

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ALKOL BAĞIMLILARINDA KARACİĞER DİFFÜZYON MR
GÖRÜNTÜLEME BULGULARI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. İzzet ÖKÇESİZ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hakan ARTAŞ**

**ELAZIĞ
2016**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Murad ATMACA

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Hanefi YILDIRIM

Radyodiagnostik Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Hakan ARTAŞ

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

ITHAF



Aileme...

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerini bizlere aktaran, hoşgörü ve sabırlarını esirgemeyen, bizlere her alanda örnek olan değerli hocalarım, başta tez danışmanım, çok değerli “ağabeyim” Doç. Dr. Hakan ARTAŞ’a, yakın zamanda emekli olan ve mevcut anabilim dalı başkanlarımız Prof. Dr. Erkin A.Y. OĞUR, Prof. Dr. Hanefi YILDIRIM ve diğer hocalarıma teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başta Dr. Yaşar BİRİŞİK ve Uzm. Dr. Ömer Cihat KULOĞLU olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizde beraber emek harcadığımız başta Erdal DOĞAN ve Birgül ÖZGÜL olmak üzere; teknisyen, hemşire, sağlık personeli ve kliniğimizin tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Zorlu asistanlık sürecinde de tüm hayatım boyunca her daim yanımda olan aileme sonsuz sevgilerimi sunarım.

ÖZET

Alkol kullanımının, başta karaciğer hastalıkları olmak üzere, ölümle sonuçlanabilen çok sayıda patolojik tablo ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Alkol kullanımı, karaciğerde fibrozis gelişimini tetikleyerek, alkolik hepatitten, karaciğer sirozu ve hepatosellüler kansere kadar geniş bir hastalık spektrumuna neden olabilmektedir.

Bu çalışmada amacımız, alkol kullananların ve sağlıklı gönüllülerin, karaciğer diffüzyon ağırlıklı MR görüntüleme ile elde olunan ADC değerlerini karşılaştırarak, olası erken dönem karaciğer hasarının ADC değerleri ile olan ilişkisini araştırmaktır.

Çalışmamıza, aşırı alkol kullanımı öyküsü bulunan 30 olgu ve 25 sağlıklı gönüllü kabul edildi. Tüm olguların biyokimyasal parametreleri ve tam kan sayımı için kan numuneleri alınarak, karaciğer diffüzyon ağırlıklı MR çekimi yapıldı.

Aşırı alkol kullanımı öyküsü bulunan 19 olgu ve 20 sağlıklı gönüllü çalışmaya dâhil edildi. İki grup arasında diffüzyon ağırlıklı görüntüleme ile elde edilen ortalama ADC değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlenmemekle birlikte, alkol kullanımı öyküsü bulunan grubun yüksek b değeri (b 1000) ile elde edilen ortalama ADC değerleri, kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur ($p=0,47$). İki grup arasında biyokimyasal parametreler açısından anlamlı farklılık izlenmemekle birlikte, iki grupta da karaciğer ADC değerleri; INR ile pozitif korelasyon, GGT ve ALP değerleri ile negatif korelasyon göstermekteydi (sırasıyla $r=0,002$, $r=-0,007$, $r=-0,049$).

Sonuç olarak; diffüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemenin, alkol kullanımının tetiklediği karaciğer fibrozisini saptamada ve takibinde kullanılabilecek noninvaziv bir görüntüleme yöntemi olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: alkol, karaciğer, diffüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme

ABSTRACT

LIVER DIFFUSION MR IMAGING FINDINGS IN ALCOHOL ADDICTS

Alcohol consumption is known to be associated with many pathological conditions, especially in liver disease, which can result in death. Alcohol consumption can cause a wide spectrum of diseases as, alcoholic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular cancer by inducing liver fibrosis.

The aim of this study, investigate the relationship with liver ADC values and potential early stage liver injury by comparing the values of the ADC obtained by liver diffusion-weighted MR imaging with alcoholics and healthy volunteers.

In our study, we accepted 30 individuals with a history of excessive alcohol consumption and 25 healthy volunteers. In all cases, blood sampled for biochemical parameters and complete blood count and liver diffusion-weighted MR imaging was performed.

In our study, 19 individuals with a history of excessive alcohol consumption and 20 healthy volunteers were included. Although statistically not significant difference between two groups, mean ADC values obtained by high b value (b 1000) diffusion-weighted imaging in alcoholics were lower than the control group($p=0,47$). Although no significant difference was observed between the two groups in terms of biochemical parameters; liver ADC values in both groups, positively correlated with INR, negatively correlated with GGT and ALP values($r=0,002$, $r=-0,007$, $r=-0,049$ respectively).

As a result; we think that diffusion-weighted magnetic resonans imaging is a noninvasive imaging technique that can be used for detection and follow-up of liver fibrosis inducing by alcohol consumption.

Keywords: alcohol, liver, diffusion-weighted magnetic resonans imaging

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
İTHAF	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Karaciğer Anatomisi	1
1.1.1. Karaciğerin Segmenter Anatomisi	2
1.2. Karaciğerin Histofizyolojisi ve Fibrozis	4
1.3. Alkol-Alkolizm Hakkında Genel Bilgiler	5
1.4. Alkol Metabolizması	6
1.5. Alkolün Karaciğer Hasar Mekanizmaları	9
1.5.1. Doğrudan Toksik Etkiler	9
1.5.1.1. Lipid ve Karbonhidrat Metabolizması Değişiklikleri	9
1.5.1.2. Oksidatif Stres	9
1.5.1.3. Asetaldehit Etkisi	10
1.5.1.4. Fibrozis Oluşum Mekanizmaları	10
1.5.2. Alkolik Karaciğer Hastalığının Oluşumunda Etkili Ko-Faktörler	11
1.5.2.1. Herediter Faktörler	11
1.5.2.2. Cinsiyet	11
1.5.2.3. Beslenme	11
1.5.2.4. Viral Hepatit	12
1.5.2.5. Karaciğer Doku Demiri	12
1.5.2.6. Sigara ve Kahve İçimi	12
1.6. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	12
1.6.1. Fizik prensipler	12

1.6.2. Manyetik Rezonans Görüntülemeye Görüntü Oluşumu	16
1.6.2.1. Sinyal toplama ve koiller (sargılar):	16
1.6.2.2. K alanı	18
1.6.2.3. Frekans kodlama ve faz kodlama gradientleri	18
1.6.3. Diffüzyon MR inceleme ve temel diffüzyon fiziği prensipleri	19
1.6.3.1. Karaciğerde Diffüzyon ağırlıklı inceleme	24
1.6.4. ADC	25
1.6.4.1. Karaciğer ADC ölçümü	26
2. GEREÇ VE YÖNTEM	27
2.1. Çalışma Grubu	27
2.2. Diffüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme	27
2.3. Görüntülerin Analizi	28
2.4. Kan numunelerinin analizi	28
2.5. İstatistiksel Analizi	29
3. BULGULAR	30
4. TARTIŞMA	37
5. KAYNAKLAR	41
6. ÖZGEÇMİŞ	48

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Karaciğerin segmentleri (Couinaud sınıflaması).	3
Tablo 2. Olguların diğer biyokimyasal parametreleri.	32
Tablo 3. Grupların ortalama ADC değerleri.	33



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Karaciğerin segmenter anatomisi	3
Şekil 2.	Karaciğerin segmenter anatomisi	4
Şekil 3.	Alkol Metabolizması.	7
Şekil 4.	Spin hareketi	13
Şekil 5.	Hidrojen atomunun yapısı.	14
Şekil 6.	Spin eksen: İnsan vücudunda rastgele olan spin eksenleri (A), manyetik alan içerisine alındığında, manyetik alan yönüne paralel ve antiparalel dizilirler (B).	14
Şekil 7.	Nukleonlarda spin(A) ve salınım (precession)(B) hareketleri.	15
Şekil 8.	Transvers ve longitudinal manyetizasyon ve relaksasyon.	16
Şekil 9.	Gradient uygulama: Gradientler yardımı ile dış manyetik alanda küçük artırma ve azaltmalar yapılarak kesitsel veri alınması sağlanır.	17
Şekil 10.	Faz ve frekans kodlama	18
Şekil 11.	Diffüzyonda Hareket Tipleri: (A) İzotropik, (B) Anizotropik	19
Şekil 12.	Konvansiyonel spin-eko görüntüleme.	21
Şekil 13.	Stejskal-Tanner görüntüleme sekansı	22
Şekil 14.	Örnek ROI ölçümleri.	28
Şekil 15.	Olguların yaş dağılımı-ortalamaları.	30
Şekil 16.	Ortalama albümin değerleri	31
Şekil 17.	Grupların ortalama ADC değerleri ($\times 10^{-3}$ mm ² / sn).	33
Şekil 18.	Olguların yaş- b 1000 değeri ile elde edilen ADC değerleri.	34
Şekil 19.	Olguların GGT-ADC değerleri.	35
Şekil 20.	Olguların ALP-ADC değerleri.	35
Şekil 21.	Olguların INR-ADC değerleri	36

KISALTMALAR LİSTESİ

AA	: Asetaldehit
ADC	: Görünen diffüzyon katsayısı
ADH	: Alkol dehidrogenaz
ALP	: Alkalen fosfataz
ATP	: Adenozin trifosfat
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CO₂	: Karbondioksit
coA	: Koenzim A
DAG	: Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EPI	: Eko-planar görüntüleme
GGT	: Gama glutamil transferaz
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HBsAg	: Hepatit B surface antigen
HBV	: Hepatit B virüsü
HCC	: Hepatosellüler karsinom
HCV	: Hepatit C virüsü
IL-6	: İnterlökin- 6
INR	: International Normalization Ratio
MEOS	: Mikrozomal etanol okside edici sistem
mg	: miligram
MHz	: Mega Hertz
MR	: Manyetik rezonans
NAD	: Nikotinamid adenin dinükleotit
NADH	: Nikotinamid adenin dinükleotit(indirgenmiş)
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat(indirgenmiş)
RF	: Radyofrekans
ROI	: Region of interest
TCA	: Trikarboksilik asit
TGF-β	: Transforming Growth Factor Beta
TNF	: Tumor necrosis factor

1. GİRİŞ

Alkol kullanımı, karaciğer sirozunun önde gelen sebeplerinden birisi olup, çok sayıda hastalık ve patolojik tablo ile ilişkili olduğu bilinmektedir (1).

Alkol kullanımının etkilediği en temel organların başında karaciğer gelmektedir. Alkol, karaciğerde alkolik hepatitten, fibroze, karaciğer sirozu ve hepatosellüler kansere kadar geniş spektrumda bir hastalık grubuna neden olabilmektedir (2-6).

Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme, suyun Brownian hareketine dayanan; hızlı, noninvaziv ve uygulanması sırasında kontrast maddeye ihtiyaç duyulmayan bir görüntüleme yöntemi olup, 1.5 Tesla ve üzeri tüm MR cihazlarında uygulanabilmektedir (7, 8). Karaciğer fibrozisinde biriken glikozaminoglikanlar, proteoglikanlar ve kollajen fibrilleri karaciğer dokusunda su protonlarının diffüzyonunu azaltmaktadır. Karaciğer fibrozisi olan hastalarda, diffüzyon ağırlıklı görüntüleme ile elde edilen ADC değerlerinin normal bireylere göre daha düşük olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (8-11).

Bu çalışmada amacımız alkol kullanımının neden olabileceği karaciğer parankimal hasarının, noninvaziv bir inceleme olan karaciğer diffüzyon ağırlıklı MR' da ADC değerleri ile olan ilişkisini saptamaktır.

1.1. Karaciğer Anatomisi

Karaciğer karın boşluğunun sağ üst kısmında lokalize karın içi en büyük solid organdır. Sadece arka-alt bölümünde inferior vena kava ve hepatik venler çevresindeki çıplak (area nuda - pars afixa) alan haricinde tamamı Glison kapsülü ile örtülüdür. Diafragmatik ve viseral olmak üzere iki yüzü bulunmaktadır. Diafragmatik yüzü, üstte diafragma aracılığıyla sağdan sola doğru sağ plevra ve sağ akciğer, perikard ve kalp, sol plevra ve sol akciğer ile komşudur. Arka bölümde ise diafragma ve alt kostalar ile komşuluk gösterir ve bu bölümde yer alan çıplak alanda sağ sürrenal gland ile arada periton olmadan doğrudan komşuluğu bulunmaktadır. Önde diafragma, karın ön duvarı ve sternumun ksifoid çıkıntısı ile komşudur. Diafragmatik yüz viseral yüzden keskin bir sınır ile ayrılır. Viseral yüz ise sağdan sola doğru kolonun hepatik fleksurası, transvers kolon sağ yarısı, safra kesesi, duodenum, mide ve özofagus ile komşuluk gösterir. Sağda periton aracılığıyla sağ böbrek ve sağ sürrenal gland ile komşudur. Falsiform, yuvarlak ve koroner ligamanlar karaciğeri

diafragma ve karın ön duvarına bağlarlar. Glison kapsülü iki yaprağa ayrılarak diafragmaya yapışır. Bu iki periton yaprağı anterior ve posterior koroner ligamanlar adını alır. Bu bağlar sağda ve solda trianguler ligamanları oluşturur. Önde ise anterior ve posterior koroner ligamanlar birleşerek falsiform ligamanı oluştururlar. Falsiform ligaman karaciğeri karın ön duvarına asar. Falsiform ligaman içinde göbekten portal venin sol dalına giden, sol umblikal ven kalıntısının oluşturduğu yuvarlak bağ (ligamentum teres hepatis) vardır. Falsiform ve yuvarlak ligamanlar karaciğeri yüzeyel olarak sağ ve sol iki loba ayırırlar. Ancak bu ayırım karaciğerin cerrahi-fonksiyonel anatomisi ile uygunluk göstermemektedir. Gastrohepatik bağ ve karaciğer pedikülü ya da diğer adıyla hepatoduodenal ligaman karaciğeri yerinde tutan diğer elemanlardır. Karaciğer pedikülünün içinde portal ven, hepatik arter ve biliyer yapılar vardır.

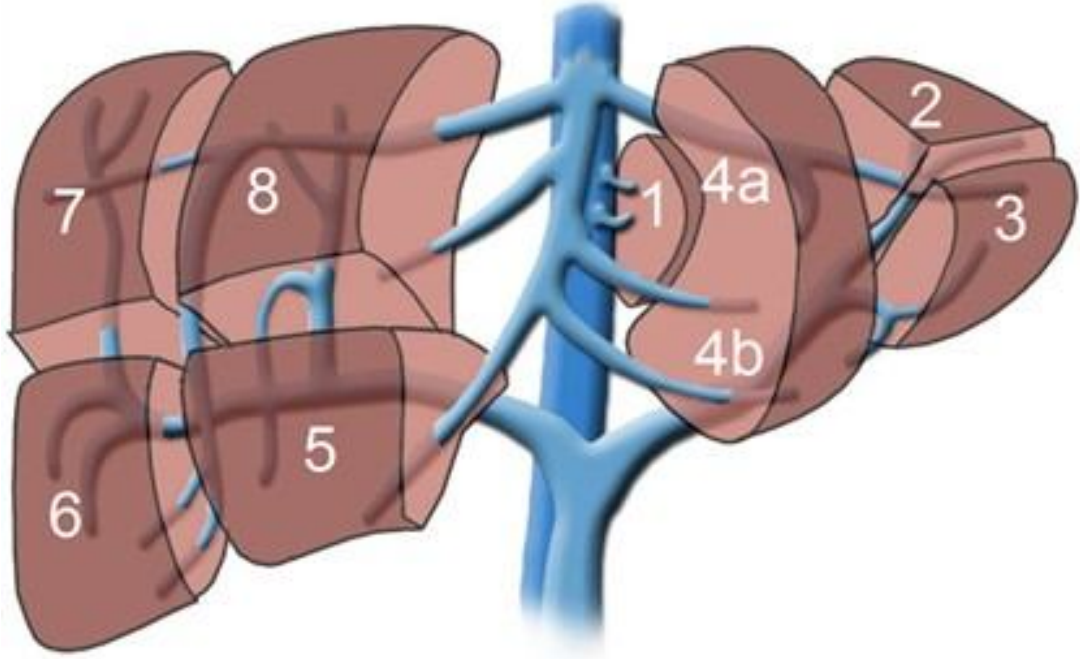
1.1.1. Karaciğerin Segmenter Anatomisi

Falsiform ligaman karaciğeri sağ ve sol loblar olmak üzere iki bölüme ayırmaktadır. Bu ayırımı sağ lob solun altı katı büyüklüktedir ve kaudat ve kuadrat lobları da içine alır. Bu ayırım, karaciğer içindeki damarsal ve biliyer dağılımla uygunluk göstermez. Cantlie 1898’de fonksiyonel olarak sağ ve sol lob ayırımının safra kesesi yatağından inferior vena kavaya çekilen bir çizgi(cantlie çizgisi-ana portal fissür) ile olduğunu ileri sürmüştür. Günümüzde kullanılan modern segmenter ayırım 1954’te Couinaud ve 1957’de Goldsmith ve Woodburne’un çalışmaları sonucu ortaya çıkmıştır. Fonksiyonel anatomi portal damarların ve major hepatik venlerin dağılımını esas alır. Üç hepatik venin hizasında bulunduğu hayali çizgiler ile karaciğer dört segmente ayrılır. Orta hepatik venin bulunduğu varsayılan çizgi Cantlie çizgisine yani ana portal fissüre uyar. Ana portal fissür karaciğeri iki yarı-karaciğere ayırır ki bu iki yarı karaciğer portal ve arteryel damarlanma ve biliyer drenaj açısından birbirinden bağımsızdır. Sağ karaciğer yarımı içinde sağ hepatik venin bulunduğu varsayılan sağ portal fissürle anterior (anteromedial) ve posterior (posterolateral) sektörlere ayrılır. Bu sektörlerin her birine bir portal ven dalı gider ve portal ven dallarının bulunduğu varsayılan çizgiler hepatik fissür adını alır. Hepatik fissürler sağ karaciğer yarısındaki sektörleri inferior ve superior segmentlere ayırır. Sol karaciğer yarımı sol hepatik venin hizasında seyreden sol portal fissür ile anterior ve posterior sektörlere ayrılır. Anterior sektör umblikal fissür tarafından medial

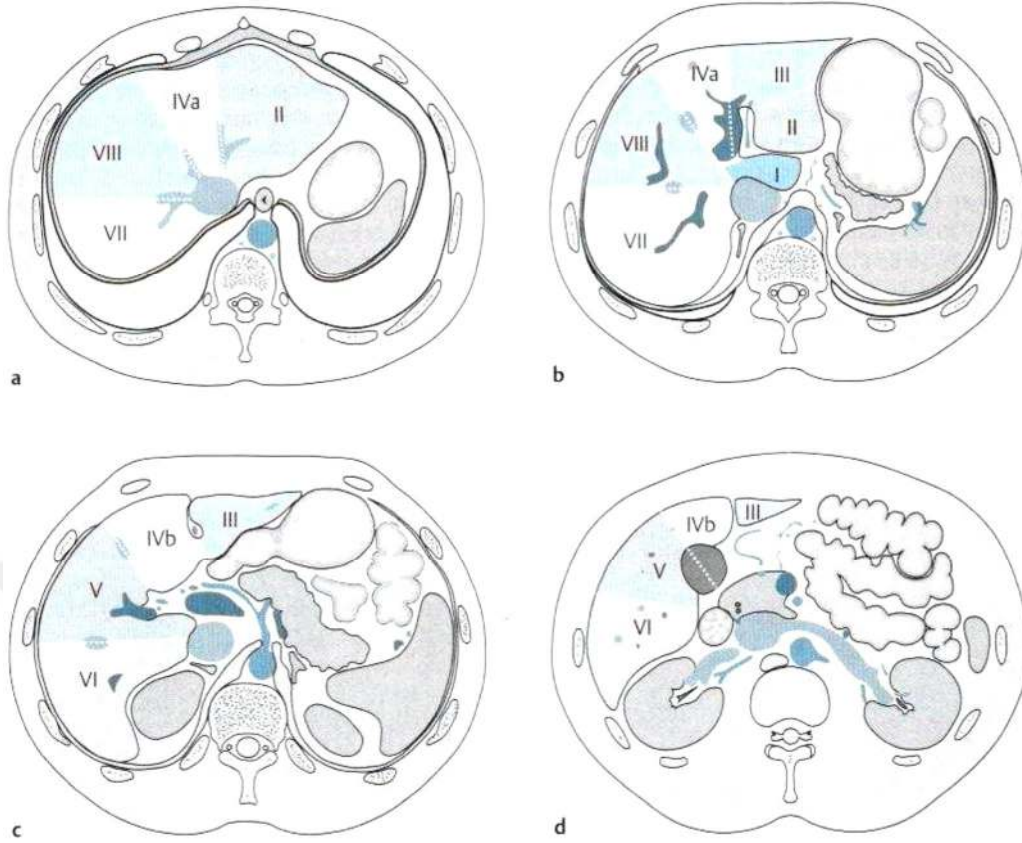
(4.segment) ve lateral (3.segment) olarak iki segmente ayrılır. Posterior sektör tek segmenttir ve 2. segment adını alır. Kaudat lob (1.segment) veya Spiegel lobu işlev açısından bağımsız bir segmenttir. Üç ana hepatik venden bağımsızdır. Venöz drenajı doğrudan vena kava inferiora olur.

Tablo 1. Karaciğerin segmentleri (Couinaud sınıflaması).

I. segment	Kaudat lob
II. segment	Sol posterior segment
III. segment	Sol anterolateral segment
IV. segment	Sol anteromedial segment
V. segment	Sağ anteroinferior segment
VI. segment	Sağ posteroinferior segment
VII. segment	Sağ posterosuperior segment
VIII. segment	Sağ anterosuperior segment



Şekil 1. Karaciğerin segmenter anatomisi (3 Boyutlu Şematik gösterim)



Şekil 2. Karaciğerin segmenter anatomisi (Aksiyal şematik gösterim).

1.2. Karaciğerin Histofizyolojisi ve Fibrozis

Karaciğer hastalıklarının, karaciğeri morfolojik olarak nasıl etkilediğinin anlaşılması için, mikroanatomik yapının anımsanması faydalı olacaktır. Hepatik asinüs modeli; kanın arteriyel ve portal venöz damarlar ile karaciğer parankimine ulaşp, kordonlar biçiminde dizilen hepatositlerce işlendikten sonra (v. hepatica'nın başlangıcı olarak düşünülebilecek) terminal hepatik venüllere (lobüler modele göre vena centralis olarak adlandırılırlar) dökülmesi temel alınarak oluşturulmuştur. Bu model, hepatositleri, bol oksijenli kandan yararlanma derecelerine göre üç alanda sınıflar: En iyi kanlanan periportal kısım "alan 1", en az kanlanan perivenüler kısım "alan 3" olarak isimlendirilir. İskemik olaylardan, en çok 3. alandaki hepatositlerin etkilenmeleri, bu modelle kolayca açıklanabilmektedir. Safra akımı, kabaca, kan akımının tersi yolu izleyerek (alan 3'den, alan 1'e doğru) karaciğer parankimini portal alanlardan terk eder. Karaciğer parankimi, belli işlevleri üstlenmiş kesin sınırlarla ayrılan bölümler içermez; her hepatosit karaciğere ait her işlevi yerine getirebilir. Ancak; alan 1'deki hepatositler daha çok glukoneogenez, yağ asidi oksidasyonu,

amino asit parçalanması, kolesterol üretimi ve safra asidi sekresyonu ile ilgili görevler üstlenirken; alan 3'teki hepatositler glikoliz, lipogenez, detoksifikasyon gibi işlevlere ağırlık verir.

Karaciğerdeki hücrelerin % 65'ini, karaciğer hacminin % 80'ini hepatositler oluşturur. Parankimde hepatositlerin dışında Kupffer hücreleri (sinusoidal makrofajlar) ve perisinusoidal yıldızlı hücreler (Ito hücreleri) bulunur.

Yara iyileşmesinin doğal bir sonucu olan fibrozis(kollajen üretimi), karaciğerde de değişik zedelenmeleri izleyerek oluşabilir. Fibrozis, mikroasiner yapıyı bozacak ve karaciğerin özel kan akımını etkileyecek biçimde olduğunda, ağır bir durumdur. Köprüleşme nekrozunu izleyerek oluşan fibrozis, rejenerasyonla birlikte olduğunda hastalık süreci siroza doğru ilerler. Alkolik karaciğer hastalığında ise, inflamasyon hafif ve fibrozis miktar olarak az sayılabilecek düzeyde olmasına rağmen, fibrozis Disse aralığında olduğu için, hepatositlerin kanla ilişkisi belirgin olarak azalabilir. Karaciğer fibrozisi, çoğu olguda geri dönüşsüzdür (12).

1.3. Alkol-Alkolizm Hakkında Genel Bilgiler

Alkol alımı, zaman içerisinde karaciğer hastalıklarına yol açan sebepler sıralamasında üst basamaklarda yer bulmaktadır. Günlük 80 gram ve üzeri alkol tüketimi risk olarak tanımlanmakta olup sağlıklı erişkin erkekler, günde yaklaşık 160 gram kadar alkolü metabolize edebilme kapasitesine sahiptir.

Alkol bağımlılığı ise, alkol içmenin alışkanlık ve sorunlu hale geldiği, kontrol edilemeyen bir şekilde aşırı alkol tüketme ile ilgili davranışsal bir bozukluktur. En güvenilir tanımlama özelliği, alkol içme durdurulduğunda ya da azaltıldığında ortaya çıkan yoksunluk belirtileridir. Alkol bağımlılığının gelişmesi, tekrar eden aşırı içme, yoksunluk, içmeyi arzulama ile dürtüsel ve kompulsif alkol alımı ile ilerler (13, 14).

Alkolizm heterojen bir hastalıktır. Alkol sorunu olan hastalar demografik özelliklere, gelişen tıbbi sorunlara, alkol bağımlılığının şiddetine, kişilik özelliklerine, ailede alkolizm öyküsünün varlığına ve eşlik eden başlıca psikiyatrik hastalığa göre çeşitli alt gruplara ayrılmaktadır (15).

Günümüzde, alkol en fazla kullanılan psikoaktif madde olup, pek çok toplumda günlük yaşamın bir parçası haline gelmiştir. Ancak tüm dünyada son yıllarda hızla artan alkol tüketimi ve alkolizm önemli sosyal ve medikal sorunlara neden olmaktadır. Alkolün kötüye kullanımı, bireysel ve sosyal gelişimi tehlikeye

sokan, sakatlık, sağlık kaybı ve milyonlarca ölüme neden olan dünya genelinde bir problemdir (16-18).

Bağımlılığın gelişmesinde genetik yatkınlık, sosyal çevre, stres, ruh sağlığı, hastanın yaşı ve cinsiyeti önemli risk faktörlerindendir (18). Özellikle, genetik risk faktörleri, alkol etiyojisinde önemli rol oynamaktadır. Kalıtım ile ilgili risk oranının, aile ve ikiz çalışmalarına göre %40 ile % 60 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Bağımlılığın nesilden nesile aktarıldığı gözlemi, bağımlılığın gelişmesinde hangi genlerin sorumlu olabileceğine dikkat çekmiştir. Belli bir fenotipin (psikiyatrik hastalığın) kalıtımını etkileyen genleri belirlemeyi ve genin neden anormal işlediğini saptamayı amaçlayan moleküler genetik çalışmalarla aday genler belirlenmeye çalışılmıştır (19, 20).

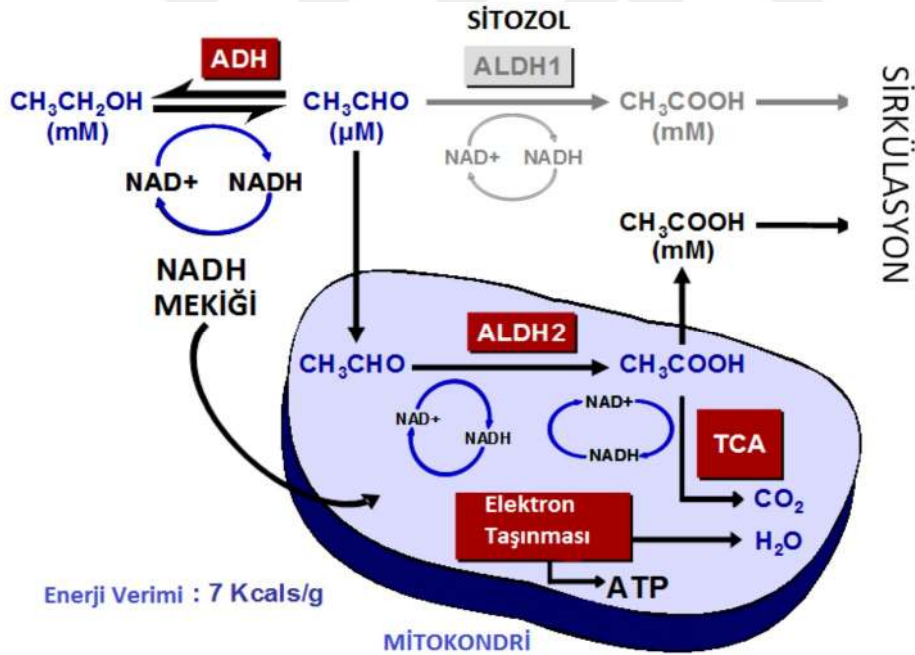
Alkollü içeceklerde bulunan alkol etil alkoldür (etanol) ve kimyasal yapısı $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$ olarak gösterilir (21). Etil alkol 0.789 g/ mL yoğunluğunda, 78.4 °C’de kaynayan, suda tamamen çözünebilen, yanıcı ve renksiz bir alkoldür. Etanolün kalori değeri yüksektir (yaklaşık 7kcal/g; karbonhidrat ve protein:4kcal/g, yağ:9 kcal/g). Karbonhidrat ve yağlar vücutta depolanıp ihtiyaç halinde kullanılırken, alkol depolanamaz ve vücuttan uzaklaştırılır (22).

1.4. Alkol Metabolizması

Karaciğer alkolün metabolizmasındaki primer organdır. Karaciğer içinde alkol üç ayrı enzim sistemi ile oksidize edilir. Bunlar; alkol dehidrogenazlar (ADH), mikrozomal etanol okside edici sistem (MEOS) ve katalazdır. Katalaz, peroksizomlarda ve mitokondrilerde bulunur; bu üç sistem içerisinde en az kullanılanıdır. Alkol dehidrogenazlar sitoplazmik enzimlerdir ve karaciğer içerisinde birçok izoformları mevcuttur. Alkol dehidrogenaz izoformları arasındaki farklılıklar etnik gruplar arasındaki alkol eliminasyon hızlarındaki belirgin farklılıkların nedenidir. Kan ve doku alkol konsantrasyonu düşük olduğu zaman alkol metabolizmasından sorumlu enzim ADH’dır. Doku alkol düzeyi 50 mg/dl üzerine çıktığı zaman MEOS devreye girer. Mikrozomal etanol okside edici sistem için önemli nokta, sitokrom P450 2E1 komponentine sahip oluşudur. Bu enzim sadece alkolün oksidasyonu değil birçok ilacın metabolize edilmesinde görevlidir. Kronik alkol tüketimi sitokrom P-450 2E1 enzim aktivitesinin 5-10 kat artmasına sebep olur. Bu aktivite artışı kronik alkol kullanımı olan kişilerde alkolün hızlı elimine

edilmesinin nedenidir. Mikrozoal etanol okside edici sistem, kronik alkol kullanan kişilerdeki alkol metabolizmasında, ara sıra alkol alan kişilere göre daha fazla rol üstlenmektedir. Yapılan araştırmalar ADH enzim sisteminin karaciğer dışında mide ve bağırsakta da bulunduğunu göstermiştir. Alınan alkolün önemli bir miktarı mide ADH'sı tarafından metabolize edilmekte ve bu aşama alkolün ilk geçiş eliminasyonu olarak bilinmektedir. Bu eliminasyon, alkolün yol açtığı hepatotoksisite göz önüne alındığında büyük öneme sahip olmaktadır. Midede alkolün metabolize edilmesi, portal sisteme geçen alkol miktarının azalmasına ve karaciğerde daha az hasara yol açmasına neden olur. Gastrik ADH aktivitesi kadınlarda daha düşük olduğu için aynı miktarda alkol alan kadınlarda erkeklere göre kan alkol seviyesi daha yüksek olmaktadır (23).

Sitozolik ADH tarafından alkolden elde edilen asetaldehit, mitokondrial ve sitozolik asetaldehit dehidrogenazlar tarafından asetata oksitlenmektedir. Alkol aynı zamanda karaciğer düz endoplazmik retikulumu içinde lokalize olan sitokrom P450 ailesinin bir üyesi olan MEOS tarafından da asetaldehide oksitlenmektedir.



Şekil 3. Alkol Metabolizması.

Büyük bir kısmı karaciğerden kana diffüze olan asetat, TCA döngüsünde oksitlenmek üzere kas ve diğer dokular tarafından alınmaktadır. Diyet kalorisinin %15 kadarından daha az kısmının tüketilen etanolden sağlanması halinde alınan etanol, ATP üretiminde etkin şekilde kullanılmaktadır. Oksidatif fosforilasyonda

NADH, ATP üretiminde kullanılmaktadır. Asetaldehidin bir kısmı kana geçerek diğer dokulara taşınmaktadır. Bir kısmı TCA siklusunda oksitlenen asetatın, önemli bir kısmı ise kas dokuları tarafından alınarak asetil CoA oluşturulmaktadır. TCA döngüsünde asetil CoA oksitlenerek CO₂ elde edilmektedir. Çok yüksek etanol düzeyleri dışında etanolün kalori içeriği, yüksek enerjili fosfat bağlarına dönüştürülmektedir (24).

Çok yüksek dozlarda etanol alındığında etanolün bir kısmı endoplazmik retikulumdaki etanol okside edici sistem (MEOS) tarafından asetaldehide oksitlenmektedir. Yakıt ve NADPH elektronlarını alan O₂, suya indirgenmektedir. Bu tepkimede NADPH yapısındaki indirgenme potansiyeli şeklindeki enerji kullanılmaktadır. Uzun yıllar alkol kullanan kişilerin MEOS sistemi çok aktif şekilde çalışmakta ve bu kişilerin karaciğerinde ve kan dolaşımında bulunan asetaldehit, dokularda hasar oluşturmaktadır (25-27).

Alkol metabolizması, ADH aktivitesi ve NAD⁺ sağlanabilirliği ile sınırlandırılmaktadır. Alkol dehidrogenaz, bir veya iki kadeh alkolden sonra zorunlu olarak doymuş hale gelmekte ve alkol metabolizması sıfırıncı dereceden kinetik göstermektedir. İnsanların pek çoğu yaklaşık olarak saatte 10 g alkolü metabolize edebilmekte ve kan alkol düzeyi her saat yaklaşık 0,15 g azalmaktadır. Alkol metabolize eden enzimlerin genetik varyantlarının bulunması alkol toleransında bireysel farklılıkların görülmesine neden olmaktadır. En ilginç polimorfizmde asetaldehidi asetata oksitleyen mitokondrial aldehit dehidrogenaz enzimi etkilenmektedir. Negatif dominant bir mutasyon olan bu genetik varyantta mutant enzim, normal enzim ile inaktif oligomerler oluşturduğu için heterozigotlarda bile enzim aktivitesi sıfıra yakındır. Bu bireylerde asetaldehit, sitozolik aldehit dehidrogenaz tarafından oksitlendiği için sadece bir-iki kadeh alkol alındığında toksik asetaldehit birikmektedir. Bunun sonucunda vazodilatasyon, yüz kızarıklığı ve taşikardinin görüldüğü doğuya özgü kızarıklık yanıtı görülmektedir. Bu enzimin eksik olduğu bireylerde alkolizm çok nadir ortaya çıkmaktadır. Mitokondrial aldehit dehidrogenazın farmakolojik olarak inhibe edilmesini sağlayan disulfiram (antabuse), alkoliklerin tedavisinde kullanılmaktadır. Alkollü içeceğe karışması halinde ölümcül olabileceği için bu bileşiğin kullanılması sıkı tıbbi kontrolü gerektirmektedir.

Kronik alkoliklerin dokularından elde edilen mitokondrilerde normal ATP sentezi için gerekli olan transmembran proton gradientinin korunamadığı görülmüştür. Bu nedenle etanolün enerjisinin büyük bir kısmı ısıya dönüşmektedir. Etanol oksidasyonu, yağ asidi ve glukoz oksidasyonunun normal metabolik yolları ile girişim yapmaktadır. Oksidatif süreci tamamlamak için ara ürünlerin bu metabolik yollar arasındaki döngüsü, etanol varlığında glukoz ve yağ asitlerinin oksidasyonunu daha az etkili hale getirmektedir (28, 29).

1.5. Alkolün Karaciğer Hasar Mekanizmaları

1.5.1. Doğrudan Toksik Etkiler

1.5.1.1. Lipid ve Karbonhidrat Metabolizması Değişiklikleri

Alkol oksidasyonu sonucunda NAD^+ 'nin indirgenmesi ile ortaya çıkan fazla miktarda NADH, karaciğerde NAD^+ bağımlı birçok prosesin etkilenmesine yol açar. Tri-açilgliserol sentezi artarken yağ asitlerinin beta oksidasyonu inhibe olur ve yağ asitleri esterifiye olarak trigliserid olarak depolanır. Bu süreç hepatik steatoz ile sonuçlanır. Ek olarak yüksek NADH/ NAD^+ oranı glukoneogenezde de bazı anahtar enzimlerin aktivitelerinin inhibisyonuna yol açar ve hipoglisemiyle sonuçlanır. Bu durum özellikle karbonhidrat malnutrisyonu olan alkoliklerde daha belirgindir.

1.5.1.2. Oksidatif Stres

Alkolün sitokrom P450 2E1 ile metabolize edilmesi sonucunda süperoksit (O_2^-) ve hidroksil (OH^-) gibi serbest oksijen radikalleri ortaya çıkarlar. Bu reaktif oksijen ürünleri özellikle hidroksil radikali, hücresel proteinler, lipidler ve DNA ile etkileşerek bir seri peroksidasyon reaksiyonu başlatır ve hücre zedelenmesi ile sonunda hücrenin ölümüne yol açarlar.

Alkol dehidrogenaz sisteminin rol oynadığı alkol metabolizması da farklı bir yöntemle serbest oksijen radikalleri oluşumuna yol açar. Yüksek NADH/ NAD^+ oranı ferritinden demirin mobilize olmasına neden olur. Bu da H_2O_2 ile etkileşerek süperoksit ve hidroksil radikallerinin oluşmasına neden olur. Ayrıca alkol metabolizması sonucunda ortaya çıkan asetaldehitin oksidasyonu sonucunda son ürün olarak oksijen radikalleri ortaya çıkarlar. Kronik alkol alımı sonucunda aktive olan nötrofiller ve Kupffer hücrelerinin de oksijen radikalleri için ek birer kaynak oldukları bilinmektedir. Alkol metabolizması sonucunda karaciğerde oluşan oksidatif

stres, karaciğerin serbest oksijen radikallerinden kendini koruyamadığı durumlarda daha şiddetli hasara neden olmaktadır. Glutasyon, oksidatif hasardan korunmak için anahtar rol oynayan protein olmayan bir tioldür. Kronik alkol tüketimi, karaciğer vitamin A, E ve glutasyon rezervlerinin azalmasına yol açarak karaciğerin koruyucu antioksidan defans mekanizması üzerine negatif etki yapar ve alkolün yaptığı karaciğer hasarına katkıda bulunur.

1.5.1.3. Asetaldehit Etkisi

Asetaldehit (AA), karaciğerde doğrudan hepatosellüler hasar ve nekroza yol açabilecek yüksek reaktiviteye sahip bir maddedir. Asetaldehit, hücresel proteinlerin lizin rezidülerine bağlanarak AA-protein yapılarını oluşturur. Ayrıca tubüline de bağlanabilen AA, hücrenin protein trafiğini etkileyerek hücrelerde şişmeye (balonlaşmaya) yol açar. Ayrıca AA-protein yapıların neoantijen olarak rol oynayarak immün sistemi aktive ettiği bilinmektedir.

1.5.1.4. Fibrozis Oluşum Mekanizmaları

Karaciğer fibrozisi kronik alkol kullanımının ciddi ve geri dönüşümsüz bir sonucudur. Fibrozis alkoliklerin sadece %10-15'inde görülmesine karşın, karaciğer hastalığı bulguları olan alkoliklerde %50 oranında karşılaşılan bir durumdur. Alkolik karaciğer fibrozisi fizyopatolojisi temelinde hepatik yıldız (stellate) hücrelerin aktivasyonu yatmaktadır. Daha önceleri İto hücreleri, yağ depolayan hücreler, perisinüzoidal hücreler ya da lipositler olarak adlandırılan yıldız hücreler normalde Disse aralığında vitamin A depolanmasında önemli rol oynayan hücrelerdir. Toksik, infeksiyöz ya da alkolik karaciğer zedelenmesi sonucunda bu hücreler miyofibroblast benzeri hücrelere prolifer olmaktadır. Aktif hale gelen uydu hücreler, karaciğerin kollajen sentezleyen esas hücreleri olup alkolik karaciğer hastalığına özgü perisinüzoidal fibrozis gelişiminden sorumludurlar. Yıldız hücreleri in vivo aktif hale getirilen uyarılar tam olarak bilinmesede, AA ve AA-protein oluşumları ile “Transforming Growth Factor Beta” (TGF-b)’nin laboratuvar ortamında bu uyarıları yaparak hücrelerin kollajen sentezlemesine yol açtıkları bilinmektedir. Alkol ile beslenen ratlarda Kupffer hücrelerinin IL-6 ve TNF- α ürettikleri, bu sitokinlerin de fibrozisi tetiklediği gösterilmiştir. Ek olarak aktif hale gelen uydu hücrelerinin TGF-b üreterek kendi kendilerini uyardığı da gösterilmiştir.

1.5.2. Alkolik Karaciğer Hastalığının Oluşumunda Etkili Ko-Faktörler

Alkoliklerin küçük bir bölümünün ciddi karaciğer hastalığına yakalanmaları, alkolün yaptığı son organ hasarında etkili başka parametrelerin olabileceğini göstermektedir. Alkolik karaciğer hastalığı patogeneğinde etkili birçok ko-faktör olduğu belirtilmiştir:

1.5.2.1. Herediter Faktörler

Alkol dehidrogenaz, sitokrom P450 2E1, aldehit dehidrogenaz enzimlerindeki polimorfizm alkolik karaciğer zedelenmesinde risk faktörü olarak incelenmektedir. Alkol dehidrogenazı kodlayan en az 3 değişik allel vardır. Yapılan çalışmalar ADH fenotip değişiklikleri kişiler arasında alkol eliminasyon hızında 3 ila 10 kat değişikliklere yol açabilmektedir. İlginç olarak alkolü hızlı elimine edenlerde karaciğer hastalığı görülme riski daha yüksektir. Bunun tam aksi durum aldehit dehidrogenaz enzimi polimorfizminde görülmektedir; AA'ı yavaş elimine edenler karaciğer hastalığı gelişimi açısından daha fazla risk altındadırlar.

1.5.2.2. Cinsiyet

Kadınlar, alkolik karaciğer hastalığına erkeklere göre daha yatkınlardır. Yapılan çalışmalar günde 80 gram alkol tüketen kadınların 10 yıl gibi bir sürede alkolik karaciğer hastalığının belirtilerini göstermeye başladığını ortaya çıkarmıştır. Bazı yazarlar bu yatkınlığı kadınlardaki yavaş gastrik alkol metabolizmasına bağlamaktadırlar.

1.5.2.3. Beslenme

Alkolik karaciğer hastalığı nutrisyonel durum ile güçlü bir negatif ilişki içerisinde. Diyetel faktörlerin doğrudan olarak alkolik hasarın sebebi olmamasına rağmen; alkolik karaciğer hastalığı gelişimini ve progresyonunu kolaylaştırdığı bilinmektedir. Malnutrisyon alkolik karaciğer zedelenmesine birkaç farklı yolla katkıda bulunur. Vitamin A ve E gibi antioksidan maddelerin kronik alkol kullanımı sonucunda azalmaları nedeniyle oksidatif stresin karaciğere verdiği hasar artmaktadır. Kronik alkol tüketimine bağlı olarak demirin bağırsaktan emilimi artar ve karaciğer demir depolarında artış olur. Demirin de oksidatif stres yoluyla karaciğer zedelenmesine yol açtığı bilinmektedir.

1.5.2.4. Viral Hepatit

Hepatit C virüs (HCV) infeksiyonunun alkoliklerdeki karaciğer hasarına önemli katkıları olduğu bilinmektedir. Kabaca alkoliklerin %18 ila 25'inde HCV infeksiyonuna rastlanmakta ve HCV varlığının genellikle ilerlemiş karaciğer hastalığı ile birliktelik gösterdiği rapor edilmektedir. Alkol nedeniyle siroz olan hastaların %40'ında HCV infeksiyonu varlığı gösterilmiştir. Siroz olmayan hastalarda HCV infeksiyonu oranı ise %25 civarındadır. HCV ile birlikte olan alkolik karaciğer hastalığı, daha genç yaşlarda ve daha az kümülatif alkol tüketimi ile ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalar alkolün HCV replikasyonunu artırdığını göstermiştir. Hepatit B virüs (HBV) infeksiyonu varlığında da kronik karaciğer hastalığı gelişme riski mutlaka vardır. Ancak HBV'nin etkisi sinerjistik olmaktan öte kendi virulansına ya da bir başka deyişle kendine has karaciğer hasarı yapmasına bağlıdır (aditif etki). HCV enfeksiyonu ile birlikte alkol kullanımı daha ciddi bir kombinasyondur.

1.5.2.5. Karaciğer Doku Demiri

Karaciğer hastalığı olan alkoliklerde serum demir saturasyonunun artmış olduğu, karaciğer biyopsisinde de kantitatif demir düzeyinin 500 mg/g kuru karaciğer ağırlığına kadar yükselebildiği bilinmektedir. Bu durum alkoliklerde artmış demir emilimi ve karaciğerde demir depolanması sonucunda olmaktadır. Alkol oksidasyonunda birçok reaksiyonu katalize eden demir sonuçta serbest radikal oluşumuna ve oksidatif hasara yol açmaktadır.

1.5.2.6. Sigara ve Kahve İçimi

Sigara içen alkoliklerin siroz olma riskleri, içmeyenlere göre 3 kat artarken; günde 4 bardaktan fazla kahve içenlerin riski ise düşmektedir. Kahve ve sigaranın etki mekanizmaları bilinmemekle birlikte kahvenin etkisinin kafein üzerinden olmadığı savunulmaktadır. Çay içimi ise kahvenin yaptığı etkiyi göstermemektedir (23).

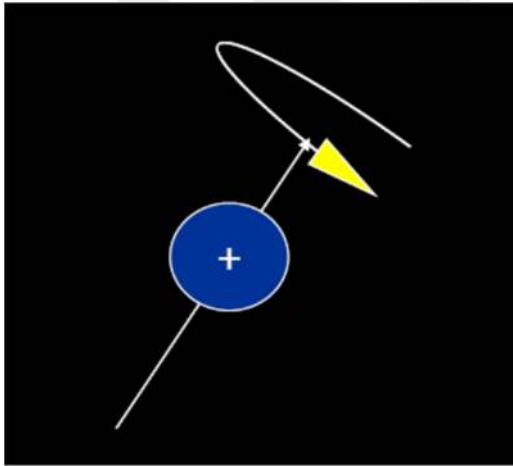
1.6. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

1.6.1. Fizik prensipler

Manyetik rezonans görüntüleme, radyofrekans (RF) adı verilen radyo dalgalarının, manyetik bir alandaki vücuda gönderilmesi ve bunun sonucunda vücuttan yayılan sinyallerin toplanıp görüntüye dönüştürülmesi temeline dayanan bir görüntüleme yöntemidir. Manyetik rezonans olayı ilk defa 1946 yılında birbirinden

ayrı olarak çalışan Bloch ve Purcell isimli bilim adamları tarafından tanımlanmış ve bu buluş araştırmacılara fizik dalında 1951 yılı Nobel ödülünü kazandırmıştır. Keşfinden bu yana laboratuvar yöntemi olarak yaygın bir biçimde kullanılmaktadır. Bununla birlikte manyetik rezonansın bir görüntüleme yöntemi olarak ilk defa 1973 yılında Paul Lauterbur tarafından uygulandığı kabul edilir. Nitekim 2003 yılı Nobel Tıp ödülü, bu alandaki çalışmalarından dolayı Paul Lauterbur ve Sir Peter Mansfield'e verilmiştir. MR' de iki türlü manyetizmadan bahsedilebilir: Birincisi protonların oluşturduğu mikroskobik düzeyde manyetizma (nükleer manyetizma), ikincisi ise cihaz üzerinde bulunan bir elektromıknatis tarafından oluşturulan ve gücü Tesla ile ifade edilen güçlü bir dışsal (eksternal) manyetizmadır.

Atomların çekirdeklerinde proton ve nötron adı verilen nükleonlar bulunur. Nükleonlar kendi etrafında devamlı olarak spin hareketi denilen dönüşler yaparlar. Spin hareketi nükleonun çevresinde bir manyetik alan meydana getirir.

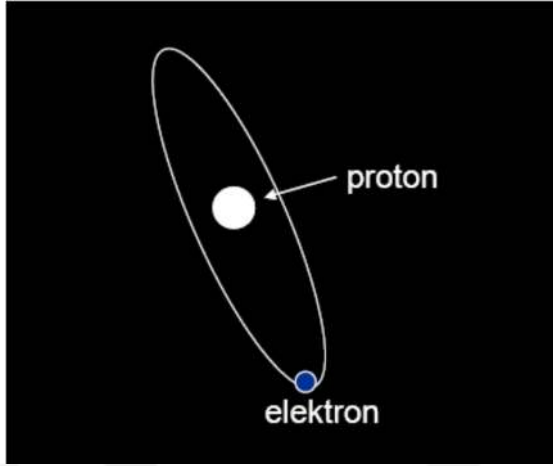


Şekil 4. Spin hareketi

Normalde nükleonlar birbirinin etkisini ortadan kaldıracak şekilde dizilmişlerdir. Bu nedenle çift sayılı proton ve nötronları olan çekirdeklerde bir manyetik moment bulunmaz. Ancak tek sayıda proton, tek sayıda nötron veya her ikisinin de tek sayıda olduğu çekirdeklerde “manyetik dipol moment” vardır ve bu nedenle bu tür çekirdeklerde manyetik rezonans olasıdır. Biyolojik yapılarda, bu özelliğe sahip atomlar Hidrojen-1, Karbon-13, Sodyum-23 ve Fosfor-31'dir.

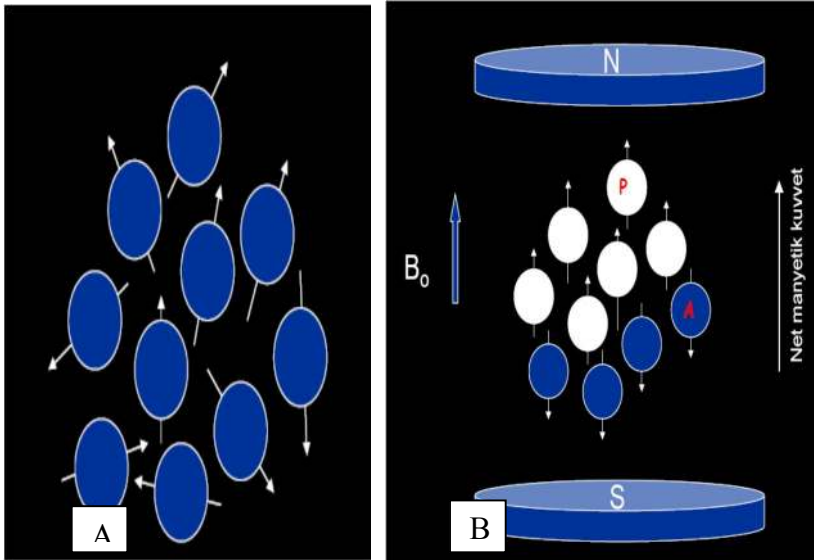
Manyetik rezonans görüntüleme amaçlı yaygın olarak kullanılan yapı ise hem yüksek manyetik alan oluşturma yeteneği hem de insan vücudunda çok bulunması nedeni ile bir protonu bulunan hidrojen izotopudur. Vücutta hemen her dokuda bol

olarak bulunan hidrojen, su ve yağ moleküllerinin yapısında yer alır. Hidrojen atomu bir elektron ve bir protondan oluşur.



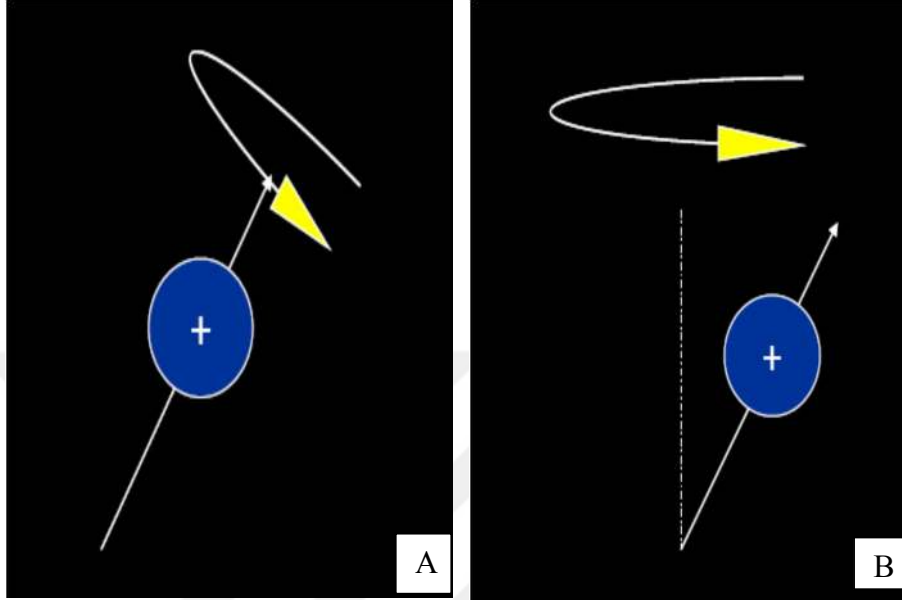
Şekil 5. Hidrojen atomunun yapısı.

İnsan vücudunda protonların spin eksenleri her yöne rastgele ve dağınıktır. Dolayısı ile bir araya gelip bir momentler toplamı şeklinde kuvvet oluşturamazlar. Güçlü bir manyetik alana girdiklerinde ise manyetik alanın yönüne paralel ve antiparalel olarak dizilirler. Ancak paralel dizilenler anti paralel dizilenlerden daha fazladır. Böylece net bir manyetik kuvvet oluşur. Buna longitudinal manyetizasyon denir.



Şekil 6. Spin eksenleri: İnsan vücudunda rastgele olan spin eksenleri (A), manyetik alan içerisine alındığında, manyetik alan yönüne paralel ve antiparalel dizilirler (B).

Protonların yaptığı ikinci hareket türü ise salınım (precession) hareketidir. Salınım hareketi bir dış manyetik alan eksenini etrafında yapılan dönme hareketidir. Salınım olayı güçlü bir manyetik alanda ortaya çıkar; spin hareketi ise her zaman vardır.



Şekil 7. Nukleonlarda spin(A) ve salınım (precession)(B) hareketleri.

Salınım hareketi rezonans olayında ve görüntü oluşumu için kullanılan puls sekanslarında oldukça önemlidir. Salınım hareketinin frekansı Larmour denklemi ile hesaplanır: $\omega = \gamma \cdot B_0$

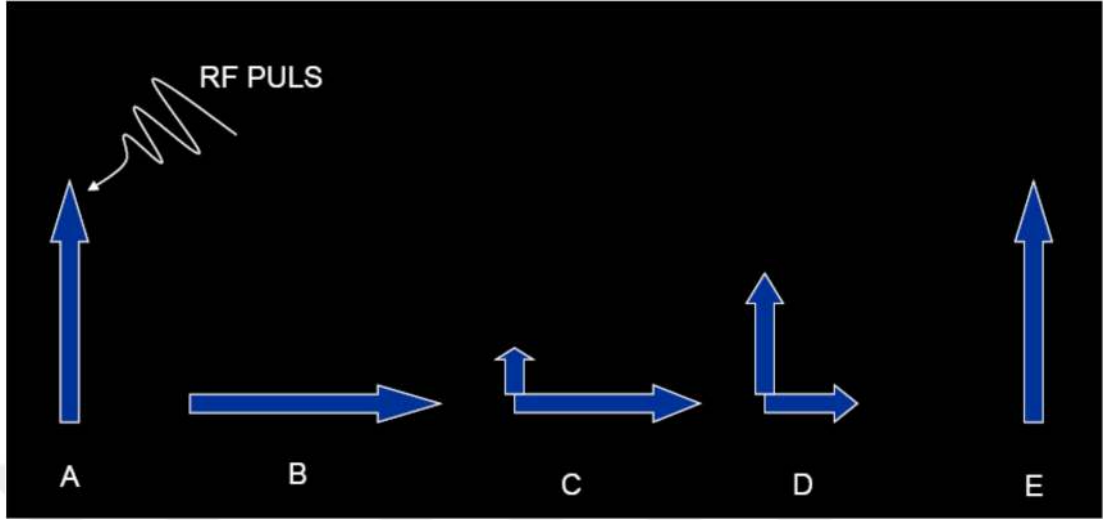
ω = Presesyonel frekans (MHz)

γ = Sabite ("gyromagnetik" katsayı, Hidrojen için 42.6 MHz/Tesla)

B_0 = Manyetik alanın gücü

Manyetik alan içerisindeki uyarılmamış protonlar longitudinal manyetizasyon gösterirler. Ancak bu durumda protondan sinyal alınamaz. Sinyal alınabilmesi için protonların 90 derecelik RF pulsu ile uyarılmaları gereklidir. Böylece protonlar paralel konumlarından saparak 90 derece açı yapacak konuma gelirler. Protonların bu yeni konumuna transvers manyetizasyon, protonların RF pulsu ile uyarılması işlemine ise rezonans adı verilir. Rezonans işlemi için verilen RF pulsu uyarılacak protonların salınım frekansı ile aynı frekansta olmak zorundadır. Uyarılma sonucu protonlar arasında faz uyumu (in faz) oluşmuş durumdadır. RF pulsu kesildikten hemen sonra ise protonlar arası etkileşimler sonucu faz birlikteliği bozulur ve faz kaybı (out of faz) oluşur. Dışarıdan verilen radyo frekans dalgası sonlandırıldığında

uyarılmış protonlar yeniden düşük enerjili başlangıç konumlarına dönerler. Buna longitudinal (T1) relaksasyon denir.



Şekil 8. Transvers ve longitudinal manyetizasyon ve relaksasyon.

Bu hareket dışarıdan algılanabilmekte ve dönüş süresi de ölçülebilmektedir. Dokuların başlangıçtaki longitudinal kuvvetlerinin %63 ünü kazanmaları için geçen süreye o dokunun T1 relaksasyon süresi denir. Bu süre ana manyetik alanın gücü ve dokuların içyapı özelliklerine göre değişir. Sisteme verilen enerji (RF) sonlandırıldığında longitudinal relaksasyon yanı sıra transvers relaksasyon (T2 relaksasyon) olarak adlandırılan başka bir enerji değişimi oluşur. Transvers relaksasyon, oluşan transvers manyetizasyonun kaybıdır. T2 relaksasyon, T1 relaksasyondan daha hızlı olur ve T2 relaksasyon süreleri cihazın manyetik alan gücünden bağımsız kabul edilir. T2 süresi iç ve dış manyetik alan inhomojenitelerinden etkilenir. Alıcı sargılar tarafından algılanan sinyaller alternatif akıma ve sonra da bilgisayar yardımıyla görüntüye dönüştürülür.

1.6.2. Manyetik Rezonans Görüntülemeye Görüntü Oluşumu

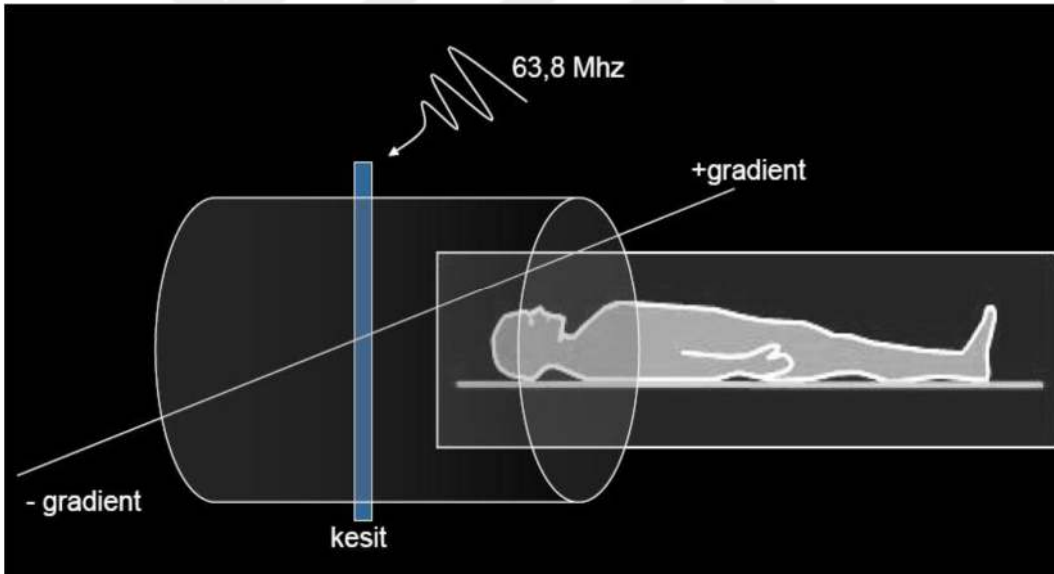
Manyetik rezonans görüntülemeye dokuların farklı relaksasyon süreleri göstermeleri görüntüleme için yeterli temeli sağlamaktadır. Görüntü oluşumu sürecindeki diğer temel özellikler şunlardır:

1.6.2.1. Sinyal toplama ve koiller (sargılar):

Manyetik alandaki dokular arasında relaksasyon sürelerinde farklılıklar oluşur. Bu farklılıkların görüntüleme için algılanması gerekmektedir. Bu süreçlerde manyetik alandaki değişiklikler bir elektriksel akım oluşturur. Bu akımlar bir anten

ile kaydedilir. Koiller bu amaçla tasarlanmış, anten görevi gören yapılardır. Manyetik rezonans görüntüleme cihazı içinde yerleşik bulunan vücut sargısı bu amaçla kullanıldığı gibi yüzeyel, fleksibl vs gibi sargı çeşitleri daha çok sinyal toplama amaçlı kullanılırlar. Bu sargı tipleri farklı özellikler göstermektedirler: Kesit belirleme, sinyal kodlama ve gradientler.

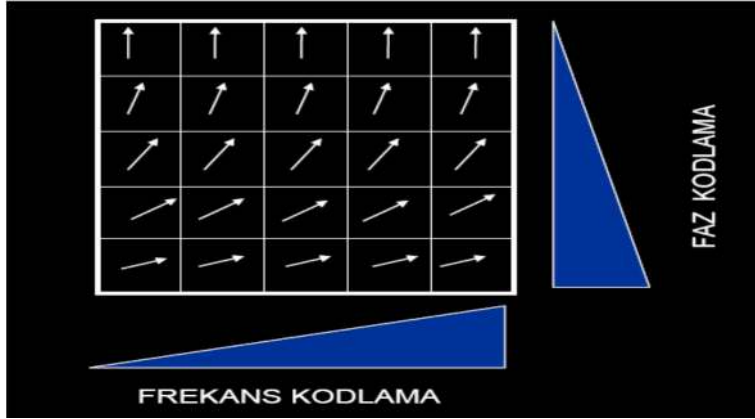
Sargılar, açığa çıkan sinyalleri bir bütün olarak toplarlar. Toplanan sinyallerin vücudun hangi bölümünden geldiğinin saptanması gereklidir. Bunu sağlamak için cihazın çevresinde x, y ve z eksenlerinde istenilen kesitte etki edecek biçimde yerleştirilmiş gradientler kullanılır. Bu gradientler küçük manyetik alan farklılıkları oluşturacak şekilde düzenlenmişlerdir. Böylece alınacak kesit dışındaki tüm protonlara ana manyetik alana ek olarak ya da azaltılarak manyetik alan uygulanır. Bu durumda alınacak kesit dışındaki tüm protonlar farklı manyetik alana maruz kalacağı için Larmor eşitliği nedeni ile farklı salınım frekansı gösterecek ve verilen radyo dalgalarından etkilenmeyecektir.



Şekil 9. Gradient uygulama: Gradientler yardımı ile dış manyetik alanda küçük artırma ve azaltmalar yapılarak kesitsel veri alınması sağlanır.

Dokudan alınacak kesit belirlendikten sonra bu kesitteki protonlardan gelecek sinyallerin ayrıştırılarak görüntüdeki doğru yerlerine konulması için salınım frekansları ve fazlarında gradientler aracılığı ile küçük farklılıklar oluşturularak kodlanır. Böylece gelen toplu sinyaldeki frekans ve faz farklılıkları ile her nokta şifrelenmiş olur. Yani her anatomik noktadan gelen sinyaller faz ve frekansı

bakımından diğerlerinden farklı özelliklere sahip olur. Bu sinyallerin deşifre edilmesi gerekmektedir. Bu deşifrenin yapıldığı matematiksel işleme Fourier dönüşüm denir.



Şekil 10. Faz ve frekans kodlama.

1.6.2.2. K alanı

Dokulardan gelen MR sinyallerinin Fourier transformasyondan sonra uzaysal frekanslarına göre kodlanarak yerleştirildiği yere K alanı denir. K alanı bir kavramdır ve görüntüsü asıl MR görüntüsünden farklıdır.

K alanında, y ekseninde faz kodlama, x ekseninde ise frekans kodlama gradiyentlerinden alınan sinyallerin frekanslarına göre yerleri belirlenir. Merkezde toplananlar düşük uzaysal frekanslı sinyallerdir ve kontrast rezolüsyonundan sorumludurlar. Çevrede toplananlar ise yüksek frekanslıdır ve geometrik rezolüsyondan sorumludurlar. Ayrıca görüntünün her noktasına K-alanının tüm noktaları etki etmektedir. Faz kodlama gradiyentlerinin sayısı ya da aralıklarının arttırılması ile K alanı büyütülebilir. Bu da görüntünün geometrik rezolüsyonunu arttırır.

1.6.2.3. Frekans kodlama ve faz kodlama gradientleri

Frekans kodlama gradiyenti, kesit belirleme gradiyentine dik, kesite paralel konumda olup, ilgili kesitte kesite paralel sinyalin hangi vokselden geldiğini belirler. Kesit içinde farklı gradiyentler oluşmasını sağlar. Ancak sıraların belirlenmesi ve matriksin oluşturulması için sinyalin hangi sıralardan kaynaklandığının da bilinmesi gereklidir. Bunun için üçüncü bir boyut olarak kesit belirleme ve frekans kodlama gradiyentlerine dik başka bir gradiyent uygulanır ki buna da faz kodlama gradiyenti denir (30, 31).

1.6.3. Diffüzyon MR inceleme ve temel diffüzyon fiziği prensipleri

Diffüzyon ağırlıklı MR inceleme, klinik uygulamada rutin MR incelemelere nazaran daha çok teknik gereksinime ihtiyaç duymaktadır ve uygun yorum için görüntünün dikkatli işlenmesini (post-processing) gerektirmektedir. Diffüzyon, sıvı durumundaki su moleküllerinin rastgele hareketini ifade etmek için kullanılan terimdir (32-34).

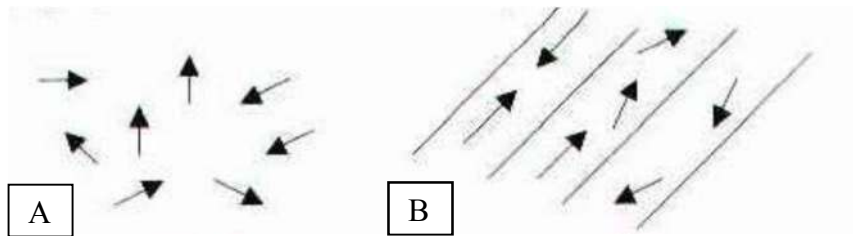
Hareket, moleküllerin harcanan kinetik enerjileri sonucunda ortaya çıkan termal enerjiden elde edilir. Örneğin, bir damla mürekkep, bir bardak suya düştüğü zaman tüm suya dağılır. Benzer olay, insan dokusunda, geleneksel diffüzyon fizik kuralları, MR görüntülemeye uygulanarak incelenebilir ve ölçülebilir. Bu, Fick kanununun yansımasıdır. Çözeltideki lokal farklılıklar, çözünen moleküllerin yüksek konsantrasyonlu alandan düşük konsantrasyonlu alana geçişine sebep olacaktır.

Matematiksel olarak, J birim kesit alanından dik istikamette diffüzyon yapan net materyal miktarı, konsantrasyon gradyenti [$\Delta C / \Delta x$ (birim mesafedeki konsantrasyon değişikliği)] ile doğru orantılıdır (x, mesafeyi göstermektedir).

$$J = -D \Delta C / \Delta x$$

Bu ifadede, D: Diffüzyon sabitidir ve birimi mm^2/sn 'dir. Eksi işareti materyalin az olan konsantrasyon yönüne hareket ettiği anlamına gelmektedir (35, 36).

Diffüzyon, izotropik ve anizotropik olmak üzere iki şekilde gerçekleşir. İzotropik diffüzyonda, moleküllerin hareketi her yöne doğrudur ve mikroyapıları rastgele dizilmiştir. Moleküllerin hareketine düzenli engeller göstermeyen ortamlarda gerçekleşir. Anizotropik diffüzyon, mikroyapıları belli bir düzende yerleşmiş dokularda gerçekleşir, diffüzyon bir yönde diğer yönlerden daha fazladır.



Şekil 11. Diffüzyonda Hareket Tipleri: (A) İzotropik, (B) Anizotropik

Fick kanununda materyal geçişinde altta yatan fiziksel olay, sıvı içinde moleküllerin rastgele hareketidir: Termal provokasyona bağlı olarak, moleküller sabit olarak hareket eder ve komşuları ile çarpışır. $t = 0$ ' da, verilen bir

lokalizasyonda molekül, daha önceden tahmin edilemeyen, birbirini takip eden bir dizi yer değiştirme ve çarpışmalara maruz kalır. $t = 0$ süresinden sonra molekülü tam olarak lokalize edemesek de, aynı deneyi defalarca tekrarladıktan sonra, ortalama hareketini tanımlayabiliriz. Genellikle, molekülü lokalize etmek oldukça zordur. Einstein kanununa göre, t zamanında bir çemberin yarıçapı R içerisinde bir yerde duracağını tahmin edebiliriz:

$$R=6Dt$$

D: Diffüzyon sabiti.

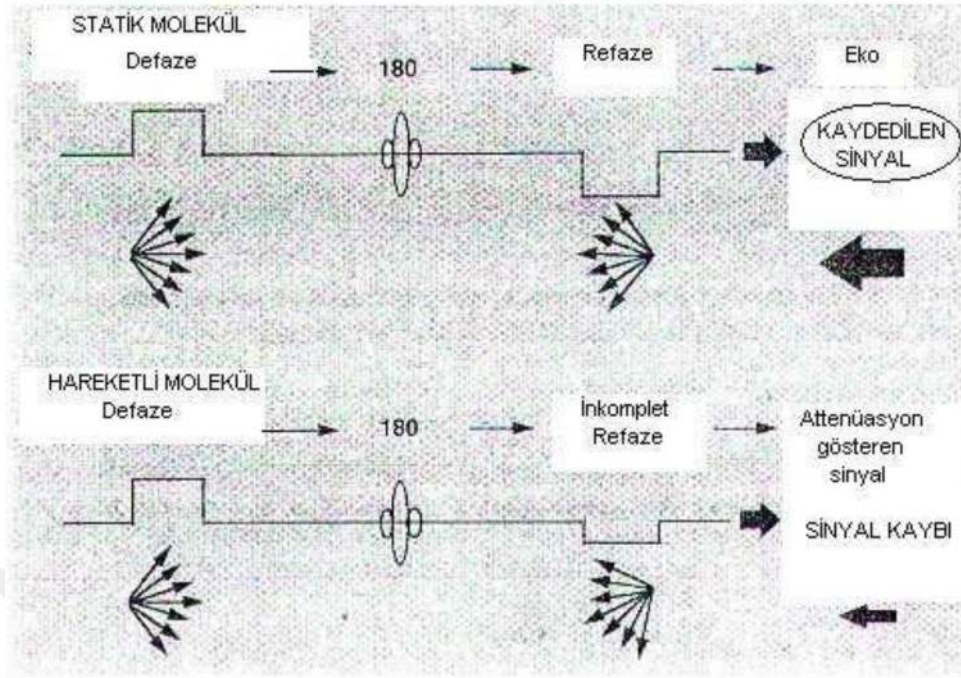
t: Diffüzyon için izin verilen zaman.

Einstein eşitliğinde, homojen izotropik bir ortamda, diffüzyon sabiti(D) olarak görev yapan yer değiştirmenin tahmini değeri ve ölçüm veya inceleme için gereken zamanı önceden gösterebilir.

Pratikte, diffüzyon MR inceleme, diffüzyonel veya herhangi orijinli bir yer değiştirme hareketine sensitiftir. Bu sebeple, ‘apparent diffusion coefficient’ (ADC), diffüzyon sabitinin analogudur.

Protonlar, statik manyetik alanda (B_0) yer aldığı zaman, manyetik vektörleri B_0 çevresinde presesyon hareketi yapmaya başlar. Özel bir uygulama olmadıkça, bireysel presesyonlar arasındaki tutarsızlıktan dolayı statik manyetik alanda protonların presesyonları sinyal üretemez. Hepsi ‘out of phase’ haldedir ve transvers komponent yoktur. Konvansiyonel spin-eko (spin-eko planar) görüntülemeye, nükleer spin hareketleri 90 derecelik radyofrekans (RF) pulsları ile uyarılır, 180 derecelik odaklayıcı pulslara maruz kalırlar ve sonunda eko oluştururlar. Uzaysal bağımlı spin presesyon sıklıkları arttırılarak ve lokal manyetik alanlarda farklılaşma sağlanarak, uzaysal koordinatları gösteren ortogonal manyetik alan gradyentlerin uygulanması ile görüntü elde edilir.

Diffüzyon inceleme, spin-eko sekanslara bir çift pulsed manyetik alan gradyenti (pulsed gradient spin echo [PGSE]) eklenerek elde edilir.



Şekil 12. Konvansiyonel spin-eko görüntüleme.

Transvers spinler ilk pulsed gradyenti ile karşılaşılır. Kısa bir süre, spinler uzaysal pozisyonlarına uygun bir manyetik alana girerler. Böylece, bir grup spin hızlı bir şekilde 'out of phase' olur. 90 derecelik radyofrekans puls sonrasında, dış ortamın heterojenitesinin etkisiyle, spinlerin bir kısmı tekrar 'out of phase' olurlar. Çok küçük bir kısmın defaze olması, heterojen ortamdaki diffüzyona bağlıdır. Bu etki, diffüzyon ağırlıklı sekanslar ile artacaktır. Statik presesyonlar için, dış ortam heterojenitesi nedeniyle defaze olan kısım, 180 derecelik puls ile kaybolabilir. Bu, statik olmadıkları için, diffüzyon yapan presesyonlar için geçerli değildir (termal spin hareketinin karakteri nedeniyle pozisyonları değişkendir). 180° odaklayıcı puls sonrasında, defaze spin grubu ikinci pulsed manyetik alan gradyenti ile karşılaşır. Eğer spin uzaysal pozisyonları iki pulsed gradyent arasında değişmez ise, ikinci puls etkisi benzer uzaysal bağımlı presesyon sıklığında varyasyonlara sebep olur ve grubu tekrar odaklar. Pulslar arasında hareket eden spinler nedeniyle, hepsi tam olarak odaklanamaz. Bu gradyentler sonunda, hızlı hareket eden moleküller daha çok sinyal kaybına neden olur (37, 38).

Stejskal-Tanner görüntüleme sekansı diffüzyon için kullanılır.

Bu gradyent pulslarının G amplitüdü değiştirilerek, ekonun diffüzyon inceleme derecesi ayarlanabilir (39).

Bir sekansın diffüzyon olayına duyarlılık derecesi, büyüklüğüne, süresine ve pulsed gradyent çiftinin separasyonuna bağlıdır. Bu, b değeri adı altında ölçülmüştür. Yüksek b değeri güçlü diffüzyon sensitizasyonunu gösterir. Herhangi bir puls sekans için b değeri hesaplanabilir. Ancak, inceleme gradyentleri yerine pulsed gradyentlerin karesini kullanarak, $b = \gamma^2 \delta^2 G^2 (\Delta - \delta/3)$ formülü ile hesaplanabilir. γ gyromanyetik oranı, δ gradyent süresi, G gradyent büyüklüğünü ve Δ gradyent uçları arasındaki zaman aralığını ifade eder. B değerinin pulsed gradyent büyüklüğünün karesine bağımlılığı, > 20 mT/m ile oluşan büyük manyetik alan gradyenti ihtiyacını vurgular; böylece, diffüzyon ağırlıklı görüntüleme klinik uygulama alanına girmiştir. Diffüzyon etkileri ile attenüe edilen görüntü sinyal derecesini gösterdiği için b değeri önemlidir. Attenüasyon faktör = $\exp(-bD)$, D ‘apparent diffusion coefficient’ gerçek diffüzyon sabitinin analogudur. Böylece, sinyal intensitesi, artan b değeri ve diffüzyon sabiti ile azalır, yüksek diffüzyon gösteren alanlarda hipointens sinyale neden olur. Artan b değeri, farklı diffüzyon gösteren bölgeler arasındaki kontrastı belirginleştirir. Diffüzyon gradyentlerin zamanı maksimum kabul edilebilir eko zamanı (TE) ile sınırlı olduğu için, büyük b değerleri büyük diffüzyon gradyent amplitüdüleri gerektirir. Bu yüzden, diffüzyon ağırlıklı incelemeler için, maksimum gradyent amplitüdü 20 mT/m veya daha fazla olan gradyent sistemler tercih edilir.

$$S(b) = S^0 \times e^{-bD}$$

Bu eşitlik kullanılarak farklı b değerleri ve iki veya daha fazla akuzisyonundan elde edilen data ile diffüzyon sabiti ‘D’ hesaplanabilir.

Diffüzyon sensitizasyon derecesi, uzun TE nedeniyle puls gradyent çifti arasındaki seperasyon zamanı ile artar. T2 katkısı, buna bağlıdır. T2 ve diffüzyon sensitivitesi kombinasyonu, tek başına kullanıldığında diffüzyon ağırlıklı görüntülemede belirsizliğe ve yorum karmaşasına neden olur. Uzamış T2 ve artmış diffüzyon sabiti kombinasyonu, paradoksik izointensiteye neden olabilir. Çünkü belli patolojiler (örneğin ödem), artmış T2 değerleri ve daha hızlı diffüzyon gösterebilir. Diffüzyon ağırlıklı görüntülemede patoloji, eğer T2 yüksek ise, artmış veya hızlı diffüzyona rağmen hiperintens görülebilir ve tanıda karmaşaya neden olabilir. Bu

fenomen, T2 parlama (shine through) etkisi olarak adlandırılır ve diffüzyon ağırlıklı incelemenin tek başına değerlendirilmemesi gerektiğini ifade eder.

$$T2W: SI = k MO \exp (-TE / T2)$$

$$DWI: SI = k MO \exp (-TE / T2) \exp (- bD)$$

Sentetik görüntü (SI), T2 ağırlıklı görüntünün analogu (Diffüzyon duyarlı pulsed gradientleri olmaksızın diğer parametreleri aynı) ile diffüzyon ağırlıklı inceleme ayrılarak elde edilir ve sadece b değeri ve ADC ile piksel intensite ağırlıklı bir harita oluşturulur.

$$DWI / T2W: SI = \exp (-bD)$$

Bu T2 normalize sentetik diffüzyon incelemenin, diffüzyon bağlı attenüasyon faktörünü yansıtan bir piksel sinyal intensitesi vardır. Düşük diffüzyon sabiti, maksimum sinyal intensitesine neden olur ve daha hızlı diffüzyon daha fazla sinyal attenüasyonu yani sentetik görüntüde hipointensite ile birliktedir. Sentetik attenüasyon faktör görüntüde, hiçbir T2 parlama etkisi yoktur ve anormal diffüzyon sabiti ile karakterize bölgeler, diğer kontrast mekanizmalarını maskeleyemeksizin tanımlanabilir. Bu görüntü, T2 düzeltilmiş görüntü olarak adlandırılır.

Diffüzyon ağırlıklı veya T2 normalize diffüzyon inceleme bağımlılığından kaçınmak için, sinyal intensitenin ADC' yi gösterdiği parametrik görüntüyü sentez etmek mümkündür. Böylece, oluşan parametre haritası deneysel parametrelerden bağımsızdır:

$$DWI : SI = MO \exp(-TE / T2) \exp (-bD)$$

$$T2W : SI = MO \exp(-TE / T2)$$

$$SI (\text{attenüasyon faktörü}) = DWI / T2W = \exp (-bD)$$

$$\text{Böylece, } D = - (1 / b) \ln (SI)$$

Elde edilmiş ve işlenmiş değişik görüntülerin rölatif görünüşleri, geniş bir patoloji spektrumunun karakterizasyonunu sağlar (37, 39-41).

1.6.3.1. Karaciğerde Diffüzyon ağırlıklı inceleme

Diffüzyon katsayısı (D), moleküllerin fiziksel özelliklerine ve ısıya bağımlıdır. Su gibi küçük moleküllerin diffüzyon katsayısı yüksek iken, protein gibi büyük moleküllerin düşüktür. İn vivo olarak diffüzyon katsayısının ölçümü, biyolojik dokularda birçok faktör tarafından etkilenir. Kapiller perfüzyon, ısı, dokudaki manyetik duyarlılık ve hareket gerçek diffüzyonu etkilemekte, o nedenle diffüzyon

katsayısı terimi yerine, yalnızca Brownian hareketi gösteren görünen diffüzyon katsayısı (ADC) terimi kullanılmaktadır (32).

Literatürde, diffüzyon ağırlıklı görüntülemenin karaciğerde fibrozis teşhisinde kullanılabilirliğini araştıran çeşitli araştırmalar bulunmaktadır (42). Karaciğer fibrozisi, moleküler diffüzyonun kısıtlamasına neden olan, kollajen fiberleri, glukozaminoglukan ve proteoglukanlardan oluşan bir komplekstir. Diffüzyon ağırlıklı görüntülemeye en çok kullanılan spin eko (SE), single-shot (SS), eko-planar görüntüleme (EPI) sekansıdır. Eko-planar görüntüleme, karaciğer kitlelerinin tespitinde birçok avantaja sahiptir: EPI sekansı ile optimum kantitatif değerlendirmeyi engelleyen dokudaki büyük fizyolojik hareketlilikler durdurulabilmektedir, çünkü görüntü için gerekli ekolar, tek bir RF pulsu ile ve çok kısa bir sürede elde edilir. Ayrıca EPI sekansı, uzun TR süresi nedeniyle saf T2 ağırlıklı görüntü oluşumunu da sağlamaktadır. Son zamanlarda solunum tetiklemeli yapılan diffüzyon ağırlıklı görüntülemeye, sinyal-gürültü oranı ve uzaysal rezolüsyon daha yüksektir (43-45).

1.6.4. ADC

Biyolojik dokularda diffüzyon katsayısı yerine ADC terimi kullanılır; çünkü in vivo ortamda ölçülen sinyal kaybı, in vitro ortamdan farklı olarak yalnızca su diffüzyonuna değil, damar içi akım, BOS akımı ve kardiyak pulsasyonlar gibi faktörlere bağlıdır. Ekoplanar diffüzyon MR ya da “izotropik diffüzyon” görüntüleme için kullanılan farklı yöntemlerden biri de, “trace 0–50–1000- ADC” veya kısaca “trace diffüzyon” protokolüdür. Trace diffüzyon genellikle TR=5700 ve TE= 139 msn olarak uygulanıp, 22 saniyede diffüzyon görüntülerini ortaya çıkarmaktadır. Trace diffüzyonun esası x, y, z eksenlerindeki üç gradyentin izdüşümlerinin çarpımlarının küp köküdür. Her vokselle için diffüzyon vektörünün izdüşümü; x, y, z yönlerinde ölçülen sinyal intensiteleri çarpımının küp kökü alınarak hesaplanır. Böylece elde edilen trace diffüzyon ağırlıklı görüntülemeye yöne bağlı sinyal değişikliği ortadan kalkmıştır. Bu görüntülerde kontrastı oluşturan diffüzyonun büyüklüğü ve T2 sinyalidir. b değeri arttıkça diffüzyon ağırlığı artar, T2’ ye bağımlılık azalır. Trace diffüzyon tekniğinde yüksek kalitede otomatik ADC haritaları bulunmaktadır (37, 46, 47).

Görünen diffüzyon katsayısı haritası sinyalini oluşturan yalnızca diffüzyon büyüklüğüdür. Bu harita diffüzyon yönü ve T2 etkisinden bağımsızdır. ADC haritası, ölçülen diffüzyon büyüklüğünün mutlak değerini gösterir; yani kısıtlanmış diffüzyon = düşük ADC değeri=düşük sinyal; hızlı diffüzyon=yüksek ADC değeri=yüksek sinyal olarak izlenir. Ekoplanar diffüzyon MR' de, matematiksel ADC değerleri, otomatik olarak oluşturulan ADC haritaları üzerinden ölçülmektedir. ADC haritaları üzerinde, öncelikle istenilen bölge veya bölgelerde ROI (region of interest) ölçümleri alınır. ROI istenildiği kadar geniş olabilir ve dairesel, oval, üçgen şekillerinde uygulanılabilir. ADC haritası üzerinden ROI değerlerinin hesaplanması oldukça güvenilir bir yöntemdir. Örneğin bir ortalama ROI değeri 84,35 olarak ölçülmüşse, ADC değeri 0.84 olarak ifade edilip, $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ile çarpılır. Sonuç olarak ADC değeri ölçümleriyle birlikte diffüzyon MR bir fonksiyonel görüntüleme yöntemi olarak tanı ve ayırıcı tanıda önemli katkılar sağlayabilmektedir. Kontrast madde kullanımına gerek olmaması, uygulamanın kolay olup görüntülerin saniyeler içinde alınması belli başlı avantajlarıdır. Özellikle "trace diffüzyon" protokolü yüksek kalitede diffüzyon görüntüleriyle birlikte ADC haritasını 22 saniye gibi kısa bir sürede vermektedir. Bir dokudaki su moleküllerinin hareketi kısıtlandıkça ADC değerleri azalır. Sıvılardaki ADC değerleri arasındaki fark, sıvının içeriğindeki protonların hareket yeteneklerine bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. Solid dokularda ADC değerleri arasındaki fark, ekstraselüler ve intraselüler alanlar arasındaki su protonlarının dengesinden ve doku sitolojisinden kaynaklanmaktadır. Tümörlerdeki ADC değerleri, tümör morfolojisi, nükleus-sitoplazma oranı, viskozite ve sellüariteden etkilenmektedir (48-50).

1.6.4.1. Karaciğer ADC ölçümü

Karaciğerde, ADC ölçümleri, genellikle fokal lezyonların saptanması ve karakterizasyonu amacıyla kullanılmaktadır. Normal karaciğer parankiminin ADC değerleri ($b=600 \text{ s/mm}^2$) $1.50 \pm 0.24 \times 10^{-3}$ ile $1.56 \pm 0.31 \times 10^{-3}$ arasında değişiklik göstermektedir (51). Segment 2' nin ADC değeri hem nefes tutmalı hem de solunum tetiklemeli diffüzyon ağırlıklı görüntülemelerde, diğer karaciğer segmentlerine göre yüksek bulunmuştur. Kalp hareketlerine bağlanan bu durum, aynı bölgedeki fokal lezyonların ADC değerini de etkileyebilmektedir (43).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Çalışma Grubu

Mart 2014 ile Haziran 2015 tarihleri arasında aşırı alkol tüketimi hikayesi olan 30 olgu gönüllülük esasıyla çalışmamıza kabul edildi. Yine gönüllülük esasıyla, bilinen herhangi bir hastalığı bulunmayan 25 sağlıklı olgu kontrol grubu olarak çalışmamıza kabul edildi. Aşırı alkol kullanım kriteri olarak erkeklerde 210 gram/hafta, kadınlarda 140 gram/hafta alkol tüketimi esas alındı.

Her iki gruba çalışma hakkında detaylı bilgi verilerek, onam formları alındı.

Çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış olup Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinasyon Birimi'nden (Yatırım Proje Numarası: TF.14.21, Proje Bütçe Tertibi: 38.26.09.01.09.8.8) finansal destek alınmıştır.

Tüm olgulara biyokimyasal incelemeler ve tam kan sayımı için kan örnekleri alındı ve olgulara karaciğer diffüzyon MR çekimi yapıldı.

2.2. Diffüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik Rezonans görüntüleme için Fırat Üniversitesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı MR biriminde bulunan 1.5 T (Ingenia, Philips) MR cihazı kullanıldı. Tüm olgular supin pozisyonda, cihaza önce olguların baş kısmı girecek şekilde incelemeye alındı. Olgular; 32 kanallı vücut koili kullanılarak ve solunum monitorizasyonu eşliğinde tetkike hazırlandı. İnceleme esnasında uymaları gereken hususlar hakkında olgulara bilgi verildi. İnceleme esnasında MR uyumlu kulaklık sistemi aracılığıyla olgularla iletişim kuruldu. Çekim yapılırken hastalara herhangi bir sedasyon uygulanmadı. Tüm olguların, b 400 ve b 1000 değerleriyle diffüzyon incelemesi yapılarak, ADC haritaları elde edildi. Olguların T2A fast spin eko görüntüleri de elde olundu.

Görüntülerde kullanılan parametreler şunlardır:

T2A; Matriks: 288x251, Number of Excitations (NEX): 1,0, Field of view (FOV): 40x35 cm, kesit kalınlığı: 5 mm, kesitler arası boşluk: 0,5 mm, Repetition Time (TR): 441 msn, TE: 80 msn

Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme: Matriks: 132x114, Number of Excitations (NEX): 2,0, Field of view (FOV): 40x35 cm, kesit kalınlığı: 5 mm, kesitler arası

boşluk: 0,5 mm, Diffüzyon yönü: Tüm yönler, Repetition Time (TR) ve Echo Time (TE): minimum olacak şekilde görüntüler alındı.

2.3. Görüntülerin Analizi

Ölçümler, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim dalında bulunan iş istasyonu kullanılarak yapıldı. Diffüzyon ağırlıklı görüntüler üzerinden ADC haritaları cihaz tarafından oluşturuldu.

Görüntüler üzerinden ADC ölçümleri aynı radyolog tarafından yapıldı. Olguların T2 ağırlıklı görüntüleri referans alınarak ADC haritaları üzerinden ölçümler yapıldı. ADC değerleri, dairesel inceleme alanı(Region of interest (ROI)) ile ölçüldü. Dairesel inceleme alanı 100 mm² olacak şekilde standardize edilip, her olgudan, literatür ile uyumlu olarak karaciğerin sağ lob posteriorundan, vasküler yapılar ve varsa fokal karaciğer lezyonlarını içermeyecek şekilde üç ayrı alandan ölçüm yapıldı (52, 53). Bu üç ölçümün ortalama ADC değerleri ve standart sapma değerleri saptandı.



Şekil 14. Örnek ROI ölçümleri.

2.4. Kan numunelerinin analizi

Tüm olgulardan 8 saat açlık sonrası alınan kanlardan, Fırat Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda bulunan ABX Pentra DX 120 (Horiba) cihazında tam kan sayımı, ARCHITECT i1000SR (Abbott Diagnostics) cihazında hepatit

serolojisi ve ADVIA 1800 Chemistry (Siemens Healthcare Diagnostics) cihazında ise biyokimyasal parametreler çalışıldı. Bu değerler üzerinden istatistiksel analizler yapıldı.

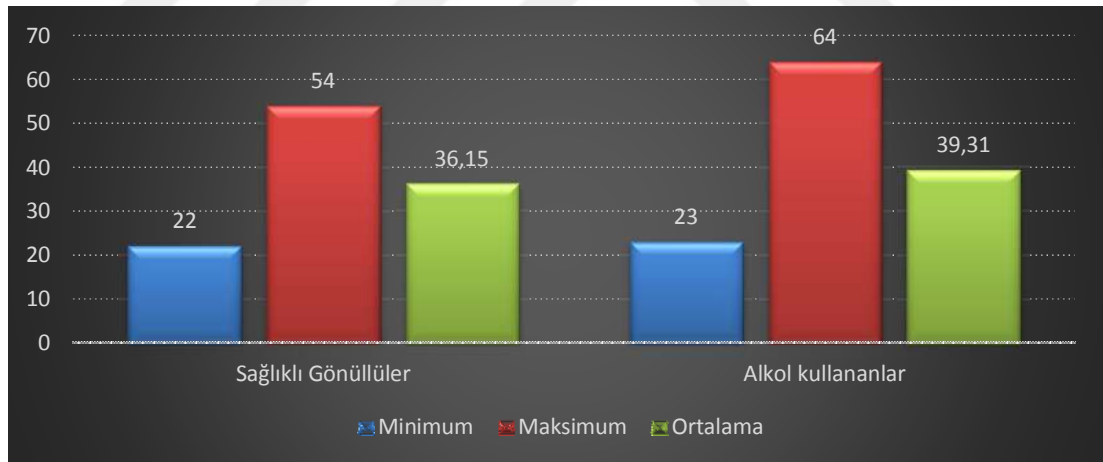
2.5. İstatistiksel Analizi

İstatistiksel değerlendirme için sosyal bilimler istatistiksel paket programı (Statistical Package for the Social Sciences = SPSS 20,0 for Windows) kullanıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunuldu. Her iki grup arasındaki parametrelerde farklılıkların değerlendirilmesi için Oneway ANOVA ve Kruskal Wallis varyant analizi testleri yapıldı. Parametreler arasında korelasyon değerlendirilmesi için Pearson testi yapıldı. Tüm analizlerde $p < 0,05$ sonucu istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmamıza kabul edilen aşırı alkol tüketimi öyküsü bulunan 30 gönüllüden 19'u ve 25 sağlıklı gönüllüden 20'si çalışmaya dâhil edildi. Alkol kullanan gruptaki altı olgunun uygunluk kriterleri altındaki miktarda alkol kullanması, üç olguda kronik hepatit B enfeksiyonu tespit edilmesi ve iki olgu da klostrofobi nedeniyle MR cihazına girememesi nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubundaki 25 sağlıklı gönüllünün üçünde HBsAg(+)’liği tespit edilmesi ve iki olgu da klostrofobi nedeniyle MR cihazına giremediğinden çalışma dışı bırakıldı. Görüntülerin analizi sırasında dört olguda karaciğer kistleri, yedi olguda böbrek kistleri, iki olguda karaciğerde hemanjiyomlar, bir olguda safra kesesinde polip ve yine bir olguda safra kesesi ve koledokta taşlar tespit edildi.

Çalışmaya dahil edilen alkol kullanan grubun 17'si erkek, 2'si kadın; sağlıklı gönüllülerin ise 15'i erkek, 5'i kadındı. Alkol kullanan grubunun yaş ortalaması $39,3 \pm 13,7$ (23-64 yıl arasında), sağlıklı gönüllülerin yaş ortalaması ise $36,1 \pm 10,1$ (22-54 yıl arasında) idi. Her iki grup arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,417$).

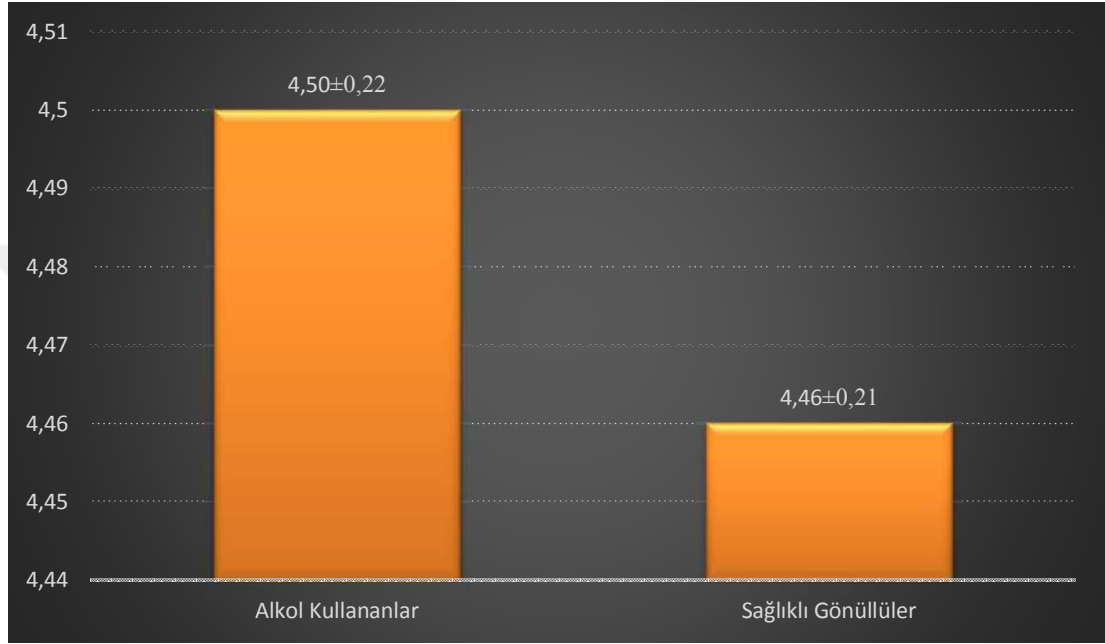


Şekil 15. Olguların yaş dağılımı-ortalamaları.

Çalışmaya dahil edilen alkol kullanan grubun karaciğer hilusu düzeyinde alınan ortalama portal ven çapı değeri $10,2 \pm 1,6$ mm, sağlıklı gönüllülerin yine karaciğer hilusu düzeyinde alınan ortalama portal ven çapı değeri $10,1 \pm 1,3$ mm ölçülmüş olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p=0,521$).

Alkol kullanan grubun boy ortalaması, sağlıklı gönüllülerin boy ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti(sırasıyla, $176,52 \pm 7,55$ (160–190 cm), $170,55 \pm 7,15$ (160-185 cm), $p = 0,016$).

Alkol kullanan grubun ortalama albümin değeri, sağlıklı gönüllülerden istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde yüksekti (sırasıyla, $4,50 \pm 0,22$ (4,00-4,90 g/dL), $4,46 \pm 0,21$ (4,10-4,90 g/dL), $p = 0,04$).



Şekil 16. Ortalama albümin değerleri

Olguların diğer biyokimyasal parametreleri arasında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlenmedi.

Tablo 2. Olguların diğer biyokimyasal parametreleri (S: Sağlıklı gönüllüler grubunu, A: Alkol kullanan grubu temsil etmektedir).

	INR	Glikoz (mg/dL)	AST (U/L)	ALT (U/L)	ALP (U/L)	GGT (U/L)	T.BİL (mg/dL)
S1	1.1	123	15	16	79	16	1.1
S2	1.0	102	20	26	68	7	0.8
S3	0.9	99	21	20	80	37	0.5
S4	0.9	84	39	71	106	41	0.9
S5	1.0	83	17	8	47	8	0.5
S6	0.8	97	15	24	99	35	1.0
S7	0.9	94	21	26	47	10	0.5
S8	0.9	108	20	17	82	24	0.7
S9	0.8	87	21	23	83	23	0.6
S10	1.0	102	17	11	76	6	0.5
S11	0.9	90	25	25	82	39	0.5
S12	0.9	116	23	29	53	12	0.7
S13	0.9	122	51	47	91	20	0.7
S14	1.0	69	21	11	54	9	0.4
S15	1.0	85	18	8	41	5	0.4
S16	1.0	112	19	13	45	10	0.7
S17	1.0	75	18	21	90	18	0.7
S18	1.0	76	26	21	87	16	2.4
S19	1.0	91	18	25	54	14	1.1
S20	0.8	97	26	46	152	22	0.4
A1	0.8	92	32	59	109	65	0.5
A2	0.9	94	16	14	73	16	0.6
A3	0.9	63	22	18	72	24	0.8
A4	0.9	68	17	18	56	16	0.4
A5	0.9	191	22	23	75	59	0.6
A6	0.9	85	35	55	90	43	1
A7	0.9	80	31	21	78	16	0.4
A8	0.9	91	23	33	51	44	1.4
A9	1.0	93	22	50	47	24	0.3
A10	1.0	95	31	56	52	203	0.3
A11	0.9	98	21	22	88	47	0.4
A12	1.0	91	20	21	91	29	0.5
A13	0.9	62	61	173	187	840	0.8
A14	0.9	93	22	22	50	35	0.7
A15	0.9	142	17	13	54	19	0.5
A16	1.0	92	25	22	81	10	0.8
A17	0.9	94	28	25	51	30	1.6
A18	1.1	90	26	19	85	15	0.8
A19	1.0	95	21	22	75	19	0.7

İki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte; alkol kullanan grubun b 400 değeriyle elde edilen ortalama ADC değeri, sağlıklı gönüllülerin ortalama ADC değerinden daha yüksek; b 1000 değeriyle elde edilen ADC değeri ortalaması ise sağlıklı gönüllülerden daha düşük olduğu saptanmıştır. (sırasıyla $p=0,35$ ve $p=0,47$).

Tablo 3. Grupların ortalama ADC değerleri ($\times 10^{-3}$ mm²/ sn).

	b 400	b 1000
Sağlıklı Gönüllüler	1,85±0,24	1,42±0,13
Alkol Kullananlar	1,93±0,28	1,38±0,18



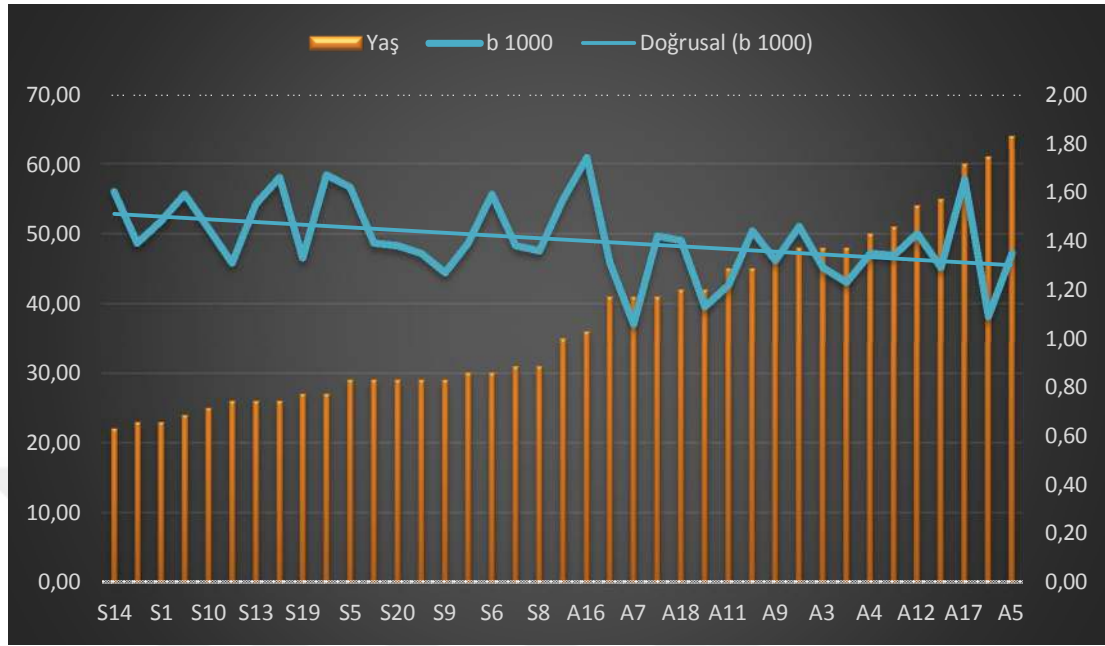
Şekil 17. Grupların ortalama ADC değerleri ($\times 10^{-3}$ mm²/ sn).

Alkol kullanan grupta; ortalama alkol kullanım süresi 17,25 yıl(3-40 yıl) olup, ortalama alkol tüketim miktarı 256 gram/hafta idi. Alkol kullanım süresiyle, b 400 ve b 1000 değerleriyle elde olunan karaciğer ADC değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmamıştır(sırasıyla $p=0,944$ ve $p=0,576$).

Her iki grupta, olguların b 400 ve b 1000 değerleriyle elde edilen ADC değerleri birbiriyle istatistiksel açıdan pozitif korelasyon göstermiştir ($r=0,049$).

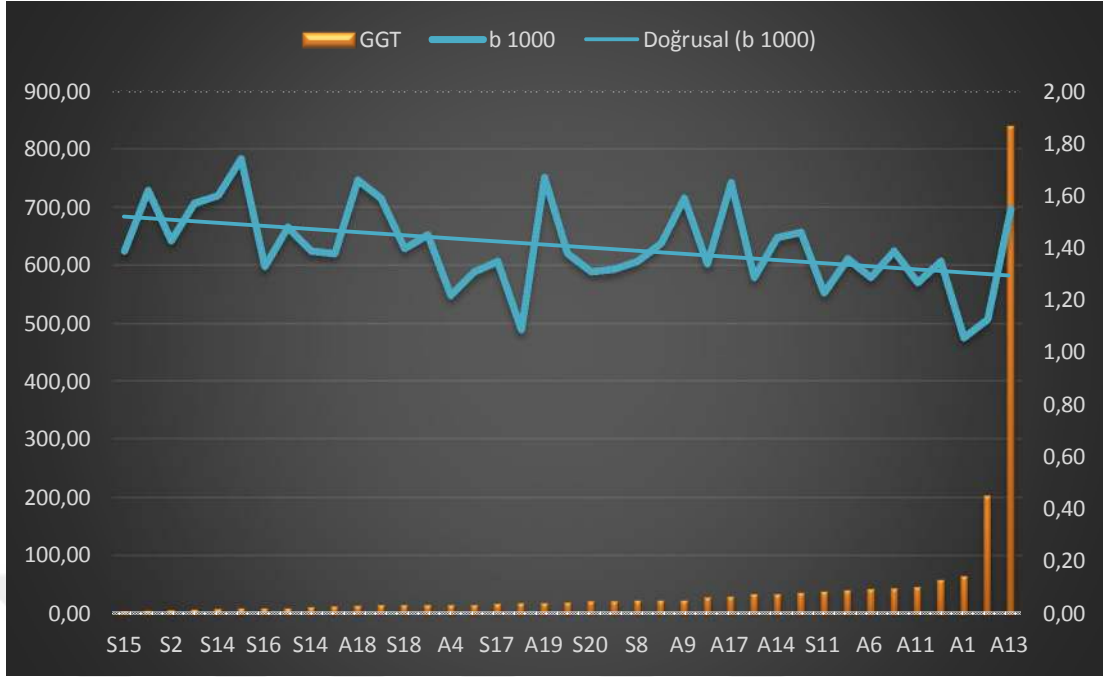
Her iki grupta olguların yaşı arttıkça, b 1000 değeriyle elde edilen ADC değerlerinde düşüş izlenmiş olup, istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur

($r = -0,010$). Ancak çalışmamızda her iki grup arasında yaş dağılımı açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir; bu da her iki grubun homojen olduğunu göstermektedir.

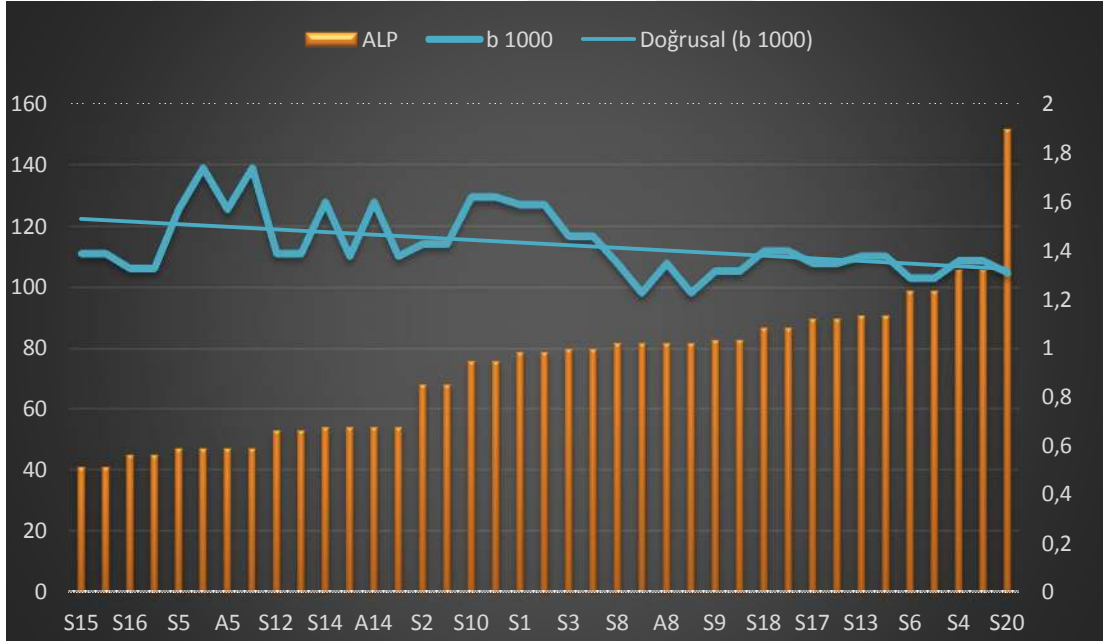


Şekil 18. Olguların yaş- b 1000 değeri ile elde edilen ADC değerleri.

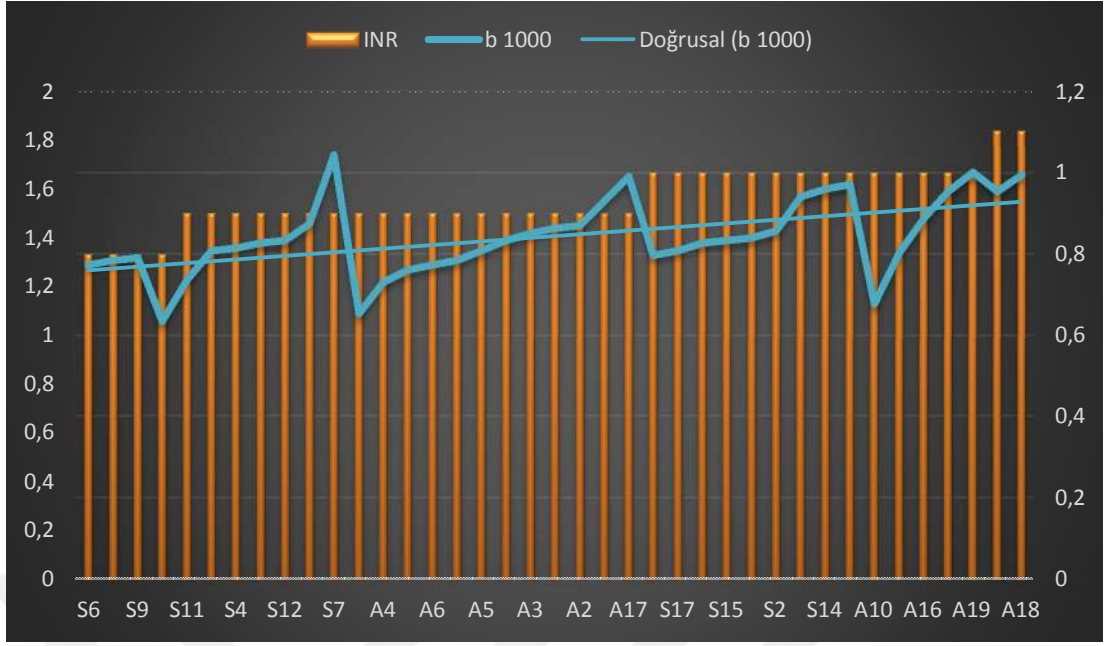
Her iki grup arasında GGT, INR ve ALP değerleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlenmemiştir. Ancak, her iki gruptaki olguların GGT ve ALP değerleri ile b 1000 değeriyle elde edilen ADC değerleri negatif korelasyon göstermekte iken, her iki gruptaki olguların INR değerleri ile b 1000 değeriyle elde edilen ADC değerleri arasında pozitif korelasyon izlenmiştir (sırasıyla $r = -0,007$, $r = -0,049$, $r = 0,002$).



Şekil 19. Olguların GGT-ADC değerleri.



Şekil 20. Olguların ALP-ADC değerleri.



Şekil 21. Olguların INR-ADC değerleri

4. TARTIŞMA

Alkol kullanımı, karaciğer sirozunun başlıca sebeplerinden biridir. Avrupa’da erken yaşta ölümün 3. en sık nedenidir. Ayrıca, içerisinde kanserin de bulunduğu 60 kadar hastalık ve patolojik tabloya neden olabilmektedir. Her ülkede, ülke gelirin %1’den fazlası alkole bağlı problemlere harcanmaktadır. Yine her yıl, en az 2.3 milyon kişi alkole bağlı problemler nedeniyle hayatını kaybetmektedir (1).

Alkol kullanımının en çok etkilediği sistemlerin başında sindirim sistemi gelmektedir. Alkolün sindirim sistemine etkileri, müköz membranlara doğrudan temas, etanolün absorpsiyonu ve metabolizması sırasındaki etkileri ve sindirim-intestinal flora fonksiyonunu bozmasını içermektedir (54).

Karaciğer alkolün en çok etkilediği organların başında gelmektedir. Alkolik karaciğer hastalığı başlığı altında, yağlı karaciğer-basit steatozdan alkolik hepatit, kronik hepatit, hepatik fibröz-siroza kadar uzanan geniş bir hastalık spektrumu sıralanabilir. Günlük 60 gram ve üzerinde alkol kullananların yaklaşık %90’ında yağlı karaciğer gelişmektedir. Bu tablo alkol kullanımının bırakılmasıyla 4-6 hafta içerisinde geri dönüşümlüdür ancak hastaların %5-10’unda alkol kullanımı bırakılsa dahi fibrozis ve siroz gelişebilmektedir. Günlük 40 gram ve üzerinde persistan alkol kullanımı fibrozis ve siroz gelişim riskini %30-40 arttırmaktadır. Günlük 40 gram ve üzerinde ortalama 25 yıl alkol kullananlarda görülen perivenüler fibrozis, siroz gelişimi için bağımsız ve çok belirgin bir risk faktörüdür (55).

Alkolik hepatit, alkole bağlı hafif bir karaciğer hasarından, ağır-yaşamı tehdit eden tabloya kadar uzanan bir hastalık spekturumunu ifade eder ve alkoliklerin küçük bir kısmında(%10-35) ortaya çıkan bir antitedir. Bu tabloya, tipik olarak, günlük 100 gramın üzerinde en az 2 dekat boyunca alkol kullanan, uzun süreli alkol kullanım öyküsü bulunan hastalarda rastlanılır. Tanımlanan bu tablo, alkol kullanımının belirgin olarak azaltıldığı ve alkol bırakıldığı zaman da ortaya çıkabilir. Her ne kadar alkolik hepatit orta derecede karaciğer hasarına neden olabilse de, hastalar progresif karaciğer hastalığı-siroz gelişimi açısından %50’lere varan risk altındadırlar. Alkolik hepatit gelişmiş hastada alkolün bırakılması, hastaların %27’sinde histolojik normalizasyon sağlar; ancak hastaların %18’inde tablo siroza ilerler. Geriye kalan hasta popülasyonunda ise tablo alkolik hepatit aşamasında kalır (2, 56, 57).

Alkol kullanan bayanlar, alkole bağı hepatotoksisite gelişimi yönünden erkeklere oranla 2 kat daha fazla risk taşımaktadırlar. Ayrıca bayanlarda, erkeklere oranla daha düşük doz ve daha kısa süreli alkol kullanımında bile daha ağır alkole bağı karaciğer hastalığı gelişebilmektedir (58). Bunun nedeni, bayanlarda nispeten daha az bulunan gastrik alkol dehidrogenaz miktarı, vücut yağ oranının yüksek olması ve alkol absorpsiyonunun menstrüel siklus boyunca değişiklik göstermesi öne sürülmektedir. Ancak erkeklerde alkol bağımlılığı, bayanlara oranla 2 kat fazla olduğundan, alkole bağı karaciğer hastalığı erkeklerde daha sık görülmektedir.

Obesite, protein ve mineral eksikliği, eşlik eden HCV enfeksiyonu alkolün karaciğer hasarını kuvvetlendirmektedir (4-6).

Ancak bizim çalışmamızda literatürün aksine, alkol kullananlarda ortalama albümin değerleri, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bunun nedenini, çalışmamıza dahil ettiğimiz alkol kullanan grubun beslenme kalitesinin iyi olmasına bağlamaktayız.

Gelişmiş ülkelerde, karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinom (HCC) gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biri alkol bağımlılığıdır. Alkol bağımlılığı HCC gelişim riskini 2 kat arttırmaktadır. Bu risk günlük 80 gram ve üzeri 10 yıl alkol kullanan hastalar için 5-7 kata ulaşmaktadır. Eşlik eden HCV enfeksiyonu varlığında iki risk faktörünün sinerjistik etkisi ile kümülatif risk çifte katlanmaktadır. Kronik alkol kullanımı kronik inflamasyonu, hepatosit nekrozunu ve rejenerasyonunu tetiklemesi haricinde, prokarsinogenik etkili ana metabolit olan asetaldehitin hepatosit DNA'sı ile doğrudan etkileşimini sağlayarak da hepatik karsinogenez sürecine katkıda bulunur (4-6).

Ikeda ve ark. (59) 795 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, alkol kullanımının, karaciğer karsinogenezi ile belirgin ilişkisi olduğunu ve bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuşlardır.

Karaciğerde fibrozisin değerlendirilmesinde perkütan biyopsi altın standart tanı yöntemi olmakla birlikte; bir takım komplikasyonlar içermesi, bazı olgularda örnekleme ve değerlendirme sorunları yaşanması nedeniyle fibrozis tanısı, ölçümü ve takibi için basit, güvenilir ve noninvaziv bir yöntem araştırılmaya başlanmıştır. Son çalışmalar da göstermektedir ki; diffüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde önemli bir yer tutmaktadır. Diffüzyon ağırlıklı

görüntüleme, hızlı ve noninvaziv bir görüntüleme olmasının yanı sıra kontrast madde kullanımına ihtiyaç göstermemesi de bir diğer avantajıdır. Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme, 1.5 Tesla ve üzeri tüm MR cihazlarında uygulanabilmektedir. Diffüzyon ağırlıklı görüntülemenin ekstra bir maliyeti yoktur, hatta kontrast maddeye ihtiyaç duyulmaması nedeniyle, rutin abdominal manyetik rezonans(MR) incelemelerine kıyasla daha ucuz olduğu söylenebilir. Ayrıca DAG sekansı hızlı bir sekans olduğundan hasta konforu açısından da avantajlıdır (8, 60). Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme, ilk olarak kranial görüntülemede inmenin tanısı ve takibinde kullanılmaya başlanmıştır. Eko-planar görüntüleme gibi hızlı MR sekanslarının kullanıma girmesiyle, DAG'nin vücudun diğer kısımlarında kullanılmasıyla ilgili çalışmalar hız kazanmıştır (61, 62).

Görünen diffüzyon katsayısı(ADC), dokudaki (özellikle su moleküllerinin) diffüzyon ölçümünü yansıtır. Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme, su moleküllerinin rast gele hareketlerini ölçerken; ADC, su moleküllerinin diffüzyon impedansının kantitatif değerini ve hızını yansıtır. Ancak ADC haritalaması için, farklı b değerleri vasıtasıyla değiştirilmiş gradiyent amplitüdlere oluşturulmalıdır, bu sayede cihazlarda bulunan yazılım sayesinde ADC değerleri otomatik olarak hesaplanabilmektedir (8, 63).

Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme, günümüzde rutin karaciğer MRG protokolüne dahil edilmiştir (64). Son 15 yıl içerisinde DAG'nin fokal-diffüz karaciğer hastalıklarının katkısını araştıran birçok çalışma yapılmış olup (64-66), kronik karaciğer hastalığında hepatik fibrozis değerlendirmesinde önemli bir yeri olduğu gösterilmiştir (65, 67, 68).

Karaciğer fibrozisinde kollajenin su komponenti azalır ve buna sekonder; ileri derecede fibroziste, karaciğer dokusunda su protonlarının diffüzyonu azalır. Son çalışmalar göstermektedir ki; karaciğer fibrozisi olan hastalarda ADC değerleri normal bireylere göre daha düşüktür. ADC değerlerindeki bu azalma, fibrozis sürecinde karaciğer dokusunda biriken glikozaminoglikanların, proteoglikanların ve kollajen fibrillerinin diffüzyonu kısıtlamasına bağlanmaktadır (8-11).

Literatürde kronik karaciğer hastalığı olan olgularda karaciğer ADC değerlerinin azaldığını ve fibrozis derecesi ile karaciğer ADC değerleri arasında negatif korelasyon bulunduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (69-75).

Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak yüksek b değeri (b 1000) ile elde edilen ADC değerleri; alkol kullananlarda, sağlıklı gönüllülere göre düşük hesaplanmakla birlikte, bu tablo istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Bunun nedeni, karaciğerde fibrozis ve siroz gelişimi için ortalama 25 yıllık alkol tüketim öyküsü ön görülmekte iken, bizim çalışmamızda ortalama alkol kullanım süresi literatürde belirtilen bu sürenin altındadır (2, 3).

Hsu ve ark. (70) yaptıkları çalışmada karaciğer fibrozisi için cut-off(eşik) ADC değeri olarak $1,31 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, Tokgöz ve ark. (69) ise yaptıkları çalışmada tanımlanan bu cut-off değerini $1,537 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ve Lewin ve ark. (71) yaptıkları çalışmada bu cut off değerini $1,21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak belirlemiştir.

Piana ve ark. (76) yaptığı çalışmada, 74 HCC olgusunun ADC değerleri hesaplanmış olup ortalama ADC değeri $1.21 \pm 0.28 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise alkol kullanan grupta yüksek b değeri(b 1000) ile elde edilen ADC değerlerinin ortalaması $1,38 \pm 0,38 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ile literatürle uyumlu olarak fibrozis için tanımlanan cut-off değerlerine oldukça yakındır.

Sonuç olarak; alkol kullanımının neden olduğu fibrozisin ADC değerlerini düşürdüğü ve bu sebeple diffüzyon ağırlıklı görüntülemenin alkol kullanan hastalarda erken dönem karaciğer fibrozisini saptamada ve takibinde kullanılabilecek noninvaziv bir görüntüleme yöntemi olduğu düşünülmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Baumberg B, Anderson P. Health, alcohol and EU law: understanding the impact of European single market law on alcohol policies. *Eur J Public Health* 2008; 18: 392-398.
2. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. practice guideline committee of the american association for the study of liver diseases; practice parameters committee of the american college of gastroenterology. *Alcoholic Liver Disease. Hepatology* 2010; 51: 307-328.
3. Scaglioni F, Ciccio S, Marino M, Bedogni G, Bellentani S. ASH and NASH. *Dig Dis Sci* 2011; 29: 202-210.
4. Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: 87-96.
5. Seitz HK, Stickel F. Risk factors and mechanisms of hepatocarcinogenesis with special emphasis on alcohol and oxidative stress. *Biol Chem* 2006; 387: 349-360.
6. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 323-331.
7. Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, Manduca A, Grimm RC, Rossman PJ, et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5: 1207-13.
8. Aube C, Racineux PX, Lebigot J, Oberti F, Croquet V, Argaud C, et al. Diagnosis and quantification of hepatic fibrosis with diffusion weighted MR imaging: preliminary results. *J Radiol* 2004; 85: 301-306.
9. Amano Y, Kumazaki T, Ishihara M. Singleshot diffusionweighted echo-planar imaging of normal and cirrhotic livers using a phased-array multicoil. *Acta Radiol* 1998; 39: 440-442.
10. Kim T, Murakami T, Takahashi S, Hori M, Tsuda K, Nakamura H. Diffusion-weighted single-shot echoplanar MR imaging for liver disease. *AJR* 1999;173: 393-398.

11. Asu K, Kuroki Y, Sekiguchi R, Kazama T, Nakajima H. Measurement of the apparent diffusion coefficient in the liver: is it a reliable index for hepatic disease diagnosis? *Radiat Med* 2006; 24: 438–44.
12. Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J, Nitatori T, Araki T. Diffusion-weighted MR imaging with a single-shot echoplanar sequence: detection and characterization of focal hepatic lesions. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:397–402.
13. Bell J. Alcohol use disorders. *Alcohol Medicine* 2012; 40: 637-639.
14. Koob GF, Volkow ND. Theoretical frameworks and mechanistic aspects of alcohol addiction: alcohol addiction as a reward deficit disorder. *Current Topic Behavior Neuroscience* 2013; 13: 3- 30.
15. Aksaray G, Erol S, Yelken B, Kaptanoğlu C. Bal C. Alkol bağımlısı olan erkek hastalarda alkolizm alt tipleri Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi 2002; 15: 30-33.
16. Işık A, Çöl M, Dalgıç N. Park Sağlık Ocağı Bölgesinde Alkolizm Prevalansı, Ankara Tıp Mecmuası (The Journal of the Faculty of Medicine) 1994; 47: 505-518.
17. World Health Organization. Global strategy to reduce the harmful use of alcohol. 2010.
18. Gorini G, Harris RA, Mayfield RD. Proteomic Approaches and Identification of Novel Therapeutic Targets for Alcoholism. *Neuropsychopharmacology*. 2013; 39: 104-130.
19. Schuckit MA. An overview of genetic influences in alcoholism, A review that summarizes recent findings from human research regarding genetic influences in alcohol abuse and dependence. *Journal of Substant Abuse Treatment* 2009 36: 5–14.
20. Dalşmış A, Koçuk N, Akvardar Y. Alkol Bağımlılığında Biyomedikal görüşler, Genetik, Görüntüleme, Marker Belirleme Çalışmaları, *Türkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics* 2010; 3: 48-53.
21. Yenigün M. Alkol tüketimi ve tıp. *Haseki Dergisi* 2006; 1: 1-11.
22. World Health Organisation, Country Profiles, Turkey.; Cederbaum, A., Alcohol Metabolism, *Clinics in Liver Disease* 2012; 16: 667-685.

23. Çekin AH, Boyacıoğlu AS. Alkolik karaciğer hastalığı. Özden A., Şahin B., Yılmaz U, Soykan İ. (eds) Gastroenteroloji. Fersa Matbaacılık Ltd Şti. 2002.
24. Oktay G. Alkol ve metabolizması (ed). Onat T, Emerk K, Sözmen ET (eds). İnsan Biyokimyası. İstanbul: Palme Yayıncılık, 2002: 975-979.
25. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya: Mimoza Yayınları, 1995
26. Oktay G. Alkol ve metabolizması (ed). Onat T., Emerk K., Sözmen E. T.(eds) İnsan Biyokimyası İstanbul: Palme Yayıncılık, 2002.
27. Scuppan D, Ruehl M, Somasundaram R, Hahn EG. Matrix as a Modulator of Hepatic Fibrogenesis. Semin Liver Dis 2001; 21: 351-372.
28. Lieber CS. Mikrosomal Ethanol-Oxidizing System (MEOS): The First 30 Years (1968-1998). Alcohol Clin Exp Res 1999; 23: 991-1007.
29. Celec P, Peter J, Lucia S. Effects of anabolic steroids and antioxidant vitamins on ethanol induced tissue injury. Life Sci 2003; 74: 419-434.
30. Tuncel E. Klinik Radyoloji 2008: 106-152
31. Grossman CB. Physical Principles of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. Grossman CB. Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography of the Head and Spine. 2nd edition. Williams & Wilkins 1996; 10-58.
32. Merboldt K. Rapid NMR imaging of molecular self-diffusion using a modified CE-FAST sequence. J Magn Reson 1989; 82: 115-121.
33. Moseley M, de Crespigny A, Chew W. Diffusion/perfusion magnetic resonance imaging. Neuroimaging Clin N Am 1992; 2: 693-718.
34. Moteki T, Horikoshi H. Evaluation of hepatic lesion and hepatic parenchyma using diffusion weighted echo-planar MR with three values of gradient bfactor. J Magn Reson Imaging 2006; 24: 637-645.
35. Nakagawa K, Sakuma H, Ichikawa Y. Vertebral compression fractures: Differentiation between benign and malignant lesions with diffusion-weighted single-shot echo planar MR imaging. Eur Radiol 2000; 10: 154.

36. Parker DL, Yuan C, Blatter DD. MR angiography by multiple thin slab 3D acquisition. *Magn Reson Med* 1991; 17: 434-451.
37. Patel MR, Sievert B, Warach S, Edelman RR. Diffusion and perfusion imaging techniques. *MRI Clin North Am* 1995; 3: 425-438.
38. Mulkern RV. Contrast manipulation and artifact assessment of 2D and 3D RARE sequences. *Magn Reson Imaging* 1990; 8: 557-566.
39. Pierpaoli C, Basser PJ. Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med* 1996; 36: 893-906.
40. Purcell EM, Torrey HC, Pound RV. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys Rev* 1946; 69: 37-38.
41. Ries M, Jones RA, Basseau F, Moonen CT, Grenier N. Diffusion tensor MRI of the human kidney. *J Magn Reson Imaging* 2001; 14: 42-49.
42. Annet L, Peeters F, Abarca-Quinones J, Leclercq I, Moulin P, Van Beers BE. Assessment of diffusion-weighted imaging in liver fibrosis. *J Magn Reson Imaging* 2007; 25: 122-128
43. Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *Journal of Chemical Physics* 1965; 42: 288-292.
44. Stephen JR. MR Imaging: its development and the recent nobel prize. *Radiology* 2004; 231:628-631.
45. Sugahara T, Korogi Y, Kochi M. Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *J Magn Reson Imaging* 1999; 9: 53-60.
46. Muller MF, Prasad P, Siewert B, Nissenbaum MA, Raptopoulos V, Edelman RR. Abdominal diffusion mapping with use of a whole-body echo-planar system. *Radiology* 1994; 190: 475-483.
47. Talwalkar JA, Yin M, Fidler JL, Sanderson OS, Kamath SS, Ehman LR, et al. *Hepatology* 2008; 47: 332-342.

48. Taouli B, Martin AJ, Qayyum A, Merriman RB, Vigneron D, Yeh BM, et al. Parallel imaging and diffusion tensor imaging for diffusion-weighted MRI of the liver; preliminary experience in healthy volunteers. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183:677–680.
49. The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsies in patients with chronic hepatitis. *Hepatology* 1994; 20: 15-20.
50. Tievsky AL, Ptak T, Farkas J. Investigation of apparent diffusion coefficient and diffusion tensor anisotropy in acute and chronic multiple sclerosis lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1491-1499.
51. Hahn EL. Spin echoes. *Physiol Rev* 1950; 80: 580-594.
52. Nasu K, Kuroki Y, Sekiguchi R, Kazama T, Nakajima H. Measurement of the apparent diffusion coefficient in the liver: is it a reliable index for hepatic disease diagnosis? *Radiat Med* 2006; 24: 438–444.
53. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 48–54.
54. Federico A, Cotticelli G, Festi D, Schiumerini R, Addolorato G, Ferrulli A, et al. The effects of alcohol on gastrointestinal tract, liver and pancreas: evidence-based suggestions for clinical management. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*; 2015; 19: 1922-1940.
55. Scaglioni F, Ciccio S, Marino M, Bedogni G, Bellentani S. ASH and NASH. *Dig Dis Sci* 2011; 29: 202-210.
56. Basra S, Anand BS. Definition, epidemiology and magnitude of alcoholic hepatitis. *World J Hepatol* 2011; 3: 108-113.
57. Stickel F, Seitz HK. Alcoholic steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 683-693.

58. Sato N, Lindros KO, Baraona E, Ikejima K, Mezey E, Järveläinen HA, Ramchandani VA. Sex difference in alcohol-related organ injury. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 40-45.
59. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 323-331
60. Ikeda K, Saitoh S, Koida I. A multivariate analysis of risk factor for hepatocellular carcinogenesis: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 1993;18: 47-53.
61. Poe LB, Manzione JV, Wasenko JJ, Kellman RM. Acute internal jugular vein thrombosis associated with pseudoabscess of the retropharyngeal space. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16: 892-896.
62. Naganawa S, Kawai H, Fukatsu H, Sakurai Y, Aoki I, Miura S, et al. Diffusion weighted imaging of the liver: technical challenges and prospects for the future. *MRMS* 2005; 4: 175-186.
63. Le Bihan D, Turner R, Douek P, Patronas N. Diffusion MR imaging: clinical applications. *AJR* 1992; 159: 591-599
64. Palmucci S, Mauro LA, Messina M. Diffusion-weighted MRI in a liver protocol: its role in focal lesion detection. *World Journal of Radiology* 2012; 7: 302-310.
65. Taouli B, Tolia AJ, Losada M. Diffusion-weighted MRI for quantification of liver fibrosis: preliminary experience. *Am J Roentgenol* 2007; 189: 799-806.
66. Colagrande S, Carbone SF, Carusi LM, Cova M, Villari N. Magnetic resonance diffusion-weighted imaging: extraneurological applications. *Radiologia Medica* 2006; 111: 392-419,
67. Taouli B, Chouli M, Martin AJ, Qayyum A, Coakley FV, Vilgrain V. Chronic hepatitis: role of diffusion-weighted imaging and diffusion tensor imaging for the diagnosis of liver fibrosis and inflammation,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2008; 28: 89-95.

68. Pasquinelli F, Belli G, Mazzoni LN. MR-diffusion imaging in assessing chronic liver diseases: does a clinical role exist? *Radiologia Medica* 2012; 117: 242–253.
69. Tokgöz Ö, Ünal İ, Turgut GG, Yildiz S. The value of liver and spleen ADC measurements in the diagnosis and follow up of hepatic fibrosis in chronic liver disease. *Acta Clinica Belgica* 2014; 69: 426–432.
70. Hsu FO, Chiou YY, Chen CY, Liu GC, Chu HC, Liu HC, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the liver in hepatitis B patients with Child-Pugh a cirrhosis. *Kaohsiung J Med Sci* 2007; 23: 442–446.
71. Lewin M, Poujol-Robert A, Boelle PY, Wendum D, Lasnier E, Viallon M, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007; 46: 658–665.
72. Bakan AA, Inci E, Bakan S, Gokturk S, Cimilli T. Utility of diffusion weighted imaging in the evaluation of liver fibrosis. *Eur Radiol* 2012; 22: 682–687.
73. Sandrasegaran K, Akisik FM, Lin C, Tahir B, Rajan J, Saxena R, et al. Value of diffusion-weighted MRI for assessing liver fibrosis and cirrhosis. *AJR* 2009;193:1556–1560.
74. Koinuma M, Ohashi I, Hanafusa K, Shibuya H. Apparent diffusion coefficient measurements with diffusion-weighted magnetic resonance imaging for evaluation of hepatic fibrosis. *J Magn Reson Imaging* 2005; 22: 80–85.
75. Soylu A, Kılıçkesmez Ö, Poturoğlu Ş, Dolapçioğlu C, Serez K, Sevindir İ, Yaşar N, Akyıldız M, Kumbasar B. Utility of diffusion-weighted MRI for assessing liver fibrosis in patients with chronic active hepatitis. *Diagn Interv Radiol* 2010; 16: 204–208.
76. Piana G, Trinquart L, Meskine N, Barrau V, Beers BV, Vilgrain V. New MR imaging criteria with a diffusion-weighted sequence for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in chronic liver diseases. *Journal of Hepatology* 2011; 55: 126–132

6. ÖZGEÇMİŞ

02. 07. 1988 tarihli Kayseri doğumluyum. TED Kayseri Koleji'inde ilköğretim ve Kayseri Fen Lisesi'inde lise eğitimimi tamamladıktan sonra 2005 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım ve 2011 yılında da mezun oldum. Aynı yıl tıpta uzmanlık sınavında Fırat Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'nı kazanarak uzmanlık eğitimime başladım. Burdaki hizmetime hala devam etmekteyim.

