies to compare the difference between gadoxetic acid and gadopentate dimeglumine enhanced MRI.

A total of 50 patients were diagnosed gastrointestinal malignancies histopathologically, were included in the study and their hepatic metastases were examined.

Following contrast administration, images obtained from the liver parenchyma and vascular structures in the series for both contrast agents were evaluated separately with standard window level.

Through the current series, both contrast agent were evaluated with a scoring system for visual evaluation and obtained gadoxetic acid enhanced MRI series were found more diagnostic than the series which enhanced with gadopentate dimeglumine for the hepatic parenchyma enhancement and hepatic vascular enhancement.

Dynamic enhanced series with arterial, portal, late phase and 20. minutes series for gadoxetic acid were examined with ROI for hepatic parankimal intensity and metastatic lesion intensity. We compared the results for two contrast agent. There was not statistical significant difference for these contrast agent at arterial, portal and late phase series. ($p>0.05$) But we found statistical significant difference between the series obtained 20. minutes after administration of gadoxetic acid and late phase for gadopentate dimeglumine for hepatic parenchymal intensity and metastatic lesion intensity. ($p<0.05$)

After the administration of gadoxetic acid, arteriel, portal, late phase and the 20. minutes series intensity of hepatic enhancement significantly reduce. At this time there is not significant enhancement of the metastatic lesions. ($p>0.05$) When the hepatic parenchymal enhancement increases and the enhancement of metastatic lesions reduce, it results the enhancement difference between normally hepatic parenchyma and metastatic lesions. So it helps the detection of the lesions when hepatic enhancement increase and metastatic lesions enhancement reduce.

Gadoxetic acid, a hepatoceluler contrats agent, have important diagnostic contribution to the assesment of the patients with liver metastases of gastrointestinal malignancies.

Key words: Gadoxetic acid, hepatic metastases, gadopentate dimeglumine

KAYNAKLAR:

- 1.Tuncel E. Klinik Radyoloji. Bursa: Nobel Güneş Yayınevi. 2002.
- 2.Killi R, Özbek S. Karaciğer anatomisi: Abdomende Doppler Ultrasonografi. 1. baskı. İzmir. Güven 2004.
3. Lee J, Sagel S, Stanley R, Heiken J. Computed Body Tomography with MRI correlation. Liver. 1998; Volume I.
4. Soyer P. Segmental anatomy of the liver: Utility of a nomenclature accepted worldwide. AJR 1993; 161: 572-573.
5. Arıncı K, Elhan A. Anatomi, Karaciğer. Güneş Kitapevi. Cilt 1. 1995.
- 6.Yılmaz S, Pehlivan T, Ateş E, Erkasap S, Yaşar B. Gastrointestinal Sistem kanserleri, Retrospektif bir çalışma. Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2004; 26: 59-66.
- 7.Eser S.Y. Türkiyede kanser insidansı. A.Murat Tuncer. Türkiye’de Kanser Kontrolü, Ankara, 2007.
- 8.Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren R.S, Thoeni R.F. Detection of Hepatic metastasis from cancers of the gastrointestinal tract by using imaging Methods (US, CT, MR Imaging, PET): A Meta-Analysis. Cancer Imaging. 2004; 4: 42-46.
- 9.Chabner B.A,Lynch T.J, Harrison D.L,Onkoloji El Kitabı, Nobel Tıp Kitapevi.2009.
- 10.Prokop M, Galanski M. Spiral and Multislice Computed Tomography of the Body. Thieme, 2003.
- 11.Kumar V, Cotran R.S, Robbins S.L. Temel Patoloji 5. Baskı, Nobel Tıp Kitapevi, 1995
- 12.Alican F. Genel Cerrahi, Nobel tıp kitapevi, 2007.
- 13.Uzer A.İ. Kolorektal dışı kanserlerin karaciğer metastazlarında cerrahi yaklaşım, Gülhane Tıp Dergisi 2004; 46: 360-365.
- 14.Aşıcı B. Anrezektabıl periampüller kanserlerin cerrahi ve cerrahi dışı yöntemlerle palyasyonunun karşılaştırılması.(Uzmanlık Tezi). İstanbul: Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, 2005.
- 15.Perek S. Pankreas Kanseri, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi, 2002; 28: 215-230.
- 16.Oto A. Karaciğer fokal lezyonlarında MRG. Manyetik Rezonans Derneği, Gövde Manyetik Rezonans, 2005.
- 17.Schima W, Kulinna C, Langenberger H, Ba-Ssalamah A. Liver metastases of colorectal cancer: US, CT or MR? Cancer Imaging 2005; 5: 149-155

18. Varolgüneş H, İnan A, Kaptanoğlu E, Demirci S. Primer ve metastatik karaciğer tümörlerinde tedavi yöntemleri. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. Cilt 50, Sayı 1997;4: 209-230.
19. Blyth S, Blakeborough A, Peterson M, Cameron I.C, Majeed A.W. Sensitivity of Magnetic Resonance Imaging in the Detection of Colorectal Liver Metastases. Ann R Coll Surg Engl 2008; 90: 25–28.
20. Robinson P.J.A. Imaging Liver Metastases; Current Limitations and Future Prospects. BJR 2000: 73; 234-241.
21. Bilgili Y, Fırat Z, Pamuklar E. Focal liver lesions evaluated by MR imaging. Diagn Interv Radiol 2006; 12: 129-135
22. Mortelet K.J, Ros P.R. Cystic Focal liver lesions in the adult: Differential CT and MR imaging features. RadioGraphics 2001; 21: 895–910
23. Schneider G, Grazioli L, Saini S. MRI of the liver imaging techniques, contrast enhancement, differential diagnosis. Boston; Springer, 2002
24. Namasivayam S, Salman K, Mittal P. Hypervascular hepatic focal lesions: Spectrum of imaging features. Curr Probl Diagn Radiol 2007; 36: 107-123
25. Martinez L, Puig I, Vals C. Colorectal liver metastases: Radiological diagnosis and staging. EJSO 2007; 33: 5-16
26. Anadol N. Karaciğer lezyonlarının benign-malign ayrımında PET benzeri kontrasta sahip MR difüzyon görüntülerinin değeri.(Uzmanlı Tezi). İstanbul, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Ana Bilim Dalı, 2007.
27. Piscaglia F, D’Errico A, Leoni S. Clinico-Pathological classification. Focal liver lesions detection, characterization, ablation. Newyork: Springer, 2005
28. Mahfouz AE, Hamm B, Wolf KJ. Peripheral washout: a Sign of malignancy on dynamic gadolinium-enhanced MR images of focal liver lesions. Radiol 1994; 190: 49-52.
29. Larson RE, Semelka RC, Bagley AS, Molina PL, Brown ED, Lee JK. Hypervascular malignant liver lesions: comparison of various MR imaging pulse sequences and dynamic CT. Radiol 1994; 192: 393-399.
30. Outwater E, Tomaszewski J, Daly J, Kressel J.Y. Hepatic Colorectal Metastases: Correlation of MR Imaging and Pathologic Appearance. Radiol 1991; 180: 327-332
31. Semelka R. C. Helmberger T.G.K, Contrast Agents for MR Imaging of the Liver, Radiol 2001; 218: 27–38

32. Semelka R.C, Worawattanakul S, Noone T. C, Burdeny D.A, Kelekis N.L, Woosley J. T. Chemotherapy-treated liver metastases mimicking hemangiomas on MR images, *Abdom Imaging* 1999; 24: 378–382.
- 33.Konez O. Manyetik Rezonans Görüntüleme. İstanbul. 1995.
- 34.Ward J. New MR techniques for the detection of liver metastases. *Cancer Imaging*. 2006; 6: 33–42.
35. Karabulut N, Elmas N. Karaciğerin MR görüntülemesinde kullanılan kontrast maddeler, *Diagn Interv Radiol* 2006; 12: 22–30.
36. Froehlich J.M. MR Contrast Agents, How Does MRI Work? Second Edition An Introduction to the Physics and Function of Magnetic Resonance Imaging, Springer, 2006
- 37.Aydınöz Ü. Radyologların nefrojenik sistemik fibrozisin farkında olmalarının gerekliliği, *Diagn Interv Radiol* 2006; 12: 161-162.
38. Prince M.R, Zhang H, Morris M, Mac Gregor J.L, Grossman M.E, Silberzweig J. Incidence of nephrogenic systemic fibrosis at two large medical centers, *Radiol* 2000; 248: 807-816.
- 39.Yıldız S, Çeçe H. Gadolinyum içeren kontrast maddelere bağlı gelişen nefrojenik sistem Fibrozis, *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2009, cilt 6, sayı 3.
- 40.Cowper S.E, Boyer P.J. Nephrogenic Systemic Fibrosis: An Update, *Current Rheumatology Reports* 2006; 8: 151–157.
- 41.Keskiner F, (Uzmanlık Tezi), İntrakraniyal yer kaplayıcı lezyonların saptanmasında 0.5 M ve 1 M gadolinyum şelatlarının intraindividüel karşılaştırılması, İstanbul, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2008.
42. Nortier J.L, Marmol V. Nephrogenic systemic fibrosis-the need for a multidisciplinary approach, *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3097-3101.
- 43.Aydınöz İ.E. Nefrojenik Fibrozan Dermopati/Nefrojenik Sistemik Fibrozis - Gadolinyum İçeren Kontrast Maddeler Sorumlu Olabilir mi? *Dermatose* 2006; 5: 235-238
- 44.Obuz F, Öksüzler M, Seçil M, Sağol Ö, Karademir S, Astarçioğlu H. Malign karaciğer tümörlerinin saptanmasında MR görüntülemenin etkinliği, *Diagn Interv Radiol* 2006; 12: 17-21
- 45.Low R.L, Francis I.R, Herfkens R.J, Jeffrey R.B, Glazer G.M. Fast multiplanar spoiled gradient-recalled imaging of the liver: pulse sequence optimization and comparison with spin-echo MR imaging. *AJR* 1993;160:501-509

46. Fernandes P.A, Carvalho A.T.P, Marques A.T, Pereira A.L.F, Madeira A.P.S, Ribeiro A.S.P, New designs for MRI contrast agents, *Journal of Computer-Aided Molecular Design* 2003; 17: 463-473.
47. Gandhi S.N, Brown M.A, Wong J.G, Aguirre D.A, Sirlin C.B, MR Contrast Agents for Liver Imaging: What, When, How. *RadioGraphics* 2006; 26: 1621–1636.
48. Bellin M.F. MR contrast agents, the old and the new. *European Journal of Radiol* 2006; 60: 314–323.
49. R.Kubik-Huch, Gottstein-Aalame N.M, Frenzel T, Seifert B, Puchert E, Wittek S, Gadopentetate Dimeglumine excretion into human breast milk during lactation. *Radiol* 2000; 216: 555–558.
50. Kutlutürk N, Arda K, Ölçer T. Fokal karaciğer lezyonlarının MR görüntülemesinde kullanılan kontrast maddeler. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*. 2004; 8: 288-294.
51. Magnevist Flakon. Ürün monogramı, Bayer Schering Pharma AG Almanya.2007.
52. Gadovist Flakon. Ürün monogramı, Bayer Schering Pharma AG Almanya.2003.
53. Omniscan Flakon. Ürün Monogramı, Opakim Tıbbi Ürünler Ticaret Ltd. Şti.,2002.
54. Optimark Flakon. Ürün Monogramı. Covidien Sağlık A.Ş.2009.
55. Dotarem Flakon. Ürün Monogramı. Guerbet Tıbbi ve Kimyevi Maddeler Tic. A.Ş.2006
56. Huppertz A. Modern Liver MR Imaging Contrast Agents, *Imaging decisions MRI* 2008; 4: 133-137.
57. Lencioni R, Cioni D, Bartolozzi C. Focal Liver Lesions. Detection: Characterization, ablation. Springer.2005.
58. Torres C.G, Lundby B, Sterud A.T, McGill S, Gordon B, Bjerknes H.S. MnDPDP for MR imaging of the liver. *Acta Radiol* 1997; 38: 638-642.
59. Özalp M. Karaciğer metastatik tümörlerinin saptanmasında bilgisayarlı tomografi, kontrastsız ve Mangafodipir kontrastlı MRG'nin karşılaştırılmalı değerlendirilmesi.(Uzmanlık Tezi), Isparta, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2004.
60. MultiHance Flakon. Ürün Monogramı. Gürel İlaç Tic. A.Ş. 2004
61. Gadoxate Disodium: Gadolinium EOB DTPA, Gadoxetic Acid, Gd-EOB-DTPA. *Drugs R D* 2004; 5: 227-230
62. Reimer P, Rummeny E.J, Daldrup H.E, Hesse T, Balzer T, Tombach B, Peters P.E Enhancement characteristics of liver metastases, hepatocellular carcinomas, and hemangiomas with Gd-EOB-DTPA: preliminary results with dynamic MR imaging, *Eur. Radiol* 1997; 7: 275-280.

- 63.Cheng K.C. Gadoxetate, Molecular imaging and Contrast agents, National Center for Biotechnology Information. National Library of Medicine, NCBI; 2004.
- 64.Giampieri G.S, Schmitt-Willich H, Pres W.R, Negishi C, Weinmann H.J, Speck U. Preclinical Evaluation of Gd-EOB-DTPA as a Contrast Agent In MR Imaging, *Radiol* 1992; 183: 59-64.
- 65.Primovist Flakon. Ürün Monogramı. Bayer Schering Pharma AG Almanya.2009.
- 66.Schmitt-Willich H, Brehm M, Ewers J, Michl G, Müller-Farnow A, Petrov O. Synthesis and physicochemical characterization of a new Gadolinium chelate: The liver-specific Magnetic Resonance Imaging contrast agent Gd-EOB-DTPA, *Inorg. Chem.* 1999; 38: 1134-1144.
- 67.Kühn J.P, Hegenscheid K, Siegmund W, Froehlich C.P, Hosten N, Puls R. Normal dynamic MRI enhancement patterns of the upper abdominal Organs: Gadoteric acid compared with Gadobutrol, *AJR* 2009; 193:1318–1323.
- 68.Mühler A, Clément O, Saeed M, Lake JR, Stites DP, Berthezène Y, Brasch RC. Gadolinium-ethoxybenzyl-DTPA, a new liver-directed magnetic resonance contrast agent. Absence of acute hepatotoxic, cardiovascular, or immunogenic effects, *Invest Radiol.* 1993; 28: 26-32.
- 69.Pascolo A L, Cupelli F, Anelli P.L, Lorussob V, Visigallib M, Uggeri F. Molecular mechanisms for the hepatic uptake of magnetic resonance imaging contrast agents, *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 257: 746-752.
- 70.Van Montfoort J.E, Stieger B, Meijer D.K.F, Weinmann H, Meijer P.J, Fattinger K. E. Hepatic Uptake of the Magnetic Resonance Imaging contrast agent Gadoxetate by the organic anion transporting polypeptide. *J Pharmacol Exp Ther.* 199; 290: 153-157.
- 71.Giampieri G.S, Mahler M, Röhl G, Maibauer R, Schmitz S. Pharmacokinetics of liver specific contrast agent Gd-EOB-DTPA in relation to contrast-enhanced liver imaging in humans, *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 587-596.
- 72.Beness G, Khangure M, Morris I, Warwick A, Burrows P, Vogler H, Weinmann HJ. Hepatic Kinetics and Magnetic Resonance Imaging of Gadolinium-EOB-DTPA in Dogs, *Invest Radiol.* 1996; 31: 211-217.
- 73.Hamm B, Staks T, Mühler A, Bollow M, Taupitz M, Frenzel T, Wolf K.J, WeinmannH. J, Lange L. Phase I clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a hepatobiliary MR contrast agent: Safety, pharmacokinetics, *Radiol* 1995; 195: 785–792.

- 74.Reimer P, Rummeny EJ, Shamsi K,T.Balzer, H.Daldrup, B.Tombach. Phase II clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA: dose, safety, aspects, and pulse sequence, *Radiol* 1996; 199: 177-183.
- 75.Bluemke D.A, Sahani D, Amendola M, Balzer T, Breuer J, Brown J.J, Casalino D.D. Efficacy and Safety of MR Imaging with Liver-specific Contrast Agent: U.S. Multicenter Phase III Study, *Radiol* 2005; 237: 89-98.
- 76.Reimer P, Rummeny E.J, Daldrup H.E, Hesse T, Balzer T, Tombach B, Peters P.E. Enhancement characteristics of liver metastases, hepatocellular carcinomas, and hemangiomas with Gd-EOB-DTPA: preliminary results with dynamic MR imaging, *Eur. Radiol.* 1997; 7: 275-280.
- 77.Malone D, Zech C.J, Ayuso C, Bartolozzi C, Jonas E, Tanimoto E. Magnetic resonance imaging of the liver: Consensus statement from the 1st International Primovist user meeting, *Eur. Radiol* 2008; 18: 1-16.
- 78.Lee M.G, Park K.B, Shin Y.M, Yoon H.K, Sung K.B, Kim M.H, Preoperative evaluation of hilar holangiocarcinoma with contrast-enhanced three-dimensional fast imaging with steady-state precession magnetic resonance angiography: Comparison with intraarterial digital subtraction angiography, *World J. Surg.* 2003; 27: 278-283.
- 79.DahlströmN, Persson A, Albiin N, Smedby Ö, Brismar T.B. Contrast-enhanced magnetic resonance cholangiography with Gd-BOPTA and Gd-EOB-DTPA in healthy subjects, *Acta Radiol.* 2007; 48: 362-368.
- 80.Tanimoto A, Lee J.M, Murakami T, Huppertz A, Kudo M, Graioli M. Consensus report of the 2nd International Forum for Liver MRI, *Eur Radiol* 2009; 19: 975-989
- 81.Bipat S, Van Leeuwen M.S, Comans E.F, Pijl M.E, Bossuyt P.M, Zwinderman A.H, Stoker J. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging and PET for diagnosis-meta-analysis, *Radiol* 2005; 237:123-131.
- 82.Reinig JW, Dwyer AJ, Miller DL, White M, Frank JA, Sugarbaker PH, Chang AE, Doppman JL. Liver metastasis detection: comparative sensitivities of MR imaging and CT scanning. *Radiol* 1987; 162: 43-47.
- 83.Beziat C, Pilleul F, Yzebe D, Lombard-Bohas C, Mercier C, Valette P. Detection of liver metastases in colorectal cancer on chemotherapy. *Radiol* 2004; 85: 307-311.
- 84.Huppertz A, Balzer T, Blakeborough A, Breuer J, Giovagnoni A, Heinz-Peer G, Laniado M. Improved detection of focal liver lesions at MR imaging: Multicenter comparison of Gadoteric Acid-enhanced MR images with intraoperative findings, *Radiol* 2004; 230: 266-275.

85. Kim Hyun S, Kim Hoon S, Lee J, Kim M.J, Jeon Y.H, Park Y. Normal dynamic MRI enhancement patterns of the upper abdominal organs: Gadoteric Acid compared with Gadobutrol. *AJR* 2009; 193: 1318 -1323.
86. Stern W, Schichk F, Kopp A.F, Reimer P, Shamsi K, Claussen C, Laniado M. Dynamic MR imaging of liver metastases with Gd-EOB-DTPA, *Acta Radiol* 2000; 41: 255-262.
87. Kiryua S, Inouea Y, Watanabea M, Izawab K, Shimadac M, Tojob A, Yoshikawad K, Ohtomo K. Evaluation of gadoxetate disodium as a contrast agent for mouse liver imaging: Comparison with gadobenate dimeglumine, *Magnetic Resonance Im* 2009; 27: 101–107.
88. Brismar T.B, Dahlström N, Edsberg N, Persson A, Smedby Ö, Albiin N. Liver vessel Enhancement by Gd-BOPTA and Gd-EOB-DTPA: A comparison in healthy volunteers, *Acta Radiol* 2009; 50: 709-715.
89. Voggel T, Kummel S, Hammerstingl R, Schellenbeck M, Schumacher G, Balzer T. Liver tumours: Comparison of MR imaging with Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA, *Radiol* 1996; 200: 59-67.
90. Hammerstingl R, Zangos S, Schwarz W, Rosen T, Bechstein W, Balzer T. Contrast-enhanced MRI of focal liver tumors, Using a hepatobiliary MR contrast: Detection and differential diagnosis using Gd-EOB-DTPA-enhanced versus Gd-DTPA-enhanced MRI in the same patient, *Acad Radiol* 2002; 9: 119–120.
91. Clement O, Mühler A, Vexler VS, Kuwatsuru R, Berthezene Y, Rosenau W. Comparison of Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA for contrast-enhanced MR imaging of liver tumors. *J Magn Reson Imaging* 1993; 3: 71-77
92. Filippone A, Blakeborough A, Breuer J, Grazioli L, Gschwend S, Hammerstingl R. Enhancement of liver parenchyma after injection of hepatocyte-specific MRI contrast media: A comparison of gadoteric acid and gadobenate dimeglumine. *J Magn Reson Imaging* 2010; 31: 356-364

Teşekkür

Uzmanlık eğitimim boyunca; bilgisi, deneyimi ve hoşgörüsüyle her zaman desteğini gördüğüm Prof.Dr.Serdar KARAKÖSE'ye,

Tez çalışmam süresince deneyimlerini, bilgisini benimle paylaşan, manevi desteğini esirgemeyen Yrd. Doç Dr. Orhan ÖZBEK'e,

Tezimin değerlendirilme aşamasında jürimde olan, olumlu katkıda bulunan Doç. Dr. Ahmet YEŞİLDAĞ'a

Kliniğimizde beraber çalıştığım, acı tatlı pek çok şeyi paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

MRG çekimlerimde bana yardımcı olan Teknisyen Salih ÇOBAN başta olmak üzere tüm MR teknisyenlerine,

Yaşantım boyunca benden desteklerini esirgemeyen sevgili annem ve babam Cemile ve Faruk KADIYORAN ile kardeşim Aysun KADIYORAN'a,

Evliliğimiz süresince bana hep destek olan, gerek TUS sınavına hazırlık gerekse uzmanlık eğitimi süresince zor anlarımda hep yanımda ve bana destek olan sevgili eşim Çiğdem İlhan KADIYORAN'a,

Sürekli 'Baba bu tez ne zaman bitecek' diyerek beni hep motive eden sevgili kızım Gülin KADIYORAN'a,

Ve sabırla bilgisayarını kendisine bırakmamı bekleyen sevgili oğlum Kemal KADIYORAN'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Cengiz KADIYORAN