

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ – CERRAHPAŞA

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

BEHÇET HASTALARINDA BEYİN AK MADDE TRAKTLARINDAKİ DEĞİŞİKLİKLERİN DİFÜZYON TENSOR GÖRÜNTÜLEME (DTI) İLE GÖSTERİLMESİ VE DTI PARAMETRELERİNİN NÖROKOGNİTİF DİSFONKSİYON İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

RADYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Osman Aykan KARGIN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Serdar ARSLAN

İSTANBUL – 2023

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ – CERRAHPAŞA

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

BEHÇET HASTALARINDA BEYİN AK MADDE TRAKTLARINDAKİ DEĞİŞİKLİKLERİN DİFÜZYON TENSOR GÖRÜNTÜLEME (DTI) İLE GÖSTERİLMESİ VE DTI PARAMETRELERİNİN NÖROKOGNİTİF DİSFONKSİYON İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

RADYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Osman Aykan KARGIN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Serdar ARSLAN

İSTANBUL – 2023

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bana ışık tutan başta tez danışmanım Doç. Dr. Serdar Arslan olmak üzere, değerli hocalarım Prof. Dr. İbrahim Adaletli'ye, Prof. Dr. Osman Kızılkılıç'a, Prof. Dr. Fatih Gülşen'e, Prof. Dr. Asım Gündüz Öğüt'e, Prof. Dr. Sebuh Kuruğoğlu'ya, Prof. Dr. Uğur Korman'a, Doç. Dr. Yasemin Kayadibi'ye, Doç. Dr. Onur Tutar'a, Doç. Dr. Ahmet Baş'a, Doç. Dr. Cesur Samancı'ya, Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Kalyoncu Uçar'a, Dr. Öğr. Üyesi Emine Şebnem Durmaz'a, Dr. Öğr. Üyesi Bora Korkmazer'e ve Dr. Öğr. Üyesi Seda Aladağ Kurt'a,

Uzmanlık eğitimi sürem boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım, çok güzel anılarımda yer alan başta asistan arkadaşlarıma, teknisyenlerimize ve hemşirelerimize, bölümümüzde görev yapan tüm personele,

Tezime katkılarından dolayı İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bölümü'ne, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na ve Nöroloji Anabilim Dalı'na,

Tüm yaşamım boyunca ilgi ve desteklerini benden esirgemeyerek bu günlere gelmemi sağlayan aileme, tanıdığım günden beri sevgisi ve desteğiyle hep yanımda olan, canım eşim, hayat arkadaşım Rabia Özün'e teşekkürü borç bilirim.

Dr. Osman Aykan KARGIN

Ekim 2023

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR ..... **i**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iv**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **vi**

ETİK KURUL KARARI ..... **viii**

TEZ FİNANSAL DESTEK BİLDİRİMİ ..... **ix**

ÖZET ..... **x**

ABSTRACT ..... **xi**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1 Behçet Sendromu 3

2.1.1 Epidemiyoloji *3*
2.1.2 Patogenez *5*
2.1.3 Klinik Özellikler *7*
2.1.4 Tanı *11*
2.1.5 Tedavi *13*
2.1.6 Hastalık Aktivitesi ve Hasarın Değerlendirilmesi *14*

2.2 Behçet Sendromunun Nörolojik Tutulumu 16

2.2.1 Parankimal Nöro-Behçet Sendromu (p-NBS) *16*
2.2.2 Non-Parankimal (Vasküler) Nöro-Behçet Sendromu *18*
2.2.3 Nöro-Behçet Sendromunun Diğer Klinik Özellikleri *18*
2.2.4 Nöro-Behçet Sendromunda Kognitif Disfonksiyon *19*
2.2.5 Nöro-Behçet Sendromunun Tanısı *20*
2.2.6 Nöro-Behçet Sendromunun Radyolojik Görüntüleme Bulguları *21*
2.2.7 Nöro-Behçet Sendromunun Tedavisi *22*
2.2.8 Nörolojik Hasar ve Fiziksel Sakatlık Ölçümü *23*

2.3 Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTI) 24

2.3.1 Difüzyon Ağırlıklı Görüntülemenin (DWI) Temel Prensipleri *24*
2.3.2 Difüzyonel Anizotropi Kavramı ve DTI *25*
2.3.3 DTI Parametreleri *26*
2.3.4 DTI Analiz Yöntemleri *27*

3. GEREÇ VE YÖNTEM **31**

3.1 Hasta Seçimi 31

3.2 Değerlendirilen Klinik ve Demografik Parametreler 32

3.3 Psikopatoloji ve Kognitif Fonksiyonların Değerlendirilmesi 33

3.3.1 Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ... 33
3.3.2 Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) ... 33
3.3.3 Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA) ... 33
3.3.4 Stroop testi ... 34
3.3.5 Sayı Menzili Testi ... 34
3.3.6 Sözel Akıcılık Testi ... 34
3.3.7 Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (RAVLT) ... 35
3.3.8 Rey Osterrieth Karmaşık Figürler Testi (ROCT) ... 35
3.3.9 Motor Praksis Testi (MPT) ... 36
3.3.10 Penn Koşulla Dışlama Testi (PCET) ... 36
3.3.11 Bilgisayarlı Parmak Vurma Testi (CTAP) ... 37
3.3.12 Penn Sürekli Performans Testi (PCPT) ... 38
3.4 MRG Çekim Protokolü ... 38
3.5 MRG Post-processing Protokolü ... 39
3.6 TBSS (Tract-Based Spatial Statistics) Analizi ... 40
3.7 Otomatize Probabilistik Traktografi ... 41
3.8 İstatistiksel Analiz ... 42
4. BULGULAR ... 44
4.1 Olguların Temel Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri ... 44
4.2 Nöro-Behçet Hastalarının Klinik Özellikleri ve MRG Bulguları ... 45
4.3 Psikopatolojik ve Nörokognitif Fonksiyon Değerlendirme Sonuçları ... 47
4.4 Voksel-Temelli Analiz – TBSS (Tract-Based Spatial Statistics) Bulguları ... 50
4.5 Traktografi-Temelli Analiz Sonuçları ... 56
4.6 Nöro-Behçet Hastalarında Klinik Parametreler ile Nörokognitif Test Puanlarının Korelasyonu ... 65
4.7 Nöro-Behçet Hastalarında DTI Bulgularının Klinik Parametreler ile Korelasyonu ... 66
4.8 Nöro-Behçet Hastalarında DTI Bulgularının Nörokognitif Testlerle Korelasyonu ... 72
4.9 Nöro-Behçet Hastalarında Global DTI Metriklerinin Nörokognitif Testlerle Korelasyonu ... 83
5. TARTIŞMA ... 85
6. SONUÇ ... 94
REFERANSLAR ... 95

KISALTMALAR

BS: Behçet Sendromu

NBS: Nöro-Behçet sendromu

MSS: Merkezi sinir sistemi

DTI: Difüzyon tensör görüntüleme

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

FA: Fraksiyonel anizotropi

RD: Radyal diffüzivite

MD: Ortalama diffüzivite

AD: Aksiyel diffüzivite

ISG: Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu

ICR: Uluslararası Konsensus Önerileri

MHC: Majör histokompatibilite kompleksi

TNF-α: Tümör nekrozis faktör alfa

NET: Nötrofil ekstrasellüler tuzaklar

RAS: Rekürren aftöz stomatit

GIS: Gastrointestinal sistem

İBH: İnflamatuar bağırsak hastalığı

SpA: Seronegatif spondiloartropati

OMERACT: Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials

BDCAF: Behçet Hastalığı Mevcut Aktivite Formu

BSAS: Behçet Sendromu Aktivite Skalası

VDI: Vaskülit Hasar İndeksi

BODI: Behçet Hastalığı Hasar İndeksi

p-NBS: Parankimal Nöro-Behçet sendromu

MRS: Manyetik rezonans spektroskopi

SPECT: Single-foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi

SVST: Serebral venöz sinüs trombozu

BOS: Beyin omurilik sıvısı

SVO: Serebrovasküler olay

FLAIR: Fluid-attenuated inversion recovery

SWI: Susceptibility-weighted imaging

DWI: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme

EDSS: Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalası

MS: Multipl skleroz

SLE: Sistemik lupus eritematozus

TBSS: Tract-based spatial statistics

ROI: Region of interest

DTG: Deterministik traktografi

PTG: Probabilistik traktografi

T1AG: T1 ağırlıklı görüntü

T2AG: T2 ağırlıklı görüntü

BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği

BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği

MoCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme

RAVLT: Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi

ROCT: Rey Osterrieth Karmaşık Figürler Testi

MPT: Motor Praksis Testi

PCET: Penn Koşulla Dışlama Testi

CAT: Ulaşılan kategori sayısı

CTAP: Bilgisayarlı Parmak Vurma Testi

PCPT: Penn Sürekli Performans Testi

TFE: Turbo Field Echo

TSE: Turbo Spin Echo

TR: Time to repeat

TE: Time to echo

FOV: Field of view (görüntüleme alanı)

NEX: Number of excitations

TFCE: Threshold-free cluster enhancement

af: Arkuat fasikulus

fa: Frontal aslant

ilf: İnferior longitudinal fasikulus

ifo: İnferior fronto-oksipital fasikulus

mdlf: Orta longitudinal fasikulus

slf1: Superior longitudinal fasikulus 1

slf2: Superior longitudinal fasikulus 2

slf3: Superior longitudinal fasikulus 3

uf: Unsinat fasikulus

vof: Vertikal oksipital fasikulus

ac: Anterior kommissür

fma: Forceps majör

fmi: Forceps minör

mcp: Orta serebellar pedinkül

cbd: Dorsal singulum

cbp: Peri-genual singulum

cbt: Temporal singulum

fx: Forniks

ar: Akustik radyasyon

atr: Anterior talamik radyasyon

cst: Kortikospinal trakt

or: Optik radyasyon

str: Superior talamik radyasyon

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.1. Behçet sendromu prevalansının coğrafi dağılımı

Şekil 3. Çalışmanın akış şeması

Şekil 3.3.8. Rey Osterrieth Karmaşık Figür Testi'nde kullanılan geometrik şekil

Şekil 3.3.10. Penn Koşulla Dışlama Testi'nde (PCET) kullanılan örnek semboller

Şekil 3.3.12. Penn Sürekli Performans Testi'nde (PCPT) kullanılan örnek harf, sayı ve yanıltıcı semboller

Şekil 3.6. TBSS analizi kapsamında oluşturulan ortalama FA haritası ve FA iskeletinin gösterimi.

Şekil 4.3. Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (RAVLT) puanlarının grafik üzerinde gösterimi.

Şekil 4.4.1. TBSS analizine göre çalışma gruplarının FA haritalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren vokseller

Şekil 4.4.2. TBSS analizine göre çalışma gruplarının RD haritalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren vokseller

Şekil 4.4.3. TBSS analizine göre çalışma gruplarının MD haritalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren vokseller

Şekil 4.4.4. TBSS analizine göre çalışma gruplarının AD haritalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren vokseller

Şekil 4.4.5. TBSS analizine göre her bir skalar DTI parametresi için çalışma grupları arasında anlamlı farklılık gösteren voksel sayıları ve *p*-değerleri

Şekil 4.5.1. Çalışma gruplarında sol ve sağ hemisferlerde majör ak madde traktlarının ortalama FA değerlerinin dağılımı.

Şekil 4.5.2. Çalışma gruplarında sol ve sağ hemisferlerde majör ak madde traktlarının ortalama RD değerlerinin dağılımı.

Şekil 4.5.3. Çalışma gruplarında sol ve sağ hemisferlerde majör ak madde traktlarının ortalama MD değerlerinin dağılımı.

Şekil 4.5.4. Çalışma gruplarında sol ve sağ hemisferlerde majör ak madde traktlarının ortalama AD değerlerinin dağılımı.

Şekil 4.6.1. Nöro-Behçet hastalarında nörokognitif test skorlarının sosyodemografik özellikler ve klinik parametreler ile korelasyonunu gösteren ısı haritası.

Şekil 4.7.1. Nöro-Behçet hastalarında ak madde traktlarının FA değerlerinin sosyodemografik özellikler ve klinik parametreler ile korelasyonunu gösteren ısı haritası.

Şekil 4.7.2. Nöro-Behçet hastalarında ak madde traktlarının RD değerlerinin sosyodemografik özellikler ve klinik parametreler ile korelasyonunu gösteren ısı haritası.

Şekil 4.7.3. Nöro-Behçet hastalarında ak madde traktlarının MD değerlerinin sosyodemografik özellikler ve klinik parametreler ile korelasyonunu gösteren ısı haritası.

Şekil 4.7.4. Nöro-Behçet hastalarında ak madde traktlarının AD değerlerinin sosyodemografik özellikler ve klinik parametreler ile korelasyonunu gösteren ısı haritası.

Şekil 4.8.1. Nöro-Behçet hastalarında ak madde traktlarının FA değerlerinin nörokognitif test skorları ile korelasyonunu gösteren ısı haritası.

Şekil 4.8.2. Nöro-Behçet hastalarında ak madde traktlarının RD değerlerinin nörokognitif test skorları ile korelasyonunu gösteren ısı haritası.

Şekil 4.8.3. Nöro-Behçet hastalarında ak madde traktlarının MD değerlerinin nörokognitif test skorları ile korelasyonunu gösteren ısı haritası.

Şekil 4.8.4. Nöro-Behçet hastalarında ak madde traktlarının AD değerlerinin nörokognitif test skorları ile korelasyonunu gösteren ısı haritası.

Şekil 4.8.5. Nöro-Behçet hastalarında bazı ak madde traktlarının DTI bulguları ile nörokognitif test performansları arasındaki ilişkinin nokta dağılım grafiği üzerinde gösterimi.

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.4. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Kriterleri (ISG)

Tablo 2.2.5. Nöro-Behçet sendromu (NBS) Uluslararası Konsensus Önerileri (ICR) kriterleri

Tablo 3.7. Otomatize probabilistik traktografi yöntemi ile rekonstrükte edilen majör ak madde traktları, sınıfları ve kısaltmaları.

Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen grupların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin dağılımı

Tablo 4.2. Nöro-Behçet hastalarının klinik özellikleri ve MRG bulgularının dağılımı

Tablo 4.3.1. Çalışma gruplarına uygulanan nöropsikolojik testler ve testlerin değerlendirdiği bilişsel alanlar.

Tablo 4.3.2. Çalışmaya dahil edilen grupların psikopatoloji ölçekleri ve nöropsikolojik test sonuçlarının dağılımı

Tablo 4.5.1. Majör ak madde traktlarının ortalama FA değerlerinin gruplara göre dağılımı

Tablo 4.5.2 Majör ak madde traktlarının ortalama RD değerlerinin gruplara göre dağılımı

Tablo 4.5.3. Majör ak madde traktlarının MD değerlerinin gruplara göre dağılımı

Tablo 4.5.4. Majör ak madde traktlarının AD değerlerinin gruplara göre dağılımı

Tablo 4.7.1. Nöro-Behçet hastalarında EDSS skorları ile istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon gösteren DTI parametreleri

Tablo 4.8.1. Nöro-Behçet hastalarında majör ak madde traktlarının FA değerleri ile nörokognitif test puanları arasında istatistiksel açıdan anlamlı, güçlü düzeydeki ($r>0.6$) korelasyon ilişkileri

Tablo 4.8.2. Nöro-Behçet hastalarında majör ak madde traktlarının RD değerleri ile nörokognitif test puanları arasında istatistiksel açıdan anlamlı, güçlü düzeydeki (*r>0.6*) korelasyon ilişkileri

Tablo 4.8.3. Nöro-Behçet hastalarında majör ak madde traktlarının MD değerleri ile nörokognitif test puanları arasında istatistiksel açıdan anlamlı, güçlü düzeydeki (*r>0.6*) korelasyon ilişkileri

Tablo 4.8.4. Nöro-Behçet hastalarında majör ak madde traktlarının AD değerleri ile nörokognitif test puanları arasında istatistiksel açıdan anlamlı, güçlü düzeydeki (*r>0.6*) korelasyon ilişkileri

Tablo 4.9.1. Nöro-Behçet hastalarında global (tüm beyin) DTI parametreleri ile istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon gösteren nörokognitif test skorları

TEZ FİNANSAL DESTEK BİLDİRİMİ

Bu tez çalışması İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa BAP Koordinasyon Birimi desteği ile gerçekleştirilmiştir (BAP Proje Kodu: TTU-2022-36692).

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın temel hedefi, Nöro-Behçet ve nörolojik tutulumu olmayan Behçet hastalarının beyin ak madde traktlarının mikroyapısal bütünlüğünü difüzyon tensör görüntüleme (DTI) kullanarak değerlendirmek, elde edilen verileri klinik parametreler ve nörokognitif işlevlerle ilişkilendirmek ve klinik-anatomik ilişkileri inceleyerek potansiyel nörogörüntüleme belirteçleri oluşturmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Kriterleri (ISG) ve Uluslararası Konsensus Önerileri (ICR) tanı kriterlerine göre belirlenmiş 34 nörolojik tutulumu bulunan Behçet sendromu hastası (Nöro-Behçet), 32 nörolojik tutulumu olmayan Behçet sendromu hastası ve 33 sağlıklı kontrol birey dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bireylere difüzyon tensör görüntüleme (DTI) ve farklı kognitif işlevleri değerlendiren nöropsikolojik testler uygulanmıştır. Elde edilen DTI verileri, TBSS (Tract-based spatial statistics) ve otomatize probabilistik traktografi yöntemleriyle analiz edilerek gruplar arası farklılıklar araştırılmıştır. Ardından, Nöro-Behçet hastalarında majör ak madde traktlarına ait DTI parametrelerinin nöropsikolojik test skorlarıyla olan korelasyonu incelenmiştir.

Bulgular: Nöro-Behçet hastalarının DTI parametreleri sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında hem supratentorial hem de infratentorial ak maddede diffüz bir mikroyapısal bütünlük kaybını göstermiştir. Ayrıca bu kaybın daha sınırlı düzeyde olmakla birlikte nörolojik tutulumu olmayan Behçet hastalarında da mevcut olduğu saptanmıştır. Nöro-Behçet hastalarında superior talamik radyasyon, singulum ve forniks başta olmak üzere pek çok ak madde traktının farklı kognitif alanlardaki bozulmayla istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda DTI bulgularının Behçet hastalığında santral sinir sistemi tutulumuna bağlı nörokognitif etkilenmeyi öngörmek ve derecelendirmek için potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Behçet sendromu, Nöro-Behçet, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Difüzyon Tensör Görüntüleme

ABSTRACT

Aim: The main aim of our study is to evaluate the microstructural integrity of brain white matter tracts in patients with Neuro-Behçet's disease and Behçet's disease without neurological involvement using diffusion tensor imaging (DTI), correlate the DTI data with clinical parameters and neurocognitive functions, and investigate clinical-anatomical relationships to establish potential neuroimaging biomarkers.

Materials and Methods: The study comprised 34 Behçet's syndrome patients with neurological involvement (Neuro-Behçet) and 32 Behçet's syndrome patients without neurological involvement, identified based on the criteria set by the International Study Group of the Behcet's disease (ISG) and the International Consensus Recommendation (ICR). Additionally, 33 healthy individuals were included as the control group. All subjects underwent diffusion tensor imaging (DTI) and neuropsychological tests assessing various cognitive functions. The DTI data were analyzed using Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) and automated probabilistic tractography methods to investigate intergroup differences. Subsequently, the correlation between DTI parameters of major white matter tracts in Neuro-Behçet patients and neuropsychological test scores was examined.

Results: The DTI findings of Neuro-Behçet patients revealed a widespread loss of microstructural integrity in both supratentorial and infratentorial white matter compared to healthy individuals. Moreover, this loss of integrity was also observed in Behçet's syndrome patients without neurological involvement, albeit to a more limited extent. In Neuro-Behçet patients, several white matter tracts, including the superior thalamic radiation, cingulum, and fornix, exhibited statistically significant correlations with cognitive impairments across various domains.

Conclusion: Our study suggests that DTI findings can serve as a potential biomarker for predicting and assessing neurocognitive impairment associated with central nervous system involvement in Behçet's disease.

Keywords: Behçet's syndrome, Neuro-Behçet, Magnetic Resonance Imaging, Diffusion Tensor Imaging

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet sendromu (BS), ülkemizde sık görülen, doğal ve edinilmiş bağışıklık sistemlerinin regülasyon bozukluğu ile karakterize, multisistemik, tekrarlayıcı ve inflamatuar özellikler gösteren kronik, idiopatik bir damar vaskülitidir [1]. Hastalık vücutta birçok sistemde, farklı bulgular oluşturabilmektedir. BS'nin nörolojik tutulumu Nöro-Behçet sendromu (NBS) olarak adlandırılır ve sıklıkla merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu olarak karşımıza çıkar. Behçet hastalarında nörolojik tutulumun varlığı, hastalığa bağlı mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir. Behçet sendromlu hastalarda tedavinin asıl amacı, inflamatuvar alevlenmeleri engelleyerek geri dönüşü olmayan organ hasarını önleyebilmektir [2]. Bununla birlikte; ataklar halinde ya da ilerleyici bir seyirle kendini gösterebilen hastalık aktivitesinin, artan morbidite ve mortalite ile ilişkili geri dönüşümsüz, anatomik ve fonksiyonel organ hasarına yol açabildiği bilinmektedir.

NBS'de görülen ilerleyici nöroaksonal hasar; kliniğe motor, duyusal ve bilişsel fonksiyonlarda bozulma olarak yansımaktadır. Hastaların %50'sinde 10 yıl içinde orta-ileri düzey engel oluşmaktadır [3]. BS'de hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için çeşitli indeksler mevcut olsa da günümüzde yaygın olarak kabul gören bir nörolojik hasar ölçüsü bulunmamaktadır [4]. Ayrıca, Behçet hastalığına bağlı nöronal hasarın klinik olarak ortaya çıkmadan önce tespit edilmesi veya hasarın şiddetinin nicel olarak belirlenmesi konusunda geleneksel nörogörüntüleme teknikleri de yetersiz kalmaktadır. NBS'de gelişen hasarın doğru ve ölçeklendirilebilir biçimde tespit edilebilmesi, geriye dönük olarak tedavi etkinliklerinin değerlendirilmesinde, tanı sonrası nörokognitif yıkım gelişebilecek hastaları ön görmede ve hastalığa bağlı işlevsel kaybın azaltmasında önemli rol oynayacaktır.

Bu nedenle, Behçet hastalığına bağlı nöronal hasarın varlığını veya şiddetini objektif ve nicel olarak belirleyebilecek invaziv olmayan yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Difüzyon tensor görüntüleme (DTI), beyin parankiminin mikroyapısal organizasyonu ve bütünlüğü hakkında sayısal parametrelere dayalı veriler sağlayabilen ileri bir manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemidir [5]. Konvansiyonel nörogörüntüleme tekniklerine kıyasla DTI, ak madde traktlarının

mikroskopik düzeydeki özellikleri hakkında daha hassas ve nicel bilgiler sağlayabilir. Ayrıca bu yöntemin birçok hastalıkta nöroaksonal hasarın derecesini tahmin etmede faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızın amacı, Behçet ve Nöro-Behçet sendromu tanısı konmuş hastalarda beyin ak madde traktlarının mikroyapısal bütünlüğünün DTI ile değerlendirilmesi, elde edilen verilerin klinik parametreler ve nörokognitif işlevlerle ilişkisinin incelenmesi ve olası klinik-anatomik korelasyonların ortaya çıkarılmasıdır. Bu sayede, hastalığın seyrinde ortaya çıkan klinik ve nörokognitif bozulmanın potansiyel nörogörüntüleme belirteçlerinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

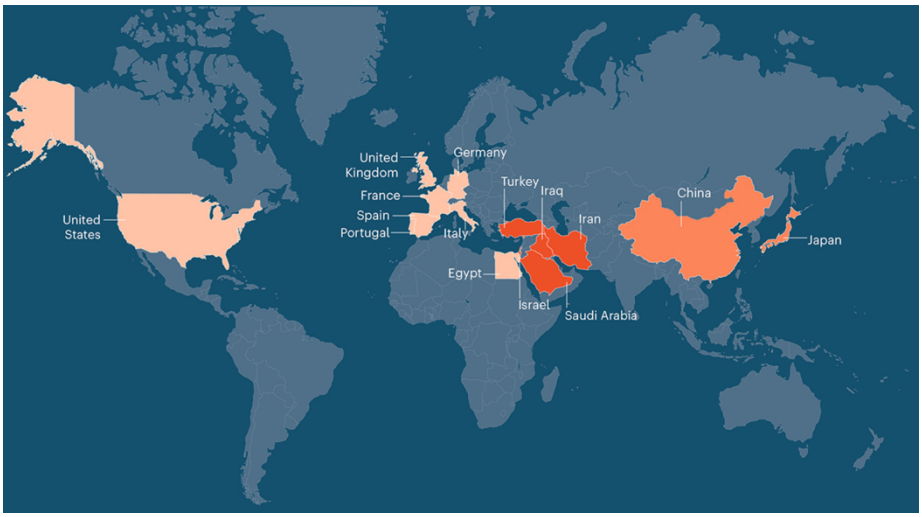
2. GENEL BİLGİLER

2.1 Behçet Sendromu

BS ilk olarak Türk doktor Hulusi Behçet tarafından 1937 yılında aftöz stomatit, genital ülser ve tekrarlayıcı üveitten oluşan üçlü bir semptom kompleksi olarak tanımlanmıştır [6]. Günümüzde, BS'nin sadece bu belirtilerle sınırlı kalmayan, çok çeşitli klinik bulgularla seyredebilen multisistemik bir hastalık olduğu anlaşılmıştır. BS'nin, demografik, klinik, prognostik ve muhtemel fizyopatolojik farklılıklarla karakterize olabilen farklı fenotiplerle kendini gösteren bir "sendrom" olarak adlandırılmasının nedeni budur. BS, tekrarlayıcı inflamasyon atakları ile seyreden, her iki cinsiyetin de etkilenebildiği, başlıca venler olmakla birlikte her boyut ve tipte damarı tutabilmesi sebebi ile çeşitli organ sistemlerini etkileyebilen, etiyolojisi net olarak bilinmeyen, kronik, idiopatik bir vaskülittir [1,7].

2.1.1 Epidemiyoloji

BS hemen hemen tüm etnik popülasyonlarda ve ülkelerde görülebilmekle birlikte, insidans ve prevalans açısından benzersiz bir asimetrik endemik coğrafi dağılıma sahiptir. BS'den, Orta Doğu ve Uzakdoğu Asya'da dünyanın geri kalanına göre çok daha daha yaygın görülmesinden dolayı "İpek Yolu Hastalığı" olarak da bahsedilmektedir. Türkiye, hastalığın en sık görüldüğü ülkelerden biri olup, Behçet sendromu insidansı 100.000 kişide 20 ile 420 arasında değişen sıklıklarda bildirilmiştir. Dünya'da Behçet sendromu prevalansının coğrafi dağılım profili Şekil 2.1.1'te gösterilmiştir.



Şekil 2.1.1 Behçet sendromu prevalansının coğrafi dağılımı. Behçet sendromu, Türkiye, Orta Doğu ve Uzakdoğu Asya'da endemik kabul edilir ve dünyanın geri kalanına göre daha yaygın görülür [7].

Behçet sendromunun etyolojisinde rol oynayan genetik ve çevresel faktörlerin karmaşıklığını daha da vurgulayan bir kanıt, hastalığın daha lokal düzeydeki dağılımındaki farklılıklarda açığa çıkmaktadır. Örneğin, Almanya ve Hollanda, Orta Doğu kökenli göçmen nüfusu açısından önemli bir yoğunluğa sahiptir. Her iki ülkede de göçmenler arasında Behçet sendromu prevalansı, köken ülkelerindeki oranlardan daha düşük olmakla birlikte, Alman ve Hollandalı yerli nüfusa göre daha yüksektir [8,9].

Behçet sendromunun, dünya genelinde farklı coğrafyalarda değişken prevalansa sahip olmasının yanı sıra bazı semptomlarının farklı coğrafyalarda daha belirgin olduğu görülmektedir. Örneğin, Uzak Doğu ülkesi Japonya'da hastaların üçte birinde gastrointestinal tutulum gözlenirken, Türkiye'de bu durum çok daha nadir görülmektedir. Aksine, paterji fenomeni olarak adlandırılan cilt reaksiyonu Türkiye ve Lübnan gibi Akdeniz havzasındaki ülkelerde yüksek oranlarda saptanırken, diğer ülkelerde daha düşük oranlarda gözlenmektedir [10]. *HLA-B*51* ilişkisi en belirgin şekilde Orta ve Uzak Doğu kökenli hastalarda görülür [1].

Hastalık fenotipindeki buna benzer farklılıklar, aynı bölgede yaşayan farklı ırka mensup hastalar arasında da görülmektedir. 2005 yılında New York'ta yapılan bir çalışma, Kuzey Avrupa kökenli hastalarda gastrointestinal tutulumun (172 hastanın 47'si) etnik olarak endemik bölgelerden gelen hastalara (141 hastanın 28'i) göre daha yüksek bir yaygınlığa sahip olduğunu ortaya koymuştur [11]. Ayrıca, tutulum paterni

gibi hastalık şiddetinin de farklı etnik kökene sahip gruplarda farklılık gösterdiği bilinmektedir. Nitekim aynı çalışmada, New York grubundaki hastaların göz hastalığı ve damar tutulumunun, Türkiye ve Japonya'daki merkezlerdeki hasta gruplarına göre daha hafif seyrettiği tespit edilmiştir [11]. Benzer şekilde, endemik olmayan diğer bölgelerden gelen hastalarda da daha hafif seyreden hastalık bulguları bildirilmiştir [12].

Behçet sendromu genellikle yaşamın 3.-4. dekadlarında görülür, 40 yaşından sonra ya da çocuklukta başlama ihtimali daha düşüktür. BS'nin, erkekler ve kadınlar arasındaki insidansı benzerdir; ancak erkeklerin, özellikle genç erkeklerin (<30 yaş) kadınlardan daha ciddi hastalık belirtilerine sahip olma olasılığı daha yüksektir [13]. Hastalığın şiddeti gibi tutulum paterni de cinsiyete göre değişkenlik gösterir. Göz bulguları, papülopüstüler cilt lezyonları, paterji testi pozitifliği ve vasküler tutulum erkeklerde daha sık görülürken, eritema nodozum, genital ülser ve eklem bulguları ise kadınlarda daha sık görülmektedir [1].

2.1.2 Patogenez

BS etyopatogenezi henüz net olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, çevresel faktörlerle tetiklenebilen ve genetik temelleri olduğu düşünülen, karmaşık ve çok faktörlü bir vasküler-inflamatuar hastalık olduğu kabul edilmektedir. Yetersiz kişisel bakıma sahip bireylerde oral aftların daha sık görülmesi, BS'nin sosyoekonomik açıdan daha düşük gelir düzeyine sahip bireylerde daha sık ortaya çıkması, BS sıklığının daha nadir olduğu bölgelere göç eden bireylerde hastalığın etnik köken aldıkları bölgedekine göre daha az görülmesi gibi faktörler, hastalığın patogenezi içinde çevresel katkıyı desteklemektedir [14].

Diğer yandan hastalıkta direkt ailesel geçiş izlenmemekle birlikte, ailesel birikim, coğrafi yayılım özellikleri ve insan lökosit antijeni *HLA-B*51* ilişkisi hastalığın gelişmesinde genetik bir zemin olduğunu destekler [1]. Yapılan çalışmalarda *HLA-B*51* olarak adlandırılan bir doku antijeni, BS'ye yatkınlık açısından en güçlü ilişkiyi gösteren faktör olarak belirtilmiştir. Bir meta analizde *HLA-B*51* taşıyıcılığının etnik kökenden bağımsız olarak hastalığın gelişiminde 5,7 kat risk artışına neden olduğu gösterilmiştir [15]. Hastalık gelişiminde en önemli risk faktörü olarak sayılan *HLA-B*51* pozitifliği ülkemiz de dahil olmak üzere özellikle "İpek Yolu" üzerindeki coğrafyalarda oldukça sık olarak görülmektedir.

Behçet sendromu ile *HLA-B*51* arasındaki güçlü ilişki, bir *MHC-I-opati* kavramının gelişmesine yol açmıştır [16]. *MHC-I-opati* kavramı, patogenezde MHC-I molekülü tarafından olası antijenlerin bağlanarak $CD8^{+}$T hücrelerine sunulmasının adaptif immün sistemi aktifleştirmesini önermektedir. Ayrıca, *MHC-I-opati* grubuna ait olan ankilozan spondilit ve psoriatik artrit gibi diğer hastalıklarda olduğu gibi, BS'de de *ERAP1* (endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1) mutasyonları bildirilmiştir. *ERAP1*, endositozla hücreye alınan antijenlerin MHC sınıf I molekülüne yüklenmeden önce kesim işlemini yapan bir düzenleyici enzimdir ve bu bulgu, *HLA-B*51*'in de ilişkili olduğu aynı immün kaskadın patogenezdeki rolünü vurgular [17-19].

Diğer etiyolojisi bilinmeyen inflamatuar hastalıklarda olduğu gibi BS'de de otoimmünite uzun yıllarca araştırılmıştır. BS hastalarında ısı şok proteinlerinin (HSP'ler) doğal ve edinilmiş bağışıklık sistemlerinin de dahil olduğu bir mekanizma ile öz reaktif T hücrelerinin aktivasyonuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir [20]. İnsan ve bakteriyel HSP'ler arasındaki moleküler benzerlik nedeniyle, sürekli bakteriyel maruziyetle antijenik stimülasyon oluşabilir ve bunun sonucunda öz-HSP'lere tepki veren T hücreleri oluşabilir. Behçet hastalarında bazı Streptokok türlerinin ve *Mycobacterium tuberculosis*'in ısı şok proteinleri, endotelyal hücreler, enolaz ve retinal S antijenlerine karşı oto-antikorların bulunması otoimmün bir etiyolojiyi düşündürmektedir [21]. Fakat bu bulguların hastalığın bir sonucu olan doku hasarıyla ortaya çıkabileceği de karşıt tez olarak ileri sürülmüştür [13].

Tüm bunların yanısıra, BS'nin bir oto-inflamatuar hastalık yönü de bulunmaktadır. Nodüler ve papülopüstüler cilt lezyonları, paterji reaksiyonu, sinovyum ve intestinal ülserler gibi etkilenen dokulardan alınan biyopsilerde hiperaktif nötrofillerin doku ve organlara sızdığı gösterilmiştir [22-25]. Ayrıca, Behçet sendromunda NETozis aktivasyonu artmıştır. NETozis, nötrofillerin sitoplazmik granüllerden gelen myeloperoksidaz ve granzim gibi bakterisidal proteinlerle donatılmış modifiye kromatin ve hücresiz DNA (cfDNA) içeren bir çeşit ağ yapısı olan nötrofil ekstrasellüler tuzakları (NET'ler) oluşturdukları bir biyolojik süreçtir [26]. Protrombotik özellikteki bu ağ yapısının, BS'de vaskülitik inflamasyon ve tromboz gelişiminden sorumlu olabileceği düşünülmektedir [27].

Sonuç olarak, BS hem otoimmün hastalıkların hem de oto-inflamatuar sendromların bazı özelliklerini paylaşmaktadır. Bununla birlikte, tanımlanan özgün klinik ve patofizyolojik özellikleri nedeniyle, herhangi bir mevcut hastalık grubuna kesin olarak sınıflandırılması mümkün olmamaktadır. Çeşitli inflamatuar yollar ve bağışıklık sistemi arasındaki karmaşık etkileşimler, BS lezyonlarının kronik ve tekrarlayıcı doğasına katkıda bulunmaktadır. BS lezyonlarının patogenezini yönlendiren kesin moleküler ve hücresel mekanizmaları çözmek ve hedefe yönelik tedavi yaklaşımları geliştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

2.1.3 Klinik Özellikler

2.1.3.1 Mukokutanöz Bulgular

BS'de mukokutanöz lezyonlar en sık görülen belirtilerdir ve hastalığın karakteristik özelliklerini oluşturur. Bu gruba oral aftlar, genital ülserler, ciltte görülen eritema nodozum benzeri lezyonlar, papülopüstüler ve akneiform lezyonlar dahil edilebilir. Hastalarda gözlenen herhangi bir cilt veya mukoza lezyonu, tek başına BS için yüksek derecede özgül değildir. Bununla birlikte, lezyonların tekrarlayıcı özelliği, aynı hastada farklı tipte lezyonların görülmesi ve eşlik eden çeşitli organ tutulumlarının olması, BS teşhisi için oldukça yardımcıdır [7].

BS'de en sık karşılaşılan bulgu olan oral aftlar hastaların %95'inden fazlasında görülür. Genellikle hastalığın ilk bulgusu olarak ortaya çıkar. Nadiren, aftöz lezyonlar diğer BS bulguları geliştikten sonra da görülmeye başlayabilir. Klasik olarak tekrarlayıcı (yılda 3 kez defadan daha sık), 1 cm'den küçük ve birkaç hafta içerisinde iz bırakmadan iyileşen ağrılı aftlardır. Daha nadir olarak, iyileşirken skar bırakan, daha derin ve 1 cm'den büyük majör ya da herpetiform ülserler de görülebilir [7]. BS'deki oral aftlar, normal toplumun da neredeyse dörtte birinde görülen rekürren aftöz stomatitlere (RAS) benzemektedir. RAS ile morfolojik olarak benzer olan lezyonlar, daha sık ve daha fazla sayıda görülmeleri, yumuşak damak ve orofarenksi tutmalarıyla ayrılır [28]. Hastalık sıklıkla sadece oral aftlarla ortaya çıkabileceğinden, tekrarlayan aftları olan hastalar Behçet sendromunun diğer bileşenlerinin gelişimini değerlendirmek amacıyla takip edilmelidir [29].

BS'de oral aftlardan sonra en sık görülen bulgu genital ülserler olup, %57-93 aralığında değişen sıklıkta izlenir [29]. Genital ülserler, oral aftlar ile klinik karakter

olarak benzerdir. Bununla birlikte daha seyrek aralıklarla oluşmaları, daha sık skar bırakmaları, daha büyük ve derin olmaları gibi farkları mevcuttur. Kadınlarda genellikle labia majörde yerleşirken erkeklerde en sık skrotumda görülürler [1]. Genital ülserler BS için daha spesifik olmakla birlikte hastalığın ilk bulgusu olarak ortaya çıkması nadirdir [7,10].

Bu bulguların yanısıra BS hastalarının yaklaşık %80'inde değişik tiplerde cilt tutulumlarına rastlanabilir. Yüz, gövde ve sırtın üst kesimlerinde görülebilen, morfolojik olarak akne vulgaristen ayırt edilemeyen akneiform veya papülopüstüler lezyonlar bunlara örnektir [30]. Ayrıca, hastaların yaklaşık yarısında eritema nodozum benzeri lezyonlar veya yüzeyel tromboflebit görülmektedir. Bu lezyonlar sıklıkla alt ekstremitelerde yerleşirler. Klinik pratikte eritema nodozum ile yüzeyel tromboflebitler sıklıkla karışabilir ve ultrasonografik inceleme ile ayırt edilebilir [7]. Bu ayrımın önemi, yüzeysel tromboflebitler ile derin ven trombozu arasındaki potansiyel ilişki nedeniyledir. Henüz yeterli düzeyde prospektif veri bulunmamakla birlikte, yüzeysel tromboflebit lezyonları, daha ciddi bir venöz trombozun olası gelişimi için bir uyarı işareti olarak kabul edilmektedir [31].

2.1.3.2 Paterji Fenomeni

Paterji reaksiyonu, cildin, iğne batırılması gibi travmaya karşı verdiği özgün olmayan bir hipersensitivite yanıtıdır. Test, ön koldaki damarsız bölgeye ince steril enjektörler ile her iki kolda üçer adet intradermal enjeksiyon yöntemi ile yapılır. Enjeksiyondan 24-48 saat sonra iğne giriş noktalarından en az bir tanesinde, BS papülopüstüler lezyonlarına benzer şekilde, eritematöz bir zeminde papül veya püstül oluşması testin pozitif olduğunu göstermektedir. Paterji fenomeni, BS için spesifik değildir ve başka durumlarda da pozitif olabilir, ancak BS teşhisi için diğer klinik özelliklerle birlikte kullanılan tanı kriterlerinden biridir. Bu testin duyarlılığı farklı coğrafi ve etnik gruplara göre değişkenlik göstermektedir. Örneğin, özellikle Türkiye ve Lübnan gibi Akdeniz havzası ülkeleri ve Uzak Doğu'da daha sık paterji testi pozitifliği saptanmaktadır (%60-70) [10].

2.1.3.3 Muskuloskeletal Tutulum

Bu grupta en sık rastlanılan semptom hastaların yaklaşık yarısında izlenmekte olan artrit veya artraljidir [32]. BS'de artrit genellikle ataklar ve remisyonlarla

seyreden, erozyona yol açmayan ve birkaç hafta içerisinde genellikle deformiteye yol açmadan regrese olabilen bir niteliktedir. Artritin en sık görüldüğü yer başta diz olmak üzere büyük, periferik eklemler olmakla birlikte hastalık seyrinde küçük eklem tutulumuyla da karşılaşılabilmektedir. Poliartiküler tutulum nadirdir. Literatürde, artrit ile papülopüstüler ve akneiform cilt lezyonları gibi bazı ekstra-artiküler belirtiler arasında bir birliktelik olduğu bildirilmiştir [33]. Eklem bulguları Japonya'da hastaların %50'sinden fazlasında görülürken ülkemizde bu oran çok daha düşüktür [10].

Muskuloskeletal sistem tutulumunun bir diğer bulgusu ise entezopatilerdir. Entezopati, aşil tendonu ya da plantar fasya gibi tendon veya bağların kemiklere tutunduğu bölgelerdeki inflamasyonu ifade eder. Seronegatif spondiloartropatiler (SpA) ve BS'nin her ikisi de *MHC-I-opati* konseptine dahildir ve cilt, eklem, göz ve gastrointestinal sistem tutulumu gibi birçok klinik özelliği paylaşır. Bununla birlikte BS'nin aksiyal iskelet tutulumu nadirdir [16].

2.1.3.4 Oküler Tutulum

Neden olduğu morbidite nedeniyle hastalığın fonksiyonel prognozu ile yakından ilişkili olan oküler tutulum, farklı coğrafyalarda değişkenlik göstermekle birlikte genel olarak %50-70 aralığında bir prevalansa sahiptir. Özellikle genç erkeklerde oküler tutulum daha sık (%70) ve daha şiddetli seyreder. Oküler tutulum genellikle hastalığın erken dönemlerinde (hastalık başlangıcından sonraki ilk iki-üç yıl içinde) tek taraflı olarak başlar, ancak daha sonra hastaların yaklaşık dörtte üçünde bilateral tutulum şeklinde devam eder. Oküler tutulum en sık kronik, tekrarlayıcı ataklar ve remisyonlarla seyreden iki taraflı panüveit şeklinde görülür ve hem ön hem de arka kamarayı tutar. Diğer bir tutulum şekli ise retinal vaskülit olup arter ve venleri birlikte etkileyebilir [34]. İnflamatuar süreçler sonucunda ön ve arka kamarada yapışıklıklar, glokom, optik atrofi ve tedavi edilmeyen durumlarda körlüğe kadar ilerleyebilecek ciddi hasarlara yol açabilir [10].

2.1.3.5 Vasküler Tutulum

BS, her büyüklükteki arter ve venleri tutabilmesi nedeniyle bir değişken damar vasküliti olarak sınıflandırılır. Çoğu sistem tutulumunun patogenezinde (örneğin gözlerde retinal vaskülit, gastrointestinal sistemdeki mezenterik arterlerin vasküliti,

parankimal beyin lezyonlarında perivasküler inflamasyon gibi) vaskülit veya bir tür vaskülopati formu yatar. Mukokutanöz lezyon biyopsilerinin yaklaşık yarısında da patolojik olarak nötrofilik ya da lenfositik vaskülit gösterilmiştir [24]. Ancak "vasküler tutulum" terimi hasar damar duvarının kendisinde olduğunda kullanılır. Vasküler tutulum spektrumu, alt ekstremitelerin yüzeyel tromboflebiti ve derin ven trombozu gibi nispeten yaygın ve tekrarlayan lezyonların yanı sıra, inferior ve superior vena kava trombozu, Budd-Chiari sendromu ve dural sinüs trombozu gibi daha nadir görülen venöz patolojileri içerir. Arteriyel tutulum daha nadir (<%5) olarak görülmekle birlikte mortalitesi daha yüksektir. Pulmoner arter başta olmak üzere aort, periferik arter ya da MSS tutulumuna ait anevrizma ve/veya trombozlar olarak ortaya çıkmaktadır [7].

BS'de trombozun asıl sebebi inflamasyondur. İnflamatuar nitelikteki bu trombüsün damar duvarına güçlü bir şekilde yapışık olması nedeniyle tromboflebit sıklığı yüksek olmasına rağmen tromboemboli nadiren görülür [7]. Anevrizmalar ise vaskülitin damar duvarında oluşturduğu inflamatuar yıkım sonucunda gelişmeleri nedeniyle aterosklerotik anevrizmalardan farklıdır. Vasküler BS'de derin ven trombozu olmasa bile ven duvarı kalınlığının sağlıklı kontrollere göre artmış olduğu gösterilmiştir [35]. Bu durum endotel aktivasyonunun hastalık patogenezinde önemli yer tuttuğunu düşündürmektedir.

2.1.3.6 Gastrointestinal Tutulum

Gastrointestinal tutulumlu BS'nin oransal sıklığı bölgeden bölgeye değişkenlik gösterir. Japonya dahil olmak üzere Uzak Doğu Asya'da (%5-25) batı ülkelerine (%0-3) göre daha yaygındır [36]. Bağırsak tutulumu ağızdan anüse kadar tüm sindirim sisteminin herhangi bir segmentinde olabilir. Bununla birlikte, intestinal Behçet sendromunun en tipik tutulumu ileoçekal bölgede gözlenir ve Crohn hastalığını taklit eder [37]. Özefagoduodenal ve rektum tutulumu ise nispeten nadirdir.

BS'de gastrointestinal tutulumundaki vaskülitik patogenez nedeni ile perforasyon, fistül ve kanama gibi komplikasyonlara diğer inflamatuar bağırsak hastalıklarından (İBH) daha sık rastlanır [36].

2.1.3.7 Nörolojik Tutulum

BS'nin primer nörolojik tutulumu, NBS şeklinde isimlendirilmektedir ve en önemli morbidite ve/veya mortaliteye sebep olan tutulumlarından biridir. Bu tutulum hastaların yaklaşık %5-10'luk bir kesiminde görülmektedir. Nöro-Behçet hastalarının yaklaşık dörtte üçünde parankimal tutulum (p-NBS) görülürken geri kalan kısmında ise tutulum vasküler tipte (sıklıkla dural sinüs trombozu formunda) olmaktadır.

Nöro-Behçet sendromundan (NBS) ilerideki ilgili bölümde daha ayrıntılı olarak bahsedilecektir (Bknz. 2.2. Behçet Sendromunun Nörolojik Tutulumu).

2.1.4 Tanı

BS teşhisini kesin olarak koymak için spesifik laboratuvar testleri, görüntüleme veya biyopsi bulguları mevcut değildir. Bu nedenle BS tanısı tüm klinik bulguların sentezlenmesine ve diğer hastalıkların ekartasyonuna dayanan klinik bir tanıdır. BS'nin, 1937 yılında Hulusi Behçet tarafından tanımlanmasından sonra günümüze kadar kliniklere rutin hasta bakımında ve çalışmalar yürütmede yardımcı olmak amacıyla birçok sınıflandırma veya tanı kriteri geliştirilmiştir. Hastaları gruplandırabilmek amacıyla oluşturulan kriterler içerisinde en sık kullanılan Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu (ISG) kriterleridir (Tablo 2.1.4) [38].

Tablo 2.1.4. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Kriterleri (ISG)

Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Kriterleri	
Tekrarlayan oral ülser	Yılda en az üç kez tekrarlayan minör aftöz, majör aftöz veya herpetiform ülserler
ve aşağıdakilerden en az ikisi;	
Tekrarlayan genital ülser	Hekim ya da hasta tarafından gözlenen aftöz ülserasyon ya da skar
Göz bulguları	Oftalmolog tarafından gözlenen anterior üveit, posterior üveit, biyomikroskopide vitrözde hücreler ya da retinal vaskülit
Cilt bulguları	Eritema nodozum Psödofollikülit, papülopüstüler veya akneiform nodüller (adölesan çağı geçmiş ve kortikosteroid kullanmayan bireylerde)
Pozitif paterji testi	20-gauge iğne ile oblik enjeksiyonu takiben hekim tarafından 24-48 saat sonra değerlendirilen
Başka açıklayıcı klinik durumların ekartasyonu halinde geçerlidir.	

Bu kriterler günümüzde sıkça kullanılmakla birlikte bazı kısıtlılıklara sahiptir. Öncelikle, coğrafi farklılıkların hastalığın tutulum paterni üzerindeki özgün etkisi göz önüne alınmamıştır. Çalışmanın kontrol grubu hastalarının çoğunluğu Orta Doğu toplumlarından gelmektedir ve bu toplumlarda gastrointestinal tutulum daha az görülmektedir. Ayrıca, kontrol grubunda Crohn veya ülseratif kolit yerine genellikle bağ dokusu hastalığı olan hastaların bulunması, bu kriterlerle benzer gastrointestinal tutulum gösteren Crohn hastalığı ile ayrımı zorlaştırmıştır. Son olarak tanı kriterleri, BS'nin tüm sistem tutulumlarını karşılamamakta ve semptom prevalansını dikkate almamaktadır [13]. Yine de rutin pratikte özellikle BS'nin sık görüldüğü bölgelerdeki hastalar kriterleri karşılamadan da eldeki bulgular ile

değerlendirilebilmektedir. Böylece bu hastalar klinik BS şüphesi ile izleme alınmakta ve takip süreçleri içerisinde kriterleri zamanla doldurdukları gözlenmektedir. Yapılan analizlerde, Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Kriterleri'nin duyarlılığı %77,5, özgünlüğü %99,2 olarak bildirilmiştir [10].

2.1.5 Tedavi

BS tedavisinde ana hedef, inflamasyon ataklarını hızlıca kontrol altına almak, relapsları ve geri dönüşümsüz organ hasarını önlemektir. Hastalığın seyrine ve tutulum şekline uygun olarak düzenlenen tedavi ile morbidite ve mortaliteyi en aza indirgemek, yaşam kalitesini korumak amaçlanır. BS'de daha sık görülen, ancak kalıcı hasar bırakmayan cilt, mukoza ve eklem tutulumlarının tedavi yöntemleri, daha nadir görülen ancak ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilen büyük organ tutulumlarından farklılık göstermektedir. Temel tedavi stratejisini etkileyen bir diğer husus ise çoğu hastanın genellikle başvuru sırasında ya da tanıdan sonraki ilk 5 yıl içinde daha çok ve/veya şiddetli semptomlar gösterirken zamanla semptomların daha hafif seyrettiği bir iyileşme eğiliminin gözlenmesidir [39]. Bu ilginç doğal seyirin nedeni bilinmemekle birlikte, BS hastalarının yönetiminde önemli bir rol oynamaktadır. Tedavi yaklaşımı daha genç hastalar ve şiddetli hastalık riski daha yüksek olan erkek hastaların, büyük organ tutulumunun gelişimi açısından yakından takip edilmesi ve böyle bir tutulum tespit edildiğinde erken dönemde agresif tedavi uygulamayı içermektedir [13].

Sadece cilt, mukoza ve eklem tutulumu olan (ve büyük organ tutulumu olmayan) hastaların yönetimi, lezyonların sıklığı, şiddeti ve bu lezyonların yaşam kalitesini ne kadar etkilediği temel alınarak belirlenir. Bu lezyonlar kalıcı hasara yol açmadığından, organları tehdit etmeyen veya yaşamı tehlikeye sokmayan niteliktedir. Mukokutanöz bulguların semptomatik tedavisinde kortikosteroidleri ihtiva eden topikal tedaviler genellikle yeterli olmaktadır. Nüksleri önlemek gerektiğinde sistemik tedavi yöntemleri kullanılır. Düşük maliyetli, etkili ve güvenli olması nedeniyle kolşisin, sistemik tedavide genellikle ilk tercihtir [13]. Dirençli vakalarda interferon alfa, talidomid, azatioprin, apremilast ve etanercept gibi ilaçlar kullanılabilmektedir [40-43].

Majör organ tutulumu olan olgular kalıcı hasar gelişiminin önlenmesi için etkili bir şekilde tedavi edilmelidir. Oküler tutulumda özellikle arka kamarayı etkileyen ataklarda tedaviye hızlı bir şekilde başlanması önemlidir. Tedavide sistemik kortikosteroidlerle birlikte azatioprin, siklosporin-A, interferon alfa ve TNF-α antagonistleri gibi immünsupresif tedaviler kullanılmaktadır [13].

BS'de gelişen tıkayıcı damar tutulumlarında antitrombotik tedavinin etkinliği net olarak kanıtlanamamıştır [44]. Ayrıca, BS'de tromboza, pro-koagülan durumdan çok damar duvarı inflamasyonu sebep olmaktadır. Bu nedenle vena kava trombozlarında ve arter tutulumlarının tedavisinde siklofosfamid, ekstremitelerin derin ven trombozlarında ise sistemik steroid ile birlikte azatioprin veya interferon alfa gibi immünsüpresif ajanların kullanılması önerilmektedir [45,46].

Arteriyel anevrizmalar, yüksek doz kortikosteroidler ve siklofosfamid ile tedavi edilir, ardından azatioprin ile idame koruyucu tedavi uygulanır [47]. Dirençli pulmoner arter anevrizmasında, embolizasyon ya da açık cerrahi de uygulanabilmektedir [13].

Düşük insidansı nedeniyle BS'nin gastrointestinal tutulumu üzerinde prospektif, randomize, kontrollü çalışmalar büyük hasta gruplarıyla aktif olarak yürütülmemiştir. Bu nedenle, tedavi stratejileri temel olarak retrospektif çalışmaların sonuçları ve Crohn hastalığı için oluşturulmuş tedavi kılavuzlarına dayanarak uygulanmaktadır [7]. Tedavide hafif vakalarda mesalazin, daha şiddetli ya da refrakter olgularda ise sistemik kortikosteroidler, 6-merkaptopürin ve TNF-α antagonistleri kullanılmaktadır [36,48]. İntestinal perforasyon ya da ciddi kanama gibi komplikasyonlarda ise cerrahi tedavi gerekebilmektedir.

NBS'de tedavi yaklaşımlarından ilerideki ilgili bölümde daha ayrıntılı olarak bahsedilecektir (Bknz. 2.2.7 Nöro-Behçet Sendromunun Tedavisi).

2.1.6 Hastalık Aktivitesi ve Hasarın Değerlendirilmesi

BS tedavisinde temel amaç, organ fonksiyonlarını korumak olmasına rağmen, hastalığın yıllar içerisindeki seyri sonucunda ciddi kümülatif organ hasarı gelişebilir. "Hastalık aktivitesi" uygun tedavi ile ya da kendiliğinden düzelebilen inflamatuar durumları tanımlarken "hasar" terimi meydana geldikten sonra hiçbir tedaviyle geri

döndürülemeyen fonksiyonel ve yapısal kayıplar için kullanılmaktadır [49]. OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials) çalışma grubu, klinik çalışma dizaynlarında BS hastalık aktivitesi ve hastalıktan kaynaklanan hasarın ölçümünün değerlendirilmesinin elzem olduğunu vurgulamaktadır [4].

BS aktivitesini değerlendirmek için birçok hastalık aktivite ölçüm skoru geliştirilmiştir. Behçet Hastalığı Mevcut Aktivite Formu (BDCAF), en yaygın kullanılan değerlendirme aracıdır [50]. BDCAF hem hastanın kendisinin doldurduğu hem de hekimin muayene ve klinik bulgulara dayalı değerlendirmesini içeren bileşenlere sahiptir. Belirli bir organ sistemine özgü olmayıp genel bir hastalık aktivitesi ölçümüdür. Değerlendirme, son 4 hafta göz önünde bulundurularak yapılmaktadır. Bu nedenle kronik inflamasyon ya da kalıcı organ hasarından ziyade hastalığın o anki aktivitesi hakkında bilgi verir. Tüm sistemlerde son 4 haftada görülen aktif bulgular puanlanarak 0 ile 12 arasında bir skor elde edilir. En önemli sorunlarından biri farklı tutulum tipleri için ağırlıklandırma olmamasıdır. Mukokutanöz bulgular ve artrit gibi kalıcı hasar bırakmayan tutulumlar da birer puan alırken oküler, vasküler ya da nörolojik tutulum gibi büyük organ tutulumları da bir puan almaktadır. Benzer şekilde tutulum tipleri kendi içerisinde de ölçeklendirilmemiştir. Bu nedenle görmeyi çok az etkileyen ya da görmeyi tehdit eden iki ayrı üveit atağı aynı puanı alır [51].

Genel hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için kullanılan diğer bir ölçek Behçet Sendromu Aktivite Skalası (BSAS)'dır. BDCAF'den farkı tümüyle hasta tarafından doldurulmasıdır. Bununla birlikte bu ölçekte de BDCAF'da olduğu gibi tutulum tiplerine göre ağırlıklandırma yoktur. Ayrıca nodüler lezyon, eklem ve nörolojik tutulum değerlendirmesi bulunmaması bir diğer önemli handikaptır [52].

Hastalık aktivitesi gibi hastalıktan kaynaklanan geri dönüşümsüz organ hasarının derecesinin değerlendirilmesi de klinik pratikte önem arz etmektedir. Bu amaçla başka romatolojik veya non-romatolojik hastalıklar için geliştirilen jenerik ölçekler (Vaskülit Hasar İndeksi (VDI) gibi) yetersiz kalmaktadır [53]. Hasar değerlendirme amacı ile geliştirlen BS'ye özgün ölçeklerden biri Behçet Hastalığı Hasar İndeksi (BODİ)'dir [54]. BODİ'de, hastalık başlangıcından beri 9 farklı sistem tutulumuna bağlı olarak meydana gelen hasar göstergeleri puanlanmaktadır. Hasar olarak değerlendirilen öğe ancak en az 6 ay boyunca mevcut ise kaydedilmektedir.

BODİ skoru kümülatif olduğundan zamanla azalamaz ve tanı anından bu yana biriken geri dönüşümsüz hasarın bir ölçütüdür. Bununla birlikte BODİ'de de farklı sistem tutulumlarına bağlı gelişen hasarlar arasında ağırlıklandırma yapılmamaktadır. Bu nedenle nörolojik tutulum gibi hasarın daha ağır morbidite hatta mortalitelere yol açtığı durumlarda hasar daha büyük olmasına rağmen skora cilt ve mukozalardaki skar ile eşit derecede katkı yapmaktadır. Benzer şekilde tutulum tipleri kendi içerisinde de ölçeklendirilmediği için örneğin hafif ve ileri düzeydeki kognitif bozukluk gösteren hastalar arasında ayrım yapılamamaktadır.

Sonuç olarak oldukça heterojen ve multisistemik organ tutulumuna yol açan, her tutulum tipinin prognozu farklı olan BS'de şu ana kadar geliştirilen BS'ye spesifik aktivite ve hasar indeksleri bekleneni karşılamamaktadır.

2.2 Behçet Sendromunun Nörolojik Tutulumu

BS hastalarında nörolojik tutulum temel olarak iki grupta toplanır: 1) primer (doğrudan BS tutulumuna bağlı) ya da 2) sekonder (BS sistemik tutulumuna veya BS tedavisine bağlı indirekt nörolojik komplikasyonlar). NBS olarak tanımlanan primer nörolojik tutulum, BS'nin uzun süreli morbidite ve mortaliteye sebep olan en ciddi tutulumlarından biridir. İki dekad boyunca takip edilen hastalarda NBS sıklığı, erkeklerde %13 ve kadınlarda %5,6 olarak saptanmış olup erkek hastalarda insidansı daha yüksektir [39]. Bununla birlikte 170 hastalık bir otopsi serisinde BS hastalarının yaklaşık beşte birinde beyin tutulumunu gösteren patolojik değişiklikler izlenmiştir [55]. Pediatrik vakalar haricinde, hastalar genellikle 3. dekadın sonlarına doğru tanı almakta olup BS'nin başlangıcı ile NBS tanısı arasındaki ortalama sürenin yaklaşık 5 yıl olduğu görülmektedir [56]. Fakat bazı hastalarda BS'nin ilk bulgusu olarak da nörolojik tutulumun görülebildiği bildirilmiştir [57].

Klinik ve nörogörüntüleme bulguları NBS'nin iki ana formu olduğunu göstermiştir: Parankimal ve non-parankimal (vasküler) form.

2.2.1 Parankimal Nöro-Behçet Sendromu (p-NBS)

Parankimal NBS (p-NBS) ya da diğer adıyla intra-aksiyel NBS daha sıktır (yaklaşık %75-80) ve telensefalik-diensefalik bileşke ve beyinsapı tipik tutulum lokalizasyonudur [56]. BS'nin diğer sistemik tutulumlarıyla karşılaştırıldığında, p-

NBS (parankimal Nöro-Behçet sendromu), arteriyel anevrizmaların ardından en yüksek mortalite oranına sahipken, göz tutulumuyla benzer bir morbidite oranına sahiptir [58,59].

p-NBS, en sık olarak kümülatif sekel formasyonu ile sonuçlanan multipl, tekrarlayıcı ataklar ya da tek bir atak şeklinde görülür. Daha nadiren atak sonrasında (sekonder) progresif seyir veya belirgin bir atak dönemi olmaksızın primer progresif bir seyir izleyebilmektedir. Ataklar halinde klinik seyir gösterebilen iki hastalık olarak p-NBS ve multipl skleroz (MS) arasındaki ana klinik farklardan biri, MS'nin tekrarlayıcı formu olan hastaların atak dönemi sonrasında genellikle iyileşirken, p-NBS hastalarının ise iyileşme göstermemesidir [60].

Klinik prezentasyon, hastalığın multifokal natürüne bağlı olarak oldukça heterojendir. Genellikle günler, haftalar içerisinde (subakut) yerleşen baş ağrısına eşlik eden ataksi, dizartri ve hemiparezi gibi piramidal sistem ve beyin sapı bulgularıyla ortaya çıkmaktadır. Daha nadiren miyelopati, duyusal bulgular, sfinkter disfonksiyonu, kranial nöropatiler, ekstra-piramidal bulgular ve nöbet şeklinde de görülebilmektedir [56,60].

Bazı çalışmalarda, nörolojik bir semptomu olmayan BS hastalarında nörolojik muayene bulgularının saptandığı ve bu gruptaki hastaların bazılarının ileri dönemde hafif nörolojik ataklar geçirebildiği bildirilmiştir. Bu durum sessiz veya subklinik nörolojik tutulum olarak adlandırılmaktadır. Perfüzyon MRG, MR spektroskopi veya single-foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) gibi ileri görüntüleme teknikleri ve somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller gibi tanısal araçların, klinik muayene veya geleneksel nörogörüntüleme incelemeleri sırasında fark edilmeyen subklinik nörolojik tutulumu ortaya çıkarabileceği öne sürülmektedir [60-63].

Parankimal NBS'de temel patoloji özellikle küçük kalibreli venüllerin tutulumuyla kendini gösteren perivaskülit olarak tanımlanır. Akut-subakut dönemde lenfositler, nötrofiller ve nadiren eozinofillerin eşlik ettiği perivenüler infiltrasyon, ilerleyen evrelerde yerini inflamasyondan ziyade aksonal kayıp ve gliozise bırakır [64]. NBS lezyonlarının ağırlıklı olarak telensefalik-diensefalik bileşke ve beyinsapı etrafındaki, arteriyel sulama alanlarının sınırlarına uymayan parankimal dağılım deseni, bu bulgularla açıklanabilir. Serebral hemisferik yapılar, aralarında

anastomozlar bulunan derin ve yüzeysel venöz sistemler ile drenajını sağlar. Ancak, beyin sapındaki venöz yapılar arasında anastomozların çok daha az bulunmaması nedeniyle lezyonların beyin sapında yerleştiği düşünülmektedir [65].

2.2.2 Non-Parankimal (Vasküler) Nöro-Behçet Sendromu

Non-parankimal ya da ekstra-aksiyel NBS, nörolojik tutulumu olan hastaların yaklaşık %20'sinde görülür ve serebral venöz sinüs trombozuna (SVST) bağlı intrakraniyal hipertansiyon kliniği ile ortaya çıkar. Hastalarda birkaç hafta içerisinde gelişen baş ağrısına papilödem bulguları ve kranial sinir felçleri (en sık 6. kranial sinir) eşlik edebilir. En sık süperior sagittal sinüs etkilenir [56]. NBS'ye bağlı SVST'de, diğer etiyolojilere sekonder gelişen SVST'lere göre venöz infarkt gelişmesi, nöbet, bilinç kaybı gibi bulgular daha nadir olur [66]. Non-parankimal form pediatrik yaş grubunda çok daha sık görülür. Çocukluk çağı başlangıçlı NBS tanısı alan hastaların %88,5'ini non-parankimal form (SVST) oluşturmaktadır [67].

Non-parankimal form, patofizyolojik olarak parankimal NBS'den ziyade BS'nin vasküler tutulumuna benzediğinden, parankimal tutulumla eş zamanlı görülmesi çok nadirdir, fakat periferik venöz tutulum ile birlikteliği sıktır [14].

2.2.3 Nöro-Behçet Sendromunun Diğer Klinik Özellikleri

Baş ağrısı, p-NBS veya SVST olsun, her iki NBS formunda da en yaygın nörolojik semptomdur ve hastaların %70'inde görülür [56]. Bununla birlikte, hastalık seyri sırasında ortaya çıkan baş ağrısı, klinik öykü, nörolojik muayene, MRG bulguları ve beyin omurilik sıvısı (BOS) bulgularıyla desteklenmediği takdirde NBS olarak sınıflandırılmamalıdır. Çünkü BS'de baş ağrısı, MSS tutulumu ile ilişkili olabildiği gibi, migren gibi primer baş ağrıları, oküler inflamasyonla ilişkili baş ağrıları veya BS'nin sistemik alevlenmesine eşlik eden baş ağrısı nedeniyle de olabilir [68].

Bunun yanısıra BS'li bazı hastalar öfori, içgörü kaybı, düşük dürtü kontrolü, kayıtsızlık, psikomotor ajitasyon veya retardasyon, paranoid tavırlar ve obsesif düşünceler gibi belirtiler görülen, "nöro-psiko-Behçet sendromu" adını verilen bir nörodavranışsal sendrom geliştirebilirler. Bu psikiyatrik semptomların gelişimi, diğer NBS nörolojik semptomlarının başlangıcında olabileceği gibi glukokortikosteroidler

veya diğer tedavilerle de ilişkisi olmayan bağımsız fenomenler olarak gözlemlenebilir [56,69].

2.2.4 Nöro-Behçet Sendromunda Kognitif Disfonksiyon

Serebrovasküler olay (SVO) ve MS gibi nörolojik hastalık örneklerinde de görüldüğü gibi hastalık remisyona girdikten ya da akut dönem geçtikten sonra nörolojik ve fiziksel fonksiyonların geri kazanılması her zaman tam olmamaktadır. Geçirilmiş hastalığa ait bu sekel bulgular sonraki dönemde NBS için nörokognitif disfonksiyonun ana kaynağını oluşturmaktadır. BS hastalarında parankimal nörolojik tutulumu olanlarda bellek, dikkat ve frontal yürütücü fonksiyonlar en sık etkilenen kognitif alanlardır [70]. Yapılan bir çalışmada farklı kognitif domainler arasında en belirgin olarak hem sözel hem de görsel modalitelerde öğrenme ve geri getirme güçlüğü şeklinde bellek bozukluğu tespit edilmiştir [59]. NBS ve MS hastalarının kognitif profillerini karşılaştıran bir diğer çalışmada ise NBS hastalarının MS hastalarına kıyasla daha fazla derecede frontal (yürütücü) işlev bozukluğuna sahip olduğu bildirilmiştir [71].

Öte yandan, kognitif gerileme, MRG ile tespit edilebilir beyin değişikliklerinden önce meydana gelebilir ve NBS hastalarında diğer nörolojik semptomlardan ve geçirilen ataklardan bağımsız olarak bilişsel fonksiyonlar kötüleşebilir [71,72]. Literatürde nörolojik şikayetleri olmayan ancak hafif nörolojik muayene bulguları (sessiz ya da subklinik NBS) olan BS hastalarında ve hatta NBS tanı kriterlerini karşılamayan diğer BS hastalarında dahi vizyospasyal fonksiyon defisitleri, emosyonel labilite, hafıza, dikkat ve yürütücü işlevlerde bozulmalar gösterilmiştir [59]. Ayrıca, NBS hastalarının ortalama 3 yıl boyunca prospektif olarak nöropsikolojik takibinin yapıldığı bir çalışmada lezyonun yeri ile kognitif bozukluklar arasında her zaman bir ilişki olmadığı ve ciddi bir bellek bozukluğunun normal bir MRG'ı olan veya sessiz NBS'li hastalarda da görülebileceği bildirilmiştir. [72]. Bu gözlemler, NBS'de kognitif fonksiyonlardaki bozulmanın sadece lezyon yükü ve yeri nedeniyle tam olarak açıklanamayabileceğini ve bunun altında bilinmeyen başka mekanizmaların olabileceğini düşündürmektedir. Muhtemel bir açıklama, geleneksel nörogörüntüleme yöntemleri ile tespit edilemeyen ve frontal devre bileşenlerini etkileyen mikroskopik inflamatuar lezyonların kognitif bozulmaya neden olabileceğidir. NBS hastalarının beyin patoloji örneklerinde MRG

ile tespit edilemeyen bu tür küçük lezyonların gösterilmesine rağmen, kognitif işlev bozukluğuna olan katkılarının daha fazla incelenmesi gerekmektedir [73].

2.2.5 Nöro-Behçet Sendromunun Tanısı

NBS tanısı için Uluslararası Konsensus Önerileri (ICR) kriterleri kullanılmaktadır. ICR kriterleri şu şekilde özetlenebilir: "Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Kriterleri (ISG)'ni karşılayan bir hastada nörolojik semptom ya da bulguların görülmesi, bu bulguların başka bir sistemik ya da nörolojik hastalık ya da tedavi ile açıklanamaması ve NBS ile uyumlu objektif anormalilerin nörolojik muayene, nörogörüntüleme (MRG) ya da anormal BOS bulguları ile gösterilmiş olması." Bu kriter setine göre hasta kesin ya da olası NBS olarak değerlendirilmektedir [74]. Tanı için gerekli koşullar Tablo 2.2.5'te verilmiştir.

Tablo 2.2.5. Nöro-Behçet sendromu Uluslararası Konsensus Önerileri (ICR) kriterleri

Kesin NBS tanısı için aşağıdaki üç kriterin karşılanması gerekmektedir.	
1	Behçet hastalığı için ISG Kriterleri sağlanmalıdır[a]
2	Behçet hastalığından kaynaklandığı düşünülen nörolojik sendrom ve objektif nörolojik bulguları aşağıdakilerden biri ya da her ikisiyle desteklenmelidir: - Nörogörüntüleme - BOS
3	Nörolojik bulgular için daha iyi bir açıklama bulunmamalıdır
Olası NBS için; Nörolojik bulguların daha iyi açıklanamadığı bir durumda, aşağıdaki 2 kriterden birini sağlanmalıdır.	
1	Nörolojik sendromun kesin NBS düşündürmesi fakat sistemik Behçet hastalığı ISG Kriterleri'ni sağlamaması
2	Karakteristik olmayan nörolojik bulguların ISG kriterlerince desteklenen Behçet hastalığında bulunması
[a]Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu (ISG) 1990 kriterleri veya sonraki diğer kabul görmüş kriterler	

2.2.6 Nöro-Behçet Sendromunun Radyolojik Görüntüleme Bulguları

NBS'nin tanı ve/veya takibinde klinik değerlendirme, BOS bulguları, serum profili, paterji testi, *HLA-B*51* pozitifliği ve nörofizyolojik testler gibi birçok parametre rol oynamakla birlikte hiçbiri tek başına patognomonik değildir. Bu nedenle MRG hem tanının konulması hem de diğer olası nedenlerin ekartasyonu açısından kritik öneme sahiptir.

p-NBS lezyonları tipik olarak telensefalik-diensefalik bileşke ve beyin sapı yerleşimlidir. Daha rostralde diensefalon ve bazal ganglionlara, kaudalde ise pontobulber bölgeye doğru uzanımı da görülebilir. Hemisferik ak madde lezyonları görülebilse de p-NBS için tipik bir lezyon lokalizasyonu değildir. p-NBS lezyonları, MS lezyonlarına nazaran genellikle daha büyüktür ve belirgin sınırları yoktur. Akut evrede lezyonlar T1 ağırlıklı kesitlerde izo/hipointens, T2 ağırlıklı ve FLAIR sekanslarında ise hiperintens olarak görülmektedir [65]. Kontrastlı T1 ağırlıklı sekanslarda, lezyonun içerisinde kontrast tutan alanlar bulunabilir. Tipik olarak T2AG ve FLAIR sekanslarda saptanan lezyonun boyutuna oranla çok daha küçük bir bölgede kontrastlanma izlenir. Susceptibility-weighted imaging (SWI) sekansı, bazı olgularda lezyonların mikrohemorajik alanlar ve oklüde venöz yapılar içerdiğini ortaya koymuştur [75]. Ayrıca, NBS lezyonlarının dikkat çeken bir özelliği, takip incelemelerinde kaybolma eğilimi gösteren veya orantısız olarak küçük sekeller bırakan belirgin perilezyonal ödemin varlığıdır [76]. Bu özellik, venöz infarktüsle uyumludur, çünkü venöz oklüziv patolojilerde görülen tüm sinyal intensite değişiklikleri infarktüsü (yani sitotoksik ödemi) temsil etmez, ağırlıklı olarak vazojenik ödem yani interstisyel alanlarda su birikmesi ile ilişkilidir. Bu bulgular, p-NBS'de etkilenen temel mekanizmanın post-kapiller venüllerin vaskülitik tutulumu olduğunu göstermektedir. Ayrıca, lezyonların arteriyel beslenme alanlarının sınırlarına uymaması da bu hipotezi desteklemektedir.

Kortikosteroid tedavisi sonrasında, akut dönemdeki lezyonlar yerlerine sekel natürde, daha küçük ve dağınık, T2AG hiperintens gliotik ya da laküner alanlar bırakarak gerilemektedir. Kronik intansite değişiklikleri zaman zaman wallerian dejenerasyon nedeniyle uzun fiberler boyunca servikal spinal korda kadar uzanabilir. Lezyonların yerleşimi ve dağılımı nedeniyle koronal kesitlerde oluşturduğu tipik görüntü, "kaskad bulgusu" olarak adlandırılmıştır [77]. Bu terim, lezyonların

diensefalon veya bazal ganglia düzeyinden kaudalde beyin sapına doğru yayılmasıyla oluşan görüntüyü ifade etmektedir. Hastaların uzun süreli takiplerinde, aksonal kayıp ve gliozis nedeniyle, posterior fossa ve beyin sapı yapılarında daha belirgin olarak parankimal atrofi gelişebilmektedir.

Beyin görüntülüme tekniklerindeki ilerlemelerle birlikte NBS hakkında yeni bilgiler sunan çeşitli gelişmiş MR görüntüleme yöntemleri ortaya çıkmıştır. Örneğin, difüzyon ağırlıklı görüntülemenin (DWI), akut ve kronik lezyonları ayırt etmede yardımcı olduğu bildirilmiştir. Hem akut hem de kronik p-NBS lezyonları normal beyin parankimine göre daha yüksek görünür difüzyon katsayısı (ADC) değerlerine sahiptir, ancak akut lezyonların kronik olanlara göre daha yüksek ADC değerlerine sahip olduğu gözlemlenmiştir [78]. Artmış ADC değerlerinin kronik lezyonlarda reaktif gliozise, akut lezyonlarda ise vazojenik ödeme işaret ettiği düşünülmektedir [79]. Bu bulgular, inme benzeri semptomlarla başvuran p-NBS olgularının tipik olarak difüzyon kısıtlanması gösterdiği bilinen akut serebral infarktüsten ayrımı için de faydalıdır [80]. Bir diğer görüntüleme yöntemi olan MR spektroskopi (MRS) kullanılarak yapılan bir çalışma ise kronik dönemdeki NBS hastalarında bazal ganglia ve periventriküler ak madde düzeyinde hücresel yıkımı gösteren non-spesifik spektral değişiklikleri ortaya koymuştur. İlginç olarak bu çalışmada, nörolojik tutulumu olmayan Behçet hastalarının periventriküler ak maddesinde de subklinik tutuluma işaret eden benzer değişimler saptanmıştır [81]. Perfüzyon MRG ile yapılan kimi çalışmalarda da nörolojik bulgusu olan ve olmayan Behçet hastalarında beyin sapı, korpus striatum ve serebral ak madde gibi farklı beyin bölgelerinde rölatif hipoperfüzyon ile uyumlu bulgular gösterilmiştir [62]. Benzer bulgular bildiren perfüzyon SPECT çalışmaları da bulunmaktadır [63]. Bu tür ileri görüntüleme yöntemleri, NBS'nin tanı ve yönetimine katkı sağlayan potansiyel araçlar olarak umut vadetmekle birlikte günümüzde rutin klinik pratikte kullanımı sınırlıdır.

2.2.7 Nöro-Behçet Sendromunun Tedavisi

NBS'de tedavinin ana hedefi geri dönüşümsüz nörolojik hasar gelişimini engellemektir. Bu nedenle parankimal tutulum ya da dural sinüs trombozu varlığında akut ataklarda mümkün olan en erken dönemde yüksek doz sistemik kortikosteroidler önerilmektedir. Atak sonrası kortikosteroidler 6-12 ayda dozu yavaşça azaltılarak kesilmelidir. Relapsların önlenmesi amacıyla verilen uzun

dönemli idame tedavide ise kanıta dayalı bir tedavi seçeneği henüz bulunmamakla birlikte ilk seçenek olarak azatioprin önerilmektedir [7]. Ciddi olgularda TNF-α antagonistleri, interferon-alfa (IFN-α) ya da tocilizumab da tercih edilebilir [82,83]. Siklosporin-A, nörotoksisiteye sebep olabilmesi nedeniyle nörolojik tutulumu olan hastalarda kullanılmamalıdır [84].

2.2.8 Nörolojik Hasar ve Fiziksel Sakatlık Ölçümü

NBS, BS'ye bağlı önde gelen bir morbidite ve mortalite sebebi olarak göze çarpmaktadır. Nörolojik tutulumu bulunan hastaların yaklaşık yarısında on yıl içinde orta-ileri derecede engellilik oluşmaktadır [3]. BS'de hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için çeşitli indeksler mevcut veya geliştirme aşamasında olmasına rağmen, şu anda yaygın olarak kabul gören NBS için spesifik bir nörolojik hasar ölçüsü bulunmamaktadır [4]. BDCAF, BSAS ya da BODI gibi BS için geliştirilmiş genel hastalık aktivitesi ya da hasar ölçütleri farklı sistemik tutulum tipleri arasında ölçeklendirme yapmadığı için nörolojik tutulum gibi hasarın daha ağır morbidite hatta mortalitelere yol açtığı durumlar dahi, hasar daha büyük olmasına rağmen, skora cilt ve mukoza skarları ile eşit derecede katkı yapmaktadır. Benzer şekilde nörolojik tutulum kendi içerisinde de ölçeklendirilmediği için örneğin hafif ve ileri düzeydeki nörolojik defisite sahip hastalar arasında ayrım yapılamaktadır. Pratikte NBS'de nörolojik hasarı ve fiziksel sakatlığı ölçümlemek için en sık kullanılan skala Kurtzke'nin Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalası (EDSS)'dir. Orijinalde MS için geliştirilmiş olan EDSS, piramidal, serebellar, beyin sapı, duyusal, barsak ve mesane, görsel ve mental fonksiyonlar olmak üzere 7 fonksiyonel sistem temel alınarak yapılan sorgulama ve nörolojik muayene bulgularından yararlanılarak oluşturulmuş bir engellilik ölçeğidir [85]. MS'tekinin aksine BS'de görsel engellilik nadir optik nörit vakaları dışında genellikle üveit nedeniyle ortaya çıkmakta olup görsel sorunlar nörolojik yük açısından önemli bir katkı sağlamamaktadır. Bu nedenle NBS için bu kısmın orijinal ölçekten çıkarıldığı revize edilmiş bir versiyonun kullanılması önerilmektedir [86].

2.3 Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTI)

2.3.1 Difüzyon Ağırlıklı Görüntülemenin (DWI) Temel Prensipleri

Difüzyon, zaman içinde herhangi bir maddenin (örneğin, su molekülleri gibi) bir mekansal konumdan diğer konumlara rastgele transferini tanımlayan bir rastgele taşınma olayıdır. Su difüzyonu, temel olarak rastgele termal dalgalanmalara bağlıdır ve normal şartlarda her uzaysal yöne eşit olasılıkla gerçekleşir. Biyolojik dokularda ise su difüzyonu hücresel membranlar tarafından modüle edilir. Hücresel membranlar suyun difüzyonunu engeller, bu da suyun daha karışık yollar izlemesine yol açar ve ortalama difüzyon miktarını azaltır. Bu nedenle intrasellüler suyun difüzyonu, ekstrasellüler su ile kıyaslandığında, hücresel membranlar tarafından daha çok sınırlanma eğilimindedir. Nitekim, ekstrasellüler alandan hücre içine su akışına yol açarak ekstrasellüler hacimde azalmaya ve intrasellüler ödeme neden olan sitotoksik ödem, görünür difüzyon katsayısını (ADC) azaltır. Hücresel yoğunluğun artması da aynı yönde etki oluşturur. Bunun aksine, hücresel membranların bozulmasına neden olan nekroz ya da kapiller damarlardan ekstrasellüler alana su geçişine bağlı olan vazojenik ödem ise ADC'yi arttırır [87].

Difüzyon-ağırlıklı görüntülemenin (DWI) temel fikri, su moleküllerinin bir bölgede ne kadar kolay difüzyon yapabileceğine dayalı olarak T2* sinyalinin zayıflamasına dayanır. Su ne kadar kolay difüzyon yapabilirse (yani su molekülü sekans süresince ne kadar uzaklaşabilirse), başlangıçtaki T2* sinyali o kadar azalır. Örneğin, BOS içindeki su çok kolayca difüzyon yapabilir, bu nedenle çok az sinyal elde edilebilir ve ventriküller siyah görünür. Bunun aksine, beyin parankimindeki su hücre membranları nedeniyle kolayca hareket edemez ve bu nedenle başlangıçtaki T2* sinyali sadece biraz zayıflar. Dokudan difüzyon bilgisi çıkarmak için önce difüzyon zayıflaması olmayan ve b=0 görüntüsü olarak bilinen bir T2* ağırlıklı görüntü elde edilir. Sonraki adımda, minimum olarak birbirine dik 3 yönde (X, Y ve Z) suyun farklı yönlere ne kadar kolay difüzyon yapabileceği değerlendirilir. Bu, 180-derece pulsunun her iki tarafında simetrik olarak güçlü bir gradient uygulanarak yapılır. Difüzyon ağırlığının derecesi, temel olarak difüzyon gradienti altındaki alan (bu da gradientin şiddeti ve süresi ile ilgilidir) ve gradientlerin arasındaki süreye bağlıdır. Bu faktörlerin birleşimi b değerini oluşturur. Rakam ne kadar yüksekse, difüzyona bağlı sinyal zayıflaması o kadar belirgin olur.

Sabit haldeki su molekülleri, ilk gradientin uygulanmasıyla birlikte faz bilgisi kazanır. Ancak 180-derece pulsundan sonra, konumlarını değiştirmedikleri için aynı gradiente tekrar maruz kalırlar ve bu ilkinin etkisini tamamen sıfırlar. Bu nedenle eko üretilirken sinyallerini korumuş olurlar. Öte yandan hareket eden su molekülleri, ilk gradient tarafından faz bilgisi kazanır, ancak ikinci gradiente maruz kaldıklarında hareket ettikleri için tam olarak aynı konumda değillerdir ve bu nedenle 180-derece pulsundan sonra tam olarak aynı gradiente maruz kalmazlar. Bu nedenle yeniden fazlandırılmazlar ve sinyallerinin bir kısmını kaybederler. Ne kadar uzağa hareket edebilirlerse, yeniden fazlandırılmaları o kadar az başarılı olur ve daha az sinyal üretilir.

Bu mekanizmayla, dört farklı görüntü kümesi üretilmiş olur: bir T2* b=0 görüntüsü ve suyun belirli bir yönde ne kadar kolay difüzyon yapabileceğine bağlı olarak T2* sinyalinin zayıflatıldığı üç adet difüzyon-ağırlıklı görüntü (X, Y ve Z yönlü). Bu görüntüler kullanılarak yönlendirme bilgisi içermeyen (izotropik) difüzyon-ağırlıklı görüntüler (genellikle DWI olarak adlandırılır) ve ADC haritaları üretilir. İzotropik DWI haritaları, her bir yöne ait görüntülerin geometrik ortalaması alınarak hesaplanır. Öte yandan ADC haritası ise izotropik DWI'nin başlangıçtaki T2* sinyali (b=0) ile bölümünün doğal logaritmasına (ln) karşılık gelir.

2.3.2 Difüzyonel Anizotropi Kavramı ve DTI

Biyolojik dokularda su moleküllerinin difüzyonu genellikle anizotropiktir. Yani, beyin ak maddedeki aksonlar örneğinde olduğu gibi dokularda aynı yönde hizalanmış yapılar varsa, suyun difüzyonu bu yapıların oryantasyonundan etkilenir. Difüzyon, fiberlerin yönelimine paralel yönde nispeten engelsizken, fiberlere dik yönde ise oldukça kısıtlıdır. 1990'ların başında, anizotropi derecesini ve yapısal yönelim bilgisini nicel olarak tanımlamak için difüzyon tensör modeli geliştirilmiştir [88]. Rutin difüzyon ağırlıklı görüntülemede genellikle üç yönlü difüzyon gradienti kullanarak elde edilen izotropik DWI haritaları, fiber oryantasyonu hakkında bilgi sağlamaz. Ancak en az 6 farklı yönde difüzyon kodlama gradienti kullanılarak bir vokseldeki su moleküllerinin üç boyutlu uzayda yayılma davranışını nicel olarak tanımlayan “difüzyon tensörü” hesaplanabilir. Difüzyon tensörü üç boyutlu bir tensör matrisi şeklinde ifade edilir ve her bir boyuttaki difüzyonun vektörü (*eigenvektör*) ve büyüklüğünden (*eigenvalue*) oluşur [87]. DTI yöntemi, sadece bu altı parametre

kullanarak beyindeki karmaşık nöroanatomik bilgiyi modellemek için basit ve zarif bir yol sağlamıştır.

Difüzyon tensörü, eigenvektörlerin ana eksenlerdeki yönleri tanımladığı ve elipsoidal yarıçapların eigenvalue'lar tarafından belirlendiği bir ellipsoid yapı olarak düşünülebilir. Difüzyon, gri madde ya da BOS'ta olduğu gibi eigenvalue'lar neredeyse eşit olduğunda ($\lambda_1 \approx \lambda_2 \approx \lambda_3$), izotropik olarak kabul edilir. Tersine, ak madde örneğindeki gibi eigenvalue'lar büyüklük olarak birbirinden önemli ölçüde farklı olduğunda ($\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3$), difüzyon tensörü anizotropiktir. Eigenvalue büyüklükleri, birçok doku hasarı, hastalık veya normal fizyolojik değişiklikle birlikte lokal doku mikroyapısında meydana gelen değişikliklerden etkilenebilir (örneğin, yaşlanma, aksonal hasar, demiyelinizasyon gibi) [87]. Bu nedenle, difüzyon tensörü hem normal hem de anormal doku mikroyapısını karakterize etmek için duyarlı bir araçtır.

2.3.3 DTI Parametreleri

Difüzyon verilerinin her bir vokselde bir difüzyon matrisi şeklinde sunulması pratik bir yaklaşım olmayacağı için görüntü verilerinin daha basit skalar haritalara dönüştürülmesi temel strateji haline gelmiştir. Difüzyon tensörünü tanımlamak için kullanılan en temel iki ölçüm "trace" ve "anizotropi"dir. Bir tensörün "trace" değeri (*Tr*), üç boyuttaki difüzyon büyüklüklerinin toplamıdır ve yönden bağımsızdır. Pratikte "trace" yerine eigenvalue'ların ortalaması (Tr/3) olarak hesaplanabilen ortalama diffüzivite (MD) değeri kullanılır. Anizotropi, bir dokunun içerisindeki moleküllerinin rastgele hareket etmediği, belirli bir yönde tercihli bir şekilde hareket ettiği veya organize olduğu durumları tanımlar ve en sık kullanılan anizotropi ölçütü fraksiyonel anizotropi (FA) parametresidir. MD gibi yönden bağımsız bir değer olan FA aşağıdaki formülle hesaplanabilir [89]:

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \mathrm{MD})^2 + (\lambda_2 - \mathrm{MD})^2 + (\lambda_3 - \mathrm{MD})^2}{{\lambda_1}^2 + {\lambda_2}^2 + {\lambda_3}^2}}$$

FA, 0 (izotropik difüzyon) ve 1 (sonsuz anizotropik difüzyon) arasında değişen değerler alabilir. Örneğin, BOS'un FA değeri 0'dır. Fiber oryantasyonu hakkında bilgi vermemesi nedeniyle klinik pratikte sıklıkla renk kodlu FA haritaları kullanılır.

Bu haritalarda, kırmızı renk sağ-sol, yeşil renk anterior-posterior ve mavi renk superior-inferior oryantasyonu temsil etmektedir.

Bu parametrelere ek olarak rutinde sıklıkla kullanılan diğer iki ölçüt ise aksiyel diffüzivite (AD) ve radyal diffüzivite (RD)'dir. AD, en büyük eigenvalue (λ_1) değeridir ve aksona paralel oryantasyonda gerçekleşen difüzyonun büyüklüğünü ifade eder. RD ise diğer iki yöndeki difüzyonun ortalamasıdır ((λ_2+ λ_3)/2) ve aksona dik yöndeki difüzyonu temsil eder.

Yukarıda tanımlanan her bir DTI parametresi beyindeki aksonal organizasyon hakkında farklı bilgiler sunmaktadır. FA, ak maddede mikroyapısal bütünlüğün temel göstergesidir ve çoğu patolojik durumda ortaya çıkan değişimlere duyarlı olması nedeniyle nörolojik hastalıkların tanı ve takibinde kullanışlı bilgiler sağlar. FA değerlerindeki azalma, ak maddenin mikroyapısal organizasyonundaki bozulmayı gösterir. MD, dokulardaki ortalama difüzyonun bir ölçütü olup membran dansitesi ve sellülariteye hassastır. Hasarlı dokularda artan serbest difüzyon nedeniyle MD değerleri artar. RD ve AD ise sırasıyla demiyelinizasyon ve aksonal hasarın potansiyel in vivo belirteçleridir [90]. Miyelin kılıfın hasar gördüğü durumlarda su difüzyonu aksona dik yönlerde artar, bu da RD'nin artmasına neden olur. Akut aksonal yaralanma halinde ise aksona paralel yöndeki difüzyon ve dolayısıyla AD azalır. Ancak pek çok nörodejeneratif ya da demiyelinizan hastalıkta görüldüğü üzere kronik akson ve miyelin hasarı durumunda hücresel infiltrasyon, gliozis ve inflamasyona bağlı ekstrasellüler su hacmindeki değişimler nedeniyle hem RD hem de AD değerleri artar [91].

2.3.4 DTI Analiz Yöntemleri

Parametrik haritaların (FA, MD, RD ve AD gibi) hesaplanmasının ardından bir sonraki adımda bireysel veya grup bazında istatistiksel analizler yapmak için belirli anatomik bölgelerden veya tüm beyinden bu parametrelere ait sayısal ölçümler elde edilir. Bu amaçla, ROI (region-of-interest), histogram, voksel temelli analiz, Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) ve traktografi temelli analiz gibi çeşitli yöntemler kullanılabilir [89].

ROI yönteminde, beyinde belli bir bölge ya da traktı temsil ettiği varsayılarak manuel olarak anatomik ya da geometrik şekilli bir örneklem alanı seçilir ve bu alandan elde edilen parametrik değerler üzerinden karşılaştırma yapılır. Bu tekniğin iki temel dezavantajı, ROI seçimindeki olası yanlılık veya subjektivite nedeniyle elde edilen sonuçların değişkenlik gösterebilmesi ve incelenen anatomik yapıların homojen özellikte olmaması halinde küçük bir örneklemle temsil edilmesi durumunda yanıltıcı sonuçlara yol açabilecek potansiyel hataların olmasıdır. Ayrıca bu tekniğin ince traktlar üzerinde uygulanması ya da longitudinal çalışmalarda kullanılması da güçtür [92,93].

Başka bir analiz yöntemi, ak maddedeki tüm voksellerin belli bir difüzyon parametresine ait değerlerini ve bunların frekanslarını kullanarak bir histogram oluşturmaktır. Histogramlar, önceden belirlenmiş herhangi bir ROI gerektirmeksizin tüm beyin analizine olanak tanır; ancak, bu yaklaşım genellikle BOS gibi beyin dışı dokuların çıkarılmasını gerektirir ve kısmi hacim etkisine oldukça duyarlıdır. Ayrıca tespit edilen anormalliklerin konumuna dair herhangi bir bilgi sunmamaktadır [94,95].

Son yıllarda DTI alanında voksel temelli analizler giderek popülerlik kazanmaktadır [96]. Bu yöntemler otomatize olması nedeniyle araştırmacı kaynaklı bias etkisine tabi olmadığı gibi, beyindeki her noktanın eş zamanlı analizini de mümkün kılar. Bu teknikte her bir denekten elde edilmiş olan görüntüler standart bir uzay üzerinde hizalanır (*registration*) ve bu ortak uzaydaki her bir voksel için deneklerin görüntülerinde o voksele karşılık gelen değerler birebir karşılaştırılır. Böylece beynin tümü haritalandırılarak gruplar arasındaki farklılıklar tespit edilebilir. Bununla birlikte bu yöntemde "*registration*" algoritmasının başarısı elde edilen sonuçların doğruluğu ile yakından ilişkilidir. Çünkü deneklerin görüntülerinin hizalanmasındaki küçük bir kayma dahi karşılaştırılan gruplar arasında yanıltıcı farklılıklara yol açabilir. Beyindeki farklı dokuların (gri madde, ak madde ve BOS gibi) difüzyon parametreleri arasında keskin farklılıklar bulunması nedeniyle bu durum özellikle farklı dokuların komşu olduğu arayüzlerde sistematik hatalara neden olabilmektedir [89,96]. Tract-based spatial statistics (TBSS), bu problemi minimize etmeyi amaçlayan farklı bir voksel temelli analiz yöntemidir [97]. Bu yöntemde, her bir deneğe ait görüntüler ortak standart bir uzay üzerinde hizalandıktan sonra tüm

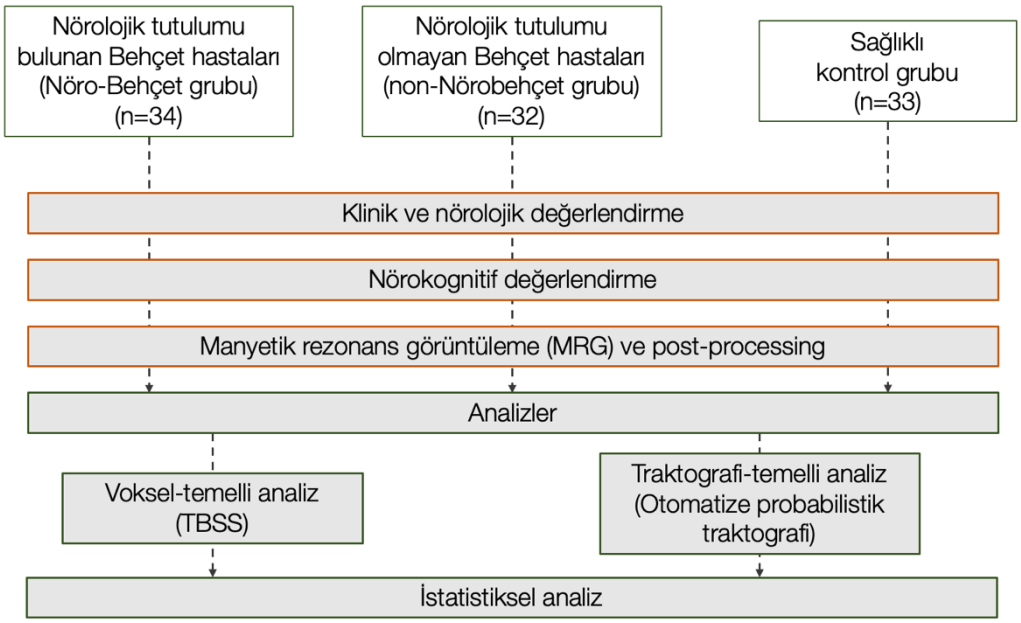
grubun ortalamasından elde edilen görüntü üzerinde doku ara yüzlerine komşu bölgeler elimine edilerek beyaz cevherin yalnızca ara yüzlere uzak, santral kesimlerini içeren bir "iskelet" oluşturulur. Sonrasında çeşitli algoritmalar yardımıyla her bir deneğin verileri bu "iskelet" üzerine yansıtılır ve farklı gruplar arasında voksel temelli bir kıyaslama yapılabilir. TBSS, doku ara yüzlerindeki hatalı sonuçları ortadan kaldırdığı gibi test edilen toplam voksel sayısı azaldığı için istatistiksel gücü de artırır [89]. Diğer yandan, DTI görüntülerinin iskeletleştirilmesi ve verilerin bu iskelet üzerine yansıtılması, ortalamaya göre büyük anatomik kaymaları (atrofi gibi) olan veya geniş beyaz cevher lezyonları içeren görüntülerde hatalı olabilir ve ortaya çıkan iskelette görsel olarak bu hizalama hatalarını tespit etmek zordur [95].

Son olarak DTI verileri, beyindeki ak madde traktlarının üç boyutlu gösterimine olanak sağlayan traktografi yöntemleriyle de analiz edilebilir [89]. Bu yöntem temelde bir difüzyon tensöründeki majör eigenvektör oryantasyonunun o vokselden geçen akson demetlerinin yönüne paralel olması prensibine dayanır. Traktografi işlemi üç ana aşamada gerçekleştirilir: başlangıç (*seeding*), ilerleme (*propagation*) ve sonlandırma (*termination*). Başlangıç, lif demetlerinin nereden başlayacağını tanımlama işlemidir. Bunun için genellikle bir ya da daha fazla ROI ile traktografi başlangıç noktası seçilir. İlerleme aşamasında bu başlangıç noktasından başlayıp çeşitli algoritmalar takip edilerek traktların yolu belirlenir. Bu aşamada kullanılan algoritmalar, deterministik ya da probabilistik traktografi olmak üzere iki ana grupta toplanabilir. Deterministik traktografi (DTG), her bir vokselde tek bir ana difüzyon yönü olduğu varsayımına dayanır ve belli bir başlangıç noktasından başlayarak aynı difüzyon yönüne sahip ardışık vokseller bir araya getirilerek ilgili trakt ortaya konulur. Bu işlem, minimum FA kriteri, kıvrılma açısı ve traktın geçmesi gereken ROI'ler gibi çeşitli sınırlayıcı kriterlerle modüle edilebilir. DTG'nin temel avantajı, kompleks hesaplamalar gerektirmeden hızlı sonuçlar elde edilebilmesidir. Ancak, kıvrılan ya da kesişen traktların çözümlenmesinde yetersiz kalması ve rekonstrükte edilen yolun güvenirliğine dair bilgi sunmaması dezavantajlarıdır [98]. Probabilistik traktografi (PTG) ise ak maddedeki fiberlerin yönelimini tahmin etmek için istatistiksel bir yaklaşım kullanır. Bu yaklaşımda, her bir başlangıç noktasından çıkan sinir liflerinin muhtemel farklı yollarını belirlemek için olasılık dağılımlarından yararlanılır. Böylece belli bir başlangıç noktasından itibaren farklı ihtimale sahip çok sayıda (genellikle >5000) olası bağlantı elde edilir. Ardından

belirlenen bir eşik değerin altında kalan bağlantılar elenerek ilgili trakt çıkarılmış olur. Bu yaklaşım, özellikle kıvrılan ya da kesişen traktlar için daha yüksek duyarlılığa sahiptir. Temel dezavantajları ise daha uzun hesaplama sürelerine ve yanlış pozitiflere bağlı nispeten daha düşük özgüllüğe sahip olmasıdır [98]. Traktografinin üçüncü ve son aşaması ise sonlandırmadır. Bu aşamada minimum FA eşik değeri (erişkin beyni için genellikle 0.1-0.3) ve kıvrılma açısı sınırı (genellikle 40-70^{o}) gibi kriterler kullanılarak traktografi işleminin nerede sonlandırılacağı belirlenir [89]. Traktografi işlemi sonucunda elde edilen traktlar kullanılarak bu traktlara ait spesifik kantitatif veriler (FA, MD gibi) elde edilebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda kullanılan yöntemin akış şeması Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Çalışmanın akış şeması

3.1 Hasta Seçimi

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Romatoloji ve Nöroloji Anabilim dallarında takip edilmekte olan International Study Group of the Behcet's disease (ISG) ve International Consensus Recommendation (ICR) tanı kriterlerine göre belirlenmiş 34 nörolojik tutulumu bulunan Behçet sendromu hastası (Nöro-Behçet grubu) ve 32 nörolojik tutulumu olmayan Behçet sendromu hastası (non-Nörobehçet grubu) dahil edilmiştir. Ayrıca, Behçet hasta grupları ile yaş, cinsiyet ve eğitim durumu açısından uyumlu olan ve bilinen sistemik hastalığı olmayan 33 sağlıklı bireyden kontrol grubu oluşturulmuştur.

Hasta grubunda çalışmaya alınma ölçütleri:

1. 18-65 yaş aralığında olmak

2. International Study Group of the Behcet's disease (ISG) tanı kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı almış olmak
3. Nöro-Behçet grubu için International Consensus Recommendation (ICR) tanı kriterlerini karşılıyor olmak
4. Türkçe dilinde okur-yazarlık yetisine sahip olmak
5. Çalışmaya katılmaya onam vermiş olmak

Hasta grubunda çalışmadan dışlanma Ölçütleri:

1. Behçet hastalığı haricinde santral sinir sistemi tutulumu yapan başka bir sistemik ya da nörolojik hastalığı olan bireyler
2. Geçirilmiş intrakranial operasyon ya da majör vasküler inme öyküsü bulunan hastalar
3. Akut atak evresindeki Behçet hastaları
4. Akut hastalık (akut myokardial enfarktüs, sepsis vs.), majör organ yetmezliği (renal replasman tedavisi gerektiren son dönem böbrek hastalığı, dekompanse kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği vs.), hipotiroidizm ya da hipertiroidizm varlığı
5. Okuma-yazma yetisini ve sözel iletişimi engelleyecek düzeyde görme ve/veya işitme engeli gibi durumların varlığı
6. MR çekimi için kontraendikasyon oluşturan durumu olan bireyler

Kontrol grubunda çalışmadan dışlanma ölçütleri:

1. Santral sinir sistemi tutulumu yapan herhangi bir sistemik ya da nörolojik hastalık, ciddi psikiyatrik bozukluk, hipotiroidizm ya da hipertiroidizmi bulunan bireyler
2. Geçirilmiş intrakranial operasyon ya da majör vasküler inme öyküsü bulunan hastalar
3. Türkçe okur-yazarlık yetisi olmayan bireyler
4. Okuma-yazma yetisini ve sözel iletişimi engelleyecek düzeyde görme ve/veya işitme engeli gibi durumların varlığı
5. MR çekimi için kontraendikasyon oluşturan durumu olan bireyler

3.2 Değerlendirilen Klinik ve Demografik Parametreler

Hastaların yaşı, cinsiyeti, eğitim durumu, BS başlangıç yaşı, BS tanısından bu yana geçen süre (BS hastalık süresi), NBS başlangıç yaşı, NBS tanısından bu yana

geçen süre (nörolojik tutulum süresi), NBS tanısı ile BS tanısı arasında geçen süre, son nörolojik atak sonrası geçen süre, sistemik tutulumlar ve tanıdan bu yana almış oldukları tedaviler kaydedilmiştir. BS hastalığının genel aktivitesi BDCAF (Behçet Hastalığı Mevcut Aktivite Formu) ile değerlendirilmiş, genel hasar düzeyi ise BODI (Behçet Hastalığı Hasar İndeksi) ile hesaplanmıştır. Engellilik derecelendirmesi için Kurtzke'nin Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalası (EDSS) kullanılmıştır [99]. EDSS, başlangıçta multipl skleroz hastalığının engellilik derecesini değerlendirmek için geliştirilmiş bir ölçektir. Fakat, Behçet hastalığında görsel engellilik genellikle üveit nedeniyle ortaya çıkmakta olup görsel sorunlar nörolojik yük açısından önemli bir katkı sağlamamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda Siva ve ark. tarafından önerildiği üzere bu kısmın orijinal ölçekten çıkarıldığı revize edilmiş bir versiyon kullanılmıştır [86].

3.3 Psikopatoloji ve Kognitif Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylere farklı bilişsel alanlardaki performanslarını ölçen ve ayrıntıları aşağıda belirtilen nöropsikolojik testler uygulanmıştır.

3.3.1 Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

1961 yılında Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş, depresyonun karakteristik özelliklerini ve semptomlarını değerlendiren bir ölçektir. Ölçek, kişinin kendi kendine doldurduğu (self-report) bir ölçektir. Toplam puan, 0 ila 63 arasında değişebilir. Daha yüksek puanlar artan depresif semptomları gösterir [100].

3.3.2 Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)

Kişinin kendi kendine doldurduğu (self-report) bir ölçektir. Bireylerin yaşadığı anksiyete belirtilerinin sıklığının belirlenmesi amacıyla kullanılır. Toplam puan, 0 ila 63 arasında değişebilir. Daha yüksek puanlar artan anksiyeteyi gösterir [100].

3.3.3 Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA)

Bilişsel kapasiteyi değerlendirmek ve hafif bilişsel bozukluğu tespit etmek için hızlı bir tarama testi olarak geliştirilmiş olup yüksek özgünlük ve duyarlılığa sahiptir. MoCA, konsantrasyon, yürütücü işlevler, bellek, lisan, görsel yapılandırma

becerileri, soyut düşünme, hesaplama ve oryantasyon gibi farklı bilişsel işlevleri ölçer. Maksimum puan 30'dur. Daha yüksek puanlar daha iyi bilişsel işlevleri gösterir [101].

3.3.4 Stroop testi

Stroop testi, bilişsel esneklik ve dikkat kontrolünü değerlendirmek için kullanılan bir nöropsikolojik testtir. Katılımcılara farklı renklerde yazılmış kelime listeleri sunulur ve kelimenin anlamını görmezden gelerek metnin rengini adlandırmaları istenir. Bu süreç, çelişen uyarıcılar arasındaki rekabeti ölçer. Örneğin, "kırmızı" gibi bir kelime mavi renkte yazılmış olabilir, bu da katılımcının doğru rengi belirlemesini gerektirmektedir. Stroop etkisi olarak adlandırılan bu fenomen, kelimenin anlamı ile metin rengi arasındaki çatışmayı gösterir ve bu da tepki sürelerinde potansiyel gecikmelere yol açabilir. Test, dikkat ve zihinsel esneklik yeteneklerini değerlendirmede kullanışlıdır. Literatürde farklı puanlama yöntemleri mevcut olsa da bu çalışmada testi tamamlama süresi değerlendirme kriteri olarak kullanılmıştır [102].

3.3.5 Sayı Menzili Testi

Bu testte katılımcılara bir dizi sayı okunur ve baştan söylenen sırayla (ileri doğru) veya sondan başa ters sırayla (geriye doğru) söylemeleri istenir. Testte ileri doğru sayı menzili, dikkat ve konsantrasyonun verimliliğini ve kapasitesini gösterir. Geriye doğru sayı menzili ise özellikle işleyen belleğe bağlı bir yürütme görevidir.

3.3.6 Sözel Akıcılık Testi

Bu test, sözel akıcılığı değerlendirmek amacıyla kullanılır [103]. İki aşamada yapılır. İlk aşamada katılımcılardan 1 dakikalık süre içerisinde akıllarına gelen tüm hayvan isimlerini (semantik akıcılık) sıralamaları istenir. İkinci aşamada ise yine 1 dakikalık süre içerisinde Türkçe'de K, A veya S harfiyle başlayan kelimeleri (fonemik akıcılık) saymaları istenir. Verilen zaman dilimi içinde söylenen eşsiz örneklerin sayısı puan olarak kaydedilir.

3.3.7 Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (RAVLT)

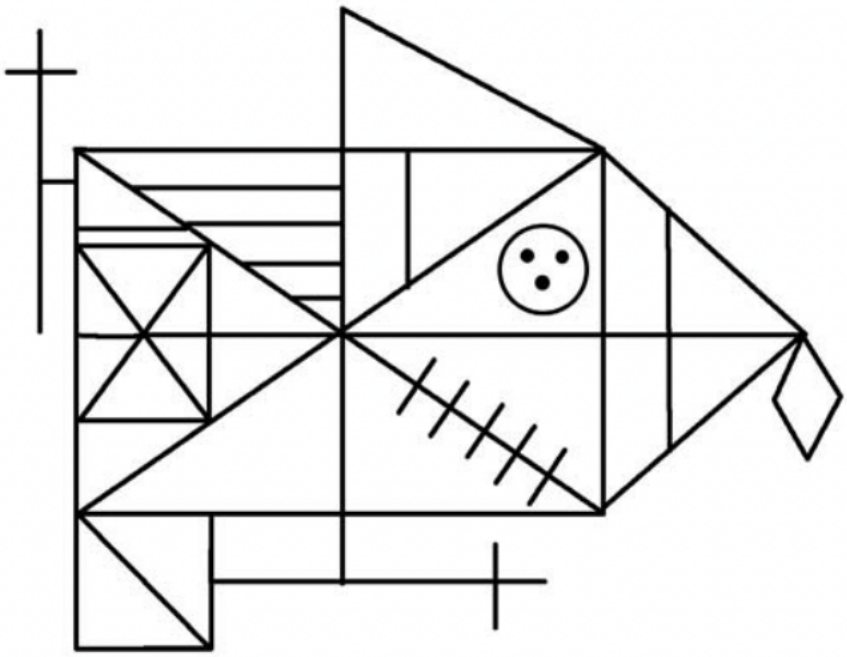
Bu test, sözel öğrenme ve hafıza yeteneklerini değerlendirmek için tasarlanmıştır [104] ve aşağıdaki adımları içerir:

1. Kelime öğrenme aşaması: Katılımcılara 15 kelimeden oluşan bir liste teker teker okunur ve katılımcılar bu kelimeleri hatırlamaya çalışırlar. Genellikle 5 tekrarlamalı bir aşamadır (A1-A5).
2. İnterferans aşaması: Yeni bir 15 kelimelik liste sunulur ve katılımcılardan bu kelimeleri hatırlamaları istenir (B1).
3. Geriye dönük hatırlama aşaması: İnterferans aşamasının hemen ardından katılımcılardan orijinal listedeki kelimeleri hatırlamaları istenir (A6).
4. Gecikmeli hatırlama: Belli bir süre sonra (~20 dk), katılımcıların kelime listesini yeniden hatırlamaları istenir (A7).
5. Tanıdıklık testi: Katılımcılara öğrenme aşamalarındaki orijinal kelime listesinden bazı kelimeler ve yeni eklenmiş kelimeler gösterilir. Katılımcıların hangi kelimeleri hatırlayabildiklerini ve hangi kelimelerin orijinal listeye ait olduğunu belirlemeleri istenir.

Bu çalışmada "erken (immediate) geri çağırma" (A1+A2+A3+A4+A5), "uzun süreli bellek" (A7) ve toplam puan (A1+A2+A3+A4+A5+B1+A6+A7) değerlendirme kriteri olarak kullanılmıştır.

3.3.8 Rey Osterrieth Karmaşık Figürler Testi (ROCT)

İlk olarak 1941 yılında André Rey tarafından geliştirilen test günümüzde de görsel-mekânsal yapılandırma becerisini ve görsel belleği değerlendirmek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır [105]. Test, katılımcıların bir karmaşık şekli (genellikle geometrik desenlerden oluşan bir resmi) kopyalamalarını ve daha sonra bu resmi hafızalarında hatırlayarak yeniden çizmelerini içerir (Şekil 3.3.8). Puanlama çizimin doğruluğu ve öğelerin konumlandırma doğruluğu bakımından yapılır. Bu çalışmada "görsel kopyalama", "anlık hatırlama" (resim kaldırıldıktan hemen sonra) ve "gecikmeli hatırlama" (resim kaldırıldıktan 30 dk sonra) değerlendirme kriteri olarak kullanılmıştır.



Şekil 3.3.8. Rey Osterrieth Karmaşık Figür Testi'nde katılımcıların geometrik desenlerden oluşan karmaşık bir şekli kopyalamaları ve daha sonra bu şekli hafızalarında hatırlayarak yeniden çizmeleri beklenir.

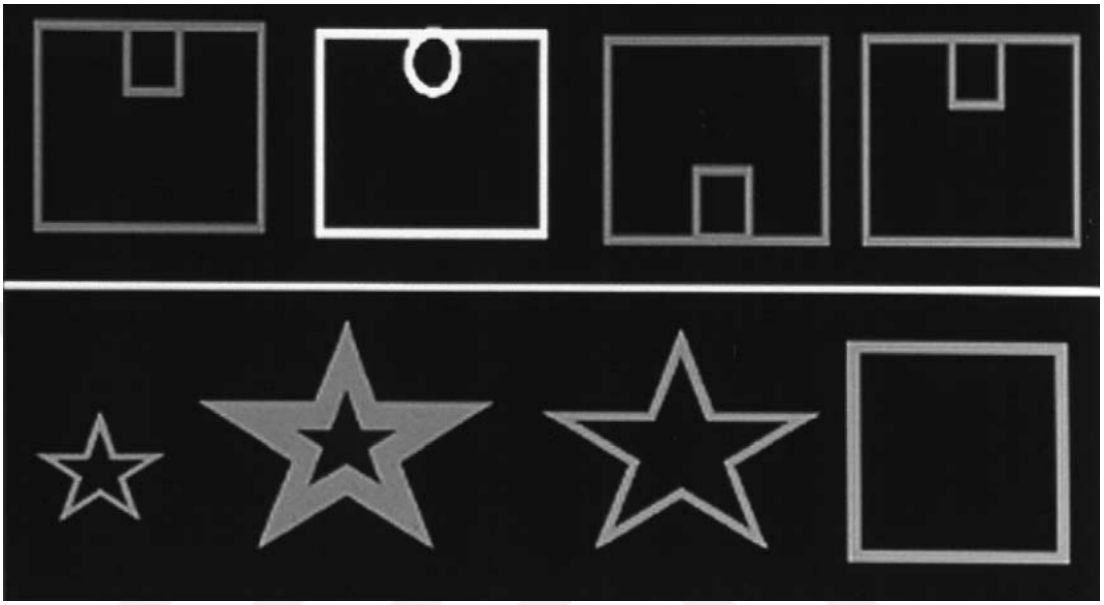
3.3.9 Motor Praksis Testi (MPT)

Duyusal-motor (sensorimotor) yeteneği ölçmek amacıyla bilgisayar üzerinden yapılan bir testtir. Uygulama sırasında, katılımcının bilgisayar fare imlecini giderek küçülen yeşil bir kutunun üzerine getirmesi ve test sayfasında farklı bir yerde göründüğünde her defasında üzerine tıklaması gerekir [106]. Başarılı denemelerin medyan yanıt süresi (ms) bu çalışmada değerlendirme ölçütü olarak kullanılmıştır. Daha kısa yanıt süresi daha yüksek performansı gösterir [107].

3.3.10 Penn Koşulla Dışlama Testi (PCET)

Yürütücü işlevleri değerlendirmek amacıyla bilgisayar üzerinden uygulanan bir testtir. Uygulama sırasında, dört farklı sembol ve bu sembollerle ilişkili değişen kuralların belirlenmesine dayanır. Bu çalışmada 3 ayrı kategorisi uygulanan PCET'in her bir denemesi, yatay olarak yerleştirilmiş dört şekilden oluşmaktadır ve katılımcının fareyi kullanarak diğer üçünden farklı olan şekli tıklaması gerekmektedir (Şekil 3.3.10). Her denemede katılımcı, üç ayrı kriterden birine dayanarak diğer üçüne uymayan dört öğeden birini seçer. Bir öğe seçildiğinde,

katılımcıya tercihinin "doğru" veya "yanlış" olduğunu belirten bir ekran üzerinden anında geribildirim sunulur. Katılımcıların kavramsal kategoriler arasında geçiş yapma ve mantıklı sonuçlar çıkarma yetenekleri ile testin 3 ayrı kategorisini başarıyla tamamlamaları beklenir. Katılımcı herhangi bir kategoriyi başaramazsa, test 144 deneme sonrasında sona erer [108].



Şekil 3.3.10. PCET'te kullanılan örnek semboller yukarıda gösterilmiştir. Katılımcıların bu sembollerle ilişkili değişen kuralları belirleyerek diğer üçünden farklı olan şekli tıklaması beklenir [108].

Bu testte verilen doğru ve yanlış yanıt sayısı, toplam deneme sayısı ve ulaşılan kategori sayısı (CAT) değerlendirme kriterleri olarak kaydedilir. Bu çalışmada bir bütünleşik performans ölçütü olarak "(Doğru yanıt sayısı/Toplam deneme sayısı)xUlaşılan kategori sayısı" şeklinde ifade edilen bir "Doğruluk Puanı" da hesaplanmıştır [109].

3.3.11 Bilgisayarlı Parmak Vurma Testi (CTAP)

Motor fonksiyonları değerlendirmek amacıyla sık kullanılan bir testtir. Hastanın değişen komutlara göre, dominant ve non-dominant el işaret parmağı ile olabildiğince çok sayıda boşluk tuşuna basması istenir [110].

3.3.12 Penn Sürekli Performans Testi (PCPT)

Bilgisayar üzerinden uygulanan bu test; dikkat, dürtüsellik ve uyanıklık (vijilans) ölçümünü amaçlar [111]. Katılımcıya bir ekranda, her biri saniyede 1 kez sunulan 7-segmentli şekiller gösterilir. Bu şekiller akış içerisinde anlamlı bir sayı veya harf oluşturduğunda tanınmasını ve zamanında tuşa basılmasını amaçlar (Şekil 3.3.12).



Şekil 3.3.12. PCPT'de kullanılan örnek harf, sayı ve yanıltıcı semboller yukarıda gösterilmiştir. Katılımcıların ekrandaki semboller anlamlı bir sayı veya harf oluşturduğunda zamanında tuşa tıklaması beklenir [111].

Bu testte değerlendirme kriteri olarak doğru pozitif yanıt sayısı ve medyan yanıt süresi (ms) kaydedilir. Doğru pozitif yanıt sayısı "doğruluk", medyan yanıt süresi ise "dikkat" ölçütü olarak kabul edilir. Bu çalışmada bu iki ölçütü bir araya getiren ve "Doğru pozitif yanıt sayısı/Medyan yanıt süresi" olarak ifade edilen bir "Verimlilik Puanı" hesaplanmıştır. Bu değişken bir oran olduğu için *arcsin* transformasyonu ile kullanılmıştır [112].

3.4 MRG Çekim Protokolü

Çalışmaya dahil edilen her bireye İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi bünyesinde hizmet veren 3T MR cihazında (Ingenia 3.0T, Philips, Amsterdam NL), 32-kanallı dedike kafa coili kullanılarak standart bir manyetik rezonans görüntüleme (MRG) protokolü uygulanmıştır. İlk olarak, yüksek çözünürlüklü T1-ağırlıklı sagittal 3D TFE (Turbo Field Echo) sekansı (FOV:256x256 mm^2, TE:3.7 ms, TR:8.1 ms, flip angle:8°, 1 mm izotropik rezolüsyon, elde edinim süresi ~5 dk), T2-ağırlıklı TSE (Turbo Spin Echo) sekansı

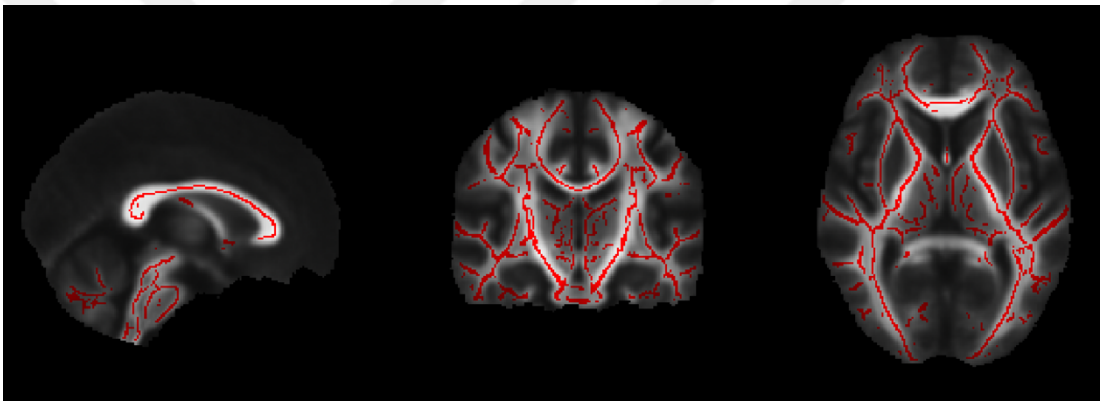
(FOV:256x256 mm^2, TR:3000 ms, TE:80 ms, flip angle:90°, kesit kalınlığı 5 mm, elde edinim süresi ~2 dk) ve 3D FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) sekansını (TR:4800 ms, TE:340 ms, TI:1650 ms, flip angle:90°, FOV:256× 256 mm^2, 1 mm izotropik rezolüsyon, elde edinim süresi ~5 dk) içeren anatomik görüntüleme yapılmıştır. Ardından difüzyon tensör görüntüleme (DTI) ise transvers planda single-shot, spin-echo, yağ-baskılı echo-planar sekans ile TR:2561 ms, TE:97 ms, FOV:256x256 mm^2, flip angle 90^o, 2 mm izotropik rezolüsyon, multi-band faktörü 2, number of excitations (NEX):2, faz kodlama yönü:AP, b=1000 s/mm^2 ve 64 gradient yön parametreleri kullanılarak yaklaşık 10 dk'da elde edilmiştir. Ek olarak DWI ilişkili suseptibilite distorsiyon artefaktlarını düzeltmek için faz kodlama yönü PA yönde ek b=0 s/mm^2 görüntü alınmıştır. İnceleme esnasında intravenöz kontrast madde kullanılmamıştır. Protokolün toplam süresi yaklaşık 22 dk'dır.

3.5 MRG Post-processing Protokolü

Elde edilen ham DTI verilerinin post-processing işlemleri için FMRIB Software Library (FSL) v6.0 (created by the Analysis Group, FMRIB, Oxford, UK.) ve MRtrix3 (Brain Research Institute, Melbourne, Australia, *www.mtrix.org*) adlı yazılımlar kullanılmıştır. Difüzyon ağırlıklı görüntüler üzerinde ilk olarak gürültü giderme (*denoising*) işlemi uygulanmış [113] ve Gibbs halkalanma artefaktlarından arındırılmıştır [114]. Ardından FSL *topup* yazılımı kullanılarak suseptibilite distorsiyon artefaktları ters faz kodlamalı B0 görüntülerine dayalı olarak giderilmiştir [115]. Difüzyon verilerindeki eddy girdap bozulmalarının [116] ve hareket artefaktlarının düzeltilmesi, FSL *eddy* komutu ile aykırı değer (*outlier*) değiştirme yöntemi [117], *slice-to-volume* hareket düzeltmesi (8 tekrarlamayla ve 16 serbestlik derecesiyle) [118] ve dinamik suseptibilite haritası [119] kullanılarak gerçekleştirilmiştir. *BET (Brain Extraction Tool)* (FSL) kullanılarak görüntülerden beyin dışı yapılar çıkartılmıştır. Bu görüntülerden, ağırlıklı lineer en küçük kareler (*weighted linear least-squares*) tahmini kullanılarak difüzyon tensörü hesaplanmış ve aşağıdaki tensör türevi parametrelere ait haritalar oluşturulmuştur: fraksiyonel anizotropi (FA), ortalama diffüzivite (MD), aksiyel diffüzivite (AD) ve radyal diffüzivite (RD) [120].

3.6 TBSS (Tract-Based Spatial Statistics) Analizi

Elde edilen skalar DTI parametrelerine (FA, RD, MD, AD) ait haritaların çalışma grupları arasında gösterdiği farklılıkların tespit edilebilmesi için TBSS (Tract-Based Spatial Statistics) adı verilen voksel-temelli bir istatistiksel analiz yöntemi kullanılmıştır. Bu amaçla ilk olarak tüm bireylerin FA haritası, non-lineer registration algoritması *FNIRT* (FSL) kullanılarak 1×1×1 mm^3 FA template (FMRIB58_FA_1mm) in the Montreal Neurological Institute (MNI) standart şablonlarına normalize edilerek hizalanmıştır. Daha sonra, tüm çalışma grubunu temsil eden ortalama bir FA görüntüsü üretmek için hizalanan FA haritalarının ortalaması alınmış ve bu görüntü her bir ak madde traktının santralinden geçen bir FA iskeleti oluşturmak için kullanılmıştır (Şekil 3.6)



Şekil 3.6. TBSS analizi kapsamında oluşturulan ortalama FA haritası ve FA iskeletinin gösterimi. FA iskeleti, denekler arası yüksek değişkenlik gösteren ya da kısmi hacim etkisine sahip traktları dışlamak amacıyla FA ≥ 0.2 eşik değerine ayarlanmıştır.

Sonraki aşamada her bir bireyin karşılık gelen FA verisi bu iskelet üzerine aktarılmış ve istatistiksel analizde kullanılmak üzere her bireye ait FA iskeleti elde edilmiştir. FA haritasına ait transformasyon matrisi kullanılarak RD, MD ve AD haritaları da standart şablon uzayına dönüştürülmüş ve FA iskeletine benzer şekilde RD, MD ve AD iskeletleri de elde edilmiştir.

Oluşturulan bu veri seti üzerinde FSL *randomise* komutuyla *threshold-free cluster enhancement* (TFCE) yöntemi kullanılarak gruplar arasında voksel-temelli karşılaştırma yapılmış ve skalar DTI parametrelerindeki grup farklılıkları incelenmiştir. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.7 Otomatize Probabilistik Traktografi

Voksel-temelli analize ek olarak çalışmaya dahil edilen her bireyin majör ak madde traktları probalistik traktografi yaklaşımıyla otomatize olarak çıkarılmış ve bu traktlara ait DTI parametreleri elde edilmiştir. Bu amaçla ilk olarak ön işlemeden geçirilmiş DTI görüntüleri FSL *bedpostx* algoritması ile çaprazlayan lifler yönünden modellenmiştir. Çaprazlayan lifler, beyin içinde farklı yönlere doğru uzanan sinir liflerinin bir araya gelmesi sonucu oluşan durumdur. Bu tür kesişen liflerin yoğunluğunu ve yönelimini doğru bir şekilde tahminlemek oldukça zorlu bir problemdir, çünkü geleneksel tek bir difüzyon yönü modeli ile bu karmaşıklık ele alınamaz. FSL "*bedpostx*", bu kesişen lif yapılarını ele almak için probabilistik bir yaklaşım kullanarak tek bir yönelim yerine, bir pikselde birden fazla lif demetinin varlığını tahminlemeye çalışmaktadır. Bu sayede, çaprazlayan lif durumları daha iyi modellenerek daha doğru sonuçlar elde edilebilmektedir. *bedpostx* aşaması sonrasında her bir bireyin modellenmiş DTI verileri ve yüksek çözünürlüklü T1-ağırlıklı anatomik görüntüleri MNI152 standart uzayına aktarılmıştır. Son olarak FSL'e ait XTRACT adlı otomatize probabilistik traktografi yazılımı kullanılarak beyindeki 42 majör beyaz cevher traktı (19 bilateral ve 4 kommissural olmak üzere) (Tablo 3.7) çıkartılmış ve her bir trakta ait ortalama FA, RD, AD ve MD verileri elde edilmiştir. Elde edilen trakt-spesifik veriler hem grup bazında karşılaştırılmış hem de bu verilerin klinik parametreler ve nörokognitif testlerle korelasyonu incelenmiştir.

Tablo 3.7. Otomatize probabilistik traktografi yöntemi ile rekonstrükte edilen majör ak madde traktları, sınıfları ve kısaltmaları.

	Trakt	**Kısaltma**
Assosiyasyon fiberleri	Arkuat fasikulus	*af*
	Frontal aslant	*fa*
	İnferior longitudinal fasikulus	*ilf*
	İnferior fronto-oksipital fasikulus	*ifo*
	Orta longitudinal fasikulus	*mdlf*
	Superior longitudinal fasikulus 1	*slf1*
	Superior longitudinal fasikulus 2	*slf2*
	Superior longitudinal fasikulus 3	*slf3*
	Unsinat fasikulus	*uf*
	Vertikal oksipital fasikulus	*vof*
Kommissural fiberler	Anterior kommissür	*ac*
	Forceps majör	*fma*
	Forceps minör	*fmi*
	Orta serebellar pedinkül	*mcp*
Limbik fiberler	Dorsal singulum	*cbd*
	Peri-genual singulum	*cbp*
	Temporal singulum	*cbt*
	Forniks	*fx*
Projeksiyon fiberleri	Akustik radyasyon	*ar*
	Anterior talamik radyasyon	*atr*
	Kortikospinal trakt	*cst*
	Optik radyasyon	*or*
	Superior talamik radyasyon	*str*

3.8 İstatistiksel Analiz

Tüm analizler, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 22.0 sürümü kullanılarak (IBM, 2013) gerçekleştirilmiştir. Veriler; sayılar ve yüzdeler, ortalamalar ve standart sapmalar veya medyan ve interkuartil aralık olarak sunulmuştur. Normal dağılım, Kolmogorov–Smirnov testi kullanılarak analiz

edilmiştir. Eşit varyans varsayımı, Levene testi ile test edilmiştir. Gruplar arasındaki klinik, sosyodemografik ve nörokognitif farklılıklar, kategorik değişkenler için Pearson ki-kare testi, normal dağılıma sahip sürekli değişkenler için tek yönlü varyans analizi ve normal olmayan dağılıma sahip sürekli değişkenler için Kruskal–Wallis testi kullanılarak analiz edilmiştir. Gerektiğinde gruplar arasındaki farklılıklar, post-hoc testlerle analiz edilmiştir. DTI verileri, klinik ve nörokognitif parametreler arasındaki korelasyon analizleri normal dağılıma sahip sürekli değişkenler için Pearson korelasyon analizi, normal olmayan dağılıma sahip sürekli değişkenler için ise Spearman korelasyon analizi ile yapılmıştır. Hem DTI parametrelerinin hem de nörokognitif test skorlarının yaş ve eğitim durumundan etkilendiği bildirildiği için bu korelasyon analizinde yaş ve eğitim durumu kovaryant olarak kullanılmıştır. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Olguların Temel Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen Nöro-Behçet, nörolojik tutulumu olmayan Behçet ve sağlıklı kontrol gruplarının yaş ortalamaları (*p=0.506*), cinsiyet (*p=0.738*) ve eğitim durumlarının dağılımı (*p=0.821*) arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.1).

Behçet hasta gruplarının klinik özellikleri incelendiğinde, ortalama BS tanı yaşı Nöro-Behçet grubunda 27.53 ± 7.8, nörolojik tutulumu olmayan Behçet (non-Nörobehçet) grubunda ise 26.29 ± 8.0'dir *(p=0.543)*. Medyan Behçet hastalık süresi her iki grupta da 16 [IQR=13] olup anlamlı farklılık göstermemektedir (Tablo 4.1).

Sistemik tutulum tipleri değerlendirildiğinde, her iki hasta grubunda da en sık cilt ve mukozal manifestasyonlarla karşılaşılmıştır. Göz tutulumu Nöro-Behçet grubunda %47.1 (16/34), non-Nörobehçet grubunda ise %50 (16/32) oranında gözlenmiştir (*p=0.811*). Her iki hasta grubunda oransal açıdan istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren tek sistem vasküler tutulum olmuştur. Çalışmaya dahil edilen Nöro-Behçet hastalarının %20.6 (7/34)'sında, nörolojik tutulumu olmayan Behçet hastalarının ise %56.3 (18/32)'ünde beyin dışı vasküler tutulum mevcuttur (*p=0.003*) (Tablo 4.1).

Hasta gruplarında güncel Behçet hastalık aktivitesi Behçet Hastalığı Mevcut Aktivite Formu (BDCAF), genel hasar düzeyi ise Behçet Hastalığı Hasar İndeksi (BODİ) skalaları ile değerlendirilmiştir. İki grubun medyan BDCAF skorları arasında anlamlı farklılık gözlenmezken Nöro-Behçet grubunun medyan BODI skoru nörolojik tutulumu olmayan Behçet grubuna göre daha yüksekti (*p=0.033*) (Tablo 4.1).

Hastaların tedavileri süresince aldıkları ya da güncel olarak almakta oldukları ilaçlar değerlendirildiğinde Nöro-Behçet grubunda kortikosteroid (p=0.006), mikofenilat mofetil (*p=0.015*) ve infliksimab (*p=0.001*) kullanma oranının nörolojik

tutulumu olmayan Behçet grubuna göre daha yüksek olduğu görülmektedir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen grupların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin dağılımı.

	Nöro-Behçet (n=34)	**Behçet (n=32)**	**Kontrol (n=33)**	***p***
Yaş	42.91 ± 8.09	40.44 ± 10.88	42.79 ± 9.68	0.506
Cinsiyet (E:K)	0.70:0.30	0.71:0.29	0.63:0.37	0.738
Eğitim durumu				
İlkokul	12/34 (%35.2)	10/32 (%31.2)	12/33 (%36.3)	0.821
Ortaokul	5/34 (%14.7)	6/32 (%18.7)	3/33 (%9.1)	
Lise	13/34 (%38.2)	12/32 (%37.5)	13/33 (%39.3)	
Üniversite	4/34 (%11.7)	4/32 (%12.5)	5/33 (%15.1)	
BS tanı yaşı	27.53 ± 7.8	26.29 ± 8.0	N/A	0.543
BS hastalık süresi (medyan [IQR])	16 [13]	16 [13]	N/A	0.316
Sistem tutulumları				
Oral aft	33/34 (%97.1)	31/32 (%96.9)	N/A	0.738
Genital ülser	25/34 (%73.5)	23/32 (%71.9)	N/A	0.880
Papülopüstüler/akneiform lezyon	17/34 (%50.0)	21/32 (%65.6)	N/A	0.199
Eritema nodosum	11/34 (%32.4)	12/32 (%37.5)	N/A	0.661
GIS tutulumu	1/34 (%2.9)	1/32 (%3.1)	N/A	0.738
Vasküler tutulum (SSS dışı)	7/34 (%20.6)	18/32 (%56.3)	N/A	**0.003**
Artrit öyküsü	7/34 (%20.6)	5/32 (%15.6)	N/A	0.601
Göz tutulumu	16/34 (%47.1)	16/32 (%50)	N/A	0.811
BDCAF (medyan [IQR])	1 [1]	0 [1]	N/A	0.581
BODI (medyan [IQR])	2.5 [2]	2 [2]	N/A	**0.033**
Aldığı/almakta olduğu tedavi				
Kortikosteroid	31/34 (%91.2)	20/32 (%62.5)	N/A	**0.006**
Azatioprin	27/34 (%79.4)	21/32 (%65.6)	N/A	0.164
Kolşisin	9/34 (%26.5)	8/32 (%25)	N/A	0.558
Mikofenilat mofetil	6/34 (%17.6)	0/32 (%0)	N/A	**0.015**
Siklosporin	2/34 (%5.9)	1/32 (%3.1)	N/A	1.000
Siklofosfamid	2/34 (%5.9)	1/32 (%3.1)	N/A	1.000
Adalimumab	7/34 (%20.6)	10/32 (%31.3)	N/A	0.403
İnfliksimab	24/34 (%70.6)	9/32 (%28.1)	N/A	**0.001**
Etanercept	2/34 (%5.9)	1/32 (%3.1)	N/A	1.000
İnterferon-alfa	0/34 (%0)	1/32 (%3.1)	N/A	0.485

BS: Behçet sendromu, GIS: Gastrointestinal sistem, SSS: Santral sinir sistemi, BDCAF: Behçet Hastalığı Mevcut Aktivite Formu, BODI: Behçet Hastalığı Hasar İndeksi, IQR: Çeyrekler Arası Açıklık

4.2 Nöro-Behçet Hastalarının Klinik Özellikleri ve MRG Bulguları

Nöro-Behçet hasta grubunda ortalama NBS tanı yaşı 35.59 ± 9.1 olup 35 yaş öncesinde ve sonrasında tanı alan bireylerin oranı eşittir. Medyan nörolojik tutulum süresi 4 yıldır [IQR=10]. Hastaların %23.5 (8/34)'i ilk olarak nörolojik bulgu ile BS tanısı almıştır. BS izleminde nörolojik bulgu gelişen hastalarda ise BS tanısı ile NBS tanısı arasında geçen medyan süre 11 yıldır [IQR=11]. Hastaların büyük bir bölümü (%91.2) tek nörolojik atak ile takip edilmektedir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Nöro-Behçet hastalarının klinik özellikleri ve MRG bulgularının dağılımı.

	Nöro-Behçet (n=34)
NBS tanı yaşı	35.59 ± 9.1
NBS başlangıç yaşı	
Erken başlangıç (<35)	17/34 (%50)
Geç başlangıç (>35)	17/34 (%50)
NBS hastalık süresi (yıl) (medyan [IQR])	4 [10]
Nörolojik bulgu ile BS tanısı alma oranı	8/34 (%23.5)
BS izleminde nörolojik bulgu gelişen hastalarda BS tanısı ile NBS tanısı arasında süre (yıl) (medyan [IQR])	11 [11]
NBS tutulum tipi	
Parankimal	34/34 (%100)
Vasküler	5/34 (%14.7)
Nörolojik atak sayısı/paterni	
Tek	31/34 (%91.2)
Multipl	2/34 (%5.9)
Progresif	1/34 (%2.9)
Son nörolojik atak ile MRG arasındaki süre (yıl) (medyan [IQR])	3 [10]
EDSS (medyan [IQR])	1.25 [3.5]
MRG'de lezyon lokalizasyonu	
Beyin sapı tutulumu	22/34 (%64.7)
Medulla oblongata	9/34 (%26.5)
Pons	11/34 (%32.4)
Mezensefalon	11/34 (%32.4)
Serebellum	4/34 (%11.7)
Diensefalon	15/34 (%44.1)
Hemisferik/subkortikal	8/34 (%23.5)
Spinal	1/34 (%2.9)

NBS: Nöro-Behçet sendromu, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, EDSS: Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalası, IQR: Çeyrekler Arası Açıklık

Hastaların atak sırasındaki ve çalışma kapsamında çekilen güncel kranial MRG'leri değerlendirildiğinde, çalışmaya dahil edilen tüm Nöro-Behçet hastalarında (34/34) parankimal tutulum ile uyumlu bulgular tespit edilmiştir. Bunun yanısıra 5 hastada (%14.7) ek olarak geçirilmiş dural sinüs trombozu da mevcuttur. Çalışmaya akut nörolojik atak evresindeki hastalar dahil edilmediği için hiçbir hastanın güncel MRG'sinde akut dönemde lezyon saptanmamıştır.

Parankimal NBS'de MRG'deki tutulum bölgelerinin nöroanatomik dağılımı incelendiğinde en sık beyin sapı (%64,7) ve diensefalon (%44.1) tutulumu saptanmıştır. Diğer tutulum bölgelerinin oranları Tablo 4.2'de verilmiştir.

4.3 Psikopatolojik ve Nörokognitif Fonksiyon Değerlendirme Sonuçları

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylere farklı kognitif domainlerdeki performanslarını ölçen çeşitli nöropsikolojik testler uygulanmıştır. Uygulanan testler ve ilişkili bilişsel beceriler Tablo 4.3.1'de özetlenmiştir.

Nöropsikolojik Test	Değerlendirilen Alan
Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)	Depresyon
Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)	Anksiyete
Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA)	Genel bilişsel değerlendirme
Stroop Testi	Bilişsel esneklik, dikkat
Sayı Menzili Testi	İşleyen bellek, dikkat
Sözel Akıcılık Testi	Sözel akıcılık, dil
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (RAVLT)	Sözel öğrenme, kısa süreli ve uzun süreli bellek,
Rey Osterrieth Karmaşık Figür Testi (ROCT)	Görsel-mekansal yapılandırma becerileri, görsel bellek
Motor Praksis Testi (MPT)	Duyusal-motor (sensorimotor) performans
Penn Koşulla Dışlama Testi (PCET)	Yürütücü işlevler, soyut düşünme, bilişsel esneklik
Bilgisayarlı Parmak Vurma Testi (CTAP)	Motor hız
Penn Sürekli Performans Testi (PCPT)	Dikkat, dürtüsellik, vijilans

Tablo 4.3.1. Çalışma gruplarına uygulanan nöropsikolojik testler ve testlerin değerlendirdiği bilişsel alanlar.

Behçet hasta grupları ve sağlıklı kontrol grubunun psikopatoloji ölçekleri ve nöropsikolojik test skorları Tablo 4.3.2'de gösterilmiştir.

	Nöro-Behçet (NB) (n=34)	**Behçet (non-NB) (n=32)**	**Kontrol (K) (n=33)**	***p***
BDÖ	10.72 ± 7.2	10.25 ± 8.5	8.21 ± 6.4	0.382
BAÖ	11.55 ± 10.6	9.81 ± 11.2	6.03 ± 5.0	0.341
MoCA	19.47 ± 5.7	22.63 ± 3.6	24.27 ± 3.6	**<0.001*** **
Stroop	52.10 ± 20.6	49.13 ± 14.2	38.48 ± 10.3	**0.006****
Sayı Menzili Testi				
İleri	4.71 ± 1.0	5.47 ± 1.5	5.42 ± 1.2	**0.010*** **
Geri	3.26 ± 1.0	3.75 ± 1.0	4.12 ± 1.1	**0.008***
Toplam	7.97 ± 1.6	9.19 ± 2.2	9.55 ± 2.1	**0.004*** **
Sözel Akıcılık Testi				
Semantik	18.41 ± 5.7	22.06 ± 5.4	22.82 ± 5.4	**0.003*** **
Fonemik	23.61 ± 13.6	28.91 ± 10.5	35.24 ± 13.1	**0.001***
Toplam	41.32 ± 17.9	50.97 ± 14.8	58.06 ± 17.2	**<0.001***
RAVLT				
Erken (Immediate) Geri Çağırma	37.36 ± 10.7	42.09 ± 6.84	44.52 ± 10.0	**0.009***
Uzun süreli bellek	6.52 ± 3.6	7.97 ± 2.4	9.33 ± 3.0	**0.006***
Toplam	54.91 ± 18.1	62.22 ± 11.2	66.88 ± 14.9	**0.006***
ROCT				
Görsel Kopyalama	27.47 ± 10.3	30.97 ± 5.7	34.85 ± 1.9	**<0.001****
Anlık Hatırlama	11.91 ± 8.6	15.32 ± 5.3	18.25 ± 3.7	**0.002***
Gecikmeli Hatırlama	11.74 ± 7.9	13.70 ± 5.7	18.15 ± 4.8	**0.001****
MPT				
Medyan yanıt süresi (ms)	1276.94 ± 577.7	982.33 ± 315.0	989.09 ± 294.8	**0.034*** **
PCET				
CAT	1.16 ± 1.3	1.63 ± 1.0	2.09 ± 1.1	**0.011***
Doğruluk Puanı	0.88 ± 0.7	1.07 ± 0.7	1.51 ± 0.8	**0.005****
CTAP				
Dominant el	51.25 ± 10.1	55.08 ± 11.3	54.97 ± 10.15	0.259
Non-dominant el	45.47 ± 10.2	48.21 ± 8.5	48.17 ± 8.0	0.377
PCPT				
CPT-N (Verimlilik puanı)	0.228 ± 0.03	0.231 ± 0.03	0.239 ± 0.03	0.687
CPT-L (Verimlilik puanı)	0.194 ± 0.05	0.204 ± 0.03	0.205 ± 0.03	0.543

BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği, MoCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi, RAVLT: Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, ROCT: Rey Osterrieth Karmaşık Figürler Testi, MPT: Motor Praksis testi, PCET: Penn Koşulla Dışlama Testi, CAT: Ulaşılan kategori sayısı, CTAP: Bilgisayarlı Parmak Vurma Testi, PCPT: Penn Sürekli Performans Testi, CPT-N: Sürekli Performans Testi-Sayılar, CPT-L: Sürekli Performans Testi-Harfler

* $p < 0.05$: NB vs. K

** $p < 0.05$: NB vs. K ; non-NB vs. K

*** $p < 0.05$: NB vs. K ; NB vs. non-NB

Tablo 4.3.2. Çalışmaya dahil edilen grupların psikopatoloji ölçekleri ve nöropsikolojik test sonuçlarının dağılımı (NB=Nöro-Behçet, non-NB=Nörolojik tutulumu olmayan Behçet, K=Kontrol).

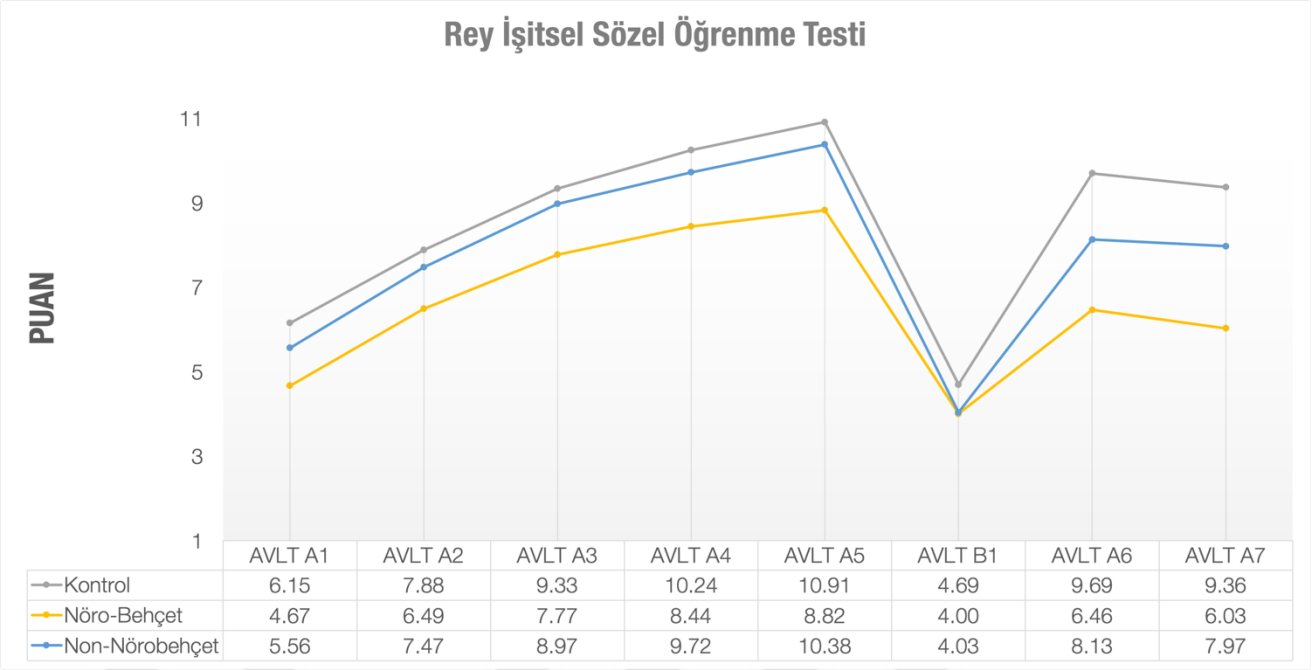
Literatürde depresyon ve anksiyetenin de nörokognitif fonksiyonları etkileyebileceğinin bildirilmiş olması nedeniyle çalışma gruplarına ilk olarak bu durumlara yönelik psikopatoloji ölçekleri uygulanmıştır. Behçet hasta grupları ve sağlıklı kontrol grubu arasında depresyon ve anksiyete semptomları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.382$ ve $p=0.341$).

Hasta grupları sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, Nöro-Behçet hastalarının pek çok bilişsel işlevde kontrol grubuna göre daha kötü performans sergilediği görülmüştür (Tablo 4.3.2). Nöro-Behçet grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren testler şunlardır: MoCA ($p<0.001$), Stroop testi ($p=0.019$), ileri-geri sayı menzili ($p=0.005$), sözel akıcılık testi ($p=0.001$), RAVLT-Erken geri çağırma ($p=0.008$), RAVLT-Uzun süreli bellek ($p=0.004$), RAVLT-Toplam puan ($p=0.005$), ROCT-Görsel kopyalama ($p<0.001$), ROCT-Anlık hatırlama ($p=0.001$), ROCT-Gecikmeli hatırlama ($p<0.001$), MPT ($p=0.037$) ve PCET (doğruluk puanı için $p=0.003$ ve CAT için $p=0.005$).

Bunun yanısıra MoCA ($p=0.014$), ileri-geri sayı menzili ($p=0.034$), semantik sözel akıcılık testi ($p=0.025$) ve MPT ($p=0.016$) kategorilerinde Nöro-Behçet grubu, nörolojik tutulumu olmayan Behçet (non-NB) grubuna göre de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük performans sergilemiştir (Tablo 4.3.2).

Nörolojik tutulumu olmayan Behçet (non-NB) hastaları yalnızca Stroop testi ($p=0.016$), ROCT-Görsel kopyalama ($p=0.005$), ROCT-Gecikmeli hatırlama ($p=0.015$) ve PCET doğruluk puanı ($p=0.038$) açısından sağlıklı kontrol bireylere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük performans sergilemiştir (Tablo 4.3.2)

CTAP ile PCPT'nin Harfler ve Sayılar kategorilerinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.3.2).

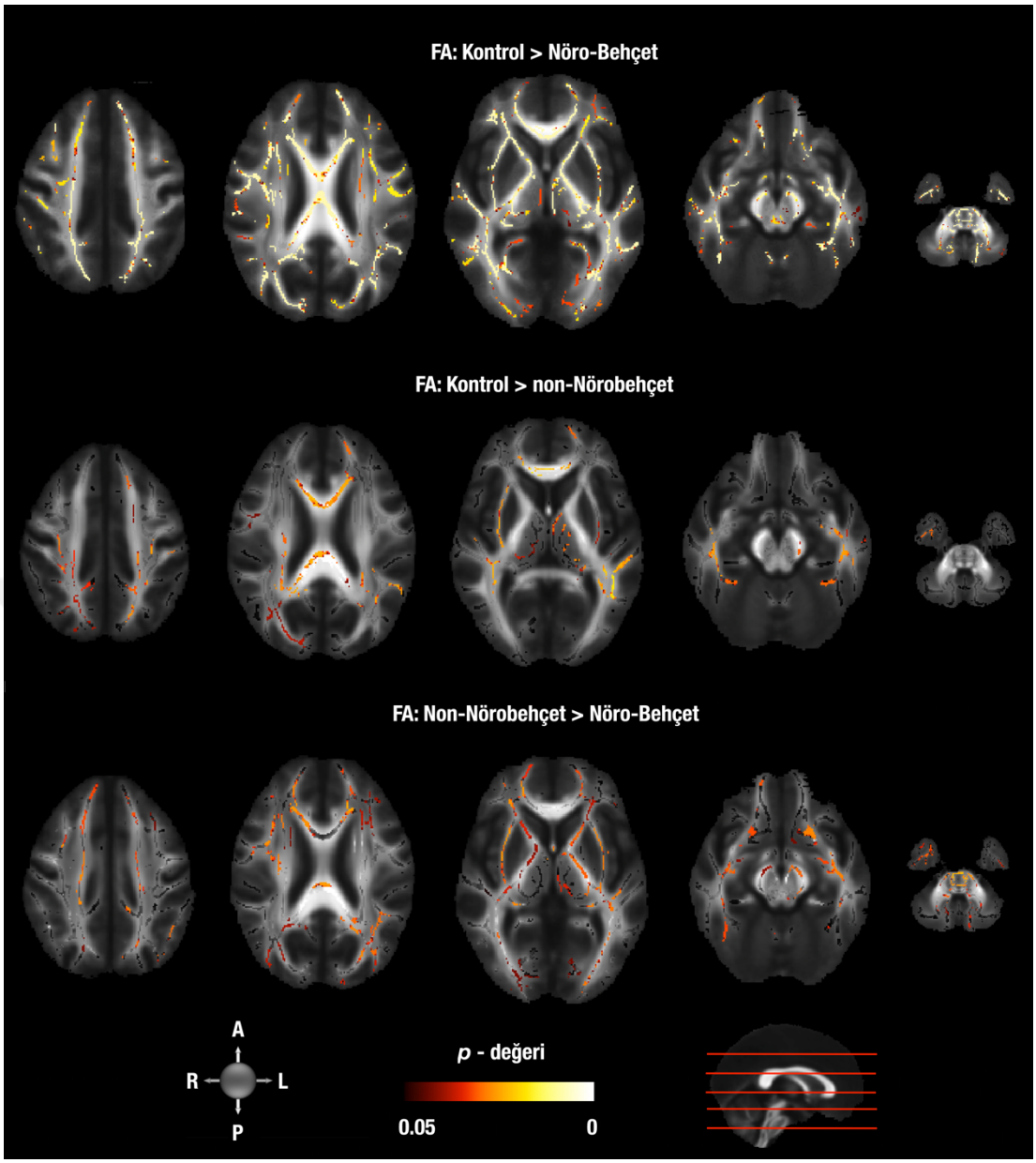


	AVLT A1	AVLT A2	AVLT A3	AVLT A4	AVLT A5	AVLT B1	AVLT A6	AVLT A7
Kontrol	6.15	7.88	9.33	10.24	10.91	4.69	9.69	9.36
Nöro-Behçet	4.67	6.49	7.77	8.44	8.82	4.00	6.46	6.03
Non-Nörobehçet	5.56	7.47	8.97	9.72	10.38	4.03	8.13	7.97

Şekil 4.3. RAVLT puanlarının grafik üzerinde gösterimi. Nöro-Behçet grubunun hem erken geri çağırma hem de uzun süreli bellek aşamasında sağlıklı kontrollere göre daha düşük performans sergilediği görülmektedir. Nörolojik tutulumu olmayan Behçet (Non-Nörobehçet) grubu ise özellikle uzun süreli bellek aşamasında sağlıklı bireylere göre daha düşük puana sahip olmalarına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamaktadır (*p=0.131*).

4.4 Voksel-Temelli Analiz – TBSS (Tract-Based Spatial Statistics) Bulguları

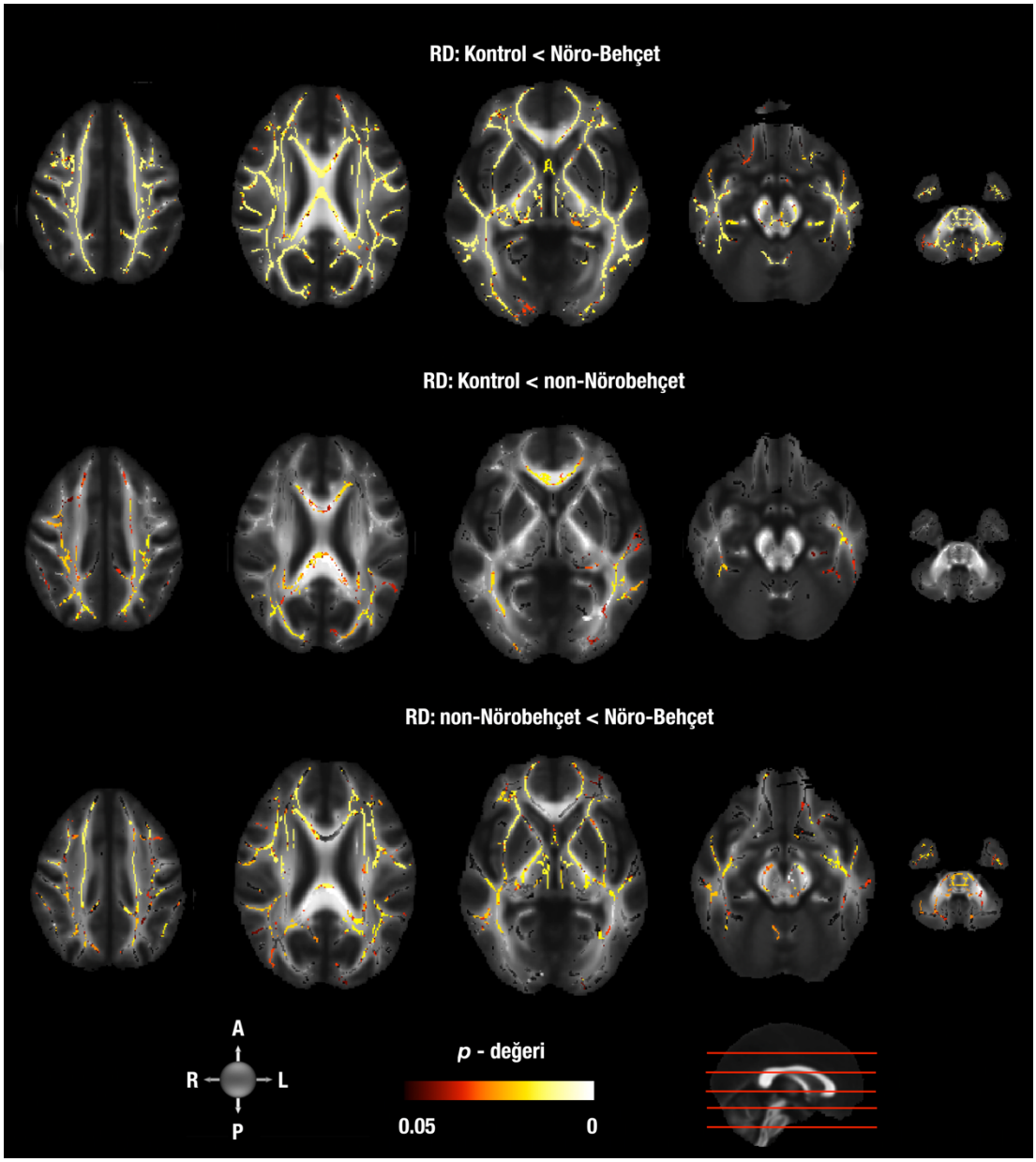
DTI parametrelerindeki gruplar arası farklılıklar ilk olarak tüm-beyin voksel temelli bir analiz yöntemi olan TBSS ile araştırılmıştır. Buna göre, Nöro-Behçet hastalarının sağlıklı kontrol grubuna göre bilateral hemisferik/subkortikal ak madde, korpus kallosum, internal-eksternal kapsül, beyin sapı ve serebellumda yaygın olarak daha düşük fraksiyonel anizotropi (FA), ve daha yüksek radyal diffüzivite (RD), ortalama diffüzivite (MD) ve aksiyel diffüzivite (AD) değerlerine sahip olduğu görülmüştür (Şekil 4.4.1, 4.4.2, 4.4.3 ve 4.4.4). Permutasyon testinin cluster analizi her bir diffüzyon tensör parametresi için tek büyük bir cluster ortaya koymaktadır. İstatistiksel olarak anlamlı voksel sayıları incelendiğinde, FA haritasında 87994 voksel (%65,3), RD haritasında 97798 voksel (%72.5), MD haritasında 86892 voksel (%64.4) ve AD haritasında 31913 voksel (%23.6) saptanmıştır. Anlamlı voksellerin büyük bir oranında *p* değeri 0.01'in altında olduğu görülmektedir (Şekil 4.4.5).



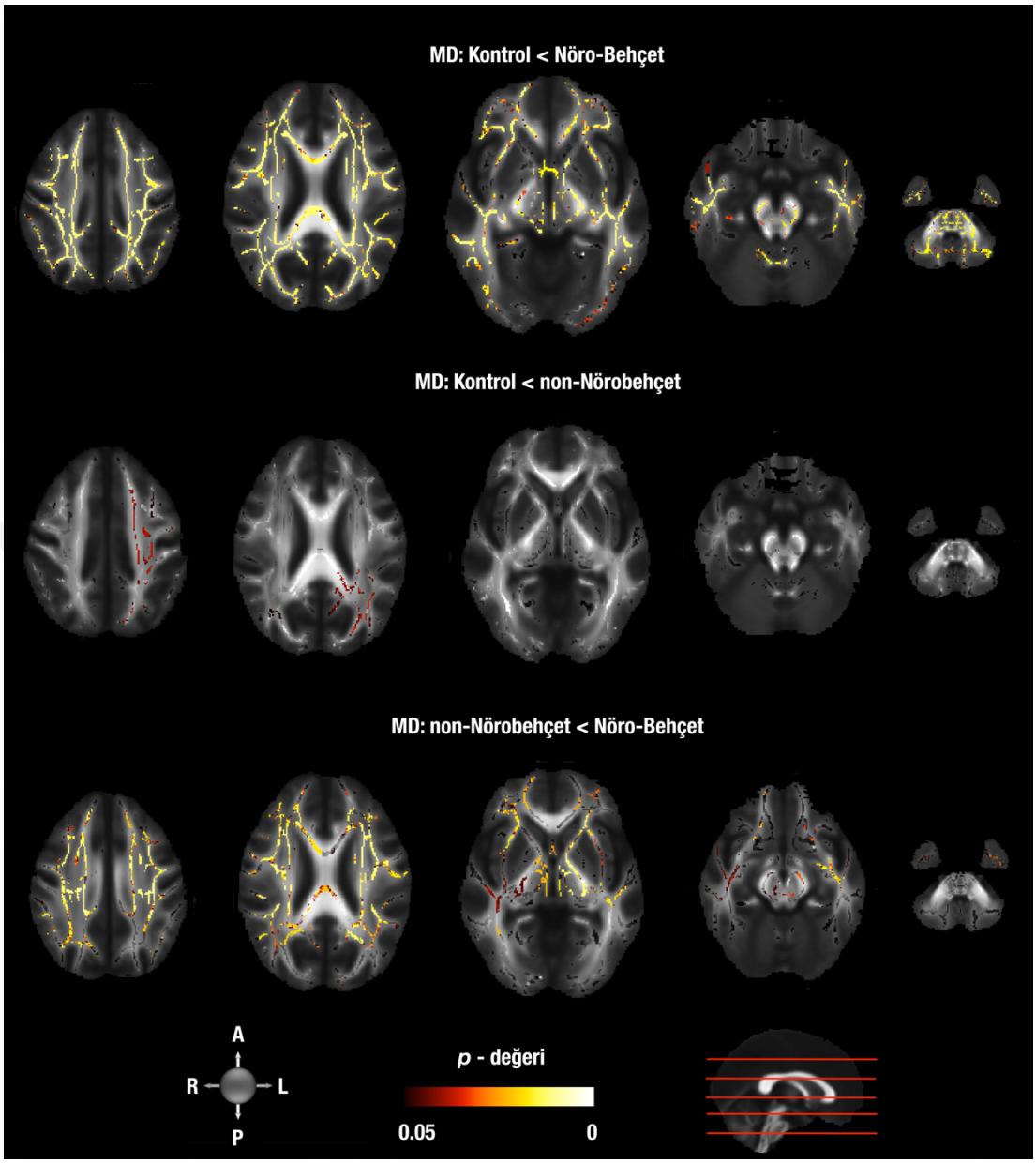
Şekil 4.4.1. TBSS analizine göre çalışma gruplarının fraksiyonel anizotropi (FA) haritalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren vokseller gösterilmiştir.

Nörolojik tutulumu olmayan Behçet (non-Nörobehçet) grubu sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında, Nöro-Behçet grubuna göre daha az yaygın olmakla birlikte non-Nörobehçet grubunun da hemisferik/subkortikal ak madde, korpus kallosum, bilateral eksternal kapsül ve talamusta daha düşük FA ve daha yüksek RD değerlerine sahip olduğu görülmüştür. MD haritasında yalnızca daha sınırlı olarak hemisferik/subkortikal ak maddede anlamlı farklılık gösteren vokseller saptanırken AD haritasında anlamlı fark gözlenmemiştir (Şekil 4.4.1, 4.4.2, 4.4.3 ve 4.4.4). İstatistiksel olarak anlamlı voksel sayıları incelendiğinde, FA haritasında 23012 voksel (%17.1), RD haritasında 23992 voksel (%17.8) ve MD haritasında 6909

voksel (%5.1) iki grup arasında anlamlı fark göstermektedir. Nöro-Behçet grubunun aksine non-Nörobehçet grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark gösteren voksellerin büyük kısmının *p* değeri 0.01 üzerindedir (Şekil 4.4.5).



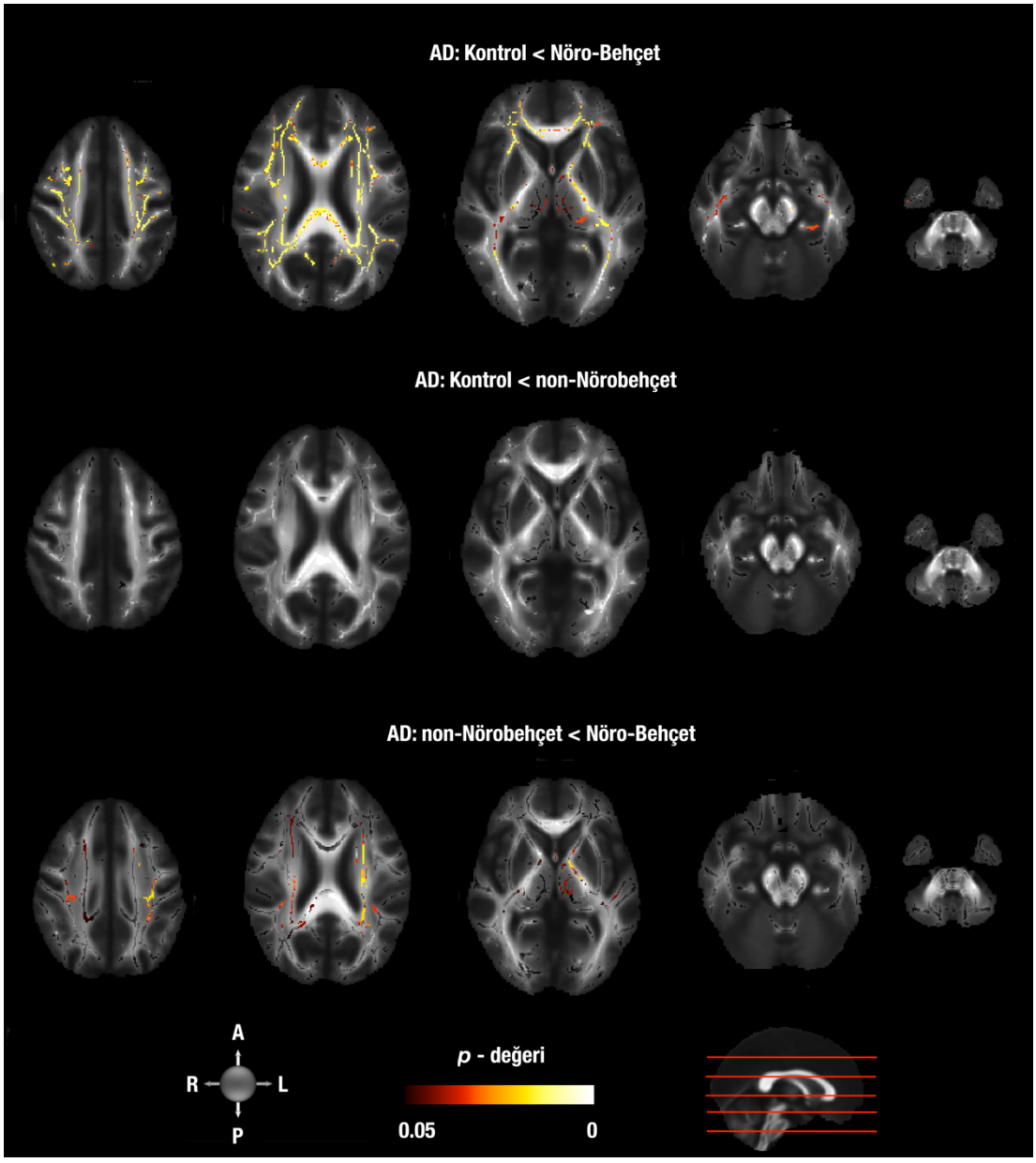
Şekil 4.4.2. TBSS analizine göre çalışma gruplarının radyal diffüzivite (RD) haritalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren vokseller gösterilmiştir.



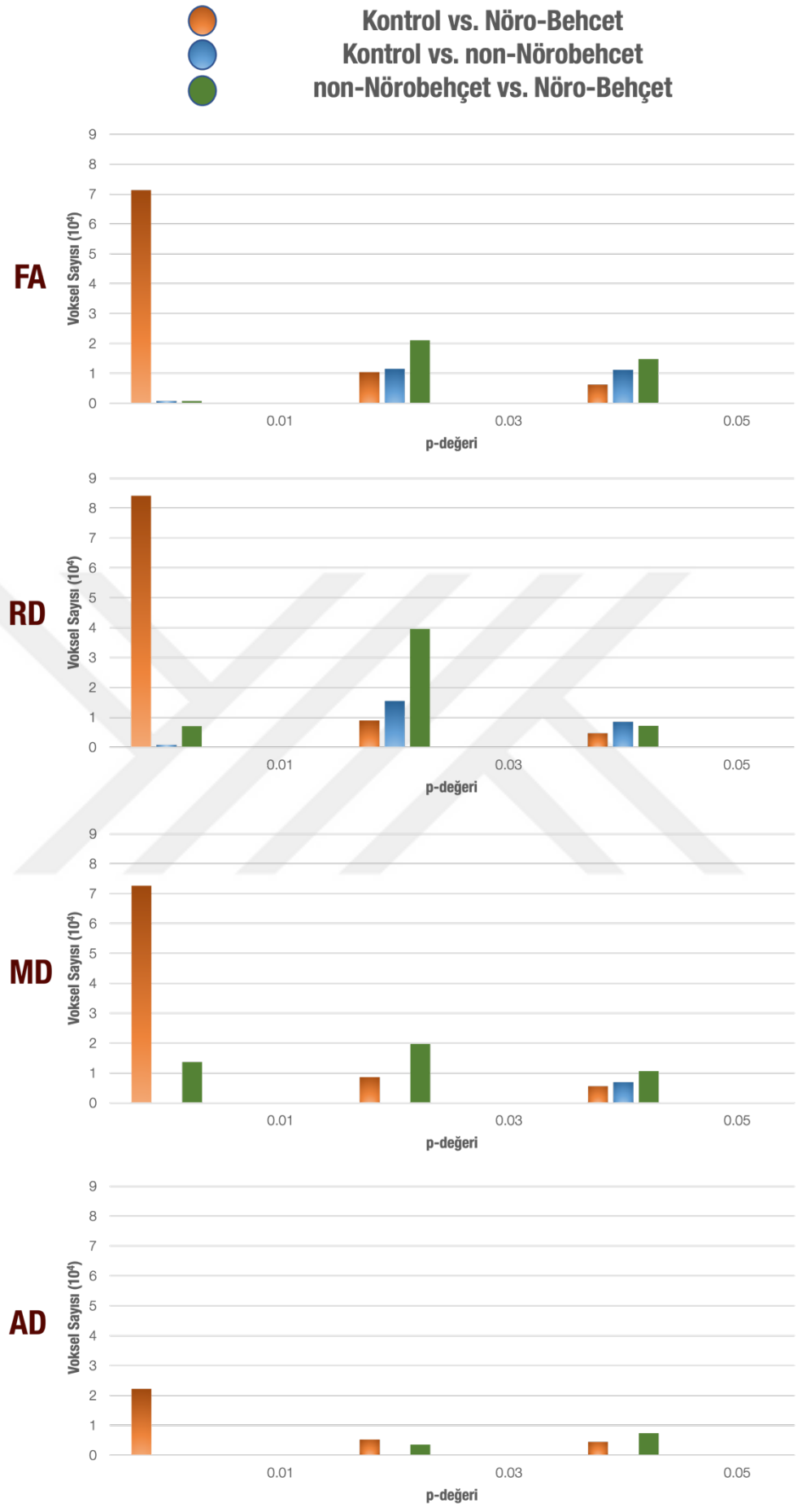
Şekil 4.4.3. TBSS analizine göre çalışma gruplarının ortalama diffüzivite (MD) haritalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren vokseller gösterilmiştir.

Son olarak Nöro-Behçet grubu ile nörolojik tutulumu olmayan Behçet (non-Nörobehçet) grubunun DTI haritaları karşılaştırılmıştır. Buna göre Nöro-Behçet hastalarının, istatistiksel anlamlılık düzeyi ve voksel sayısı Nöro-Behçet ile sağlıklı kontrol karşılaştırmasına göre daha düşük olmakla birlikte, bilateral hemisferik/subkortikal ak madde, korpus kallosum, internal-eksternal kapsül, beyin sapı ve serebellumda non-Nörobehçet grubuna kıyasla daha düşük FA değerlerine ve aynı zamanda daha yüksek RD, MD ve AD değerlerine sahip olduğu

gözlemlenmiştir (Şekil 4.4.1, 4.4.2, 4.4.3 ve 4.4.4). Bu karşılaştırmada FA haritasında 35762 (%26.5), RD haritasında 53820 (%39.9), MD haritasında 43893 (%32.5) ve AD haritasında 10920 (%8.1) adet voksel istatistiksel olarak anlamlı fark göstermektedir (Şekil 4.4.5).



Şekil 4.4.4. TBSS analizine göre çalışma gruplarının aksiyel diffüzivite (AD) haritalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren vokseller gösterilmiştir.


Kontrol vs. Nöro-Behcet
Kontrol vs. non-Nörobehcet
non-Nörobehçet vs. Nöro-Behçet
FA
RD
MD
AD
Voksel Sayısı (10⁴)
p-değeri
0.01
0.03
0.05
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9

Şekil 4.4.5. TBSS analizine göre her bir skalar DTI parametresi için (FA, RD, MD ve AD) çalışma grupları arasında anlamlı farklılık gösteren voksel sayıları ve *p*-değerleri grafik üzerinde gösterilmiştir.

4.5 Traktografi-Temelli Analiz Sonuçları

TBSS analizinin ardından, çalışmaya dahil edilen bireylerin her bir hemisferde 19 adet ve ek olarak 4 adet kommissural olmak üzere toplamda 42 adet majör ak madde traktına ait ortalama FA, RD, MD ve AD değerleri probabilistik traktografi yaklaşımıyla elde edilmiş ve grup bazlı farklılıklar trakt düzeyinde incelenmiştir. Değerlendirilen ak madde traktlarının ortalama FA, RD, MD ve AD değerlerinin gruplara dağılımı sırasıyla Tablo 4.5.1, Tablo 4.5.2, Tablo 4.5.3 ve Tablo 4.5.4'te yer almaktadır. Ayrıca, bu dağılım grafiksel olarak sırasıyla Şekil 4.5.1, Şekil 4.5.2, Şekil 4.5.3 ve Şekil 4.5.4'te gösterilmiştir.

Bu sonuçlara göre, Nöro-Behçet grubunun 42 majör ak madde traktının 24'ünde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük FA değerlerine sahip olduğu gözlemlenmiştir. Benzer şekilde, RD değerlerine göre 24 adet traktta, MD değerlerine göre 25 adet traktta ve AD değerlerine göre 13 adet traktta istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır.

Nörolojik tutulumu olmayan Behçet grubu ise genel olarak sağlıklı kontrol grubu ile Nöro-Behçet grubu arasında DTI metrik değerlerine sahiptir. Ancak sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında, yalnızca sol inferior longitudinal fasikulus (*ilf*) ($p=0.020$), sağ optik radyasyon (*or*) ($p=0.046$) ve sağ superior talamik radyasyon (*str*) ($p=0.014$)'da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük FA değerlerine, sağ superior talamik radyasyonda (*str*) ($p=0.038$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek RD değerine ve sol optik radyasyon (*or*) ($p=0.011$)'da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek AD değerine sahip olduğu görülmüştür.

Bu bulgular, Nöro-Behçet hastalarının sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında hem supratentorial hem de infratentorial ak maddede daha diffüz bir mikroyapısal bütünlük kaybına sahip olduğunu, öte yandan nörolojik tutulumu olmayan Behçet hastalarında ise bu kaybın daha sınırlı düzeyde olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.5.1. Majör ak madde traktlarının ortalama fraksiyonel anizotropi (FA) değerlerinin gruplara göre dağılımı (NB=Nöro-Behçet, non-NB=Nörolojik tutulumu olmayan Behçet, K=Kontrol)

Beyaz Cevher Traktları	Nöro-Behçet (n=34)	Behçet (n=32)	Kontrol (n=33)	*p**	*NB vs. K***	*non-NB vs. K***
Kommissural fiberler						
Anterior kommissür (ac)	0.290 ± 0.06	0.305 ± 0.06	0.285 ± 0.05	0.322		
Forceps majör (fma)	0.558 ± 0.05	0.592 ± 0.03	0.594 ± 0.03	**0.001**	**0.002**	1.000
Forceps minör (fmi)	0.504 ± 0.05	0.519 ± 0.03	0.530 ± 0.03	0.064		
Orta serebellar pedinkül (mcp)	0.499 ± 0.05	0.538 ± 0.05	0.546 ± 0.03	**<0.001**	**<0.001**	1.000
Sol hemisfer						
Arkuat fasikulus (af)	0.454 ± 0.05	0.470 ± 0.03	0.483 ± 0.03	**0.004**	**0.003**	0.155
Akustik radyasyon (ar)	0.394 ± 0.03	0.412 ± 0.03	0.413 ± 0.02	**0.015**	**0.037**	1.000
Anterior talamik radyasyon (atr)	0.403 ± 0.03	0.420 ± 0.02	0.428 ± 0.02	**0.001**	**0.001**	0.654
Dorsal singulum (cbd)	0.461 ± 0.04	0.471 ± 0.03	0.474 ± 0.03	0.251		
Peri-genual singulum (cbp)	0.375 ± 0.04	0.402 ± 0.04	0.393 ± 0.03	**0.028**	0.176	1.000
Temporal singulum (cbt)	0.336 ± 0.03	0.337 ± 0.03	0.347 ± 0.03	0.216		
Kortikospinal trakt (cst)	0.505 ± 0.05	0.534 ± 0.03	0.545 ± 0.03	**0.001**	**0.001**	0.744
Frontal aslant (fa)	0.412 ± 0.03	0.413 ± 0.03	0.427 ± 0.03	0.064		
Forniks (fx)	0.279 ± 0.04	0.291 ± 0.04	0.301 ± 0.03	0.055		
İnferior fronto-oksipital fasikulus (ifo)	0.469 ± 0.03	0.484 ± 0.02	0.498 ± 0.02	**<0.001**	**<0.001**	0.098
İnferior longitudinal fasikulus (ilf)	0.417 ± 0.03	0.417 ± 0.03	0.437 ± 0.03	**0.006**	**0.015**	**0.020**
Orta longitudinal fasikulus (mdlf)	0.429 ± 0.03	0.447 ± 0.02	0.460 ± 0.02	**<0.001**	**<0.001**	0.121
Optik radyasyon (or)	0.496 ± 0.03	0.510 ± 0.03	0.524 ± 0.03	**0.001**	**0.001**	0.383
Superior longitudinal fasikulus – 1 (slf1)	0.424 ± 0.03	0.432 ± 0.04	0.442 ± 0.03	0.084		
Superior longitudinal fasikulus – 2 (slf2)	0.365 ± 0.03	0.372 ± 0.03	0.387 ± 0.02	**0.003**	**0.003**	0.091
Superior longitudinal fasikulus – 3 (slf3)	0.400 ± 0.03	0.412 ± 0.03	0.420 ± 0.03	**0.015**	**0.013**	0.849
Superior talamik radyasyon (str)	0.462 ± 0.03	0.454 ± 0.02	0.462 ± 0.03	0.410		
Unsinat fasikulus (uf)	0.397 ± 0.04	0.414 ± 0.03	0.421 ± 0.03	**0.006**	**0.005**	0.671
Vertikal oksipital fasikulus (vof)	0.391 ± 0.04	0.396 ± 0.04	0.408 ± 0.03	0.217		
Sağ hemisfer						
Arkuat fasikulus (af)	0.440 ± 0.03	0.449 ± 0.03	0.457 ± 0.03	**0.025**	**0.021**	0.721
Akustik radyasyon (ar)	0.385 ± 0.02	0.389 ± 0.02	0.395 ± 0.02	0.157		
Anterior talamik radyasyon (atr)	0.392 ± 0.03	0.403 ± 0.02	0.414 ± 0.02	**0.008**	**0.006**	0.218
Dorsal singulum (cbd)	0.414 ± 0.04	0.422 ± 0.03	0.428 ± 0.04	0.262		
Peri-genual singulum (cbp)	0.355 ± 0.04	0.363 ± 0.03	0.364 ± 0.04	0.553		
Temporal singulum (cbt)	0.322 ± 0.03	0.328 ± 0.03	0.333 ± 0.03	0.279		
Kortikospinal trakt (cst)	0.515 ± 0.05	0.536 ± 0.03	0.549 ± 0.03	**0.001**	**<0.001**	0.442
Frontal aslant (fa)	0.400 ± 0.03	0.404 ± 0.03	0.413 ± 0.03	0.074		
Forniks (fx)	0.300 ± 0.05	0.308 ± 0.04	0.319 ± 0.05	0.250		
İnferior fronto-oksipital fasikulus (ifo)	0.460 ± 0.03	0.476 ± 0.03	0.487 ± 0.02	**<0.001**	**<0.001**	0.349
İnferior longitudinal fasikulus (ilf)	0.412 ± 0.03	0.425 ± 0.03	0.443 ± 0.03	**<0.001**	**<0.001**	0.055
Orta longitudinal fasikulus (mdlf)	0.432 ± 0.03	0.438 ± 0.03	0.452 ± 0.03	**0.017**	**0.016**	0.175
Optik radyasyon (or)	0.484 ± 0.04	0.487 ± 0.03	0.505 ± 0.02	**0.009**	**0.012**	**0.046**
Superior longitudinal fasikulus – 1 (slf1)	0.408 ± 0.03	0.423 ± 0.04	0.437 ± 0.03	**0.003**	**0.002**	0.354
Superior longitudinal fasikulus – 2 (slf2)	0.366 ± 0.03	0.379 ± 0.03	0.388 ± 0.02	**0.007**	**0.006**	0.654
Superior longitudinal fasikulus – 3 (slf3)	0.407 ± 0.04	0.415 ± 0.03	0.429 ± 0.02	**0.018**	**0.017**	0.149
Superior talamik radyasyon (str)	0.436 ± 0.02	0.425 ± 0.02	0.441 ± 0.02	**0.017**	0.837	**0.014**
Unsinat fasikulus (uf)	0.399 ± 0.03	0.411 ± 0.03	0.415 ± 0.02	**0.033**	**0.029**	0.900
Vertikal oksipital fasikulus (vof)	0.382 ± 0.05	0.402 ± 0.04	0.408 ± 0.03	0.053		

* : Gruplar arası genel kontrast

** : Bonferroni düzeltmesi sonrası ikili karşılaştırmalara ait *p* değeri

Tablo 4.5.2 Majör ak madde traktlarının ortalama radyal diffüzivite (RD) değerlerinin (10^{-3} mm^2/s) gruplara göre dağılımı (NB=Nöro-Behçet, non-NB=Nörolojik tutulumu olmayan Behçet, K=Kontrol)

Beyaz Cevher Traktları	Nöro-Behçet (n=34)	Behçet (n=32)	Kontrol (n=33)	*p**	*NB vs. K***	*non-NB vs. K***
Kommissural fiberler						
Anterior kommissür (ac)	0.761 ± 0.11	0.703 ± 0.07	0.745 ± 0.07	**0.030**	1.000	0.193
Forceps majör (fma)	0.587 ± 0.11	0.513 ± 0.05	0.513 ± 0.05	**0.001**	**0.002**	1.000
Forceps minör (fmi)	0.543 ± 0.08	0.521 ± 0.04	0.506 ± 0.04	0.072		
Orta serebellar pedinkül (mcp)	0.622 ± 0.10	0.546 ± 0.06	0.528 ± 0.06	**<0.001**	**<0.001**	1.000
Sol hemisfer						
Arkuat fasikulus (af)	0.568 ± 0.02	0.519 ± 0.03	0.505 ± 0.03	**0.001**	**0.001**	0.424
Akustik radyasyon (ar)	0.685 ± 0.09	0.639 ± 0.06	0.636 ± 0.03	**0.001**	**0.003**	1.000
Anterior talamik radyasyon (atr)	0.583 ± 0.06	0.549 ± 0.03	0.538 ± 0.03	**0.002**	**0.001**	0.537
Dorsal singulum (cbd)	0.543 ± 0.05	0.523 ± 0.03	0.517 ± 0.03	**0.024**	**0.028**	1.000
Peri-genual singulum (cbp)	0.611 ± 0.06	0.577 ± 0.04	0.576 ± 0.03	**0.005**	**0.011**	1.000
Temporal singulum (cbt)	0.767 ± 0.09	0.740 ± 0.07	0.726 ± 0.06	0.108		
Kortikospinal trakt (cst)	0.534 ± 0.08	0.478 ± 0.05	0.464 ± 0.05	**<0.001**	**<0.001**	1.000
Frontal aslant (fa)	0.595 ± 0.05	0.591 ± 0.05	0.573 ± 0.06	0.209		
Forniks (fx)	1.287 ± 0.23	1.221 ± 0.16	1.197 ± 0.15	0.262		
İnferior fronto-oksipital fasikulus (ifo)	0.582 ± 0.05	0.555 ± 0.03	0.536 ± 0.03	**<0.001**	**<0.001**	0.140
İnferior longitudinal fasikulus (ilf)	0.622 ± 0.05	0.609 ± 0.03	0.586 ± 0.03	**0.001**	**0.001**	0.056
Orta longitudinal fasikulus (mdlf)	0.613 ± 0.07	0.577 ± 0.04	0.560 ± 0.03	**<0.001**	**<0.001**	0.263
Optik radyasyon (or)	0.572 ± 0.05	0.542 ± 0.04	0.519 ± 0.03	**<0.001**	**<0.001**	0.069
Superior longitudinal fasikulus – 1 (slf1)	0.626 ± 0.07	0.623 ± 0.09	0.606 ± 0.09	0.224		
Superior longitudinal fasikulus – 2 (slf2)	0.661 ± 0.05	0.654 ± 0.07	0.634 ± 0.06	0.081		
Superior longitudinal fasikulus – 3 (slf3)	0.635 ± 0.06	0.606 ± 0.05	0.604 ± 0.05	0.074		
Superior talamik radyasyon (str)	0.530 ± 0.05	0.521 ± 0.04	0.514 ± 0.04	0.281		
Unsinat fasikulus (uf)	0.632 ± 0.06	0.599 ± 0.03	0.596 ± 0.04	**0.003**	**0.006**	1.000
Vertikal oksipital fasikulus (vof)	0.599 ± 0.05	0.586 ± 0.04	0.573 ± 0.04	0.051		
Sağ hemisfer						
Arkuat fasikulus (af)	0.560 ± 0.04	0.536 ± 0.03	0.526 ± 0.03	**0.002**	**0.001**	0.533
Akustik radyasyon (ar)	0.687 ± 0.05	0.668 ± 0.05	0.655 ± 0.03	**0.031**	**0.034**	1.000
Anterior talamik radyasyon (atr)	0.598 ± 0.06	0.549 ± 0.03	0.553 ± 0.03	**0.001**	**0.001**	0.159
Dorsal singulum (cbd)	0.583 ± 0.05	0.565 ± 0.04	0.560 ± 0.04	0.056		
Peri-genual singulum (cbp)	0.638 ± 0.06	0.622 ± 0.05	0.614 ± 0.04	0.108		
Temporal singulum (cbt)	0.755 ± 0.07	0.733 ± 0.06	0.739 ± 0.06	0.341		
Kortikospinal trakt (cst)	0.515 ± 0.09	0.474 ± 0.03	0.462 ± 0.03	**<0.001**	**<0.001**	0.636
Frontal aslant (fa)	0.597 ± 0.04	0.596 ± 0.07	0.586 ± 0.06	0.273		
Forniks (fx)	1.193 ± 0.20	1.145 ± 0.14	1.133 ± 0.17	0.217		
İnferior fronto-oksipital fasikulus (ifo)	0.589 ± 0.05	0.561 ± 0.04	0.550 ± 0.03	**<0.001**	**0.001**	0.699
İnferior longitudinal fasikulus (ilf)	0.634 ± 0.05	0.615 ± 0.04	0.592 ± 0.03	**0.002**	**0.001**	0.117
Orta longitudinal fasikulus (mdlf)	0.613 ± 0.05	0.591 ± 0.04	0.578 ± 0.03	**0.006**	**0.004**	0.429
Optik radyasyon (or)	0.587 ± 0.07	0.562 ± 0.04	0.539 ± 0.03	**0.002**	**0.001**	0.068
Superior longitudinal fasikulus – 1 (slf1)	0.639 ± 0.07	0.630 ± 0.08	0.607 ± 0.08	0.207		
Superior longitudinal fasikulus – 2 (slf2)	0.642 ± 0.05	0.621 ± 0.07	0.605 ± 0.05	**0.006**	**0.008**	1.000
Superior longitudinal fasikulus – 3 (slf3)	0.598 ± 0.06	0.586 ± 0.04	0.562 ± 0.03	**0.013**	**0.013**	0.110
Superior talamik radyasyon (str)	0.544 ± 0.03	0.549 ± 0.05	0.524 ± 0.04	**0.031**	0.142	**0.038**
Unsinat fasikulus (uf)	0.630 ± 0.05	0.606 ± 0.04	0.605 ± 0.03	**0.031**	**0.043**	1.000
Vertikal oksipital fasikulus (vof)	0.633 ± 0.15	0.586 ± 0.05	0.581 ± 0.04	0.054		

* : Gruplar arası genel kontrast

** : Bonferroni düzeltmesi sonrası ikili karşılaştırmalara ait *p* değeri

Tablo 4.5.3. Majör ak madde traktlarının ortalama diffüzivite (MD) değerlerinin (10^{-3} mm^2/s) gruplara göre dağılımı (NB=Nöro-Behçet, non-NB=Nörolojik tutulumu olmayan Behçet, K=Kontrol)

Beyaz Cevher Traktları	Nöro-Behçet (n=34)	Behçet (n=32)	Kontrol (n=33)	*p**	*NB vs. K***	*non-NB vs. K***
Kommissural fiberler						
Anterior kommissür (ac)	0.892 ± 0.10	0.838 ± 0.06	0.871 ± 0.06	**0.038**	1.000	0.147
Forceps majör (fma)	0.902 ± 0.10	0.836 ± 0.05	0.834 ± 0.05	**0.001**	**0.002**	1.000
Forceps minör (fmi)	0.788 ± 0.07	0.772 ± 0.04	0.759 ± 0.04	0.104		
Orta serebellar pedinkül (mcp)	0.871 ± 0.09	0.803 ± 0.05	0.786 ± 0.06	**<0.001**	**<0.001**	0.881
Sol hemisfer						
Arkuat fasikulus (af)	0.759 ± 0.17	0.708 ± 0.03	0.700 ± 0.03	**0.001**	**0.001**	0.988
Akustik radyasyon (ar)	0.861 ± 0.08	0.820 ± 0.06	0.814 ± 0.03	**0.004**	**0.009**	1.000
Anterior talamik radyasyon (atr)	0.755 ± 0.06	0.723 ± 0.03	0.716 ± 0.03	**0.002**	**0.002**	0.902
Dorsal singulum (cbd)	0.751 ± 0.04	0.733 ± 0.03	0.727 ± 0.02	**0.021**	**0.018**	0.890
Peri-genual singulum (cbp)	0.777 ± 0.05	0.753 ± 0.03	0.744 ± 0.04	**0.014**	**0.014**	1.000
Temporal singulum (cbt)	0.939 ± 0.09	0.907 ± 0.07	0.896 ± 0.05	0.096		
Kortikospinal trakt (cst)	0.761 ± 0.07	0.710 ± 0.05	0.699 ± 0.03	**<0.001**	**<0.001**	0.987
Frontal aslant (fa)	0.769 ± 0.05	0.762 ± 0.05	0.748 ± 0.05	0.092		
Forniks (fx)	1.474 ± 0.22	1.413 ± 0.16	1.396 ± 0.14	0.328		
İnferior fronto-oksipital fasikulus (ifo)	0.810 ± 0.04	0.786 ± 0.03	0.772 ± 0.03	**0.001**	**<0.001**	0.149
İnferior longitudinal fasikulus (ilf)	0.813 ± 0.04	0.795 ± 0.03	0.780 ± 0.03	**0.001**	**0.001**	0.244
Orta longitudinal fasikulus (mdlf)	0.816 ± 0.07	0.785 ± 0.04	0.773 ± 0.03	**<0.001**	**<0.001**	0.366
Optik radyasyon (or)	0.817 ± 0.04	0.788 ± 0.04	0.768 ± 0.03	**<0.001**	**<0.001**	**0.011**
Superior longitudinal fasikulus – 1 (slf1)	0.807 ± 0.07	0.807 ± 0.08	0.792 ± 0.08	0.282		
Superior longitudinal fasikulus – 2 (slf2)	0.813 ± 0.05	0.807 ± 0.07	0.791 ± 0.05	0.103		
Superior longitudinal fasikulus – 3 (slf3)	0.804 ± 0.05	0.776 ± 0.05	0.777 ± 0.05	0.063		
Superior talamik radyasyon (str)	0.727 ± 0.04	0.705 ± 0.04	0.701 ± 0.03	**0.027**	**0.031**	1.000
Unsinat fasikulus (uf)	0.818 ± 0.05	0.789 ± 0.03	0.789 ± 0.03	**0.005**	**0.014**	1.000
Vertikal oksipital fasikulus (vof)	0.770 ± 0.04	0.754 ± 0.04	0.747 ± 0.03	0.067		
Sağ hemisfer						
Arkuat fasikulus (af)	0.744 ± 0.04	0.718 ± 0.03	0.711 ± 0.03	**0.001**	**0.001**	1.000
Akustik radyasyon (ar)	0.857 ± 0.05	0.836 ± 0.05	0.826 ± 0.03	**0.020**	**0.022**	1.000
Anterior talamik radyasyon (atr)	0.767 ± 0.06	0.736 ± 0.03	0.726 ± 0.03	**0.002**	**0.002**	0.516
Dorsal singulum (cbd)	0.768 ± 0.04	0.750 ± 0.04	0.749 ± 0.03	0.068		
Peri-genual singulum (cbp)	0.793 ± 0.05	0.780 ± 0.05	0.769 ± 0.03	0.081		
Temporal singulum (cbt)	0.914 ± 0.07	0.895 ± 0.05	0.902 ± 0.05	0.384		
Kortikospinal trakt (cst)	0.749 ± 0.07	0.710 ± 0.03	0.704 ± 0.02	**<0.001**	**<0.001**	1.000
Frontal aslant (fa)	0.765 ± 0.04	0.764 ± 0.06	0.755 ± 0.05	0.331		
Forniks (fx)	1.394 ± 0.19	1.349 ± 0.14	1.340 ± 0.17	0.328		
İnferior fronto-oksipital fasikulus (ifo)	0.812 ± 0.05	0.789 ± 0.03	0.782 ± 0.03	**0.019**	**0.019**	1.000
İnferior longitudinal fasikulus (ilf)	0.824 ± 0.04	0.809 ± 0.03	0.794 ± 0.03	**0.012**	**0.009**	0.312
Orta longitudinal fasikulus (mdlf)	0.818 ± 0.04	0.795 ± 0.04	0.786 ± 0.03	**0.005**	**0.005**	0.958
Optik radyasyon (or)	0.824 ± 0.06	0.793 ± 0.04	0.776 ± 0.03	**<0.001**	**<0.001**	0.278
Superior longitudinal fasikulus – 1 (slf1)	0.814 ± 0.06	0.809 ± 0.07	0.790 ± 0.07	0.204		
Superior longitudinal fasikulus – 2 (slf2)	0.797 ± 0.05	0.778 ± 0.06	0.764 ± 0.04	**0.010**	**0.013**	1.000
Superior longitudinal fasikulus – 3 (slf3)	0.769 ± 0.05	0.758 ± 0.04	0.736 ± 0.03	**0.016**	**0.014**	0.182
Superior talamik radyasyon (str)	0.725 ± 0.03	0.721 ± 0.05	0.701 ± 0.04	**0.012**	**0.009**	0.266
Unsinat fasikulus (uf)	0.820 ± 0.05	0.798 ± 0.03	0.800 ± 0.03	0.052		
Vertikal oksipital fasikulus (vof)	0.803 ± 0.14	0.760 ± 0.04	0.757 ± 0.03	0.076		

* : Gruplar arası genel kontrast

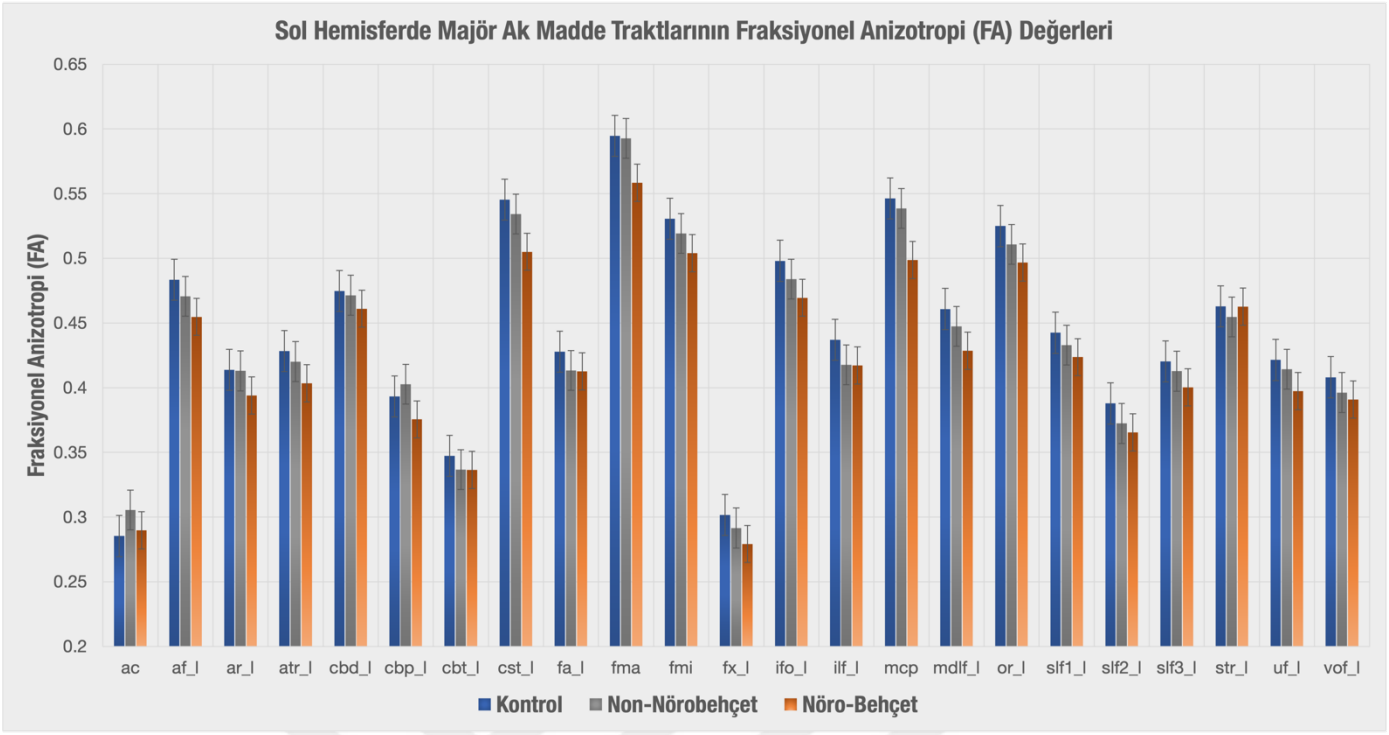
** : Bonferroni düzeltmesi sonrası ikili karşılaştırmalara ait *p* değeri

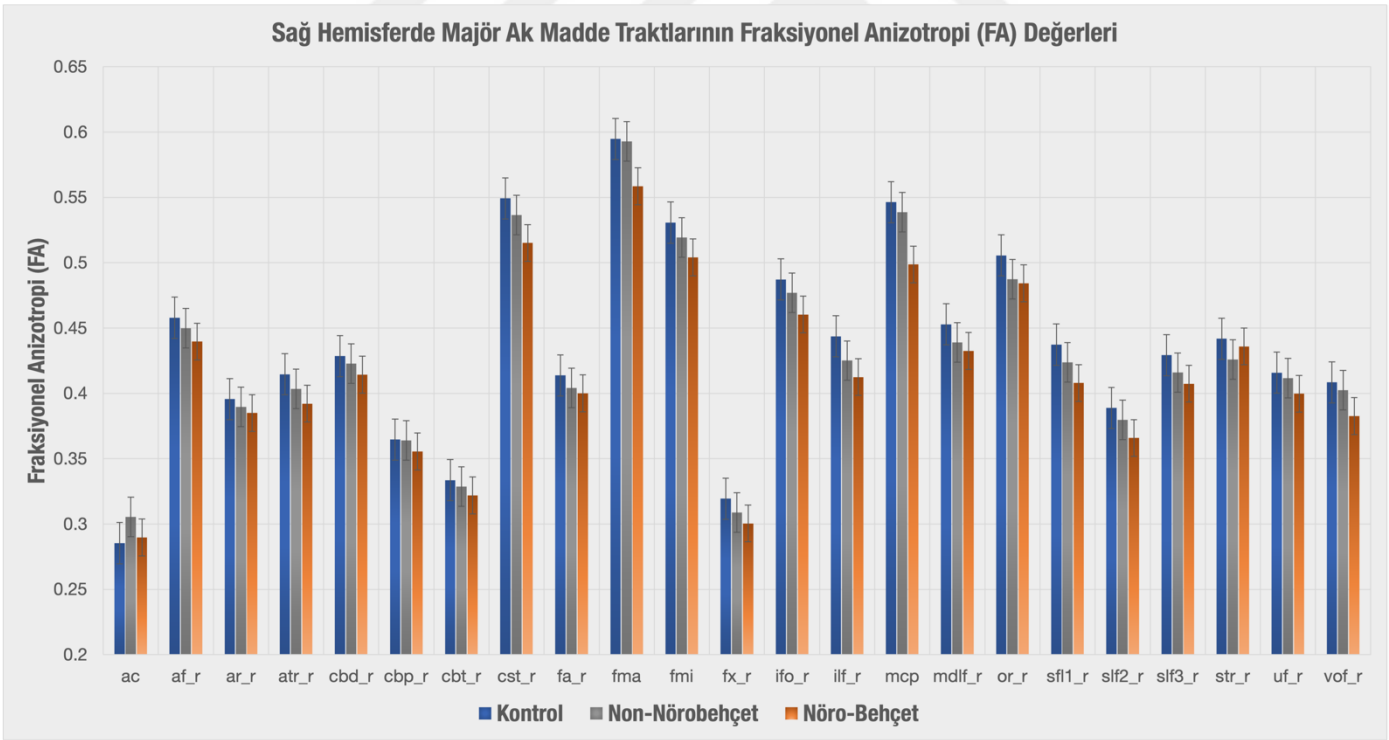
Tablo 4.5.4. Majör ak madde traktlarının aksiyel diffüzivite (AD) değerlerinin (10^{-3} mm^2/s) gruplara göre dağılımı (NB=Nöro-Behçet, non-NB=Nörolojik tutulumu olmayan Behçet, K=Kontrol)

Beyaz Cevher Traktları	Nöro-Behçet (n=34)	Behçet (n=32)	Kontrol (n=33)	*p**	*NB vs. K***	*non-NB vs. K***
Kommissural fiberler						
Anterior kommissür (ac)	1.154 ± 0.10	1.108 ± 0.08	1.122 ± 0.05	0.304		
Forceps majör (fma)	1.531 ± 0.08	1.482 ± 0.07	1.476 ± 0.06	**0.005**	**0.009**	1.000
Forceps minör (fmi)	1.277 ± 0.05	1.272 ± 0.04	1.267 ± 0.04	0.652		
Orta serebellar pedinkül (mcp)	1.368 ± 0.09	1.317 ± 0.06	1.302 ± 0.07	**0.002**	**0.002**	0.749
Sol hemisfer						
Arkuat fasikulus (af)	1.139 ± 0.15	1.088 ± 0.04	1.089 ± 0.03	**0.003**	**0.012**	1.000
Akustik radyasyon (ar)	1.214 ± 0.08	1.182 ± 0.06	1.171 ± 0.04	0.066		
Anterior talamik radyasyon (atr)	1.101 ± 0.05	1.072 ± 0.04	1.071 ± 0.04	**0.020**	**0.036**	1.000
Dorsal singulum (cbd)	1.167 ± 0.04	1.152 ± 0.05	1.147 ± 0.03	0.140		
Peri-genual singulum (cbp)	1.107 ± 0.06	1.104 ± 0.06	1.081 ± 0.06	0.150		
Temporal singulum (cbt)	1.282 ± 0.10	1.241 ± 0.07	1.235 ± 0.06	0.156		
Kortikospinal trakt (cst)	1.216 ± 0.05	1.174 ± 0.05	1.168 ± 0.03	**<0.001**	**<0.001**	1.000
Frontal aslant (fa)	1.118 ± 0.05	1.105 ± 0.05	1.101 ± 0.05	0.353		
Forniks (fx)	1.847 ± 0.21	1.795 ± 0.15	1.792 ± 0.14	0.458		
İnferior fronto-oksipital fasikulus (ifo)	1.265 ± 0.05	1.249 ± 0.04	1.243 ± 0.03	0.078		
İnferior longitudinal fasikulus (ilf)	1.194 ± 0.05	1.167 ± 0.04	1.168 ± 0.04	**0.021**	0.052	1.000
Orta longitudinal fasikulus (mdlf)	1.222 ± 0.06	1.201 ± 0.05	1.200 ± 0.03	0.360		
Optik radyasyon (or)	1.307 ± 0.06	1.282 ± 0.06	1.266 ± 0.04	**0.008**	**0.006**	0.277
Superior longitudinal fasikulus – 1 (slf1)	1.170 ± 0.06	1.175 ± 0.08	1.164 ± 0.06	0.819		
Superior longitudinal fasikulus – 2 (slf2)	1.119 ± 0.05	1.112 ± 0.07	1.105 ± 0.05	0.325		
Superior longitudinal fasikulus – 3 (slf3)	1.143 ± 0.04	1.117 ± 0.05	1.123 ± 0.04	0.051		
Superior talamik radyasyon (str)	1.120 ± 0.06	1.075 ± 0.05	1.075 ± 0.04	**<0.001**	**0.001**	1.000
Unsinat fasikulus (uf)	1.192 ± 0.04	1.169 ± 0.04	1.178 ± 0.04	0.071		
Vertikal oksipital fasikulus (vof)	1.111 ± 0.03	1.091 ± 0.05	1.094 ± 0.03	0.068		
Sağ hemisfer						
Arkuat fasikulus (af)	1.113 ± 0.05	1.082 ± 0.04	1.082 ± 0.03	**0.006**	**0.016**	1.000
Akustik radyasyon (ar)	1.198 ± 0.06	1.174 ± 0.05	1.166 ± 0.04	**0.043**	**0.049**	1.000
Anterior talamik radyasyon (atr)	1.106 ± 0.06	1.076 ± 0.04	1.073 ± 0.04	**0.009**	**0.018**	1.000
Dorsal singulum (cbd)	1.136 ± 0.04	1.121 ± 0.05	1.126 ± 0.03	0.368		
Peri-genual singulum (cbp)	1.103 ± 0.07	1.097 ± 0.07	1.078 ± 0.05	0.222		
Temporal singulum (cbt)	1.233 ± 0.07	1.218 ± 0.06	1.228 ± 0.05	0.923		
Kortikospinal trakt (cst)	1.216 ± 0.05	1.181 ± 0.03	1.187 ± 0.03	**0.008**	**0.009**	1.000
Frontal aslant (fa)	1.101 ± 0.04	1.099 ± 0.07	1.095 ± 0.06	0.678		
Forniks (fx)	1.794 ± 0.19	1.757 ± 0.15	1.755 ± 0.17	0.587		
İnferior fronto-oksipital fasikulus (ifo)	1.256 ± 0.05	1.245 ± 0.04	1.246 ± 0.03	0.492		
İnferior longitudinal fasikulus (ilf)	1.204 ± 0.05	1.197 ± 0.04	1.196 ± 0.04	0.739		
Orta longitudinal fasikulus (mdlf)	1.228 ± 0.05	1.201 ± 0.05	1.203 ± 0.04	**0.031**	0.089	1.000
Optik radyasyon (or)	1.297 ± 0.07	1.255 ± 0.06	1.250 ± 0.04	**0.002**	**0.003**	1.000
Superior longitudinal fasikulus – 1 (slf1)	1.162 ± 0.05	1.167 ± 0.07	1.156 ± 0.06	0.737		
Superior longitudinal fasikulus – 2 (slf2)	1.105 ± 0.04	1.093 ± 0.05	1.082 ± 0.04	0.147		
Superior longitudinal fasikulus – 3 (slf3)	1.111 ± 0.04	1.101 ± 0.05	1.085 ± 0.04	0.094		
Superior talamik radyasyon (str)	1.088 ± 0.05	1.065 ± 0.05	1.054 ± 0.04	**0.019**	**0.034**	1.000
Unsinat fasikulus (uf)	1.200 ± 0.04	1.182 ± 0.04	1.191 ± 0.03	0.169		
Vertikal oksipital fasikulus (vof)	1.141 ± 0.14	1.108 ± 0.04	1.109 ± 0.03	0.457		

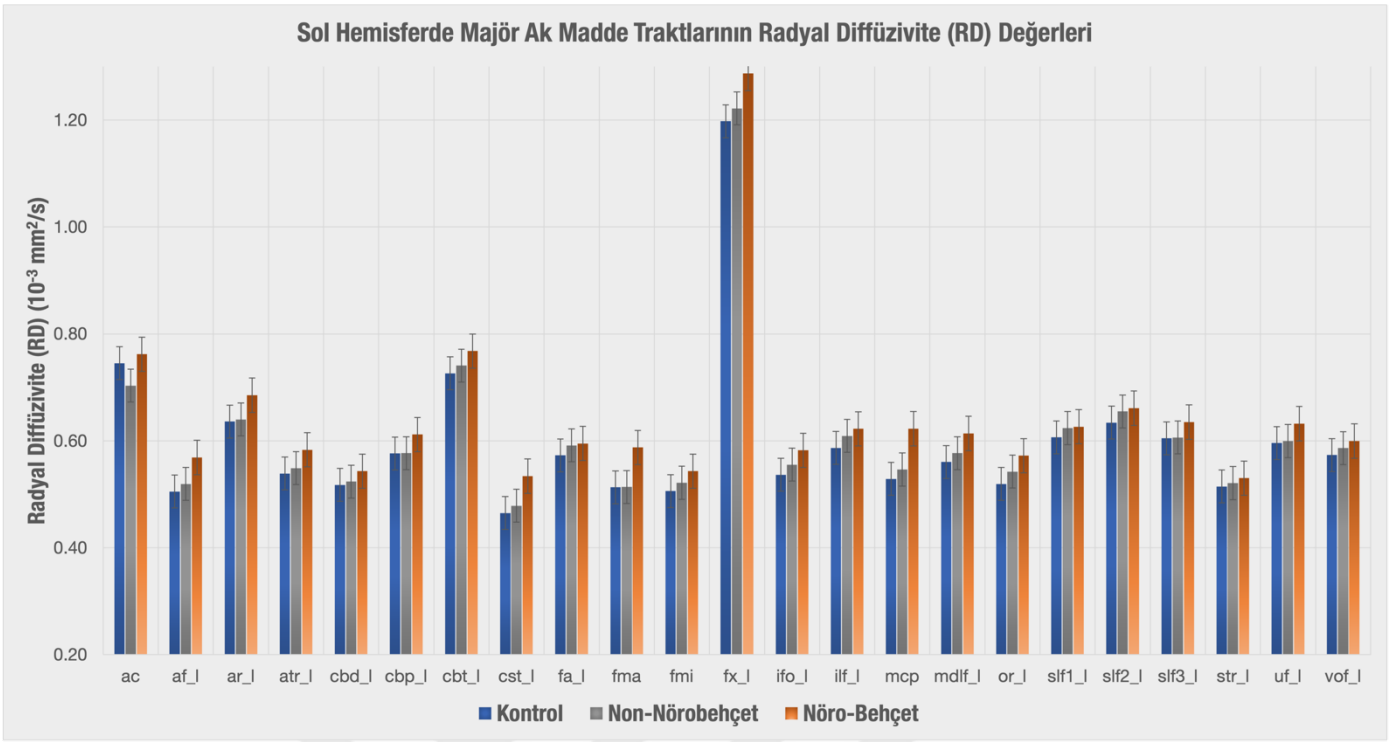
* : Gruplar arası genel kontrast

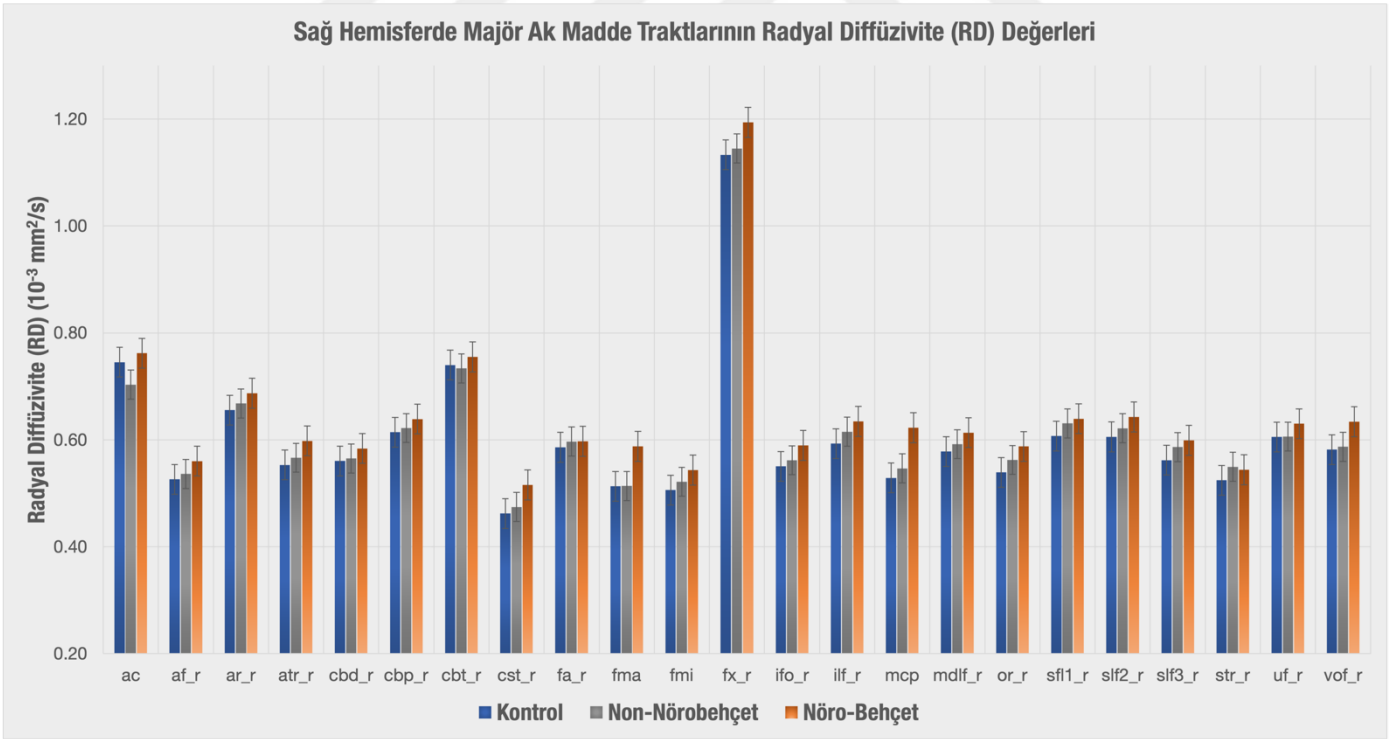
** : Bonferroni düzeltmesi sonrası ikili karşılaştırmalara ait *p* değeri



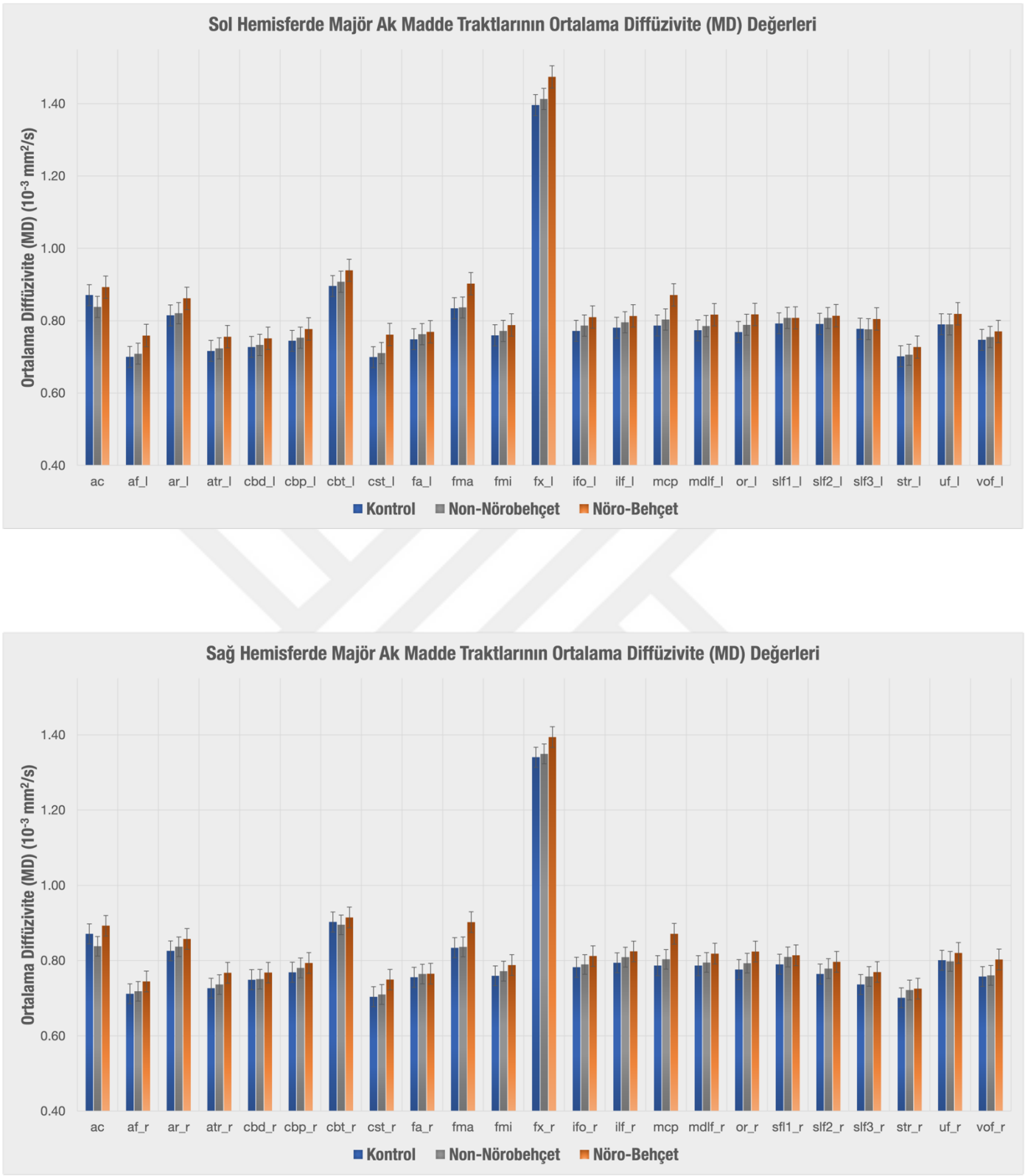


Şekil 4.5.1. Çalışma gruplarında sol (üstte) ve sağ (altta) hemisferlerde majör ak madde traktlarının ortalama fraksiyonel anizotropi (FA) değerlerinin dağılımı.

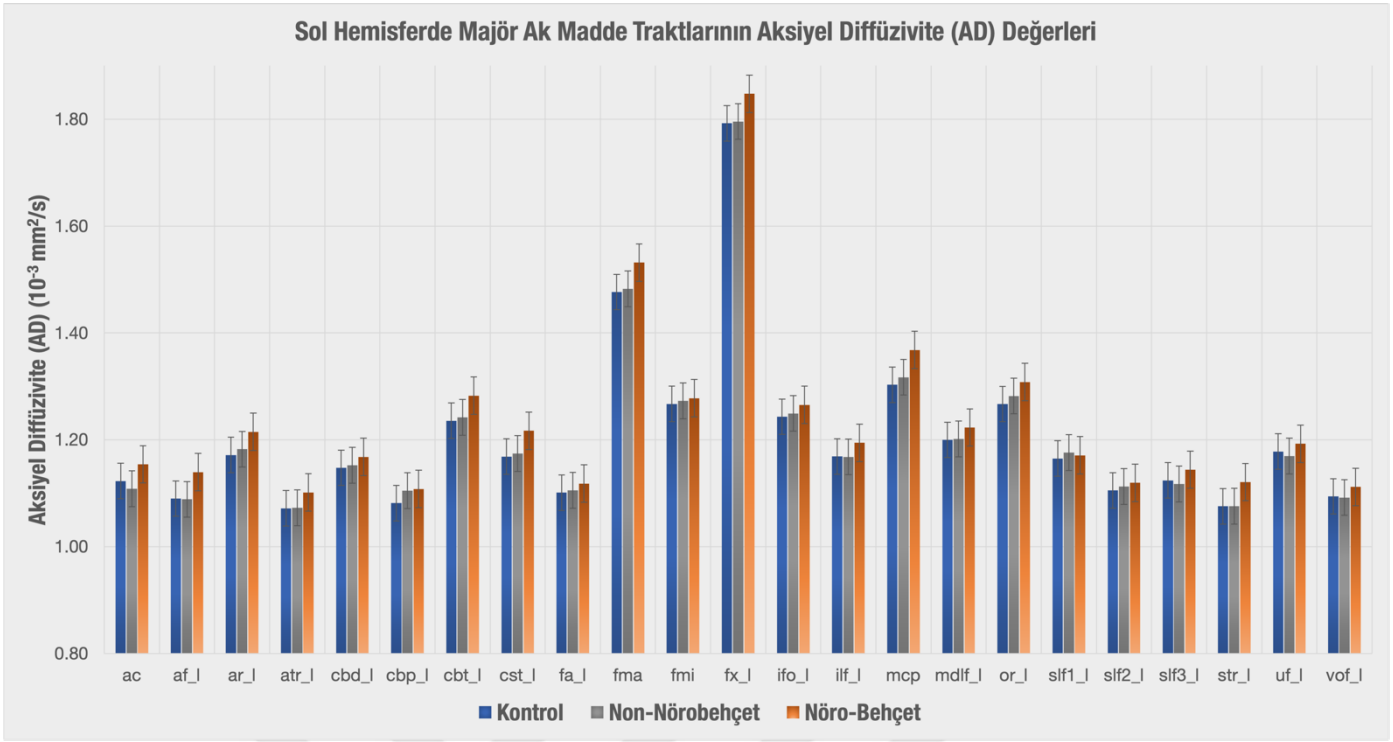


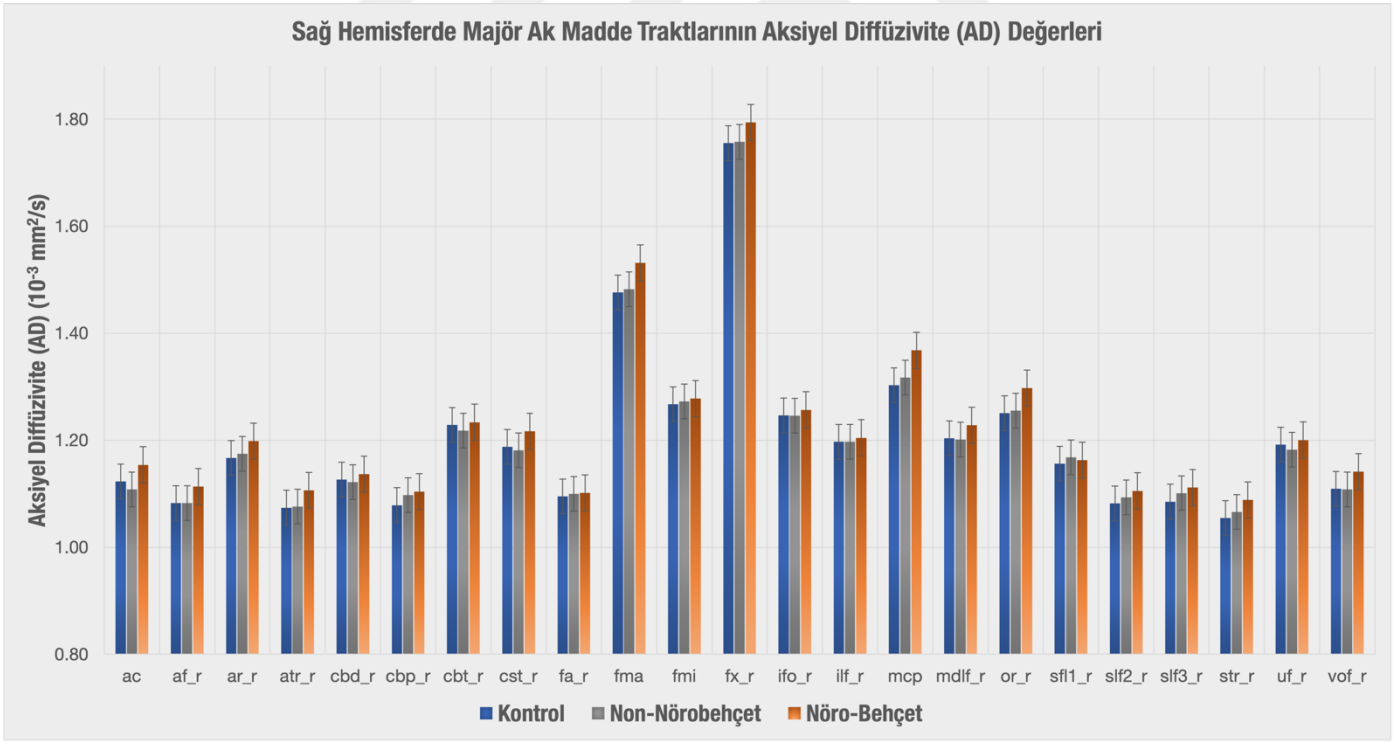


Şekil 4.5.2. Çalışma gruplarında sol (üstte) ve sağ (altta) hemisferlerde majör ak madde traktlarının ortalama radyal diffüzivite (RD) değerlerinin dağılımı.



Şekil 4.5.3. Çalışma gruplarında sol (üstte) ve sağ (altta) hemisferlerde majör ak madde traktlarının ortalama diffüzivite (MD) değerlerinin dağılımı.





Şekil 4.5.4. Çalışma gruplarında sol (üstte) ve sağ (altta) hemisferlerde majör ak madde traktlarının ortalama aksiyel diffüzivite (AD) değerlerinin dağılımı.

4.6 Nöro-Behçet Hastalarında Klinik Parametreler ile Nörokognitif Test Puanlarının Korelasyonu

Nöro-Behçet hastalarının sosyodemografik özelliklerinin nörokognitif fonksiyon durumu arasındaki ilişkisi incelendiğinde, RAVLT-Erken geri çağırma (*r=-0.43*), RAVLT-Uzun süreli bellek (*r=-0.36*), RAVLT-Toplam puan (*r=-0.47*) ve PCPT Sayılar kategorisi verimlilik puanı (*r=-0.55*) ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon olduğu, ayrıca MPT medyan yanıt süresinin (*r=0.42*) yaş ile pozitif korelasyon gösterdiği görülmektedir (Şekil 4.6.1).

	Yaş	Eğitim Durumu	Behçet Hastalık Süresi (Yıl)	Nörolojik Tutulum Süresi (Yıl)	Behçet Sendromu Tanı Yaşı	Nöro-Behçet Tanı Yaşı	NBS Tanısı ile BS Tanısı Arasında Geçen Süre (Yıl)	Son Nörolojik Atak ile MRG Arasındaki Süre (Yıl)	BDCAF	BODI	EDSS
BDÖ	0.24	-0.19	0.06	0.00	0.22	0.14	-0.17	-0.08	**0.44**	0.20	0.28
BAÖ	-0.11	-0.04	0.08	-0.08	-0.14	-0.12	-0.09	-0.10	**0.49**	0.10	0.19
Stroop Testi	0.07	-0.27	0.23	0.20	-0.15	-0.20	-0.03	0.19	0.10	**0.36**	0.23
MOCA	-0.14	0.29	-0.12	-0.28	-0.02	0.08	0.18	**-0.39**	-0.01	-0.09	**-0.46**
Sayı Menzili Testi (Toplam)	-0.28	**0.41**	-0.25	-0.08	-0.12	-0.18	-0.20	-0.04	-0.08	**-0.36**	-0.25
Sözel Akıcılık Testi (Toplam)	-0.09	0.21	0.10	-0.13	-0.22	0.08	0.30	-0.13	-0.16	-0.24	**-0.40**
RAVLT (Erken Geri Çağırma)	**-0.43**	**0.44**	-0.01	-0.01	-0.35	-0.30	0.08	-0.08	-0.13	-0.22	**-0.55**
RAVLT (Uzun Süreli Bellek)	**-0.36**	**0.37**	-0.11	0.03	-0.12	-0.18	-0.04	0.04	-0.10	-0.28	**-0.57**
RAVLT (Toplam)	**-0.47**	**0.46**	-0.09	-0.03	-0.32	-0.29	0.05	-0.05	-0.12	-0.23	**-0.56**
ROCT (Görsel Kopyalama)	-0.20	0.25	-0.03	0.05	-0.14	-0.10	0.07	0.01	-0.30	**-0.42**	**-0.50**
ROCT (Anlık Hatırlama)	-0.21	0.17	0.07	-0.24	-0.22	0.02	0.28	-0.31	-0.03	-0.26	-0.30
ROCT (Gecikmeli Hatırlama)	-0.14	0.10	0.06	-0.20	-0.16	0.08	0.30	-0.27	-0.07	-0.28	-0.31
CTAP Dominant Elle Vuru Sayısı	0.00	0.14	-0.03	**-0.45**	0.11	**0.39**	0.39	**-0.59**	-0.09	-0.16	**-0.52**
CTAP Non-Dominant Elle Vuru Sayısı	-0.21	0.27	-0.34	-0.30	0.10	0.03	0.01	-0.15	-0.20	-0.20	**-0.46**
MPT Medyan Yanıt Süresi	**0.42**	**-0.42**	0.13	0.25	0.30	0.05	-0.13	0.26	0.02	0.29	**0.62**
PCPT-N Verimlilik Puanı	**-0.55**	0.26	-0.35	-0.09	-0.18	-0.33	-0.15	0.01	0.20	-0.11	-0.24
PCPT-L Verimlilik Puanı	-0.13	0.09	0.00	-0.16	0.05	-0.03	0.03	-0.10	0.22	0.03	-0.12
PCET Doğruluk Puanı	0.20	0.21	0.27	-0.01	0.06	0.20	0.36	0.06	-0.11	-0.04	-0.39
PCET Ulaşılan Kategori Sayısı (CAT)	0.19	0.31	0.24	-0.10	-0.03	0.26	**0.46**	0.00	-0.12	-0.18	**-0.49**



Şekil 4.6.1. Nöro-Behçet hastalarında nörokognitif test skorlarının sosyodemografik özellikler ve klinik parametreler ile korelasyonunu gösteren ısı haritası. Yeşil tonlar pozitif, kırmızı tonlar ise negatif korelasyon ilişkisini temsil etmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı (*p<0.05*) korelasyon katsayıları kalın (bold) olarak belirtilmiştir.

Eğitim durumunun ise ileri-geri sayı menzili (*r=0.41*), RAVLT-Erken geri çağırma (*r=0.44*), RAVLT-Uzun süreli bellek (*r=0.37*) ve RAVLT-Toplam puan (*r=0.46*) ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif, MPT medyan yanıt süresi (*r=-0.42*) ile ise negatif korele olduğu görülmektedir (Şekil 4.6.1).

Behçet hastalık süresi ve Behçet tanı alma yaşı ile nörokognitif test puanları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Nörolojik tutulum süresi yalnızca CTAP dominant elle vuru sayısı ile (*r=-0.45*) negatif korelasyon, Nöro-Behçet tanı alma yaşı ise yine CTAP dominant elle vuru sayısı ile (*r=0.39*) istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon göstermektedir. NBS ile BS tanısı arasında geçen süre yalnızca PCET ulaşılan kategori sayısı (CAT) ile (*r=0.46*) pozitif korelasyon göstermektedir. Son nörolojik ataktan MRG'ye kadar geçen süre ise MoCA (*r=-0.39*) ve CTAP dominant elle vuru sayısı (*r=-0.59*) ile negatif koreledir (Şekil 4.6.1).

Behçet sendromunun genel güncel aktivitesinin bir ölçeği olarak kullanılan BDCAF yalnızca depresyon (*r=0.44*) ve anksiyete (*r=0.49*) semptomları ile pozitif korelasyon gösterirken diğer nörokognitif test skorları ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. BODI, Stroop test puanı (testi tamamlama süresi) ile pozitif (*r=0.36*), ileri-geri sayı menzili (*r=-0.36*) ve ROCT-Görsel kopyalama puanı (*r=-0.42*) ile ise negatif korelasyon göstermektedir (Şekil 4.6.1).

Klinik parametreler içerisinde, nörokognitif fonsiyon durumu ile en güçlü korelasyon ilişkisi gösteren EDSS olmuştur. Nöro-Behçet hastalarının EDSS skorları MoCA (*r=-0.46*), sözel akıcılık testi (*r=-0.40*), RAVLT-Erken geri çağırma (*r=-0.55*), RAVLT-Uzun süreli bellek (*r=-0.57*), RAVLT-Toplam puan (*r=-0.56*), ROCT-Görsel kopyalama (*r=-0.50*), CTAP dominant elle vuru sayısı (*r=-0.52*) ve CTAP non-dominant elle vuru sayısı (*r=-0.46*) ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon, MPT medyan yanıt süresi (*r=0.62*) ile ise pozitif korelasyon ilişkisi göstermektedir (Şekil 4.6.1).

4.7 Nöro-Behçet Hastalarında DTI Bulgularının Klinik Parametreler ile Korelasyonu

Nöro-Behçet hastalarında DTI metriklerinin (FA, RD, MD, AD) klinik parametrelerle olan korelasyon ilişkileri sırasıyla Şekil 4.7.1, Şekil 4.7.2, Şekil 4.7.3 ve Şekil 4.7.4'teki ısı haritalarında gösterilmiştir.

Bu bulgulara göre, Nöro-Behçet hastalarının yaşı, ak madde traktlarının FA değerleri ile negatif; RD, MD ve AD değerleri ile ise pozitif olmak üzere zayıf-orta düzeyde ($r<0.50$) korelasyon gösterme eğilimindedir ve bu ilişki 11 trakt için istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmaktadır. Diğer taraftan, eğitim düzeyi FA değerleri ile pozitif; RD, MD ve AD ile negatif ilişki gösterme eğilimindedir, ancak sadece 4 traktta istatistiksel olarak anlamlıdır ve sol unsinat fasikulus FA değeri ($r=0.44$) haricindeki tüm korelasyon katsayıları 0.4'ün altındadır.

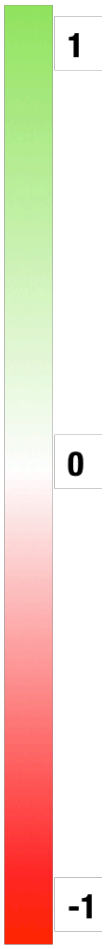
Behçet hastalık süresi ile DTI metrikleri arasında orta-güçlü düzeye ($r>0.40$) ulaşan, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon ilişkisi saptanmamıştır. Behçet sendromu (BS) tanı alma yaşı ise FA değerleri ile negatif; RD, MD ve AD değerleri ile ise pozitif korele olma eğilimi göstermektedir. BS tanı alma yaşı ile istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşan en güçlü korelasyon sağ temporal singulum FA değeridir ($r=-0.51$).

Nörolojik tutulum süresi sadece tek bir traktta DTI metrikleri ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon göstermektedir (sağ peri-genual singulum FA için $r=-0.45$). Nöro-Behçet tanı alma yaşı ise yalnızca 3 traktın bazı DTI metrikleri ile zayıf-orta düzeyde ($r<0.50$) korelasyon göstermiştir (sağ akustik radyasyon RD için $r=0.47$).

NBS tanısı ile BS tanısı arasında geçen süre yalnızca 3 traktın bazı DTI metrikleri ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon göstermiştir (sağ inferior longitudinal fasikulus AD için $r=0.51$, sağ orta longitudinal fasikulus AD için $r=0.50$ ve sağ superior talamik radyasyon RD için $r=0.49$). Son nörolojik atak ile MRG arasındaki süre ile ise sadece singulum demetinin metrikleri ile zayıf-orta ($r<0.50$) düzeyde ilişki mevcuttur (sağ peri-genual singulum FA için $r=-0.47$, sol dorsal singulum FA için $r=-0.41$, sağ dorsal singulum RD için $r=0.41$).

BDCAF için sol orta longitudinal fasikulus AD değeri ($r=-0.46$) dışında orta-güçlü düzeye ($r>0.40$) ulaşan, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon ilişkisi saptanmamıştır. BODI ise genel olarak FA değerleri ile negatif, RD, MD ve AD değerleri ile ise pozitif korele olma eğilimindedir ve bu ilişki 12 trakt için istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmaktadır. Bunların arasında en güçlü korelasyonu sol unsinat fasikulus FA değeri ile göstermektedir ($r=-0.50$).

	Yaş	Eğitim Durumu	Behçet Hastalık Süresi (Yıl)	Nörolojik Tutulum Süresi (Yıl)	Behçet Sendromu Tanı Yaşı	Nöro-Behçet Tanı Yaşı	NBS Tanısı ile BS Tanısı Arasında Geçen Süre (Yıl)	Son Nörolojik Atak ile MRG Arasındaki Süre (Yıl)	BDCAF	BODI	EDSS
Anterior kommissür	**-0.35**	0.22	-0.25	-0.25	-0.10	-0.11	0.10	-0.33	0.27	0.19	0.07
Sol arkuat fasikulus	0.10	-0.24	0.29	0.02	-0.15	0.05	0.09	-0.15	-0.04	-0.25	-0.20
Sağ arkuat fasikulus	-0.28	0.05	0.07	-0.09	-0.24	-0.10	0.06	0.02	-0.31	-0.20	**-0.43**
Sol akustik radyasyon	-0.07	0.17	0.16	-0.17	-0.32	-0.07	0.07	-0.14	0.12	-0.34	-0.21
Sağ akustik radyasyon	-0.22	0.21	-0.03	-0.07	-0.16	-0.19	0.09	0.01	-0.26	-0.19	-0.29
Sol anterior talamik radyasyon	-0.01	0.20	0.12	-0.08	-0.12	0.09	0.06	-0.15	-0.01	-0.29	**-0.41**
Sağ anterior talamik radyasyon	0.02	0.22	0.18	-0.10	-0.07	0.09	0.14	-0.07	-0.01	-0.34	**-0.44**
Sol dorsal singulum	-0.08	0.11	0.16	-0.32	-0.25	0.13	0.33	**-0.41**	-0.14	-0.27	**-0.40**
Sağ dorsal singulum	-0.09	0.20	0.20	-0.24	-0.19	0.15	0.29	**-0.37**	-0.28	-0.35	**-0.74**
Sol peri-genual singulum	-0.13	0.23	0.17	-0.14	-0.31	-0.02	0.13	-0.29	-0.13	-0.25	**-0.40**
Sağ peri-genual singulum	-0.19	0.07	0.08	**-0.45**	-0.22	0.18	0.33	**-0.47**	-0.10	-0.18	**-0.56**
Sol temporal singulum	-0.29	0.10	-0.14	-0.21	-0.28	-0.24	-0.12	-0.20	0.10	-0.33	-0.22
Sağ temporal singulum	**-0.39**	0.06	0.14	-0.01	**-0.51**	**-0.35**	0.11	-0.07	-0.01	-0.23	-0.27
Sol kortikospinal trakt	-0.10	-0.01	0.02	-0.12	-0.20	-0.01	0.16	-0.13	-0.27	-0.21	-0.36
Sağ kortikospinal trakt	-0.23	0.01	-0.08	0.02	-0.10	-0.12	-0.17	-0.02	-0.04	-0.34	**-0.42**
Sol frontal aslant	-0.15	0.02	-0.07	-0.12	-0.13	-0.09	-0.07	-0.16	0.00	-0.21	-0.20
Sağ frontal aslant	-0.31	0.06	0.01	-0.09	-0.28	-0.13	-0.02	-0.09	-0.11	-0.26	**-0.45**
Forceps major	-0.31	0.13	0.08	0.00	**-0.37**	-0.25	-0.09	0.14	0.10	**-0.40**	-0.21
Forceps minor	-0.15	0.16	0.11	-0.14	**-0.37**	-0.08	-0.02	-0.21	0.15	-0.28	**-0.45**
Sol forniks	-0.14	0.13	0.13	-0.08	-0.34	-0.16	-0.03	-0.15	0.27	-0.26	-0.16
Sağ forniks	0.01	-0.18	-0.03	-0.06	-0.01	0.01	-0.03	-0.19	0.21	0.15	0.24
Sol inferior fronto-oksipital fasikulus	-0.01	0.13	0.19	0.11	-0.15	-0.03	-0.03	-0.07	0.07	-0.24	-0.30
Sağ inferior fronto-oksipital fasikulus	-0.23	0.17	0.19	0.12	**-0.37**	-0.22	-0.06	0.17	-0.14	**-0.40**	**-0.49**
Sol inferior longitudinal fasikulus	-0.04	0.09	0.31	0.09	-0.25	-0.08	0.13	-0.03	-0.11	-0.22	-0.29
Sağ inferior longitudinal fasikulus	-0.20	0.19	0.17	-0.09	-0.32	-0.07	0.24	-0.18	0.11	-0.22	-0.33
Orta serebellar pedinkül	-0.08	0.15	-0.05	-0.10	-0.11	-0.06	-0.12	0.02	-0.32	-0.30	**-0.47**
Sol orta longitudinal fasikulus	0.00	0.05	0.25	0.28	-0.28	-0.17	-0.05	0.26	-0.07	-0.19	-0.19
Sağ orta longitudinal fasikulus	-0.23	0.03	0.21	-0.18	**-0.35**	-0.08	0.30	-0.10	-0.08	-0.25	-0.33
Sol optik radyasyon	-0.11	-0.01	0.10	0.12	-0.08	-0.09	-0.17	0.04	0.05	-0.08	-0.01
Sağ optik radyasyon	-0.33	0.20	0.11	0.03	-0.33	-0.19	0.03	0.15	-0.22	-0.29	**-0.45**
Sol superior longitudinal fasikulus 1	0.00	0.08	0.29	0.31	-0.26	-0.24	-0.12	0.33	**-0.37**	**-0.48**	**-0.44**
Sağ superior longitudinal fasikulus 1	-0.28	0.02	0.02	-0.18	-0.25	-0.13	-0.03	-0.02	-0.34	-0.24	**-0.40**
Sol superior longitudinal fasikulus 2	-0.14	-0.10	0.04	0.04	-0.20	-0.15	-0.06	0.05	-0.19	-0.25	-0.30
Sağ superior longitudinal fasikulus 2	-0.33	0.08	0.01	-0.16	-0.31	-0.17	0.14	-0.06	-0.32	-0.19	**-0.52**
Sol superior longitudinal fasikulus 3	-0.09	-0.08	0.07	-0.06	-0.26	-0.03	-0.04	-0.07	-0.29	**-0.49**	**-0.47**
Sağ superior longitudinal fasikulus 3	**-0.45**	-0.06	-0.02	-0.10	-0.32	-0.30	-0.19	-0.10	-0.11	-0.18	-0.37
Sol superior talamik radyasyon	0.03	0.11	0.04	-0.04	-0.04	0.13	0.23	0.00	-0.33	-0.08	-0.20
Sağ superior talamik radyasyon	-0.12	0.27	-0.18	0.15	-0.04	-0.18	-0.23	0.21	-0.24	0.03	-0.20
Sol unsinat fasikulus	-0.03	**0.44**	0.12	0.04	-0.23	-0.04	0.05	-0.02	-0.08	**-0.50**	**-0.58**
Sağ unsinat fasikulus	-0.19	0.19	0.07	-0.03	-0.34	-0.12	-0.09	-0.05	0.05	-0.32	**-0.44**
Sol vertikal oksipital fasikulus	-0.07	-0.05	0.35	0.10	**-0.45**	-0.20	0.12	0.14	0.02	-0.28	0.05
Sağ vertikal oksipital fasikulus	-0.26	0.08	0.14	-0.10	**-0.39**	-0.18	0.18	-0.04	0.13	-0.22	-0.19
Global FA Skoru	-0.13	0.21	0.04	-0.22	-0.25	-0.03	0.05	-0.24	-0.14	**-0.46**	**-0.51**



Şekil 4.7.1. Nöro-Behçet hastalarında ak madde traktlarının fraksiyonel anizotropi (FA) değerlerinin sosyodemografik özellikler ve klinik parametreler ile korelasyonunu gösteren ısı haritası. Yeşil tonlar pozitif, kırmızı tonlar ise negatif korelasyon ilişkisini temsil etmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) korelasyon katsayıları kalın (bold) olarak belirtilmiştir.

	Yaş	Eğitim Durumu	Behçet Hastalık Süresi (Yıl)	Nörolojik Tutulum Süresi (Yıl)	Behçet Sendromu Tanı Yaşı	Nöro-Behçet Tanı Yaşı	NBS Tanısı ile BS Tanısı Arasında Geçen Süre (Yıl)	Son Nörolojik Atak ile MRG Arasındaki Süre (Yıl)	BDCAF	BODI	EDSS
Anterior kommissür	**0.43**	-0.16	0.25	0.30	0.14	0.14	-0.03	0.34	-0.17	-0.11	0.10
Sol arkuat fasikulus	-0.15	0.11	-0.34	0.01	0.10	-0.09	-0.08	0.12	0.07	0.33	0.34
Sağ arkuat fasikulus	**0.40**	-0.17	-0.07	0.10	0.34	0.21	0.05	0.00	0.17	0.28	**0.47**
Sol akustik radyasyon	-0.01	-0.21	-0.22	0.29	0.27	-0.03	-0.13	0.28	-0.30	0.32	0.19
Sağ akustik radyasyon	**0.46**	-0.14	0.15	-0.05	**0.40**	**0.47**	0.22	-0.11	-0.04	0.11	0.07
Sol anterior talamik radyasyon	0.11	-0.31	-0.06	0.11	0.20	0.01	-0.06	0.16	-0.09	0.26	**0.43**
Sağ anterior talamik radyasyon	0.23	-0.29	-0.06	0.09	0.15	0.10	0.04	0.02	-0.23	0.22	0.38
Sol dorsal singulum	0.12	-0.17	-0.15	0.25	0.27	-0.07	-0.26	**0.38**	0.13	0.31	**0.45**
Sağ dorsal singulum	0.20	-0.05	-0.13	0.31	0.24	-0.05	-0.16	**0.41**	0.04	0.23	**0.46**
Sol peri-genual singulum	0.12	-0.32	-0.07	0.26	0.25	-0.04	-0.14	0.33	0.07	**0.42**	**0.56**
Sağ peri-genual singulum	0.09	-0.08	-0.17	**0.38**	0.23	-0.15	-0.26	**0.43**	0.03	0.26	**0.52**
Sol temporal singulum	0.18	0.18	-0.05	0.01	0.28	0.24	0.25	0.20	-0.19	0.22	0.03
Sağ temporal singulum	0.17	-0.14	-0.14	0.10	0.32	0.11	-0.25	0.11	-0.06	0.07	0.32
Sol kortikospinal trakt	0.04	0.02	-0.17	0.10	0.18	-0.03	-0.18	0.19	0.14	0.17	0.29
Sağ kortikospinal trakt	0.28	-0.03	0.06	0.09	0.03	0.09	0.19	0.07	0.03	0.35	**0.46**
Sol frontal aslant	0.24	0.12	0.01	0.05	0.18	0.19	0.14	0.09	-0.14	0.05	0.01
Sağ frontal aslant	**0.41**	-0.05	0.01	0.23	0.32	0.13	0.03	0.20	0.05	0.33	**0.41**
Forceps major	0.30	-0.14	-0.04	0.17	0.31	0.18	0.05	-0.01	0.01	**0.46**	0.28
Forceps minor	0.13	-0.27	-0.07	0.17	**0.35**	0.08	0.06	0.19	-0.08	0.34	**0.54**
Sol forniks	0.16	-0.09	-0.14	0.13	**0.39**	0.19	-0.03	0.19	-0.28	0.10	0.09
Sağ forniks	0.15	-0.01	-0.12	0.18	0.29	0.08	-0.23	0.26	-0.30	-0.04	0.00
Sol inferior fronto-oksipital fasikulus	0.08	-0.21	-0.17	-0.07	0.27	0.06	0.08	0.05	-0.02	**0.41**	**0.41**
Sağ inferior fronto-oksipital fasikulus	**0.36**	-0.30	-0.04	-0.08	**0.38**	0.27	0.17	-0.11	0.02	**0.36**	**0.49**
Sol inferior longitudinal fasikulus	0.07	-0.06	-0.27	-0.10	0.31	0.17	0.01	0.06	0.03	0.29	0.34
Sağ inferior longitudinal fasikulus	0.22	-0.18	-0.13	0.10	0.33	0.15	0.00	0.11	0.02	**0.36**	**0.50**
Orta serebellar pedinkül	0.14	-0.23	0.03	0.07	0.30	0.15	0.03	-0.07	0.17	0.11	**0.46**
Sol orta longitudinal fasikulus	-0.03	-0.07	-0.21	-0.19	0.22	0.07	0.11	-0.15	-0.10	0.24	0.24
Sağ orta longitudinal fasikulus	**0.42**	-0.18	-0.05	-0.01	**0.40**	0.32	0.01	-0.12	-0.07	0.27	**0.39**
Sol optik radyasyon	0.08	-0.02	-0.15	-0.18	0.19	0.16	0.33	-0.15	-0.10	0.27	0.12
Sağ optik radyasyon	**0.40**	-0.18	-0.07	-0.11	0.35	0.30	0.09	-0.20	0.09	0.21	**0.45**
Sol superior longitudinal fasikulus 1	0.06	0.18	-0.17	-0.24	0.19	0.30	0.20	-0.22	0.28	**0.43**	0.21
Sağ superior longitudinal fasikulus 1	0.32	0.04	0.04	0.02	0.15	0.13	0.17	-0.17	0.31	**0.37**	**0.40**
Sol superior longitudinal fasikulus 2	0.25	0.28	0.22	0.20	0.08	0.15	0.12	0.10	0.01	0.06	0.01
Sağ superior longitudinal fasikulus 2	**0.39**	0.09	-0.04	0.02	0.29	0.31	0.07	0.03	0.12	0.16	0.31
Sol superior longitudinal fasikulus 3	0.10	-0.04	0.01	0.11	0.27	0.04	0.06	0.02	0.03	**0.44**	0.39
Sağ superior longitudinal fasikulus 3	**0.48**	0.05	0.06	0.13	0.33	0.31	0.21	0.14	-0.09	0.07	0.27
Sol superior talamik radyasyon	-0.02	-0.02	-0.18	0.08	0.13	-0.05	-0.13	0.07	0.31	**0.39**	0.35
Sağ superior talamik radyasyon	0.28	-0.07	0.25	-0.16	-0.03	0.29	**0.49**	-0.18	0.06	0.17	0.31
Sol unsinat fasikulus	0.06	**-0.37**	-0.09	-0.02	0.26	0.04	-0.02	0.08	-0.03	**0.38**	**0.44**
Sağ unsinat fasikulus	0.16	-0.17	-0.09	-0.03	0.33	0.16	0.15	0.09	-0.11	0.24	0.35
Sol vertikal oksipital fasikulus	0.01	0.15	-0.28	-0.08	**0.40**	0.15	-0.05	-0.06	-0.09	0.32	0.03
Sağ vertikal oksipital fasikulus	**0.37**	-0.02	-0.12	0.16	0.27	0.25	-0.01	0.13	-0.15	0.30	0.18
Global RD Skoru	0.03	-0.16	-0.08	0.13	0.18	0.05	0.02	0.20	0.03	0.36	**0.44**



Şekil 4.7.2. Nöro-Behçet hastalarında ak madde traktlarının radyal diffüzivite (RD) değerlerinin sosyodemografik özellikler ve klinik parametreler ile korelasyonunu gösteren ısı haritası. Yeşil tonlar pozitif, kırmızı tonlar ise negatif korelasyon ilişkisini temsil etmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) korelasyon katsayıları kalın (bold) olarak belirtilmiştir.

	Yaş	Eğitim Durumu	Behçet Hastalık Süresi (Yıl)	Nörolojik Tutulum Süresi (Yıl)	Behçet Sendromu Tanı Yaşı	Nöro-Behçet Tanı Yaşı	NBS Tanısı ile BS Tanısı Arasında Geçen Süre (Yıl)	Son Nörolojik Atak ile MRG Arasındaki Süre (Yıl)	BDCAF	BODI	EDSS
Anterior kommissür	**0.39**	-0.18	0.21	0.27	0.13	0.11	-0.03	0.28	-0.15	-0.11	0.08
Sol arkuat fasikulus	-0.15	0.01	-0.31	-0.06	0.10	-0.10	-0.05	-0.03	0.13	**0.37**	**0.39**
Sağ arkuat fasikulus	**0.41**	-0.22	-0.06	0.13	0.33	0.22	0.13	0.03	0.08	0.32	**0.46**
Sol akustik radyasyon	-0.04	-0.22	-0.21	0.27	0.25	-0.05	-0.16	0.26	-0.33	0.28	0.22
Sağ akustik radyasyon	**0.45**	-0.12	0.15	-0.06	**0.41**	**0.46**	0.26	-0.13	-0.12	0.06	0.01
Sol anterior talamik radyasyon	0.15	**-0.37**	-0.04	0.07	0.23	0.05	-0.04	0.16	-0.11	0.22	**0.42**
Sağ anterior talamik radyasyon	0.28	-0.26	0.04	0.10	0.17	0.16	0.09	0.05	-0.28	0.18	0.35
Sol dorsal singulum	0.11	-0.25	-0.15	0.21	0.24	-0.02	-0.17	0.32	0.07	0.31	**0.42**
Sağ dorsal singulum	0.20	-0.15	-0.02	0.31	0.23	0.02	-0.06	0.36	-0.02	0.28	**0.41**
Sol peri-genual singulum	0.07	-0.33	-0.10	0.27	0.18	-0.05	-0.16	0.33	-0.04	0.34	**0.47**
Sağ peri-genual singulum	-0.01	-0.16	-0.19	0.21	0.19	-0.15	-0.23	0.32	-0.03	0.31	**0.45**
Sol temporal singulum	0.14	0.22	-0.07	-0.03	0.26	0.21	0.26	0.17	-0.20	0.19	0.03
Sağ temporal singulum	0.09	-0.16	-0.11	0.13	0.22	0.02	-0.26	0.12	-0.03	0.04	0.35
Sol kortikospinal trakt	0.00	-0.04	-0.30	0.07	0.19	-0.05	-0.21	0.20	0.07	0.19	0.28
Sağ kortikospinal trakt	0.29	-0.06	0.02	0.12	0.03	0.09	0.18	0.09	0.03	0.26	**0.50**
Sol frontal aslant	0.25	0.20	-0.03	0.03	0.20	0.22	0.13	0.08	-0.15	0.02	0.00
Sağ frontal aslant	**0.39**	-0.08	0.05	0.28	0.30	0.12	0.02	0.28	-0.03	0.31	0.38
Forceps major	0.29	-0.14	-0.02	0.21	0.29	0.16	0.04	0.04	0.07	**0.47**	0.33
Forceps minor	0.14	**-0.36**	-0.05	0.16	0.33	0.08	0.09	0.15	-0.03	0.34	**0.58**
Sol forniks	0.16	-0.07	-0.16	0.11	**0.41**	0.20	-0.04	0.18	-0.30	0.08	0.05
Sağ forniks	0.17	-0.07	-0.13	0.16	0.32	0.09	-0.27	0.23	-0.33	-0.06	0.02
Sol inferior fronto-oksipital fasikulus	0.12	**-0.34**	-0.09	0.04	0.31	0.09	0.10	0.09	-0.05	**0.45**	**0.46**
Sağ inferior fronto-oksipital fasikulus	**0.38**	-0.30	0.04	0.03	**0.36**	0.27	0.20	0.00	-0.03	0.33	**0.46**
Sol inferior longitudinal fasikulus	0.09	-0.09	-0.17	-0.19	0.31	0.21	0.12	-0.06	0.00	0.32	0.37
Sağ inferior longitudinal fasikulus	0.20	-0.17	-0.01	0.00	0.28	0.16	0.20	-0.04	0.12	**0.35**	**0.54**
Orta serebellar pedinkül	0.16	-0.27	0.01	0.08	0.35	0.18	-0.01	-0.07	0.07	0.03	0.34
Sol orta longitudinal fasikulus	-0.02	-0.10	-0.18	-0.09	0.20	0.04	0.11	-0.05	-0.20	0.19	0.23
Sağ orta longitudinal fasikulus	**0.46**	-0.22	0.03	-0.10	**0.37**	**0.40**	0.20	-0.18	-0.07	0.27	**0.42**
Sol optik radyasyon	0.06	-0.04	-0.11	-0.22	0.23	0.19	0.38	-0.21	-0.17	0.26	0.16
Sağ optik radyasyon	**0.39**	-0.13	-0.03	-0.13	0.33	0.32	0.15	-0.21	-0.06	0.19	0.35
Sol superior longitudinal fasikulus 1	0.07	0.19	-0.13	-0.23	0.19	0.31	0.20	-0.22	0.26	**0.38**	0.19
Sağ superior longitudinal fasikulus 1	0.30	0.05	0.05	-0.05	0.12	0.13	0.19	-0.21	0.34	**0.38**	**0.41**
Sol superior longitudinal fasikulus 2	0.26	0.31	0.27	0.19	0.06	0.15	0.12	0.08	0.00	0.00	-0.06
Sağ superior longitudinal fasikulus 2	**0.37**	0.09	0.01	-0.06	0.25	0.32	0.15	-0.04	0.08	0.21	0.26
Sol superior longitudinal fasikulus 3	0.09	-0.04	0.00	0.11	0.27	0.05	0.05	0.03	-0.01	**0.40**	0.32
Sağ superior longitudinal fasikulus 3	**0.46**	0.01	0.08	0.18	0.31	0.28	0.18	0.16	-0.08	0.11	0.30
Sol superior talamik radyasyon	-0.01	0.00	-0.26	0.07	0.19	0.02	-0.07	0.10	0.18	**0.38**	0.29
Sağ superior talamik radyasyon	0.28	-0.07	0.16	-0.11	-0.01	0.27	**0.49**	-0.11	-0.04	0.24	0.34
Sol unsinat fasikulus	0.06	-0.32	-0.10	0.01	0.26	0.05	0.00	0.13	-0.05	0.33	0.37
Sağ unsinat fasikulus	0.14	-0.18	-0.12	-0.03	0.32	0.17	0.12	0.13	-0.12	0.21	0.28
Sol vertikal oksipital fasikulus	-0.04	0.17	-0.25	-0.11	0.32	0.09	0.01	-0.04	-0.07	0.28	0.06
Sağ vertikal oksipital fasikulus	**0.38**	0.05	-0.14	0.10	0.23	0.25	0.02	0.04	-0.08	**0.36**	0.16
Global MD Skoru	0.01	-0.13	-0.07	0.04	0.16	0.12	0.06	0.14	-0.06	0.27	0.39



Şekil 4.7.3. Nöro-Behçet hastalarında ak madde traktlarının ortalama diffüzivite (MD) değerlerinin sosyodemografik özellikler ve klinik parametreler ile korelasyonunu gösteren ısı haritası. Yeşil tonlar pozitif, kırmızı tonlar ise negatif korelasyon ilişkisini temsil etmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) korelasyon katsayıları kalın (bold) olarak belirtilmiştir.

	Yaş	Eğitim Durumu	Behçet Hastalık Süresi (Yıl)	Nörolojik Tutulum Süresi (Yıl)	Behçet Sendromu Tanı Yaşı	Nöro-Behçet Tanı Yaşı	NBS Tanısı ile BS Tanısı Arasında Geçen Süre (Yıl)	Son Nörolojik Atak ile MRG Arasındaki Süre (Yıl)	BDCAF	BODI	EDSS
Anterior kommissür	0.24	-0.01	0.08	0.17	0.09	0.03	-0.02	0.17	-0.01	-0.08	0.08
Sol arkuat fasikulus	-0.16	-0.19	-0.22	-0.05	0.09	-0.10	0.04	-0.13	0.13	0.28	0.34
Sağ arkuat fasikulus	**0.36**	-0.27	0.14	0.11	0.25	0.20	0.25	0.05	-0.06	0.29	0.37
Sol akustik radyasyon	-0.12	-0.16	-0.17	0.23	0.20	-0.10	-0.20	0.26	-0.34	0.25	0.18
Sağ akustik radyasyon	**0.37**	-0.15	0.05	0.03	**0.36**	**0.36**	0.26	-0.03	-0.16	0.05	0.07
Sol anterior talamik radyasyon	0.22	**-0.35**	0.04	0.14	0.26	0.14	-0.01	0.24	-0.15	0.03	0.37
Sağ anterior talamik radyasyon	**0.37**	-0.20	0.13	0.07	0.19	0.25	0.19	0.03	-0.32	0.10	0.27
Sol dorsal singulum	0.02	-0.13	0.03	-0.07	0.00	0.13	0.16	-0.02	-0.18	0.17	0.02
Sağ dorsal singulum	0.11	0.03	0.04	0.03	0.10	0.17	0.19	0.05	-0.26	0.18	-0.14
Sol peri-genual singulum	-0.05	-0.21	0.03	0.20	-0.03	-0.05	-0.12	0.16	-0.15	0.09	0.19
Sağ peri-genual singulum	-0.18	-0.04	-0.26	-0.05	0.06	-0.09	-0.12	0.06	-0.12	0.19	0.06
Sol temporal singulum	0.06	**0.35**	-0.15	-0.13	0.21	0.17	0.27	0.11	-0.22	0.08	-0.06
Sağ temporal singulum	-0.08	-0.15	-0.02	0.17	0.02	-0.13	-0.22	0.17	-0.18	-0.08	0.22
Sol kortikospinal trakt	-0.13	-0.13	**-0.39**	0.08	0.17	-0.09	-0.27	0.25	-0.11	0.10	0.20
Sağ kortikospinal trakt	0.29	-0.02	0.04	0.11	0.04	0.07	0.14	0.15	-0.13	0.13	0.27
Sol frontal aslant	0.23	0.27	-0.08	-0.05	0.24	0.25	0.10	0.01	-0.19	-0.14	-0.12
Sağ frontal aslant	0.30	0.02	0.01	0.21	0.22	0.08	-0.02	0.24	-0.07	0.22	0.25
Forceps major	0.23	-0.13	-0.02	0.21	0.20	0.07	0.00	0.08	0.14	**0.39**	0.30
Forceps minor	0.12	**-0.35**	0.04	0.03	0.18	0.08	0.11	-0.04	0.13	0.26	**0.42**
Sol forniks	0.18	-0.02	-0.19	0.07	**0.43**	0.24	-0.06	0.15	-0.29	0.00	0.03
Sağ forniks	0.19	-0.05	-0.16	0.23	**0.37**	0.12	-0.34	0.29	**-0.37**	0.01	0.07
Sol inferior fronto-oksipital fasikulus	0.17	-0.28	-0.08	0.09	0.32	0.13	0.12	0.05	-0.01	**0.38**	0.37
Sağ inferior fronto-oksipital fasikulus	**0.37**	-0.32	0.18	0.14	0.25	0.22	0.24	0.12	-0.13	0.26	0.30
Sol inferior longitudinal fasikulus	0.11	-0.04	0.17	-0.12	0.21	0.22	0.35	-0.04	0.00	0.30	0.27
Sağ inferior longitudinal fasikulus	0.09	-0.07	0.15	-0.10	0.09	0.15	**0.51**	-0.17	0.26	0.33	**0.51**
Orta serebellar pedinkül	0.18	-0.29	-0.16	0.17	**0.40**	0.20	-0.09	0.04	-0.15	-0.09	0.16
Sol orta longitudinal fasikulus	0.00	0.03	-0.07	0.14	0.13	-0.03	0.08	0.22	**-0.46**	0.11	0.09
Sağ orta longitudinal fasikulus	**0.41**	-0.27	0.19	-0.24	0.18	**0.44**	**0.50**	-0.29	-0.06	0.22	0.33
Sol optik radyasyon	0.01	-0.01	-0.15	-0.03	0.22	0.17	0.23	-0.06	-0.16	0.17	0.05
Sağ optik radyasyon	0.33	0.03	0.09	-0.05	0.24	0.34	0.26	-0.09	-0.32	0.13	0.07
Sol superior longitudinal fasikulus 1	0.09	0.23	-0.12	-0.23	0.18	0.33	0.18	-0.17	0.12	0.25	0.03
Sağ superior longitudinal fasikulus 1	0.21	0.11	0.09	-0.13	0.04	0.12	0.23	-0.30	0.27	0.30	0.33
Sol superior longitudinal fasikulus 2	0.26	0.31	0.26	0.20	0.03	0.13	0.10	0.07	-0.01	-0.12	-0.09
Sağ superior longitudinal fasikulus 2	0.27	0.11	0.15	-0.11	0.12	0.31	0.35	-0.08	-0.18	0.21	0.04
Sol superior longitudinal fasikulus 3	0.06	-0.02	-0.01	0.14	0.25	0.09	0.02	0.05	-0.14	0.18	0.16
Sağ superior longitudinal fasikulus 3	**0.36**	-0.02	0.08	0.20	0.24	0.18	0.08	0.14	-0.02	0.14	0.32
Sol superior talamik radyasyon	0.01	0.04	-0.22	-0.07	0.21	0.13	0.06	0.06	-0.08	0.29	0.17
Sağ superior talamik radyasyon	0.20	0.13	0.05	-0.12	0.03	0.16	0.37	-0.08	-0.23	0.17	0.14
Sol unsinat fasikulus	0.06	-0.21	-0.14	0.03	0.24	0.07	0.02	0.16	-0.03	0.28	0.22
Sağ unsinat fasikulus	0.08	-0.18	-0.16	-0.03	0.28	0.18	0.06	0.14	-0.06	0.15	0.16
Sol vertikal oksipital fasikulus	-0.15	0.03	-0.09	-0.04	-0.06	-0.12	0.16	0.06	-0.02	0.21	0.29
Sağ vertikal oksipital fasikulus	**0.38**	0.07	0.24	-0.04	0.15	0.24	0.09	-0.13	0.11	0.25	0.06
Global AD Skoru	-0.13	-0.06	-0.13	-0.04	0.08	0.12	0.14	0.08	-0.22	0.14	0.29



Şekil 4.7.4. Nöro-Behçet hastalarında ak madde traktlarının aksiyel diffüzivite (AD) değerlerinin sosyodemografik özellikler ve klinik parametreler ile korelasyonunu gösteren ısı haritası. Yeşil tonlar pozitif, kırmızı tonlar ise negatif korelasyon ilişkisini temsil etmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) korelasyon katsayıları kalın (bold) olarak belirtilmiştir.

EDSS ile genel olarak pek çok ak madde traktının FA değerleri arasında negatif, RD, MD ve AD değerleri arasında ise pozitif korelasyon dikkat çekmektedir. EDSS skoru 19 traktın FA değeri, 17 traktın RD değeri, 14 traktın MD değeri ve 2 traktın AD değeri ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon göstermektedir. EDSS skoru ile en güçlü korelasyon ilişkisi gösteren parametre sağ dorsal singulum FA değeridir (*r=-0.74*).

Tablo 4.7.1. Nöro-Behçet hastalarında EDSS skorları ile istatistiksel açıdan anlamlı (*p<0.05*) korelasyon gösteren ve korelasyon katsayısı 0.5'in üzerinde olan DTI parametreleri aşağıda gösterilmiştir.

	r*	***p***
Fraksiyonel Anizotropi (FA)		
Sağ dorsal singulum	-0.735	<0.001
Sağ peri-genual singulum	-0.564	0.003
Sağ superior longitudinal fasikulus 2	-0.522	0.006
Sol unsinat fasikulus	-0.582	0.002
Global FA skoru	-0.514	0.012
Radyal diffüzivite (RD)		
Sol peri-genual singulum	0.561	0.003
Sağ peri-genual singulum	0.521	0.006
Forceps minör	0.537	0.005
Ortalama Diffüzivite (MD)		
Sağ kortikospinal trakt	0.500	0.009
Forceps minör	0.580	0.002
Sağ inferior longitudinal fasikulus	0.538	0.005
Aksiyel Diffüzivite (AD)		
Sağ inferior longitudinal fasikulus	0.511	0.008
* : *r* = Spearman korelasyon katsayısı		

4.8 Nöro-Behçet Hastalarında DTI Bulgularının Nörokognitif Testlerle Korelasyonu

Yaş ve eğitim düzeyinin hem DTI metrikleri hem de nörokognitif fonksiyonlar üzerinde etkili olması nedeniyle bu korelasyon analizinde bu iki parametre kovaryant olarak kullanılmıştır. Nöro-Behçet hastalarında değerlendirilen ak madde traktlarına ait dört DTI parametresinin (FA, RD, MD, AD) nörokognitif test skorlarıyla olan korelasyonları sırasıyla Şekil 4.8.1, Şekil 4.8.2, Şekil 4.8.3 ve Şekil 4.8.4'teki ısı haritalarında gösterilmiştir.

Bu sonuçlar, farklı bilişsel alanları ilgilendiren nörokognitif test skorlarının beyindeki birçok farklı ak madde traktının DTI metrikleri ile korelasyon gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Stroop testinde değerlendirme ölçütü olarak testi tamamlama süresi kullanılmıştır. Testi tamamlama süresi, genel olarak ak madde traktlarının FA değerleri ile negatif ilişkilidir, aynı zamanda RD, MD ve AD değerleri ile pozitif korelasyon gösterme eğilimindedir. Bu ilişki, 3 traktın FA, 4 traktın RD, 4 traktın MD ve 1 traktın AD değeri için istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir. Stroop testi ile en güçlü korelasyon ilişkisi gösteren parametre, sol superior longitudinal fasikulus 3 MD değeridir (*r=0.51*).

MoCA testinde ise artan performanslar, daha yüksek FA ve daha düşük RD, MD, AD değerleri ile koreledir. Bu ilişki, 18 traktın FA, 19 traktın RD, 20 traktın MD ve 9 traktın AD değeri için istatistiksel olarak anlamlıdır. MoCA test skoru ile en güçlü korelasyonu sol dorsal singulum RD değeri göstermiştir (*r=-0.63*).

Sayı menzili testinde, ileri ve geri sayı menzili toplamı değerlendirme ölçütü olarak kullanılmıştır. Bu toplam skor, ak madde traktlarının FA değerleri ile pozitif; RD, MD ve AD değerleri ile negatif korelasyon gösterme eğiliminde olup bu ilişki, 7 traktın FA, 9 traktın RD, 12 traktın MD ve 7 traktın AD değeri için istatistiksel olarak anlamlıdır. İleri-geri sayı menzili ile en güçlü korelasyon gösteren parametre, sağ forniks FA değeridir (*r=0.54*).

Sözel akıcılık testi skoru (fonemik ve semantik test puanları toplamı), FA değerleri ile pozitif ilişkilidir ve RD, MD, AD değerleri ile negatif korelasyon gösterme eğilimindedir. Bu ilişki, 15 traktın FA, 16 traktın RD, 14 traktın MD ve 6 traktın AD değeri için istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir. Sözel akıcılık testi skoru ile en güçlü korelasyon gösteren parametre, sol dorsal singulum FA değeridir (*r=0.57*).

RAVLT, erken geri çağırma puanı, uzun süreli bellek puanı ve toplam puan olmak üzere üç kategoride değerlendirilmiştir. Bu üç kategoride de test puanları FA değerleri ile pozitif; RD, MD ve AD değerleri ile ise negatif ilişki göstermektedir. Bu ilişki, RAVLT-Erken geri çağırma puanı için 12 traktın FA, 13 traktın RD, 12 traktın

MD ve 3 traktın AD değerinde istatistiksel olarak anlamlıdır. RAVLT-Uzun süreli bellek, 13 traktın FA, 14 traktın RD, 11 traktın MD ve 6 traktın AD değeri ile istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon göstermektedir. RAVLT-Toplam puan ise 13 traktın FA, 13 traktın RD, 14 traktın MD ve 4 traktın AD değeri ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde koreledir. RAVLT-Erken geri çağırma puanı ile en güçlü korelasyonu sol peri-genual singulum FA değeri *(r=0.60*); RAVLT-Uzun süreli bellek puanı ile en güçlü korelasyonu sol peri-genual singulum RD değeri (*r=-0.61*) ve RAVLT-Toplam puan ile en güçlü korelasyonu sol peri-genual singulum RD değeri (*r=-0.61*) göstermiştir.

ROCT, görsel kopyalama, anlık hatırlama puanı ve gecikmeli hatırlama olmak üzere üç farklı puan ile değerlendirilmiştir. Bu üç kategoride de artan performans, FA değerleri ile pozitif; RD, MD ve AD değerleri ile ise negatif koreledir. ROCT-Görsel kopyalama puanı için bu ilişki, 14 traktın FA, 13 traktın RD, 9 traktın MD ve 3 traktın AD değerinde istatistiksel olarak anlamlıdır. ROCT-Anlık hatırlama puanı, 3 traktın FA, 3 traktın RD, 5 traktın MD ve 5 traktın AD değeri ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermektedir. ROCT-Gecikmeli hatırlama puanı ise 4 traktın FA, 5 traktın RD, 4 traktın MD ve 1 traktın AD değeri ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde koreledir. ROCT-Görsel kopyalama puanı ile en güçlü korelasyonu sol superior talamik radyasyon MD değeri *(r=-0.55*); ROCT-Anlık hatırlama puanı ile en güçlü korelasyonu sağ forniks MD değeri (*r=-0.50*) ve ROCT-Gecikmeli hatırlama puanı ile en güçlü korelasyonu sol dorsal singulum FA değeri (*r=0.50*) göstermiştir.

CTAP, dominant ya da non-dominant elle vuru sayısı olmak üzere iki puan ile değerlendirilmiştir. Her iki kategoride de artan performans, daha yüksek FA ve daha düşük RD, MD, AD değerleri ile ilişkilidir. Bu ilişki, dominant elle vuru sayısı için 6 traktın FA, 4 traktın RD, 1 traktın MD ve 2 traktın AD değerinde; non-dominant elle vuru sayısı için ise 8 traktın FA, 6 traktın RD, 5 traktın MD ve 3 traktın AD değerinde istatistiksel olarak anlamlıdır. CTAP dominant elle vuru sayısı ile en güçlü korelasyonu gösteren parametre, sağ dorsal singulum FA değeridir (*r=0.55*). CTAP non-dominant elle vuru sayısı ile en güçlü korelasyonu ise sağ vertikal oksipital fasikulus RD değeri göstermiştir (*r=-0.50*).

MPT'te değerlendirme ölçütü medyan yanıt süresidir ve daha kısa medyan yanıt süresi artan performansı gösterir. Bu testte medyan yanıt süresinin FA değerleri ile negatif; RD, MD ve AD değerleri ile ise pozitif korelasyon gösterme eğiliminde olduğu görülmektedir. 15 traktın FA, 25 traktın RD, 29 traktın MD ve 22 traktın AD değeri için bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu yönüyle, çalışmamızda DTI metrikleri ile en yüksek oranda istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon ilişkisi gösteren test MPT olmuştur. MPT medyan yanıt süresi ile en güçlü korelasyona sahip parametre, sağ forniks RD değeridir (*r=0.75*).

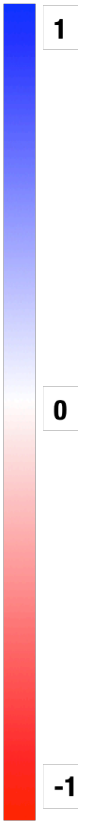
PCPT sayılar ve harfler olmak üzere iki farklı kategoride uygulanmış olup her kategori için birer verimlilik puanı hesaplanmıştır. Bu iki kategoride de verimlilik puanları, FA değerleri ile pozitif; RD, MD ve AD değerleri ile ise negatif korelasyon göstermektedir. Bu korelasyon, sayılar (PCPT-N) verimlilik puanı için 8 traktın FA, 9 traktın RD, 9 traktın MD ve 8 traktın AD değerinde; harfler (PCPT-L) verimlilik puanı için ise 5 traktın FA, 6 traktın RD, 4 traktın MD ve 2 traktın AD değerinde istatistiksel olarak anlamlıdır. PCPT-N ve PCPT-L verimlilik puanları ile en güçlü korelasyonu gösteren parametre, sağ superior longitudinal fasikulus 3 FA değeridir (sırasıyla *r=0.63* ve *r=0.51*).

PCET'te değerlendirme ölçütü olarak doğruluk puanı ve ulaşılan kategori sayısı (CAT) kullanılmıştır. Her iki skor için de artan performans FA değerleri ile pozitif; RD, MD ve AD değerleri ile ise negatif ilişki göstermektedir. Bu ilişki, doğruluk puanı için 1 traktın FA, 2 traktın RD, 2 traktın MD ve 2 traktın AD değerinde; CAT için ise 6 traktın FA, 6 traktın RD, 3 traktın MD ve 1 traktın AD değerinde istatistiksel olarak anlamlıdır. PCET testi ile en güçlü korelasyonu gösteren parametre, sağ optik radyasyon FA değeridir (doğruluk puanı ve CAT için sırasıyla *r=0.45* ve *r=0.49*).

Diğer yandan, DTI bulguları ve nörokognitif test skorları arasındaki korelasyon analizlerinin gösterdiği bir diğer sonuç, ağırlıklı olarak belli spesifik ak madde traktlarının nörokognitif testlerle daha güçlü korelasyon göstermesidir. Bazı ak madde traktlarının hem benzer bilişsel işlevleri değerlendiren testlerle hem de farklı bilişsel alanları ilgilendiren testlerle korelasyon gösterdiği görülmektedir. Bu bağlamda en fazla sayıda nörokognitif test skoru ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösteren ak madde traktları sol superior talamik radyasyon (12), sol

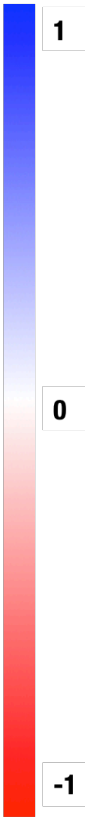
dorsal singulum (11), sol peri-genual singulum (11) ve sağ forniks (10) olarak saptanmıştır.

	Stroop Testi	MOCA	Sayı Menzili Testi (Toplam)	Sözel Akıcılık Testi (Toplam)	RAVLT (Erken Geri Çağırma)	RAVLT (Uzun Süreli Bellek)	RAVLT (Toplam)	ROCT (Görsel Kopyalama)	ROCT (Anlık Hatırlama)	ROCT (Gecikmeli Hatırlama)	CTAP Dominant Elle Vuru Sayısı	CTAP Non-Dominant Elle Vuru Sayısı	MPT Medyan Yanıt Süresi	PCPT-N Verimlilik Puanı	PCPT-L Verimlilik Puanı	PCET Doğruluk Puanı	PCET Ulaşılan Kategori Sayısı (CAT)
Anterior kommissür	-0.11	0.32	0.07	0.19	0.25	0.08	0.24	0.10	0.11	0.04	0.01	-0.11	-0.10	0.01	0.30	-0.14	-0.07
Sol arkuat fasikulus	**-0.37**	0.20	0.14	0.07	0.29	0.25	0.29	0.22	0.34	0.31	-0.03	0.01	-0.19	0.22	0.21	-0.09	0.01
Sağ arkuat fasikulus	-0.09	**0.41**	-0.03	0.33	0.33	**0.36**	0.32	**0.38**	0.16	0.20	0.34	**0.49**	-0.28	**0.50**	**0.41**	0.26	**0.39**
Sol akustik radyasyon	-0.23	0.23	0.27	0.16	0.29	0.27	0.31	0.21	0.19	0.20	0.05	0.04	-0.33	0.00	-0.19	0.08	0.22
Sağ akustik radyasyon	0.04	**0.36**	0.17	**0.43**	0.09	0.09	0.09	0.06	-0.22	-0.11	0.19	0.11	-0.34	0.19	0.05	0.14	0.24
Sol anterior talamik radyasyon	-0.29	**0.39**	0.19	0.31	**0.38**	**0.42**	**0.40**	**0.39**	0.23	0.24	0.12	-0.02	-0.15	0.11	0.15	-0.06	0.03
Sağ anterior talamik radyasyon	-0.12	**0.43**	0.22	**0.35**	0.30	**0.37**	0.30	**0.42**	0.14	0.19	0.28	**0.43**	-0.35	**0.49**	0.29	0.30	**0.40**
Sol dorsal singulum	-0.26	**0.58**	**0.42**	**0.57**	**0.52**	**0.39**	**0.51**	**0.48**	**0.43**	**0.50**	**0.42**	0.05	**-0.62**	0.05	-0.05	0.18	0.30
Sağ dorsal singulum	-0.30	**0.51**	0.26	**0.48**	**0.50**	**0.38**	**0.48**	**0.44**	0.30	0.35	**0.55**	0.22	**-0.44**	0.29	0.05	0.26	0.34
Sol peri-genual singulum	-0.11	**0.57**	0.33	**0.46**	**0.60**	**0.53**	**0.60**	0.34	0.32	**0.39**	**0.41**	-0.24	**-0.56**	-0.02	0.06	0.12	0.15
Sağ peri-genual singulum	-0.18	**0.47**	0.16	**0.47**	0.35	0.24	0.32	0.22	0.12	0.18	**0.51**	0.25	**-0.38**	0.19	0.09	0.12	0.20
Sol temporal singulum	**-0.41**	0.22	**0.42**	**0.41**	0.20	0.18	0.24	0.17	0.19	0.19	-0.12	-0.02	**-0.37**	-0.21	-0.14	0.07	0.15
Sağ temporal singulum	0.00	0.19	0.16	0.33	0.31	0.22	0.30	0.35	**0.43**	**0.46**	0.05	0.16	-0.30	0.01	0.02	0.18	0.26
Sol kortikospinal trakt	-0.19	0.30	-0.01	0.15	0.28	**0.36**	0.30	0.33	0.29	0.26	**0.39**	0.07	-0.29	-0.03	-0.03	-0.03	-0.07
Sağ kortikospinal trakt	-0.07	0.25	-0.06	0.17	0.13	0.27	0.15	0.21	0.16	0.15	0.01	0.26	**-0.42**	0.16	-0.02	0.02	0.06
Sol frontal aslant	-0.21	**0.38**	0.01	0.30	0.16	0.28	0.20	0.23	0.09	0.14	0.14	-0.11	-0.26	0.01	0.22	-0.34	-0.14
Sağ frontal aslant	-0.24	**0.42**	0.11	0.33	**0.50**	**0.51**	**0.51**	0.27	0.12	0.21	0.33	0.09	-0.35	**0.37**	0.22	0.06	0.29
Forceps major	0.08	0.07	**0.35**	0.19	0.17	0.21	0.21	**0.41**	0.30	0.27	-0.11	0.27	-0.26	0.13	0.03	0.24	0.26
Forceps minor	-0.13	**0.44**	**0.38**	**0.37**	**0.38**	**0.42**	**0.40**	0.27	0.27	0.26	0.16	0.01	**-0.63**	0.01	-0.06	0.22	0.26
Sol forniks	-0.15	**0.43**	**0.45**	0.30	**0.37**	0.30	**0.37**	**0.36**	0.21	0.24	0.14	0.12	**-0.48**	0.17	0.01	0.13	0.20
Sağ forniks	-0.32	**0.56**	**0.54**	**0.36**	**0.36**	0.28	**0.37**	**0.46**	0.25	0.27	0.12	-0.09	**-0.60**	0.19	**0.38**	0.26	0.32
Sol inferior fronto-oksipital fasikulus	-0.16	0.29	0.17	0.24	0.30	0.28	0.30	0.26	0.26	0.21	0.08	0.16	-0.22	0.08	0.17	-0.03	0.11
Sağ inferior fronto-oksipital fasikulus	0.03	0.31	0.19	**0.36**	0.31	0.29	0.31	**0.37**	0.14	0.15	0.13	**0.48**	**-0.47**	0.30	0.18	0.34	**0.46**
Sol inferior longitudinal fasikulus	**-0.36**	**0.45**	0.25	**0.41**	**0.51**	**0.46**	**0.50**	**0.43**	**0.37**	**0.37**	0.13	0.18	-0.28	0.34	0.26	0.15	0.30
Sağ inferior longitudinal fasikulus	-0.17	**0.43**	0.16	**0.42**	0.31	0.30	0.32	0.34	0.20	0.27	0.24	**0.37**	-0.32	**0.47**	**0.46**	0.11	0.33
Orta serebellar pedinkül	-0.15	0.19	0.09	0.10	0.13	0.12	0.13	0.26	0.03	0.03	0.08	0.33	**-0.36**	-0.14	-0.11	0.16	0.17
Sol orta longitudinal fasikulus	-0.30	0.15	0.13	0.18	0.33	0.20	0.31	0.17	0.08	0.06	-0.18	-0.02	-0.09	0.16	0.07	-0.07	0.04
Sağ orta longitudinal fasikulus	-0.10	0.22	-0.05	0.25	0.27	0.20	0.25	0.14	0.04	0.06	0.34	**0.37**	-0.33	**0.53**	0.26	0.26	**0.39**
Sol optik radyasyon	-0.12	0.24	0.11	0.10	0.26	0.25	0.25	0.15	0.21	0.18	-0.05	0.09	-0.14	-0.01	-0.04	0.16	0.24
Sağ optik radyasyon	0.11	0.31	0.07	0.32	0.25	0.21	0.24	0.31	0.05	0.10	0.12	**0.50**	**-0.40**	0.32	0.14	**0.45**	**0.49**
Sol superior longitudinal fasikulus 1	-0.22	0.11	0.07	0.32	0.19	0.24	0.24	0.21	0.04	0.09	-0.14	-0.17	-0.15	-0.03	0.06	-0.21	-0.04
Sağ superior longitudinal fasikulus 1	-0.16	0.20	0.29	0.26	0.34	0.22	0.31	0.16	0.02	0.08	0.30	0.24	-0.23	**0.39**	-0.04	0.27	0.30
Sol superior longitudinal fasikulus 2	-0.31	0.31	0.15	**0.38**	0.22	0.26	0.25	0.17	-0.03	-0.01	0.11	0.17	-0.14	0.03	0.18	-0.09	0.09
Sağ superior longitudinal fasikulus 2	-0.05	0.27	-0.02	0.18	0.31	0.31	0.31	**0.39**	0.12	0.15	0.19	**0.41**	-0.18	**0.43**	0.36	0.23	0.30
Sol superior longitudinal fasikulus 3	**-0.39**	0.28	0.11	0.18	0.31	0.33	0.32	**0.36**	0.26	0.24	0.15	-0.05	-0.27	0.24	**0.40**	0.01	0.08
Sağ superior longitudinal fasikulus 3	-0.05	**0.43**	0.25	0.28	**0.37**	**0.40**	**0.38**	**0.36**	0.11	0.14	0.35	0.19	**-0.49**	**0.63**	**0.51**	0.22	0.29
Sol superior talamik radyasyon	-0.30	0.26	-0.06	0.30	0.32	0.29	0.32	0.28	0.04	0.17	**0.40**	-0.06	-0.01	0.08	0.28	-0.05	0.09
Sağ superior talamik radyasyon	-0.26	0.07	-0.06	-0.01	**0.38**	0.26	**0.37**	0.19	-0.17	-0.10	-0.07	-0.06	0.17	-0.07	-0.21	-0.14	-0.09
Sol unsinat fasikulus	-0.11	**0.42**	0.33	**0.42**	0.33	**0.39**	**0.37**	0.32	0.16	0.20	0.15	0.04	**-0.42**	0.05	0.16	-0.01	0.12
Sağ unsinat fasikulus	-0.20	**0.41**	**0.35**	**0.44**	**0.42**	**0.47**	**0.46**	**0.37**	0.28	0.26	0.22	0.06	**-0.63**	0.12	0.08	0.19	0.27
Sol vertikal oksipital fasikulus	-0.09	-0.09	-0.07	0.30	0.05	0.11	0.09	0.07	0.05	0.05	0.07	-0.07	0.03	-0.15	-0.10	-0.26	-0.09
Sağ vertikal oksipital fasikulus	0.09	0.10	0.00	0.20	0.16	0.17	0.18	0.31	0.11	0.15	0.05	**0.42**	-0.12	0.28	0.24	0.31	**0.42**
Global FA Skoru	-0.23	**0.55**	0.30	**0.50**	**0.46**	**0.49**	**0.48**	**0.48**	0.30	0.35	0.30	**0.44**	**-0.69**	0.04	-0.10	0.09	0.22



Şekil 4.8.1. Nöro-Behçet hastalarında ak madde traktlarının fraksiyonel anizotropi (FA) değerlerinin nörokognitif test skorları ile korelasyonunu gösteren ısı haritası. Mavi tonlar pozitif, kırmızı tonlar ise negatif korelasyon ilişkisini temsil etmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) korelasyon katsayıları kalın (bold) olarak belirtilmiştir.

	Stroop Testi	MOCA	Sayı Menzili Testi (Toplam)	Sözel Akıcılık Testi (Toplam)	RAVLT (Erken Geri Çağırma)	RAVLT (Uzun Süreli Bellek)	RAVLT (Toplam)	ROCT (Görsel Kopyalama)	ROCT (Anlık Hatırlama)	ROCT (Gecikmeli Hatırlama)	CTAP Dominant Elle Vuru Sayısı	CTAP Non-Dominant Elle Vuru Sayısı	MPT Medyan Yanıt Süresi	PCPT-N Verimlilik Puanı	PCPT-L Verimlilik Puanı	PCET Doğruluk Puanı	PCET Ulaşılan Kategori Sayısı (CAT)
Anterior kommissür	0.26	**-0.51**	-0.21	**-0.45**	-0.35	-0.26	-0.35	-0.31	-0.36	-0.27	0.03	0.13	0.31	-0.03	-0.10	0.01	0.00
Sol arkuat fasikulus	0.35	-0.03	-0.11	0.08	-0.15	-0.12	-0.15	-0.10	-0.27	-0.24	0.18	0.10	0.05	-0.13	-0.09	0.18	0.12
Sağ arkuat fasikulus	0.08	**-0.44**	-0.11	-0.34	-0.30	-0.31	-0.29	-0.34	-0.10	-0.14	-0.23	**-0.48**	**0.49**	**-0.63**	**-0.43**	-0.30	**-0.44**
Sol akustik radyasyon	0.15	-0.14	-0.25	-0.07	-0.18	-0.22	-0.22	-0.18	-0.36	-0.33	0.10	-0.03	0.30	0.13	0.22	0.08	0.00
Sağ akustik radyasyon	-0.10	-0.15	-0.21	-0.18	-0.07	0.00	-0.06	0.01	0.06	0.07	0.22	0.00	**0.49**	-0.11	0.03	-0.04	-0.05
Sol anterior talamik radyasyon	**0.36**	**-0.56**	**-0.37**	-0.35	**-0.49**	**-0.50**	**-0.50**	**-0.50**	-0.30	-0.33	-0.13	0.03	**0.44**	-0.10	-0.09	-0.02	-0.07
Sağ anterior talamik radyasyon	0.12	**-0.41**	-0.22	-0.24	-0.30	**-0.46**	-0.32	-0.36	-0.20	-0.21	-0.21	**-0.37**	**0.52**	**-0.47**	-0.22	-0.36	**-0.36**
Sol dorsal singulum	0.30	**-0.63**	**-0.44**	**-0.53**	**-0.50**	**-0.44**	**-0.50**	**-0.45**	**-0.40**	**-0.44**	**-0.38**	-0.08	**0.72**	-0.15	-0.06	-0.14	-0.26
Sağ dorsal singulum	0.33	**-0.49**	-0.28	**-0.47**	**-0.45**	**-0.41**	**-0.45**	**-0.39**	-0.32	-0.35	**-0.42**	-0.13	**0.55**	-0.26	-0.12	-0.19	-0.29
Sol peri-genual singulum	**0.39**	**-0.58**	**-0.43**	**-0.49**	**-0.57**	**-0.61**	**-0.61**	**-0.42**	-0.33	**-0.37**	**-0.38**	0.05	**0.58**	-0.15	-0.16	-0.08	-0.18
Sağ peri-genual singulum	0.29	**-0.53**	-0.30	**-0.54**	**-0.45**	**-0.44**	**-0.46**	-0.33	-0.33	**-0.36**	-0.35	-0.19	**0.59**	-0.14	-0.04	-0.21	-0.33
Sol temporal singulum	0.27	-0.31	**-0.44**	**-0.40**	-0.16	-0.18	-0.22	-0.14	-0.15	-0.13	0.09	0.20	**0.53**	0.09	-0.07	0.06	0.00
Sağ temporal singulum	-0.07	-0.29	**-0.36**	**-0.36**	-0.23	-0.20	-0.24	-0.29	**-0.42**	**-0.37**	-0.07	-0.10	**0.59**	-0.07	-0.02	**-0.40**	**-0.39**
Sol kortikospinal trakt	0.10	-0.34	-0.01	-0.13	-0.25	-0.35	-0.27	-0.34	-0.33	-0.27	-0.35	-0.13	0.35	-0.01	0.11	0.00	0.05
Sağ kortikospinal trakt	0.02	-0.32	0.01	-0.16	-0.11	-0.25	-0.11	-0.24	-0.20	-0.16	-0.06	-0.36	**0.42**	-0.23	-0.02	-0.12	-0.10
Sol frontal aslant	0.25	-0.34	-0.05	**-0.40**	-0.16	-0.22	-0.21	-0.14	0.02	-0.02	-0.06	0.11	0.23	-0.02	-0.22	0.26	0.00
Sağ frontal aslant	0.27	**-0.47**	-0.15	**-0.52**	-0.30	-0.34	-0.32	-0.12	-0.03	-0.11	-0.27	-0.09	**0.49**	-0.32	-0.24	-0.04	-0.32
Forceps major	-0.03	-0.06	-0.35	-0.23	-0.09	-0.13	-0.13	**-0.39**	-0.20	-0.22	0.06	-0.34	0.24	-0.20	-0.07	-0.22	-0.28
Forceps minor	0.13	**-0.39**	**-0.39**	-0.34	**-0.37**	**-0.38**	**-0.39**	-0.24	-0.23	-0.22	-0.17	-0.10	**0.59**	0.04	0.13	-0.21	-0.27
Sol forniks	0.16	**-0.42**	**-0.44**	-0.26	**-0.42**	**-0.38**	**-0.44**	**-0.40**	-0.36	-0.35	-0.04	0.02	**0.50**	-0.05	0.03	-0.18	-0.16
Sağ forniks	-0.05	**-0.46**	**-0.45**	-0.29	-0.28	-0.17	-0.26	**-0.39**	**-0.49**	**-0.42**	-0.15	0.02	**0.75**	-0.25	-0.28	-0.28	-0.27
Sol inferior fronto-oksipital fasikulus	0.28	**-0.41**	-0.32	-0.30	**-0.38**	**-0.39**	**-0.40**	**-0.37**	-0.30	-0.27	0.03	-0.07	**0.37**	-0.08	-0.16	0.07	-0.07
Sağ inferior fronto-oksipital fasikulus	0.05	-0.35	-0.30	-0.32	**-0.38**	**-0.39**	**-0.40**	**-0.41**	-0.26	-0.22	-0.05	-0.32	**0.60**	**-0.38**	-0.26	-0.34	**-0.41**
Sol inferior longitudinal fasikulus	0.27	**-0.39**	-0.23	**-0.36**	**-0.43**	**-0.38**	**-0.43**	-0.33	-0.29	-0.23	-0.09	-0.11	**0.42**	-0.33	-0.34	-0.15	-0.27
Sağ inferior longitudinal fasikulus	0.21	**-0.44**	-0.24	**-0.43**	-0.31	-0.32	-0.33	-0.33	-0.17	-0.17	-0.14	-0.33	**0.51**	**-0.43**	**-0.42**	-0.14	-0.33
Orta serebellar pedinkül	0.09	-0.26	-0.15	-0.25	-0.24	-0.21	-0.24	-0.19	-0.12	-0.07	0.10	-0.08	**0.50**	0.14	0.19	-0.15	-0.15
Sol orta longitudinal fasikulus	0.31	-0.08	-0.14	-0.02	-0.22	-0.16	-0.21	-0.13	-0.19	-0.15	0.22	0.05	0.15	-0.21	-0.07	0.09	0.02
Sağ orta longitudinal fasikulus	0.08	-0.27	-0.12	-0.31	-0.30	-0.27	-0.29	-0.23	-0.06	-0.07	-0.06	**-0.39**	**0.42**	**-0.57**	-0.30	-0.33	**-0.46**
Sol optik radyasyon	0.18	-0.22	-0.28	-0.07	-0.27	-0.25	-0.27	-0.22	-0.24	-0.19	0.17	-0.07	0.27	-0.13	-0.01	-0.14	-0.18
Sağ optik radyasyon	-0.09	-0.21	-0.13	-0.19	-0.15	-0.15	-0.15	-0.31	0.00	-0.01	0.02	**-0.45**	**0.43**	**-0.38**	-0.22	**-0.37**	**-0.43**
Sol superior longitudinal fasikulus 1	0.09	-0.02	-0.01	-0.28	-0.09	-0.17	-0.16	-0.15	0.00	-0.06	0.14	0.09	0.01	0.12	-0.01	0.30	0.11
Sağ superior longitudinal fasikulus 1	0.10	-0.06	-0.11	-0.25	-0.15	-0.14	-0.14	-0.02	0.10	0.03	-0.24	-0.34	0.19	**-0.43**	0.05	-0.24	-0.34
Sol superior longitudinal fasikulus 2	0.35	-0.16	-0.26	**-0.39**	-0.15	-0.08	-0.19	-0.11	0.12	0.07	-0.14	-0.31	0.05	-0.01	-0.15	-0.15	-0.29
Sağ superior longitudinal fasikulus 2	0.06	-0.27	-0.12	-0.17	-0.30	-0.30	-0.31	**-0.37**	-0.11	-0.13	-0.16	**-0.42**	0.32	**-0.48**	**-0.41**	-0.31	-0.36
Sol superior longitudinal fasikulus 3	**0.49**	-0.21	-0.21	-0.16	-0.23	-0.25	-0.27	**-0.36**	-0.25	-0.21	0.04	0.12	0.20	-0.27	**-0.38**	-0.02	-0.09
Sağ superior longitudinal fasikulus 3	0.04	**-0.46**	-0.28	**-0.37**	**-0.39**	**-0.41**	**-0.41**	**-0.40**	-0.11	-0.14	-0.27	-0.19	**0.61**	**-0.60**	**-0.51**	-0.24	-0.35
Sol superior talamik radyasyon	**0.48**	**-0.49**	-0.24	**-0.48**	**-0.52**	**-0.53**	**-0.55**	**-0.50**	-0.23	-0.33	**-0.46**	0.08	0.30	-0.22	**-0.38**	0.04	-0.12
Sağ superior talamik radyasyon	0.10	-0.19	-0.05	0.08	-0.29	-0.33	-0.29	-0.15	0.04	0.07	0.08	-0.10	0.24	-0.25	0.05	-0.09	-0.02
Sol unsinat fasikulus	0.07	**-0.38**	-0.29	-0.32	-0.27	-0.30	-0.30	-0.21	-0.15	-0.18	-0.03	0.03	**0.42**	0.08	-0.04	0.12	-0.04
Sağ unsinat fasikulus	0.14	**-0.41**	**-0.40**	**-0.41**	**-0.37**	**-0.37**	**-0.40**	-0.31	-0.29	-0.27	-0.03	0.05	**0.62**	0.01	0.06	-0.18	-0.25
Sol vertikal oksipital fasikulus	0.12	-0.06	-0.07	**-0.38**	-0.11	-0.17	-0.15	-0.14	-0.12	-0.10	0.00	0.02	0.20	0.07	0.06	0.14	-0.04
Sağ vertikal oksipital fasikulus	-0.14	0.11	0.06	0.08	0.04	0.01	0.02	-0.24	-0.10	-0.11	0.16	**-0.50**	-0.05	-0.18	-0.11	-0.18	-0.26
Global RD Skoru	0.24	**-0.54**	-0.32	**-0.44**	**-0.42**	**-0.48**	**-0.45**	**-0.42**	-0.26	-0.28	-0.17	-0.40	**0.70**	-0.04	0.15	-0.10	-0.22



Şekil 4.8.2. Nöro-Behçet hastalarında ak madde traktlarının radyal diffüzivite (RD) değerlerinin nörokognitif test skorları ile korelasyonunu gösteren ısı haritası. Mavi tonlar pozitif, kırmızı tonlar ise negatif korelasyon ilişkisini temsil etmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) korelasyon katsayıları kalın (bold) olarak belirtilmiştir.

	Stroop Testi	MOCA	Sayı Menzili Testi (Toplam)	Sözel Akıcılık Testi (Toplam)	RAVLT (Erken Geri Çağırma)	RAVLT (Uzun Süreli Bellek)	RAVLT (Toplam)	ROCT (Görsel Kopyalama)	ROCT (Anlık Hatırlama)	ROCT (Gecikmeli Hatırlama)	CTAP Dominant Elle Vuru Sayısı	CTAP Non-Dominant Elle Vuru Sayısı	MPT Medyan Yanıt Süresi	PCPT-N Verimlilik Puanı	PCPT-L Verimlilik Puanı	PCET Doğruluk Puanı	PCET Ulaşılan Kategori Sayısı (CAT)
Anterior kommissür	0.28	**-0.50**	-0.25	**-0.50**	**-0.36**	-0.29	**-0.36**	-0.33	**-0.39**	-0.31	0.03	0.13	0.35	-0.02	-0.02	-0.04	-0.03
Sol arkuat fasikulus	0.35	-0.01	-0.11	0.09	-0.13	-0.11	-0.14	-0.09	-0.25	-0.22	0.20	0.11	0.04	-0.13	-0.08	0.18	0.13
Sağ arkuat fasikulus	0.12	**-0.41**	-0.20	-0.30	-0.24	-0.27	-0.23	-0.29	-0.05	-0.07	-0.16	**-0.41**	**0.50**	**-0.62**	**-0.41**	-0.26	**-0.39**
Sol akustik radyasyon	0.14	-0.13	-0.24	-0.06	-0.16	-0.21	-0.20	-0.18	**-0.38**	-0.34	0.12	-0.02	0.29	0.14	0.21	0.10	0.04
Sağ akustik radyasyon	-0.08	-0.10	-0.20	-0.11	-0.07	-0.01	-0.06	0.00	-0.05	0.01	0.30	0.02	**0.49**	-0.10	0.03	-0.02	0.00
Sol anterior talamik radyasyon	**0.36**	**-0.59**	**-0.41**	-0.35	**-0.52**	**-0.52**	**-0.53**	**-0.52**	-0.32	-0.34	-0.13	0.02	**0.53**	-0.10	-0.06	-0.08	-0.11
Sağ anterior talamik radyasyon	0.11	**-0.39**	-0.21	-0.20	-0.29	**-0.48**	-0.32	-0.32	-0.22	-0.21	-0.17	-0.33	**0.55**	**-0.45**	-0.20	**-0.37**	-0.35
Sol dorsal singulum	0.29	**-0.59**	**-0.39**	**-0.40**	**-0.43**	**-0.45**	**-0.44**	**-0.39**	-0.37	**-0.36**	-0.31	-0.09	**0.69**	-0.27	-0.19	-0.11	-0.21
Sağ dorsal singulum	0.31	**-0.40**	-0.25	**-0.38**	-0.35	**-0.38**	**-0.37**	-0.33	-0.32	-0.32	-0.26	-0.08	**0.55**	-0.22	-0.17	-0.12	-0.22
Sol peri-genual singulum	**0.44**	**-0.49**	**-0.39**	**-0.41**	**-0.45**	**-0.53**	**-0.50**	**-0.39**	-0.27	-0.28	-0.30	-0.08	**0.47**	-0.28	-0.24	-0.07	-0.19
Sağ peri-genual singulum	0.26	**-0.46**	-0.28	**-0.47**	**-0.43**	**-0.46**	**-0.45**	-0.33	**-0.41**	**-0.41**	-0.23	-0.13	**0.57**	-0.12	-0.04	-0.23	-0.35
Sol temporal singulum	0.22	-0.30	**-0.42**	**-0.37**	-0.15	-0.17	-0.20	-0.13	-0.13	-0.11	0.08	0.22	**0.54**	0.05	-0.12	0.09	0.02
Sağ temporal singulum	-0.07	-0.29	**-0.36**	-0.33	-0.17	-0.18	-0.19	-0.23	-0.36	-0.29	-0.07	-0.07	**0.60**	-0.09	-0.03	**-0.40**	**-0.38**
Sol kortikospinal trakt	0.08	**-0.38**	-0.04	-0.15	-0.26	-0.35	-0.27	-0.35	-0.34	-0.28	-0.32	-0.11	**0.39**	-0.06	0.09	-0.02	0.02
Sağ kortikospinal trakt	0.02	-0.35	-0.03	-0.18	-0.11	-0.25	-0.12	-0.26	-0.22	-0.17	-0.07	**-0.38**	**0.44**	-0.26	-0.05	-0.17	-0.13
Sol frontal aslant	0.29	**-0.36**	-0.08	**-0.43**	-0.20	-0.24	-0.25	-0.14	0.04	0.00	-0.04	0.08	0.23	-0.06	-0.24	0.21	-0.07
Sağ frontal aslant	0.26	**-0.48**	-0.16	**-0.54**	-0.23	-0.28	-0.25	-0.10	0.00	-0.08	-0.24	-0.13	**0.49**	-0.30	-0.26	-0.06	-0.32
Forceps major	0.03	-0.08	**-0.36**	-0.28	-0.07	-0.11	-0.11	**-0.39**	-0.15	-0.18	0.04	-0.34	0.26	-0.25	-0.10	-0.21	-0.30
Forceps minor	0.15	**-0.35**	**-0.38**	-0.30	**-0.37**	-0.35	**-0.38**	-0.24	-0.20	-0.20	-0.17	-0.18	**0.54**	0.02	0.14	-0.22	-0.28
Sol forniks	0.16	**-0.41**	**-0.42**	-0.25	**-0.42**	**-0.37**	**-0.44**	**-0.40**	**-0.37**	-0.35	-0.02	0.05	**0.49**	-0.05	0.02	-0.18	-0.16
Sağ forniks	-0.12	**-0.42**	**-0.41**	-0.27	-0.24	-0.13	-0.22	-0.33	**-0.50**	**-0.40**	-0.15	0.00	**0.74**	-0.26	-0.24	-0.29	-0.26
Sol inferior fronto-oksipital fasikulus	0.33	**-0.43**	**-0.38**	-0.32	**-0.40**	**-0.43**	**-0.43**	**-0.40**	-0.29	-0.27	0.10	-0.01	**0.43**	-0.12	-0.18	0.05	-0.07
Sağ inferior fronto-oksipital fasikulus	0.13	**-0.36**	-0.34	-0.29	**-0.41**	**-0.44**	**-0.43**	**-0.42**	-0.32	-0.24	0.00	-0.19	**0.63**	**-0.40**	-0.30	-0.31	-0.34
Sol inferior longitudinal fasikulus	0.19	-0.31	-0.20	-0.26	-0.35	-0.32	**-0.36**	-0.27	-0.23	-0.13	-0.05	-0.04	**0.48**	-0.33	**-0.38**	-0.15	-0.22
Sağ inferior longitudinal fasikulus	0.21	**-0.38**	-0.27	**-0.36**	-0.28	-0.30	-0.30	-0.27	-0.11	-0.07	-0.06	-0.25	**0.56**	**-0.37**	-0.33	-0.14	-0.26
Orta serebellar pedinkül	0.07	-0.25	-0.14	-0.28	-0.24	-0.21	-0.25	-0.12	-0.13	-0.07	0.19	0.04	**0.50**	0.13	0.20	-0.11	-0.12
Sol orta longitudinal fasikulus	0.31	-0.08	-0.15	0.02	-0.19	-0.16	-0.19	-0.12	-0.22	-0.16	0.20	0.03	0.18	-0.25	-0.09	0.07	0.02
Sağ orta longitudinal fasikulus	0.08	-0.29	-0.21	-0.31	-0.27	-0.30	-0.28	-0.26	-0.07	-0.06	0.12	-0.34	**0.44**	**-0.53**	-0.28	-0.32	**-0.43**
Sol optik radyasyon	0.20	-0.17	-0.33	-0.05	-0.24	-0.22	-0.25	-0.22	-0.21	-0.14	0.21	-0.06	0.31	-0.20	-0.07	-0.11	-0.13
Sağ optik radyasyon	-0.05	-0.16	-0.15	-0.12	-0.10	-0.13	-0.11	-0.27	0.01	0.04	0.10	**-0.38**	**0.42**	**-0.39**	-0.24	-0.31	-0.33
Sol superior longitudinal fasikulus 1	0.07	-0.02	0.01	-0.27	-0.08	-0.16	-0.15	-0.14	0.02	-0.04	0.13	0.06	-0.02	0.13	-0.01	0.30	0.11
Sağ superior longitudinal fasikulus 1	0.08	-0.03	-0.04	-0.25	-0.09	-0.11	-0.08	0.01	0.15	0.08	-0.20	-0.35	0.18	**-0.45**	0.01	-0.22	-0.34
Sol superior longitudinal fasikulus 2	0.34	-0.14	-0.27	**-0.38**	-0.14	-0.04	-0.18	-0.10	0.16	0.11	-0.15	-0.33	0.06	-0.04	-0.16	-0.19	-0.33
Sağ superior longitudinal fasikulus 2	0.07	-0.27	-0.16	-0.16	-0.28	-0.29	-0.29	-0.33	-0.08	-0.09	-0.16	**-0.41**	**0.39**	**-0.49**	**-0.42**	-0.31	-0.36
Sol superior longitudinal fasikulus 3	**0.51**	-0.21	-0.24	-0.16	-0.23	-0.24	-0.27	-0.35	-0.22	-0.19	0.08	0.13	0.19	-0.27	-0.36	-0.02	-0.11
Sağ superior longitudinal fasikulus 3	0.07	**-0.46**	-0.26	**-0.39**	**-0.36**	**-0.39**	**-0.38**	**-0.38**	-0.06	-0.10	-0.25	-0.22	**0.62**	**-0.56**	**-0.48**	-0.23	-0.36
Sol superior talamik radyasyon	**0.48**	**-0.54**	**-0.37**	**-0.50**	**-0.55**	**-0.59**	**-0.60**	**-0.55**	-0.30	**-0.36**	**-0.42**	0.08	**0.44**	-0.26	-0.36	0.02	-0.12
Sağ superior talamik radyasyon	0.04	-0.25	-0.12	0.04	-0.22	-0.33	-0.22	-0.14	-0.04	0.03	0.04	-0.17	**0.44**	-0.36	-0.07	-0.19	-0.11
Sol unsinat fasikulus	0.07	-0.35	-0.27	-0.26	-0.25	-0.26	-0.28	-0.18	-0.17	-0.17	0.04	0.06	**0.40**	0.11	-0.01	0.13	-0.02
Sağ unsinat fasikulus	0.12	**-0.39**	**-0.39**	**-0.38**	**-0.36**	-0.34	**-0.38**	-0.30	-0.32	-0.29	0.04	0.09	**0.59**	0.04	0.08	-0.17	-0.24
Sol vertikal oksipital fasikulus	0.14	-0.16	-0.16	**-0.39**	-0.14	-0.21	-0.18	-0.16	-0.14	-0.12	0.02	-0.02	0.34	-0.01	0.02	0.03	-0.13
Sağ vertikal oksipital fasikulus	-0.13	0.14	0.08	0.12	0.08	0.03	0.05	-0.23	-0.09	-0.10	0.19	**-0.50**	-0.07	-0.16	-0.09	-0.15	-0.22
Global MD Skoru	0.26	**-0.52**	-0.30	-0.38	-0.39	**-0.46**	**-0.41**	-0.38	-0.22	-0.22	-0.10	-0.38	**0.68**	-0.08	0.13	-0.10	-0.21



Şekil 4.8.3. Nöro-Behçet hastalarında ak madde traktlarının ortalama diffüzivite (MD) değerlerinin nörokognitif test skorları ile korelasyonunu gösteren ısı haritası. Mavi tonlar pozitif, kırmızı tonlar ise negatif korelasyon ilişkisini temsil etmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) korelasyon katsayıları kalın (bold) olarak belirtilmiştir.

	Stroop Testi	MOCA	Sayı Menzili Testi (Toplam)	Sözel Akıcılık Testi (Toplam)	RAVLT (Erken Geri Çağırma)	RAVLT (Uzun Süreli Bellek)	RAVLT (Toplam)	ROCT (Görsel Kopyalama)	ROCT (Anılık Hatırlama)	ROCT (Gecikmeli Hatırlama)	CTAP Dominant Elle Vuru Sayısı	CTAP Non-Dominant Elle Vuru Sayısı	MPT Medyan Yanıt Süresi	PCPT-N Verimlilik Puanı	PCPT-L Verimlilik Puanı	PCET Doğruluk Puanı	PCET Ulaşılan Kategori Sayısı (CAT)
Anterior kommissür	0.28	**-0.45**	-0.28	**-0.50**	-0.30	-0.32	-0.31	-0.33	**-0.40**	-0.35	0.01	0.11	0.36	-0.01	0.15	-0.14	-0.10
Sol arkuat fasikulus	0.35	0.01	-0.13	0.11	-0.09	-0.08	-0.10	-0.08	-0.21	-0.17	0.22	0.12	0.02	-0.12	-0.05	0.19	0.14
Sağ arkuat fasikulus	0.16	-0.29	-0.30	-0.17	-0.07	-0.11	-0.08	-0.13	0.05	0.07	-0.01	-0.21	**0.49**	**-0.51**	-0.31	-0.14	-0.22
Sol akustik radyasyon	0.09	-0.10	-0.21	-0.04	-0.12	-0.19	-0.16	-0.16	**-0.41**	-0.34	0.17	0.01	0.27	0.17	0.19	0.14	0.12
Sağ akustik radyasyon	-0.03	0.01	-0.14	0.02	-0.05	0.00	-0.04	-0.02	-0.21	-0.08	**0.37**	0.05	**0.42**	-0.08	0.02	0.01	0.08
Sol anterior talamik radyasyon	0.31	**-0.61**	**-0.47**	-0.31	**-0.53**	**-0.51**	**-0.53**	**-0.50**	-0.32	-0.34	-0.09	0.01	**0.63**	-0.07	0.00	-0.16	-0.16
Sağ anterior talamik radyasyon	0.10	-0.31	-0.17	-0.10	-0.25	**-0.47**	-0.28	-0.21	-0.22	-0.18	-0.08	-0.22	**0.55**	**-0.37**	-0.15	**-0.37**	-0.29
Sol dorsal singulum	0.04	-0.08	0.01	0.20	0.08	-0.13	0.04	0.07	0.03	0.10	0.07	-0.06	0.16	-0.37	-0.36	0.05	0.04
Sağ dorsal singulum	0.07	0.00	-0.06	0.01	0.11	-0.07	0.06	0.00	-0.11	-0.05	0.20	0.07	0.29	-0.04	-0.20	0.09	0.04
Sol peri-genual singulum	0.33	-0.11	-0.13	-0.07	-0.04	-0.17	-0.10	-0.19	-0.05	0.01	-0.02	-0.27	0.06	**-0.40**	-0.28	-0.02	-0.13
Sağ peri-genual singulum	0.13	-0.17	-0.14	-0.20	-0.24	-0.34	-0.29	-0.22	**-0.42**	**-0.37**	0.05	0.02	0.35	-0.03	-0.04	-0.18	-0.27
Sol temporal singulum	0.14	-0.30	**-0.35**	-0.31	-0.10	-0.15	-0.15	-0.09	-0.10	-0.07	0.05	0.24	**0.54**	-0.04	-0.20	0.12	0.06
Sağ temporal singulum	-0.05	-0.25	-0.32	-0.24	-0.02	-0.09	-0.06	-0.07	-0.20	-0.09	-0.06	-0.01	**0.54**	-0.13	-0.06	**-0.37**	-0.31
Sol kortikospinal trakt	0.00	**-0.41**	-0.12	-0.16	-0.22	-0.29	-0.24	-0.31	-0.34	-0.25	-0.18	-0.03	**0.42**	-0.19	0.00	-0.07	-0.06
Sağ kortikospinal trakt	-0.01	**-0.36**	-0.16	-0.18	-0.11	-0.19	-0.10	-0.28	-0.24	-0.15	-0.08	**-0.38**	**0.40**	-0.33	-0.14	-0.30	-0.22
Sol frontal aslant	0.34	-0.35	-0.13	**-0.44**	-0.28	-0.25	-0.32	-0.14	0.07	0.05	0.02	0.02	0.19	-0.15	-0.24	0.04	-0.23
Sağ frontal aslant	0.18	**-0.42**	-0.16	**-0.50**	-0.04	-0.11	-0.06	-0.03	0.04	0.01	-0.17	-0.19	**0.49**	-0.24	-0.26	-0.07	-0.28
Forceps major	0.17	-0.14	-0.33	**-0.38**	-0.01	-0.02	-0.04	-0.31	0.02	-0.05	-0.04	-0.31	0.29	-0.34	-0.18	-0.15	-0.31
Forceps minor	0.17	-0.14	-0.24	-0.12	-0.27	-0.20	-0.27	-0.18	-0.08	-0.08	-0.12	**-0.37**	0.28	-0.06	0.13	-0.22	-0.27
Sol forniks	0.14	**-0.38**	**-0.38**	-0.23	**-0.42**	**-0.36**	**-0.43**	**-0.39**	**-0.38**	-0.34	0.03	0.10	**0.45**	-0.06	0.00	-0.18	-0.15
Sağ forniks	-0.26	-0.32	-0.30	-0.19	-0.14	-0.04	-0.11	-0.20	**-0.47**	-0.34	-0.14	-0.05	**0.68**	-0.27	-0.16	-0.28	-0.23
Sol inferior fronto-oksipital fasikulus	0.32	-0.34	**-0.39**	-0.25	-0.31	**-0.37**	-0.35	-0.34	-0.19	-0.18	0.19	0.12	**0.39**	-0.12	-0.14	0.01	-0.04
Sağ inferior fronto-oksipital fasikulus	0.28	-0.30	**-0.37**	-0.15	-0.34	**-0.41**	**-0.37**	-0.29	-0.36	-0.22	0.13	0.14	**0.56**	**-0.38**	-0.32	-0.18	-0.13
Sol inferior longitudinal fasikulus	-0.07	-0.04	-0.08	0.02	-0.05	-0.05	-0.08	-0.03	0.04	0.15	0.06	0.11	**0.38**	-0.20	-0.31	-0.08	-0.03
Sağ inferior longitudinal fasikulus	0.12	-0.14	-0.22	-0.09	-0.07	-0.12	-0.10	-0.02	0.06	0.17	0.12	-0.01	**0.45**	-0.12	-0.04	-0.08	-0.03
Orta serebellar pedinkül	0.01	-0.18	-0.09	-0.28	-0.20	-0.16	-0.21	0.06	-0.14	-0.05	0.33	0.29	**0.41**	0.07	0.16	-0.02	-0.02
Sol orta longitudinal fasikulus	0.28	-0.07	-0.14	0.10	-0.10	-0.14	-0.11	-0.09	-0.25	-0.17	0.15	-0.01	0.24	-0.31	-0.12	0.02	0.00
Sağ orta longitudinal fasikulus	0.04	-0.23	-0.33	-0.21	-0.10	-0.23	-0.13	-0.22	-0.06	-0.02	**0.46**	-0.14	0.32	-0.27	-0.15	-0.20	-0.21
Sol optik radyasyon	0.16	-0.02	-0.30	-0.01	-0.09	-0.09	-0.12	-0.14	-0.09	-0.01	0.21	-0.01	0.28	-0.26	-0.14	-0.03	0.00
Sağ optik radyasyon	0.03	-0.02	-0.18	0.03	0.05	-0.05	0.03	-0.15	0.04	0.13	0.24	-0.18	0.34	-0.35	-0.23	-0.13	-0.08
Sol superior longitudinal fasikulus 1	0.01	-0.02	0.06	-0.22	-0.03	-0.12	-0.10	-0.11	0.07	0.01	0.11	-0.03	-0.09	0.14	-0.02	0.30	0.10
Sağ superior longitudinal fasikulus 1	0.02	0.03	0.12	-0.21	0.08	-0.03	0.06	0.06	0.23	0.19	-0.06	-0.34	0.15	**-0.43**	-0.08	-0.14	-0.29
Sol superior longitudinal fasikulus 2	0.28	-0.09	-0.23	-0.32	-0.09	0.05	-0.12	-0.06	0.24	0.17	-0.16	-0.33	0.06	-0.12	-0.18	-0.27	**-0.38**
Sağ superior longitudinal fasikulus 2	0.08	-0.23	-0.22	-0.12	-0.16	-0.20	-0.17	-0.15	0.02	0.02	-0.14	-0.34	**0.50**	**-0.46**	**-0.37**	-0.28	-0.30
Sol superior longitudinal fasikulus 3	**0.51**	-0.18	-0.30	-0.15	-0.20	-0.19	-0.24	-0.28	-0.11	-0.09	0.19	0.15	0.12	-0.26	-0.29	-0.02	-0.13
Sağ superior longitudinal fasikulus 3	0.14	**-0.42**	-0.19	**-0.40**	-0.24	-0.28	-0.27	-0.28	0.05	0.01	-0.17	-0.27	**0.58**	**-0.44**	**-0.39**	-0.20	-0.35
Sol superior talamik radyasyon	0.32	**-0.47**	**-0.47**	**-0.37**	**-0.41**	**-0.49**	**-0.47**	**-0.44**	-0.33	-0.29	-0.22	0.06	**0.52**	-0.23	-0.21	-0.03	-0.08
Sağ superior talamik radyasyon	-0.08	-0.25	-0.19	-0.03	-0.04	-0.24	-0.06	-0.09	-0.14	-0.04	-0.03	-0.22	**0.59**	**-0.41**	-0.22	-0.28	-0.19
Sol unsinat fasikulus	0.06	-0.23	-0.18	-0.09	-0.17	-0.15	-0.18	-0.08	-0.18	-0.14	0.20	0.15	0.30	0.18	0.08	0.13	0.03
Sağ unsinat fasikulus	0.05	-0.33	**-0.35**	-0.28	-0.30	-0.22	-0.30	-0.25	-0.34	-0.30	0.22	0.16	**0.48**	0.10	0.13	-0.15	-0.19
Sol vertikal oksipital fasikulus	0.15	**-0.38**	-0.34	-0.25	-0.20	-0.24	-0.20	-0.16	-0.13	-0.12	0.09	-0.10	**0.39**	-0.23	-0.10	-0.23	-0.30
Sağ vertikal oksipital fasikulus	-0.11	0.18	0.11	0.20	0.14	0.08	0.11	-0.18	-0.08	-0.08	0.26	**-0.50**	-0.11	-0.13	-0.04	-0.07	-0.14
Global AD Skoru	0.28	-0.40	-0.24	-0.18	-0.24	-0.36	-0.27	-0.22	-0.09	-0.05	0.13	-0.28	**0.53**	-0.17	0.09	-0.09	-0.16



Şekil 4.8.4. Nöro-Behçet hastalarında ak madde traktlarının aksiyel diffüzivite (AD) değerlerinin nörokognitif test skorları ile korelasyonunu gösteren ısı haritası. Mavi tonlar pozitif, kırmızı tonlar ise negatif korelasyon ilişkisini temsil etmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) korelasyon katsayıları kalın (bold) olarak belirtilmiştir.

Nöro-Behçet hastalarında, nörokognitif test puanları ile ak madde traktlarının DTI metrikleri (FA, RD, MD, AD) arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$), en güçlü ($r>0.6$) korelasyon ilişkileri sırasıyla Tablo 4.8.1, Tablo 4.8.2, Tablo 4.8.3 ve Tablo 4.8.4'te özetlenmiştir.

Tablo 4.8.1. Nöro-Behçet hastalarında majör ak madde traktlarının ortalama fraksiyonel anizotropi (FA) değerleri ile nörokognitif test puanları arasında istatistiksel açıdan anlamlılık düzeyine ($p<0.05$) ulaşan güçlü düzeydeki ($r>0.6$) korelasyon ilişkileri aşağıda gösterilmiştir.

	r*	***p***
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (RAVLT) – Erken Geri Çağırma		
Sol peri-genual singulum	0.604	<0.001
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (RAVLT) – Toplam Skor		
Sol peri-genual singulum	0.600	<0.001
Motor Praksis Testi (MPT) Medyan Yanıt Süresi		
Sol dorsal singulum	-0.618	<0.001
Forceps minör	-0.632	<0.001
Sağ forniks	-0.600	0.001
Sağ unsinat fasikulus	-0.634	<0.001
Penn Sürekli Performans Testi (PCPT) – Sayılar – Verimlilik Puanı		
Sağ superior longitudinal fasikulus 3	0.627	<0.001
* : *r* = Parsiyel korelasyon katsayısı		

Tablo 4.8.2. Nöro-Behçet hastalarında majör ak madde traktlarının ortalama radyal diffüzivite (RD) değerleri ile nörokognitif test puanları arasında istatistiksel açıdan anlamlılık düzeyine ($p<0.05$) ulaşan güçlü düzeydeki ($r>0.6$) korelasyon ilişkileri aşağıda gösterilmiştir.

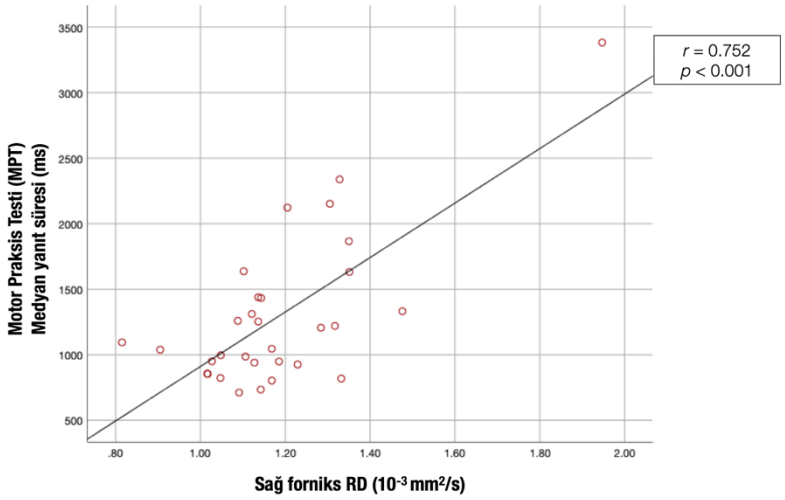
	r*	***p***
Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA)		
Sol dorsal singulum	-0.627	<0.001
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (RAVLT) – Uzun Süreli Bellek		
Sol peri-genual singulum	-0.607	<0.001
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (RAVLT) – Toplam Skor		
Sol peri-genual singulum	-0.607	<0.001
Motor Praksis Testi (MPT) Medyan Yanıt Süresi		
Sol dorsal singulum	0.719	<0.001
Sağ forniks	0.752	<0.001
Sağ superior longitudinal fasikulus 3	0.608	<0.001
Sağ unsinat fasikulus	0.616	<0.001
Penn Sürekli Performans Testi (PCPT) – Sayılar – Verimlilik Puanı		
Sağ arkuat fasikulus	-0.627	<0.001
* : *r* = Parsiyel korelasyon katsayısı		

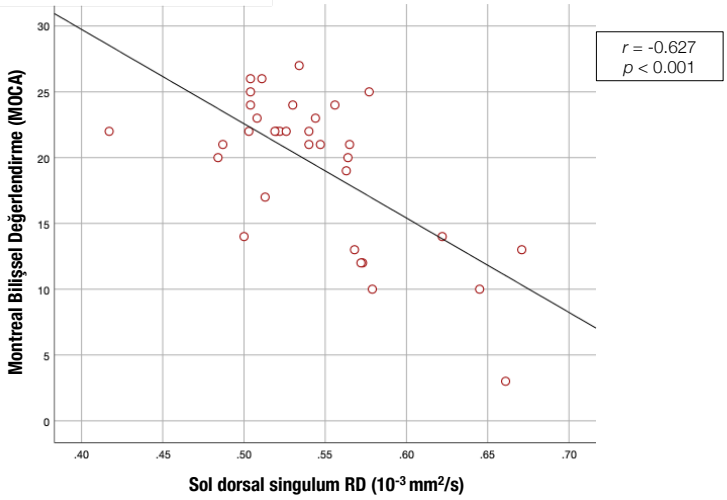
Tablo 4.8.3. Nöro-Behçet hastalarında majör ak madde traktlarının ortalama diffüzivite (MD) değerleri ile nörokognitif test puanları arasında istatistiksel açıdan anlamlılık düzeyine ($p<0.05$) ulaşan güçlü düzeydeki ($r>0.6$) korelasyon ilişkileri aşağıda gösterilmiştir.

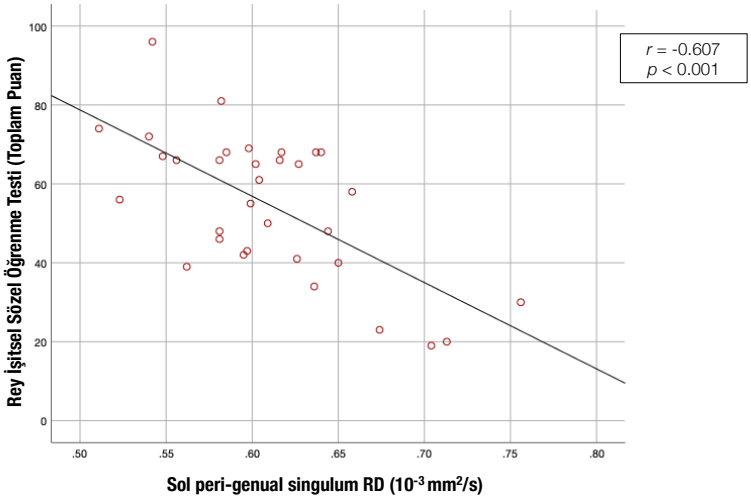
	***r* ***	***p***
Motor Praksis Testi (MPT) Medyan Yanıt Süresi		
Sol dorsal singulum	0.690	<0.001
Sağ forniks	0.741	<0.001
Sağ inferior fronto-oksipital fasikulus	0.626	<0.001
Sağ superior longitudinal fasikulus 3	0.619	<0.001
Penn Sürekli Performans Testi (PCPT) – Sayılar – Verimlilik Puanı		
Sağ arkuat fasikulus	-0.623	<0.001
* : *r* = Parsiyel korelasyon katsayısı		

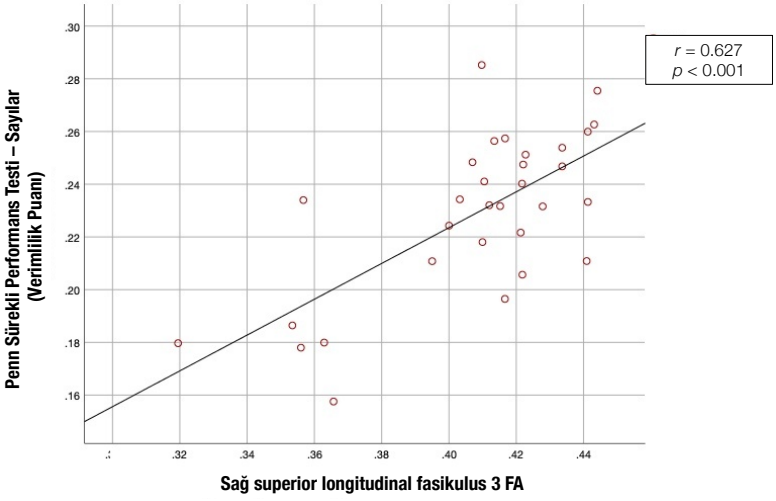
Tablo 4.8.4. Nöro-Behçet hastalarında majör ak madde traktlarının ortalama aksiyel diffüzivite (AD) değerleri ile nörokognitif test puanları arasında istatistiksel açıdan anlamlılık düzeyine ($p<0.05$) ulaşan güçlü düzeydeki ($r>0.6$) korelasyon ilişkileri aşağıda gösterilmiştir.

	***r* ***	***p***
Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA)		
Sol anterior talamik radyasyon	-0.613	<0.001
Motor Praksis Testi (MPT) Medyan Yanıt Süresi		
Sol anterior talamik radyasyon	0.630	<0.001
Sağ forniks	0.682	<0.001
* : *r* = Parsiyel korelasyon katsayısı		


r = 0.752
p < 0.001
Motor Praksis Testi (MPT)
Medyan yanıt süresi (ms)
Sağ forniks RD (10-3 mm2/s)


r = -0.627
p < 0.001
Montreal Bilişsel Değerlendirme (MOCA)
Sol dorsal singulum RD (10-3 mm2/s)


r = -0.607
p < 0.001
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Toplam Puan)
Sol peri-genual singulum RD (10-3 mm2/s)


r = 0.627
p < 0.001
Penn Sürekli Performans Testi – Sayılar
(Verimlilik Puanı)
Sağ superior longitudinal fasikulus 3 FA

Şekil 4.8.5. Nöro-Behçet hastalarında bazı ak madde traktlarının DTI bulguları ile nörokognitif test performansları arasındaki ilişkinin nokta dağılım grafiği üzerinde gösterimi.

4.9 Nöro-Behçet Hastalarında Global DTI Metriklerinin Nörokognitif Testlerle Korelasyonu

Global DTI metrikleri, TBSS analizi sırasında oluşturulmuş ak madde iskeleti üzerindeki tüm voksellerin ilgili DTI parametrelerinin ortalaması olarak hesaplanmış olup tüm beyin bölgesine veya tüm traktlara yayılan genel bir ölçümü ifade etmektedir.

Bu metriklerin nörokognitif test skorlarıyla ilişkisi incelendiğinde, global FA skorunun MoCA (*r=0.55*), sözel akıcılık testi (*r=0.50*), RAVLT-Erken geri çağırma (*r=0.46*), RAVLT-Uzun süreli bellek (*r=0.49*), RAVLT-Toplam puan (*r=0.48*), ROCT-Görsel kopyalama (*r=0.48*), CTAP non-dominant elle vuru sayısı (*r=0.44*) ve MPT medyan yanıt süresi (*r=-0.69*) ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Global RD skoru, MoCA (*r=-0.54*), sözel akıcılık testi (*r=-0.44*), RAVLT-Erken geri çağırma (*r=-0.42*), RAVLT-Uzun süreli bellek (*r=-0.48*), RAVLT-Toplam puan (*r=-0.45*), ROCT-Görsel kopyalama (*r=-0.42*) ve MPT medyan yanıt süresi (*r=0.70*) ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon göstermektedir. Global MD skoru, MoCA (*r=-0.52*), RAVLT-Uzun süreli bellek (*r=-0.46*), RAVLT-Toplam puan (*r=-0.41*) ve MPT medyan yanıt süresi (*r=0.68*) ile ilişkilidir; global AD skoru ise yalnızca MPT medyan yanıt süresi (*r=0.53*) ile anlamlı bir ilişki göstermektedir (Şekil 4.8.1, Şekil 4.8.2, Şekil 4.8.3 ve Şekil 4.8.4).

Bu bulgular, global metriklerin en güçlü korelasyonu MoCA ve MPT ile gösterdiğini ortaya koymaktadır (Tablo 4.9.1). Ancak, herhangi bir nörokognitif testte global metrikler, o testin skorunu en iyi öngören yerel DTI metriğinin üzerine çıkamamıştır (MoCA için sol dorsal singulum RD (*r=-0.63*), sözel akıcılık testi için sol dorsal singulum FA (*r=0.57*), RAVLT-Erken geri çağırma için sol peri-genual singulum FA *(r=0.60*), RAVLT-Uzun süreli bellek için sol peri-genual singulum RD (*r=-0.61*), RAVLT-Toplam puan için sol peri-genual singulum RD (*r=-0.61*), ROCT-Görsel kopyalama için sol superior talamik radyasyon MD *(r=-0.55*), CTAP (non-dominant el) için sağ vertikal oksipital fasikulus RD (*r=-0.50*), ve MPT için sağ forniks RD değeri (*r=0.75*)).

Tablo 4.9.1. Nöro-Behçet hastalarında global (tüm beyin) DTI parametreleri ile istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0.05$) korelasyon gösteren nörokognitif test skorları aşağıda gösterilmiştir. (Yalnızca parsiyel korelasyon katsayısı 0.5'in üzerinde olan ilişkiler gösterilmiştir.)

	r*	***p***
Global FA Skoru		
MoCA	0.553	0.005
MPT (Medyan Yanıt Süresi)	-0.685	<0.001
Global RD Skoru		
MoCA	-0.542	0.006
MPT (Medyan Yanıt Süresi)	0.704	<0.001
Global MD Skoru		
MoCA	-0.515	0.010
MPT (Medyan Yanıt Süresi)	0.679	<0.001
Global AD Skoru		
MPT (Medyan Yanıt Süresi)	0.531	0.011
* : *r* = Parsiyel korelasyon katsayısı		
FA: Fraksiyonel anizotropi, RD: Radyal diffüzivite, MD: Ortalama diffüzivite, AD: Aksiyel diffüzivite, MoCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme, MPT: Motor Praksis Testi		

5. TARTIŞMA

BS, tekrarlayan alevlenme ve remisyon dönemleri ile karakterize, kronik, multisistemik bir damar vaskülitidir. Kronik doğası nedeniyle hastalık sürecinde ciddi kümülatif organ hasarı meydana gelebilir. Özellikle nörolojik tutulum, BS'ye bağlı ciddi morbidite ve ölüm nedenlerinden biri olarak öne çıkar. Bu çalışmada, Behçet hastalarında beyin ak maddesindeki yapısal bozulmaları ve bu bozuklukların nörokognitif işlevler üzerindeki yansımalarını incelemeyi amaçladık.

Beyin görüntülüme tekniklerindeki ilerlemelerle birlikte, difüzyon tensör görüntüleme (DTI), ak madde traktlarındaki mikroyapısal değişiklikleri incelemek için kullanılan ileri MRG tekniklerinden biri olarak ön plana çıkmıştır. Sistemik lupus eritematozus (SLE), MS ya da Alzheimer hastalığı gibi birçok romatolojik, otoimmün ya da nörodejeneratif hastalıkta yapılan çalışmalar, DTI'nın ak maddedeki konvansiyonel MRG tekniklerine yansımayan erken mikroskobik değişiklikleri tespit etmede etkili olabileceğini göstermektedir [121-124]. Öte yandan, literatürde Behçet hastalarında beyin ak madde yapısını değerlendiren yalnızca iki DTI temelli çalışma bulunmaktadır [125,126]. Her iki çalışma da manual ROI tekniği kullanılarak gerçekleştirilmesi nedeniyle tüm beyin ak maddesinin haritalandırılması için optimal olmamakla birlikte, Behçet hastalarında kliniğe motor ve kognitif fonksiyonlarda bozulma olarak yansıyan nöroaksonal dejenerasyonun, in vivo ve non-invazif bir şekilde değerlendirilmesinde DTI'ın potansiyeline işaret etmektedir.

Çalışmamızın ilk aşamasında, Nöro-Behçet hastaları ile nörolojik tutulumu olmayan Behçet hastalarının beyin ak maddedeki yapısal değişikliklerini incelemek için iki farklı otomatize yaklaşım olan voksel-temelli ve traktografi-temelli DTI analizleri kullanılmıştır. Her iki yöntem de Nöro-Behçet hastalarında diffüz olarak hem supratentorial hem de infratentorial beyin bölgelerinde fraksiyonel anizotropi (FA) değerlerinde azalma, radyal diffüzivite (RD), ortalama diffüzivite (MD) ve aksiyel diffüzivite (AD) değerlerinde ise artışı göstermiştir. FA, difüzyon vektörel büyüklüklerinin (*eigenvalue*) normalize edilmiş bir standart sapmasıdır ve mikroyapısal bütünlüğün temel göstergesidir. AD ve RD, sırasıyla aksonal hasar ve

demiyelinizasyonun potansiyel in vivo belirteçleri iken MD membran dansitesi ve sellülariteye hassastır [90]. Tüm bu parametrelerdeki değişimler, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında Nöro-Behçet hastalarında beyin ak madde yapısındaki yaygın bozulmaya işaret etmektedir. Dikkat çekici olarak, çalışmamızda nörolojik tutulumu olmayan Behçet hastaları da daha sınırlı düzeyde olmakla birlikte özellikle bilateral hemisferik/subkortikal ak madde, korpus kallosum, bilateral eksternal kapsül ve talamus gibi bölgelerde DTI metriklerinde benzer değişiklikler sergilemiştir. Literatürde Aykaç ve ark., hem Nöro-Behçet hastalarında hem de nörolojik tutulumu olmayan Behçet hastalarında internal kapsül ve serebral pedinküllerde FA değerlerinde artış olduğunu bildirmiştir [126]. Atasoy ve ark. ise nörolojik semptomları bulunan ve bulunmayan 35 Behçet hastası üzerinde manual ROI tekniği kullanarak gerçekleştirdikleri çalışmada Behçet hastalarında singulum, korpus kallosum spleniumu, korona radiata ve superior longitudinal fasikulus düzeyinde FA, RD ve AD metriklerinde bozulmalar olduğunu göstermiştir [125]. Bu bulgular, çalışmamızdaki sonuçlarla örtüşmektedir, ancak bizim çalışmamızda DTI değişikliklerinin daha geniş bir dağılım gösterdiği görülmektedir. Bu, tüm beyin bölgelerini içeren voksel tabanlı veya traktografi tabanlı analiz yöntemlerinin, manuel ROI tekniği ile belirlenemeyen farklılıkları ortaya koyabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızın ikinci aşamasında, Behçet hastalarının nörokognitif fonksiyon durumu, farklı kognitif domainlerdeki performansları ölçen nöropsikolojik testlerle değerlendirilmiştir. Nöro-Behçet hastalarında yürütücü işlevler ve soyut düşünme (Penn Koşulla Dışlama Testi), bilişsel esneklik ve dikkat (Stroop testi), işleyen bellek (Sayı Menzili Testi), sözel akıcılık ve dil (Sözel Akıcılık Testi), sözel öğrenme, kısa ve uzun süreli bellek (Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi), görsel-mekansal yapılandırma becerileri, görsel bellek (Rey Karmaşık Figür Testi) ve duyusal-motor (sensorimotor) performans (Motor Praksis Testi) gibi birçok bilişsel işlevde gerileme tespit edilmiştir. Nörolojik tutulumu olmayan Behçet hastaları da Stroop testi (bilişsel esneklik, dikkat), Rey Karmaşık Figür Testi (görsel-mekansal yapılandırma becerileri ve görsel bellek) ve Penn Koşulla Dışlama Testi'nde (yürütücü işlevler ve soyut düşünme) sağlıklı bireylere göre daha düşük performans sergilemiştir. Literatürde, Nöro-Behçet hastalarındaki kognitif işlev bozukluğunu ele alan birçok çalışma bulunmaktadır [59,70,71,127]. Akman-Demir ve ark.'nın 74 Nöro-Behçet

hastasının kognitif fonksiyonlarını incelediği bir çalışmada 65 hastada en az bir kognitif domainde etkilenme tespit edilmiştir. Bu çalışmada farklı kognitif işlevler arasında en sık hem sözel hem de görsel modalitelerde öğrenme ve geri getirme güçlüğü şeklinde bellek bozukluğu saptanırken bunun ardından dikkat eksikliği gelmektedir [59]. NBS ve MS hastalarının kognitif profillerini karşılaştıran bir diğer çalışmada ise NBS hastalarının MS hastalarına kıyasla daha fazla derecede frontal (yürütme) işlev bozukluğuna sahip olduğu bildirilmiştir [71]. Tütüncü ve ark. ise son 6 ay içerisinde atak geçirmeyen p-NBS hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların %60'ında dikkati sürdürmede bozukluk, yaklaşık yarısında ise görsel bellek ve yürütücü işlevlerde etkilenme tespit etmişlerdir [128]. Çalışmamızda Nöro-Behçet hastalarının kognitif profillerindeki değişimler literatürde tariflenmiş olan bu bulgularla uyumluluk göstermektedir. Öte yandan nörolojik belirtisi olmayan veya normal bir MRG'ye sahip Behçet hastalarında da çeşitli nörokognitif fonksiyon bozukluklarını bildiren bazı çalışmalar literatürde bulunmaktadır. Örneğin, Cavaco ve ark. hem nörolojik bulgusu olan hem de olmayan Behçet hastalarında bellek, dikkat ve frontal yürütücü fonksiyonların en sık etkilenen kognitif alanlar olduğunu belirtmiştir. Bu çalışmada, Behçet hastalarındaki etkilenmenin anksiyete ve depresyon semptomları, baş ağrısı varlığı ve frontal lobdaki ak madde değişiklikleri ile ilişkili olabileceği savunulmuştur [70]. Monastero ve ark.'nın nörolojik tutulumu olmayan 26 Behçet hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada ise hastaların %46.1'inde kognitif testlerde bozulma tespit edilmiş ve en sık etkilenen kognitif alanların uzun süreli sözel ve görsel bellek ile görsel-mekansal yapılandırma becerileri olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu durumun aktif hastalıkla ve steroid tedavisi kullanımıyla ilişkili olabileceği hipotezi ileri sürülmüştür [129]. Bu çalışmalarda tanımlanan bulgular, çalışmamızda nörolojik tutulumu olmayan Behçet hastalarında etkilenen kognitif alanlarla örtüşmektedir. Çalışmamızda kontrol grubundaki depresyon ya da anksiyete semptomları, Behçet hastalarınınkinden anlamlı farklılık göstermemektedir. Bu durum, saptanan kognitif etkilenmenin primer patoloji ya da steroid kullanımı gibi tedavi ilişkili nedenlere bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Bu alanda daha büyük örneklem sayılarına sahip, uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızın son aşamasında ise Nöro-Behçet hastalarında DTI bulguları, klinik parametreler ve nörokognitif fonksiyon testleri arasındaki ilişkiye

odaklanılmıştır. Araştırmamızda, Nöro-Behçet hastalarında hastalık süresi, nörolojik tutulum süresi, BS ve NBS tanı yaşı, BS tanısı ile NBS tanısı arasında geçen süre ve son nörolojik atak sonrası geçen süre gibi parametreler sporadik olarak yalnızca birkaç trakt ile zayıf ila orta düzeyde korelasyon ($r<0.6$) göstermiştir. Bu parametreler ile nörokognitif test skorları arasında da potent bir ilişki saptanmamıştır. BDCAF sadece depresyon ve anksiyete semptomları ile orta düzeyde ($r\approx0.4\text{-}0.6$) korelasyon göstermekle birlikte nörokognitif test skorları ve DTI parametreleri ile arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. BODI ise BDCAF ile kıyaslandığında genel olarak nörokognitif testler ve DTI parametreleri ile nispeten daha güçlü bir korelasyon göstermekle birlikte bu ilişkiler de zayıf ila orta düzeyde ($r<0.6$) sınırlı kalmıştır. Bu durum, BDCAF skalasının yalnızca son 4 haftaki genel hastalık aktivitesini yansıtması nedeniyle hastalığa bağlı olarak gelişen kümülatif fonksiyonel ve yapısal hasar hakkında bilgi vermemesine bağlanabilir [50]. BODI skalası ise Behçet sendromuna bağlı geri dönüşümsüz hasarın bir ölçütü olmakla birlikte tutulum tiplerinin ölçeklendirilmemiş olması nedeniyle nörolojik tutulumun şiddeti hakkında spesifik bir bilgi vermemektedir [54]. Bu bağlamda beklenildiği gibi klinik parametreler içerisinde, nörokognitif fonsiyon durumu ve DTI parametreleri ile en güçlü korelasyon ilişkisi gösteren EDSS olmuştur. EDSS, piramidal, serebellar, beyin sapı, duyusal, barsak ve mesane, görsel ve mental fonksiyonlar olmak üzere 7 fonksiyonel sistem temel alınarak yapılan sorgulama ve nörolojik muayene bulgularından yararlanılarak oluşturulmuş bir fiziksel engellilik ölçeğidir ve özellikle MS'te hastalık progresyonunun önemli bir indikatörü olarak kullanılmaktadır [85]. Literatürde çeşitli çalışmalar, özellikle MS hastalarında EDSS skorları ile kognitif performans arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Bu çalışmalar, bu ikisi arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir, ancak genellikle zayıf ila orta düzeyde bir ilişki olarak ortaya çıkmıştır [130-133]. Nitekim bizim çalışmamızda da Nöro-Behçet hastalarında EDSS skorları, CTAP ve MPT gibi sensorimotor performans ve hızı ilgilendiren testlerin yanısıra MoCA (genel bilişsel değerlendirme), RAVLT (sözel öğrenme, bellek), ROCT-Görsel kopyalama (görsel-mekansal yapılandırma becerisi) ve PCET (yürütücü işlevler) gibi diğer bazı nöropsikolojik testlerle de orta düzeyde ($r\approx0.4\text{-}0.6$) korelasyon sergilemiştir. Fakat, EDSS skorlarının ak madde traktlarının DTI parametreleri ile ilişkisi daha belirgindir. Çalışmamızda sağ dorsal singulum başta olmak üzere birçok ak madde traktının DTI metriği EDSS skorları ile orta-

güçlü düzeyde (*r≈0.40-0.75*) korelasyon göstermektedir. Bu durum, fiziksel engellilik ile ilişkilendirilen beyin ak madde lezyonları ve atrofi gibi yapısal değişikliklerin, dolaylı olarak kognitif fonksiyonu etkilediğini, ancak EDSS'nin, hastalığın fiziksel etkileri hakkında değerli bilgiler sağlasa da, kognitif bozulmanın karmaşıklığını tam olarak yansıtmayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamız, nörokognitif test skorlarının beyindeki birçok farklı ak madde traktının DTI metrikleri ile anlamlı korelasyon gösterdiğini ortaya koymaktadır. Özellikle MPT, MoCA, RAVLT ve PCPT gibi farklı bilişsel alanları ilgilendiren testlerin güçlü düzeyde (*r>0.6*) korelasyon gösterdiği ak madde traktları bulunmaktadır. Değerlendirilen nörokognitif testler içerisinde en fazla sayıda ak madde traktı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösteren testler MPT ve MoCA olmuştur. MPT sağ forniks (*r=0.75*) ve sol dorsal singulum (*r=0.72*) başta olmak üzere 29 farklı ak madde traktı ile, MoCA ise sol dorsal singulum (*r=0.63*) ve sol anterior talamik radyasyon (*r=0.61*) başta olmak üzere 23 farklı ak madde traktı ile anlamlı korelasyona sahiptir. Tüm beyindeki ak maddenin mikroyapısal bütünlüğünün bir ölçütü olan global DTI metrikleri de en güçlü korelasyonu MPT ve MoCA ile göstermiştir. Bu iki testin birçok trakt ile ilişkilendirilmesi şaşırtıcı değildir. Zira, MPT ile bağlantılı olan duyusal-motor performans; primer motor korteks, singulat korteks, premotor korteks, tamamlayıcı motor alan ve parietal lobdaki duyusal korteksleri içine alan kapsamlı bir sensorimotor ağ (*network*) ile ilişkilidir ve bu sensorimotor ağın görsel sistem, merkezi yürütme ağı (*central exucutive network*) ve dorsal dikkat ağı (*dorsal attention network*) gibi birtakım diğer sistemlerle entegre biçimde çalışmasını gerektirir [134-138]. MoCA ise dikkat, konsantrasyon, yürütücü işlevler, bellek, dil, görsel-mekansal yapılandırma becerileri, soyut düşünme, hesaplama ve oryantasyon gibi multipl kognitif domaini değerlendiren bir genel bilişsel tarama testidir ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) çalışmaları, farklı beyin bölgelerinin bu süreçte yer aldığını göstermektedir: görsel algılama parieto-oksipital loblar, planlama, soyut düşünme ve hesaplama frontal lob, bellek hippokampal-parieto-frontal ağ, görsel ve ince motor işlevlerin entegrasyonu ise fronto-parieto-oksipital kortekslerle ilişkilidir [139]. İlginç bir şekilde, hayvan isimlendirmesi ise sol tamamlayıcı motor bölge ve anterior singulat gyrus gibi limbik emosyonel sisteme bağlı frontal bölgelerin aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir [140].

Sonuçlarımız, spesifik bazı ak madde traktlarındaki mikroyapısal değişimlerin kognitif bozuklukla özellikle ilişkili olduğu ve bu ilişkinin genel beyin doku hasarının bir epifenomeni olmadığı hipotezini destekleyen veriler de sunmaktadır. TBSS ve traktografi-temelli analizler Nöro-Behçet hastalarında ak maddede diffüz bir mikroyapısal bütünlük kaybına işaret etmekte iken belli bazı ak madde traktlarının nörokognitif test skorlarıyla daha ağırlıklı olarak korelasyon gösterdiği, diğer bazı traktların ise daha az sıklıkta ya da düşük düzeyde korelasyon gösterdiği gözlenmiştir. Örneğin, sol optik radyasyon, sol orta longitudinal fasikulus ve sol superior longitudinal fasikulus 1 hiçbir nörokognitif test skoruyla istatistiksel olarak anlamlı korelasyon sergilemezken sağ kortikospinal trakt ve orta serebellar pedinkül yalnızca tek bir test (MPT) ile anlamlı korelasyon göstermiştir. Öte yandan en fazla sayıda nörokognitif test skoru ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösteren ak madde traktları sol superior talamik radyasyon (12), sol dorsal singulum (11), sol peri-genual singulum (11) ve sağ forniks (10) olarak saptanmıştır. DTI parametreleri ile nörokognitif test skorları arasında en güçlü ilişki ise sağ forniks RD değeri ile MPT medyan yanıt süresi arasında bulunmuştur ($r=0.75$). Global DTI metrikleri de nörokognitif performansı öngörmede bu traktlara ait yerel metriklerin üzerine çıkamamıştır. Bu bağlamda Nöro-Behçet hastalarında nörokognitif disfonksiyon ile öncelikli olarak bu traktların ilişkili olduğu öne sürülebilir.

Superior talamik radyasyon, superior talamik pedinkül ve internal kapsülün posterior bacağı aracılığıyla talamusun ventral nükleer grubu ile presantral ve postsantral gyrus arasındaki bağlantıyı sağlamaktadır [141]. Talamus, vücuttan gelen somatosensoriyel ve görsel-mekansal bilgileri alır, işler ve geniş kortekslerle etkileşimde bulunur, böylece görsel-mekansal algıya katkıda bulunur. Talamus ve/veya talamik radyasyonlardaki hasarın, talamustan gelen somatosensoriyel ve geri bildirim bilgilerinin kesilmesi nedeniyle uzamsal dikkatle ilgili korteksleri ikincil olarak etkileyebileceği öne sürülmüştür [142]. Çalışmamızda superior talamik radyasyonun nörokognitif fonksiyon durumu ile olan bağlantısı, dikkat kontrolü, uyanıklık ve algısal seçim gibi işlevlerde rol alan geniş bir kortiko-subkortikal ağın parçası olmasıyla ilişkilendirilebilir.

Singulum demeti, beyinde frontal, parietal ve medial temporal bölgeleri birbirine ve aynı zamanda subkortikal çekirdekleri de singulat gyrusa bağlayan

neredeyse tam bir halka yapısı oluşturan bir majör ak madde traktıdır [143]. Atasoy ve arkadaşları Behçet sendromunda singulum demetinin FA değerlerinde azalma olduğunu ve bunun hastalık süresiyle zayıf düzeyde ($r<0.4$) negatif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmada singulum ve nörokognitif fonksiyon arasında bir ilişki tespit edilememiştir [125]. Öte yandan MS [144], SLE [145], hafif kognitif bozukluk [146], Alzheimer hastalığı [147] ve şizofreni [148] gibi pek çok patolojide singulumun kognitif disfonksiyon ile ilişkisi bildirilmiştir. Bu çalışmalardaki sonuçlar, bizim çalışmamızda Nöro-Behçet hastalarındaki bulgularla paralellik göstermekte ve singulumun patolojiden bağımsız olarak nörokognitif fonksiyonlarla olan ilişkisine işaret etmektedir. Nitekim, literatürde çeşitli çalışmalarda singulumun episodik, uzamsal ve işleyen bellek, yürütücü işlevler, planlama ve dikkat gibi çeşitli kognitif işlevlerdeki rolüne vurgu yapılmıştır [143,149]. Singulumun farklı alanlardaki bilişsel performans ölçütleri ile ilişkili olmasının potansiyel bir açıklaması, diğer beyin bölgeleriyle arasındaki bağlantılarda yatmaktadır. Karar verme açısından merkezi olduğu düşünülen bölgeler (anterior singulat korteks, orbitofrontal korteks, medial talamus), birbirine en azından kısmen singulum bağlantılarıyla bağlantılıdır [143]. Singulum ayrıca, emosyonel proçeslerle ilişkilendirilen limbik bölgeler arasındaki bağlantıları sağlamaktadır, bu da özellikle bilişsel görevlerde performans üzerinde etkili olan çabaya dayalı karar verme için önemli olabilir [150,151]. Ayrıca, singulumun frontoparietal bağlantılar aracılığıyla dikkat açısından da merkezi bir rol oynadığı bildirilmiştir [138]. Varsayılan mod ağı (*default mode network*) üzerindeki fMRI çalışmaları, singulum demetinin bu dağınık kortikal ağın ön ve arka bölümleri (medial prefrontal korteks ve posterior singulate korteks) arasındaki işlevsel entegrasyon için önemli olduğunu göstermektedir. Parietal-prefrontal entegrasyon teorisine (P-FIT) göre, genel kognitif performans, duyusal bilginin işlenmesi ve entegrasyonu ile ilgilenen parietal bölgelerle, mantık yürütme ve problem çözme gibi yürütücü işlevlerle ilgilenen prefrontal bölgeler ve yanıt seçimi ile ilgilenen anterior singulat korteks arasındaki etkileşim ile yakından ilintilidir [152]. Singulumun rolü, bu bölgeler arasındaki etkili iletişimi sağlamak olabilir.

Forniks, hippokampusu diğer limbik yapılarla birbirine bağlayan hippokampal-diensefalik sistemin önemli bir parçasıdır. Papez devresi olarak adlandırılan bu yapının özellikle episodik bellek ve yürütücü işlevler için önemli olduğu

bilinmektedir [153,154]. Çeşitli DTI çalışmaları, hafif kognitif bozukluk ve Alzheimer hastalarında forniks FA'sında belirgin azalmalar görüldüğünü ve bunun hastalık progresyonunu tahmin etmek için bir görüntüleme belirteci olarak potansiyelini vurgulamaktadır [155-157]. MS hastalarında da forniks DTI metriklerinin dikkat, bilgi işleme hızı ve sözel bellek gibi kognitif fonksiyonları değerlendiren testlerle korelasyon gösterdiği bildirilmiştir [144,158,159]. Bizim çalışmamızda da Nöro-Behçet hastalarında forniks DTI metrikleri duyusal-motor performans, bellek, dikkat ve görsel-mekansal yapılandırma becerileri gibi farklı kognitif işlevleri değerlendiren testlerle ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamıza dahil edilen Nöro-Behçet hastalarında konvansiyonel MRG'de tespit edilen lezyon lokalizasyonu ağırlıklı olarak NBS için tipik tutulum paterni ile uyumlu olarak beyin sapı ve diensefalon olup hemisferik/subkortikal lezyonlar nispeten daha az sıklıkta görülmekteydi. Bununla birlikte hem voksel-temelli hem de traktografi-temelli DTI analizleri, Nöro-Behçet hastalarında hem supratentorial hem de infratentorial ak maddede daha diffüz bir mikroyapısal bütünlük kaybının varlığını ortaya koymaktadır. Üstelik Nöro-Behçet hastalarında nörokognitif fonksiyon durumu ile daha güçlü korelasyon gösteren ak madde traktları ile konvansiyonel MRG'de saptanan lezyon lokalizasyonları arasında da diskordans dikkat çekmektedir. Literatürde, NBS hastalarının ortalama 3 yıl boyunca prospektif olarak nöropsikolojik takibinin yapıldığı bir çalışmada lezyonun yeri ile kognitif bozukluklar arasında her zaman bir ilişki olmadığı ve ciddi bir bellek bozukluğunun normal bir MRG'ı olan veya sessiz NBS'li hastalarda da görülebileceği bildirilmiştir [72]. Bu gözlemler, NBS'de kognitif fonksiyonlardaki bozulmanın sadece lezyon yükü ve yeri nedeniyle tam olarak açıklanamayabileceğini ve bunun altında bilinmeyen başka mekanizmaların olabileceğini düşündürmektedir. Muhtemel bir açıklama, geleneksel nörogörüntüleme yöntemleri ile tespit edilemeyen ve frontal devre bileşenlerini etkileyen mikroskopik inflamatuar lezyonların kognitif bozulmaya neden olabileceğidir. NBS hastalarının beyin patoloji örneklerinde MRG ile tespit edilemeyen bu tür küçük lezyonların gösterilmesine rağmen, kognitif işlev bozukluğuna olan katkılarının daha fazla incelenmesi gerekmektedir [73].

Çalışmamızın belli limitasyonları bulunmaktadır. Öncelikle, çalışmamız kesitsel bir tasarıma sahiptir. NBS'deki kognitif bozulma üzerine longitudinal bir

çalışma tasarımı, kognitif yetiler ile yapısal konnektivite ölçümleri arasındaki ilişkiler hakkında daha fazla bilgi sağlayabilirdi. Ayrıca, bu çalışmada ilaç tedavisi, nörolojik tutulum tipi, lezyon lokalizasyonu, sistem tutulumlarının türü gibi faktörler göz önüne alınmamıştır. Çalışmamızdaki örneklem sayısı Behçet hasta alt gruplarının kognitif disfonksiyon açısından diferansiyel etkisinin değerlendirilmesi için yeterli değildi. Üçüncü olarak çalışmamızda tanımlanan korelasyon ilişkileri Nöro-Behçet hastalarında kognitif durumun öngörülmesi açısından veri sağlamakla birlikte kognitif disfonksiyonun altında yatan patogenezi ortaya koymamaktadır. Bu konuda daha büyük örneklem sayılarına sahip, uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Son olarak, görüntü işleme ve analiz için kullanılan yöntemlere özgü bazı sınırlamalar bulunmaktadır. TBSS, parsiyel volüm etkisini elimine için tasarlanmış olsa da tüm katılımcıların standart bir şablon üzerinde ortak bir iskelete kaydedilmesi kritik bir adımdır. Nöro-Behçet hastalarındaki atrofi ve ak madde lezyonları bu projeksiyon aşamasının keskinliğini kaçınılmaz olarak azaltan faktörlerdir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, bilgilerimize göre bu çalışma, literatürde Nöro-Behçet hastalarında ve nörolojik tutulumu olmayan Behçet hastalarında farklı alanlardaki nörokognitif fonksiyonları inceleyen ve bunları tüm beynin haritalandırılmasına olanak sağlayan otomatize DTI analiz yöntemleri kullanarak belirlenen mikroyapısal anormalliklerle ilişkilendiren ilk kapsamlı çalışmadır. Araştırmamız, Nöro-Behçet hastalarının sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında hem supratentorial hem de infratentorial ak maddede diffüz bir mikroyapısal bütünlük kaybına sahip olduğunu, öte yandan bu kaybın daha sınırlı düzeyde olmakla birlikte nörolojik tutulumu olmayan Behçet hastalarında da mevcut olduğunu göstermiştir. Ayrıca, superior talamik radyasyon, singulum ve forniks başta olmak üzere pek çok ak madde traktının Nöro-Behçet hastalarında farklı kognitif alanlardaki bozulmayla ilişkisini ortaya koymuştur. Bu bulgular, Behçet hastalığında santral sinir sistemi tutulumuna bağlı nörokognitif etkilenmeyi tahmin etmek ve derecelendirmek için DTI bulgularının potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

REFERANSLAR

[1] Y. Yazici, S. Yurdakul, and H. Yazici, “Behçet’s syndrome,” Curr. Rheumatol. Rep., vol. 12, no. 6, pp. 429–435, 2010, doi: 10.1007/s11926-010-0132-z.

[2] Alpsoy E, Leccese P, Emmi G and Ohno S (2021) Treatment of Behçet's Disease: An Algorithmic Multidisciplinary Approach. Front. Med. 8:624795. doi: 10.3389/fmed.2021.624795

[3] O. Communication, “Aksel Siva Behçet’s disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement,” pp. 95–103, 2001.

[4] Hatemi G, Meara A, Özgüler Y, Direskeneli H, Mahr A, Shea B, Cam E, Gul A, Yazici Y, Tugwell P, Yazici H, Merkel PA; Outcome Measures in Rheumatology Behçet's Syndrome Working Group. Core Set of Domains for Outcome Measures in Behçet's Syndrome. Arthritis Care Res (Hoboken). 2022 Apr;74(4):691-699. doi: 10.1002/acr.24511. Epub 2022 Mar 4. PMID: 33202101.

[5] Tournier JD, Mori S, Leemans A. Diffusion tensor imaging and beyond. Magn Reson Med. 2011 Jun;65(6):1532-56. doi: 10.1002/mrm.22924. Epub 2011 Apr 5. PMID: 21469191; PMCID: PMC3366862.

[6] Behcet H. Uber rezidivierende aphthose, durch ein veirus verusachte geschwure am mund, am auge und an den genitalien. Derm Wschr. 1937(105):1151.

[7] Yazici, Y., Hatemi, G., Bodaghi, B. et al. Behçet syndrome. Nat Rev Dis Primers 7, 67 (2021). https://doi.org/10.1038/s41572-021-00301-1

[8] Papoutsis, N. G. et al. Prevalence of Adamantiades-Behçet’s disease in Germany and the municipality of Berlin: results of a nationwide survey. Clin. Exp. Rheumatol. 24 (Suppl. 42), S125 (2006).

[9] Kappen, J. H. et al. Behçet’s disease, hospital-based prevalence and manifestations in the Rotterdam area. Neth. J. Med. 73, 471–477 (2015).

[10] Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, Shahram F, Nadji A, Akhlaghi M ve ark. Behcet’s disease: epidemiology, clinical Manifestations, and diagnosis. Expert Rev Clin Immunol. 2017;13:57-65.

[11] Calamia, K. T. et al. Epidemiology and clinical characteristics of Behçet’s disease in the US: a population-based study. Arthritis Rheum. 61, 600–604 (2009).

[12] Salvarani, C. et al. Epidemiology and clinical course of Behçet’s disease in the Reggio Emilia area of Northern Italy: a seventeen-year population-based study. Arthritis Rheum. 57, 171–178 (2007).

[13] Yazici, H., Seyahi, E., Hatemi, G. & Yazici, Y. Behçet syndrome: a contemporary view. Nat. Rev. Rheumatol. 14, 107–119 (2018). A comprehensive review of epidemiology, pathogenesis and treatment of Behçet syndrome.

[14] S. N. Esatoglu et al., “Behçet’s syndrome: Providing integrated care,” J. Multidiscip. Healthc., vol. 10, pp. 309–319, 2017, doi: 10.2147/JMDH.S93681.

[15] Maldini C, Lavalley MP, Cheminant M, et al. Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behcet’s disease clinical characteristics: systematic review and meta-analyses of observational studies. Rheumatology (Oxford) 2012;51:887-900.

[16] McGonagle, D., Aydin, S. Z., Gül, A., Mahr, A. & Direskeneli, H. ‘MHC-Iopathy’-unified concept for spondyloarthritis and Behçet disease. Nat. Rev. Rheumatol. 11, 731–740 (2015). A hypothesis-generating paper on the potential role of MHC in the pathogenesis of Behçet syndrome.

[17] Moll, J. M., Haslock, I., Macrae, I. F. & Wright, V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter’s disease, the intestinal arthropathies, and Behçet’s syndrome. Medicine 53, 343–364 (1974).

[18] Mizuki, N. et al. Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet’s disease susceptibility loci. Nat. Genet. 42, 703–706 (2010).

[19] Remmers, E. F. et al. Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23RIL12RB2 regions associated with Behçet’s disease. Nat. Genet. 42, 698–702 (2010).

[20] Direskeneli, H. Innate and adaptive responses to heat shock proteins in Behçet’s disease. Genet. Res. Int. 2013, 249157 (2013)

[21] Direskeneli H. Autoimmunity vs autoinflammation in Behcet's disease: do we oversimplify a complex disorder? Rheumatology (Oxford). 2006;45:1461-5.

[22] Ureten, K. et al. Neutrophil CD64 expression in Behçet’s disease. J. Rheumatol. 32, 849–852 (2005)

[23] Canete, J. D. et al. Distinct synovial immunopathology in Behçet disease and psoriatic arthritis. Arthritis Res. Ther. 11, R17 (2009)

[24] Hayasaki, N. et al. Neutrophilic phlebitis is characteristic of intestinal Behçet’s disease and simple ulcer syndrome. Histopathology 45, 377–383 (2004)

[25] Melikoglu, M. et al. Characterization of the divergent wound-healing responses occurring in the pathergy reaction and normal healthy volunteers. J. Immunol. 177, 6415–6421 (2006).

[26] Vorobjeva NV, Chernyak BV. NETosis: Molecular Mechanisms, Role in Physiology and Pathology. Biochemistry (Mosc). 2020 Oct;85(10):1178-1190. doi: 10.1134/S0006297920100065. PMID: 33202203; PMCID: PMC7590568.

[27] Le Joncour, A. et al. Critical role of neutrophil extracellular traps (NETs) in patients with Behçet’s disease. Ann. Rheum. Dis. 78, 1274–1282 (2019).

[28] Main, D. M. & Chamberlain, M. A. Clinical differentiation of oral ulceration in Behçet’s disease. Br. J. Rheumatol. 31, 767–770 (1992).

[29] E. Alpsoy, C. Zouboulis, and G. E. Ehrlich, “Mucocutaneous lesions of Behçet’s disease,” Yonsei Medical Journal, vol. 48, no. 4. pp. 573–585, 2007, doi: 10.3349/ymj.2007.48.4.573.

[30] Kutlubay Z, Mat C, Aydin O, Demirkesen C, Calay O, Engın B ve ark.Histopathological and Clinical Evaluation of Papulopustular Lesions in Behçet's Disease. Clin Exp Rheumatol. 2015;33(6 Suppl 94):101-6.

[31] Tunc, R., Keyman, E., Melikoglu, M., Fresko, I. & Yazici, H. Target organ associations in Turkish patients with Behçet's disease: a cross sectional study by exploratory factor analysis. J. Rheumatol. 29, 2393–2396 (2002).

[32] Bicer A. Musculoskeletal Findings in Behcet's Disease. Patholog Res Int. 2012;2012:653806. doi: 10.1155/2012/653806. Epub 2011 Sep 25. PMID: 21961082; PMCID: PMC3180072.

[33] Diri E, Mat C, Hamuryudan V, Yurdakul S, Hizli N YH. Papulopustular skin lesions are seen more frequently in patients with Behçet's syndrome who have arthritis: a controlled and masked study. Ann Rheum Dis. (2001) 60:1074–6. 10.1136/ard.60.11.1074

[34] Posarelli C, Maglionico MN, Talarico R, Covello G, Figus M. Behçet's syndrome and ocular involvement: changes over time. Clin Exp Rheumatol. 2020 Sep-Oct;38 Suppl 127(5):86-93. Epub 2020 Nov 18. PMID: 33253088.

[35] Seyahi E, Gjoni M, Durmaz EŞ, Akbaş S, Sut N, Dikici AS ve ark. Increased vein wall thickness in Behçet disease. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2019;7:677-84.

[36] Cheon, J. H. & Kim, W. H. An update on the diagnosis, treatment, and prognosis of intestinal Behçet's disease. Curr. Opin. Rheumatol. 27, 24–31 (2015).

[37] Bayraktar, Y., Ozaslan, E. & Van Thiel, D. H. Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease. J. Clin. Gastroenterol. 30, 144–154 (2000).

[38] International Study Group for Behcet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. Lancet. 1990;335:1078–80.

[39] Kural-Seyahi, E. et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. Medicine 82, 60–76 (2003). The largest and longest followed cohort of patients with Behçet syndrome including findings related to the natural history of this condition.

[40] Hamuryudan, V. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behcet syndrome. Ann. Intern. Med. 128, 443 (1998).

[41] Melikoglu, M. et al. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. J. Rheumatol. 32, 98–105 (2005).

[42] Alpsoy, E. et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. Arch. Dermatol. 138, 467–471 (2002).

[43] Hatemi, G. et al. Apremilast for Behçet's syndrome — a phase 2, placebo-controlled study. N. Engl. J. Med. 372, 1510–1518 (2015).

[44] Alibaz-Oner F, Karadeniz A, Yılmaz S, Balkarlı A, Kimyon G, Yazıcı A ve ark. Behçet disease with vascular involvement: effects of different therapeutic regimens on the incidence of new relapses. Medicine (Baltimore). 2015;94:494.

[45] Ozguler Y, Leccese P, Christensen R, Esatoglu SN, Bang D, Bodaghi B ve ark. Management of major organ involvement of Behçet's syndrome: a systematic review for update of the EULAR recommendations. Rheumatology (Oxford). 2018;57:2200–12.

[46] Seyahi E, Yazici H. To anticoagulate or not to anticoagulate vascular thrombosis in Behçet's syndrome: an enduring question.Clin Exp Rheumatol. 2016;34(1 Suppl 95):3-4.

[47] Hamuryudan, V. et al. Pulmonary artery aneurysms in Behçet syndrome. Am. J. Med. 117, 867–870 (2004).

[48] Watanabe, K. et al. Evidence-based diagnosis and clinical practice guidelines for intestinal Behçet's disease 2020 edited by Intractable Diseases, the Health and Labour Sciences Research Grants. J. Gastroenterol. 55, 679–700 (2020).

[49] P. Seo et al., "The future of damage assessment in vasculitis," J. Rheumatol., vol. 34, no. 6, pp. 1357–1371, 2007.

[50] Lawton G, Bhakta BB, Chamberlain MA, Tennant A (2004) The Behcet's disease activity index. Rheumatology (Oxford) 43 (1):73-78

[51] Hatemi G, Ozguler Y; Behçet Sendromu İçin Sık Kullanılan Değerlendirme Ölçütleri (https://vaskulit.hacettepe.edu.tr/belge/behcet121119.pdf)

[52] Gilworth G, Chamberlain MA, Bhakta B, Haskard D, Silman A, Tennant A (2004) Development of the Behçet's disease quality of life, a quality of life measure specific to Behçet's disease. J Rheumatol 31:931–937

[53] A. R. Exley et al., "Development and initial validation of the vasculitis damage index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides," Arthritis Rheum., vol. 40, no. 2, pp. 371–380, 1997, doi: 10.1002/art.1780400222.

[54] M. Piga et al., "Development and preliminary validation of the Behçet's syndrome Overall Damage Index (BODI)," RMD Open, vol. 6, no. 2, pp. 1–9, 2020, doi: 10.1136/rmdopen-2020-001192.

[55] Lakhanpal S, Tani K, Lie JT, Katoh K, Ishigatsubo Y, Ohokubo T. Pathologic features of Behçet's syndrome: a review of Japanese autopsy registry data. Hum Pathol. 1985 Aug;16(8):790-5. doi: 10.1016/s0046-8177(85)80250-1. PMID: 4018777.

[56] Uygunoğlu, Uğur; Siva, Aksel. Nervous system involvement in Behçet's syndrome. Current Opinion in Rheumatology 31(1):p 32-39, January 2019. | DOI: 10.1097/BOR.0000000000000562

[57] Kürtüncü, M., Tüzün, E. & Akman-Demir, G. Behçet's Disease and Nervous System Involvement. Curr Treat Options Neurol 18, 19 (2016). https://doi.org/10.1007/s11940-016-0405-6

[58] Siva A, Saip S. The spectrum of nervous system involvement in Behçet's syndrome and its differential diagnosis. J Neurol. 2009;256(4):513–29.

[59] Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasçi B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. The neuro-Behçet study group. Brain. 1999;122(Pt 11):2171–82.

[60] Uygunoğlu, U., Siva, A. Behçet's Syndrome and Nervous System Involvement. Curr Neurol Neurosci Rep 18, 35 (2018). https://doi.org/10.1007/s11910-018-0843-5

[61] Uygunoglu U, Saip S, Siva A. Behcet's syndrome and nervous system involvement. In: Lisak RP, Truong DD, Carroll WM, et al., editors. International neurology, vol. 2016. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd. p. 88–93. Chapter 28.

[62] Alkan A, Goktan A, Karincaoglu Y, Kamisli S, Dogan M, Oztanir N, et al. Brain perfusion MRI findings in patients with Behcet's disease. Sci World J. 2012;2012:261502.

[63] Chuang YW, Hsu CC, Huang YF, Lin HF, Chang CC, Lin CY, et al. Brain perfusion SPECT in patients with Behçet's disease. J Neuroradiol. 2013;40(4):288–93.

[64] Hirohata S. Histopathology of central nervous system lesions in Behcet's disease. J Neurol Sci. 2008;267(1-2):41-7.

[65] Koçer N, Islak C, Siva A, Saip S, Akman C, Kantarci O, Hamuryudan V. CNS involvement in neuro-Behçet syndrome: an MR study. AJNR Am J Neuroradiol. 1999;20:1015-24.

[66] Uluduz D, Midi I, Duman T, et al. Behçet's disease as a causative factor of cerebral venous sinus thrombosis: subgroup analysis of data from the VENOST study. Rheumatology (Oxford) 2018

[67] Uluduz D, Kürtüncü M, Yapıcı Z, Seyahi E, Kasapçopur Ö, Özdoğan H, et al. Clinical characteristics of pediatric-onset neuro-Behcet disease. Neurology. 2011;77(21):1900–5.

[68] Saip S, Siva A, Altintas A, et al. Headache in Behcet's syndrome. Headache 2005; 45:911–919.

[69] Siva A, Ozdogan H, Yazici H. Lehner T, Barnes CG, et al. Headache, neuro-psychiatric and computerized tomography findings in Behcet's syndrome. Recent advances in Behcet's disease. London, New York: Royal Society of Medicine Service; 1986. 247–254.

[70] Cavaco S, daSilva AM, Pinto P, Coutinho E, Santos E, Bettencourt A, Pinto C, Gonçalves A, S ilva S, Gomes F, Carvalho L, Pereira C, Martins B, Correia J, Vasconcelos C. Cognitive functioning in Behçet's disease. Ann N Y Acad Sci. 2009;1173:217–26.

[71] Tuncay Gündüz, Özgür Emir, Murat Kürtüncü, Melike Mutlu, Ayfer Tumaç, Şükriye Akca, Oğuzhan Çoban, Sara Bahar, Öget Öktem-Tanör, Erdem Tüzün, Mefkure Eraksoy, Hakan Gürvit & Gulsen Akman-Demir (2012) Cognitive Impairment in Neuro-Behcet's Disease and Multiple Sclerosis: A Comparative Study, International Journal of Neuroscience, 122:11, 650-656, DOI: 10.3109/00207454.2012.704454

[72] Oktem-Tanör O, Baykan-Kurt B, Gürvit IH, Akman-Demir G, Serdaroğlu P. Neuropsychological follow-up of 12 patients with neuro-Behçet disease. J Neurol. 1999;246:113–9.

[73] Rubinstein LJ, Urich H. Meningo-encephalitis of Behcet's disease: case report with pathological findings. Brain. 1963; 86:151–60.

[74] Kalra, S., Silman, A., Akman-Demir, G. et al. Diagnosis and management of Neuro-Behçet's disease: international consensus recommendations. J Neurol 261, 1662–1676 (2014). https://doi.org/10.1007/s00415-013-7209-3

[75] Albayram S, Saip S, Hasiloglu ZI, Teke M, Ceyhan E, Tutuncu M ve ark. Evaluation of parenchymal neuro-Behçet disease by using susceptibility-weighted imaging. AJNR Am J Neuroradiol. 2011;32:1050-5.

[76] Akman-Demir G, Bahar S, Coban O, Tasci B, Serdaroglu P. Cranial MRI in Behçet's disease: 134 examinations of 98 patients. Neuroradiology. 2003;45:851- 9.

[77] Cleaver J, Morrison H, Renowden SA, Atan D, Cossburn M, Rice CM. An important diagnostic clue for neuro-Behçet's disease: the 'cascade sign'. Rheumatology (Oxford). 2022 May 5;61(5):e130-e131. doi: 10.1093/rheumatology/keab554. PMID: 34341831.

[78] Alis D, Alis C, Tutuncu M, Kocer N, Islak C, Kizilkilic O. Apparent diffusion coefficient characteristics of parenchymal neuro-Behçet's disease. Int J Rheum Dis. 2019 Aug;22(8):1452-1458. doi: 10.1111/1756-185X.13542.

[79] Mehdipoor G, Davatchi F, Ghoreishian H, Arjmand Shabestari A. Imaging manifestations of Behcet's disease: Key considerations and major features. Eur J Radiol. 2018 Jan;98:214-225. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.11.012.

[80] Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. Lancet Neurol. 2009 Feb;8(2):192-204. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70015-8.

[81] Baysal, T., Ozisik, H.I., Karlidag, R. et al. Proton MRS in Behçet's disease with and without neurological findings. Neuroradiology 45, 860–864 (2003).

[82] Zeydan, B. et al. Infliximab is a plausible alternative for neurologic complications of Behçet disease. Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm. 3, e258 (2016).

[83] Atienza-Mateo B. et al. Tocilizumab in Behçet's disease with refractory ocular and/or neurological involvement: response according to different clinical phenotypes. Clin. Exp. Rheumatol.

[84] Akman-Demir G, Ayranci O, Kurtuncu M, Vanli EN, Mutlu M, Tugal-Tutkun I. Cyclosporine for Behçet's uveitis: is it associated with an increased risk of neurological involvement? Clin Exp Rheumatol. 2008;26(4 Suppl 50):84–90.

[85] Meyer-Moock, S., Feng, YS., Maeurer, M. et al. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. BMC Neurol 14, 58 (2014). https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-58

[86] Siva A, Kantarci OH, Saip S, Altintas A, Hamuryudan V, Islak C, Koçer N, Yazici H. Behçet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. J Neurol. 2001 Feb;248(2):95-103. doi: 10.1007/s004150170242. PMID: 11284141.

[87] Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. Diffusion tensor imaging of the brain. Neurotherapeutics. 2007;4(3):316-329. doi:10.1016/j.nurt.2007.05.011

[88] Basser PJ, Mattiello J, Le Bihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. Biophys J. 1994;66:259–267.

[89] Soares JM, Marques P, Alves V, Sousa N. A hitchhiker's guide to diffusion tensor imaging. Front Neurosci. 2013 Mar 12;7:31. doi: 10.3389/fnins.2013.00031. PMID: 23486659; PMCID: PMC3594764.

[90] Alexander, A. L. et al. Characterization of cerebral white matter properties using quantitative magnetic resonance imaging stains. Brain Connect. 1, 423–446 (2011).

[91] Aung WY, Mar S, Benzinger TL. Diffusion tensor MRI as a biomarker in axonal and myelin damage. Imaging Med. 2013 Oct 1;5(5):427-440. doi: 10.2217/iim.13.49. PMID: 24795779; PMCID: PMC4004089.

[92] Snook L., Plewes C., Beaulieu C. (2007). Voxel based versus region of interest analysis in diffusion tensor imaging of neurodevelopment. Neuroimage 34, 243–252 10.1016/j.neuroimage.2006.07.021

[93] Astrakas L. G., Argyropoulou M. I. (2010). Shifting from region of interest (ROI) to voxel-based analysis in human brain mapping. Pediatr. Radiol. 40, 1857–1867 10.1007/s00247-010-1677-8

[94] Della Nave R., Foresti S., Pratesi A., Ginestroni A., Inzitari M., Salvadori E., et al. (2007). Whole-brain histogram and voxel-based analyses of diffusion tensor imaging in patients with leukoaraiosis: correlation with motor and cognitive impairment. AJNR. Am. J. Neuroradiol. 28, 1313–1319 10.3174/ajnr.A0555

[95] Jones D. K., Cercignani M. (2010). Twenty-five pitfalls in the analysis of diffusion MRI data. NMR Biomed. 23, 803–820 10.1002/nbm.1543

[96] Abe O., Takao H., Gonoi W., Sasaki H., Murakami M., Kabasawa H., et al. (2010). Voxel-based analysis of the diffusion tensor. Neuroradiology 52, 699–710 10.1007/s00234-010-0716-3

[97] Smith S. M., Jenkinson M., Johansen-Berg H., Rueckert D., Nichols T. E., MacKay C. E., et al. (2006). Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. Neuroimage 31, 1487–1505 10.1016/j.neuroimage.2006.02.024

[98] Lilja Y, Ljungberg M, Starck G, Malmgren K, Rydenhag B, Nilsson DT. Visualizing Meyer's loop: A comparison of deterministic and probabilistic tractography. Epilepsy Res. 2014 Mar;108(3):481-90. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.01.017.

[99] Kurtzke JF (1983) Rating neurological impairment in MS: an expended disability status scale (EDSS). Neurology 33:1444–1452

[100] Beck AT, Epstein N, Brown G et al (1988) An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. J Consult Clin Psychol 56:893

[101] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V et al (2005) The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc 53:695–699

[102] Emek-Savas, D. D., Yerlikaya, D., Yener, G. G. & Tanor, O. O. Validity, Reliability and Normative Data of The Stroop Test Capa Version. Turkish Journal of Psychiatry.

[103] Boringa JB, Lazeron RH, Reuling IE et al (2001) The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. Mult Scler 7:263–267.

[104] Rey, A. (1964) L'examen clinique en psychologie (The Clinical Psychological Examination). Presse Universitaires de France, Paris.

[105] Boone, K. B., Lesser, I. M., Hill-Gutierrez, E., Berman, N. G. & D'Elia, L. F. Rey-Osterrieth complex figure performance in healthy, older adults: Relationship to age, education, sex, and IQ. Clinical Neuropsychologist 7, 22–28 (1993).

[106] Neves Mde C, Albuquerque MR, Neves FS, Lage GM, Malloy-Diniz L, Nicolato R, Corrêa H. Sensorimotor performance in euthymic bipolar disorder: the MPraxis (PennCNP) analysis. Braz J Psychiatry. 2014 Sep;36(3):248-50. doi: 10.1590/1516-4446-2013-1243. Epub 2014 Mar 17. PMID: 24676046.

[107] Busra Izgi, Tyler M. Moore, Merve Yalcinay-Inan, Allison M. Port, Kemal Kuscu, Ruben C. Gur & Hale Yapici Eser (2021): Test–retest reliability of the Turkish translation of the Penn Computerized Neurocognitive Battery, Applied Neuropsychology: Adult, DOI:10.1080/23279095.2020.1866572

[108] Kurtz, M. M., Ragland, J. D., Moberg, P. J. & Gur, R. C. The Penn Conditional Exclusion Test: a new measure of executive-function with alternate forms of repeat administration. Arch Clin Neuropsychol 19, 191–201 (2004).

[109] Moore, T. M., Gur, R. C., Thomas, M. L., Brown, G. G., Nock, M. K., Savitt, A. P., Keilp, J. G., Heeringa, S., Ursano, R. J., & Stein, M. B. (2019). Development, Administration, and Structural Validity of a Brief, Computerized Neurocognitive Battery: Results From the Army Study to Assess Risk and Resilience in Servicemembers. Assessment, 26(1), 125–143. https://doi.org/10.1177/1073191116689820

[110] Hubel, K. A., Reed, B., Yund, E. W., Herron, T. J. & Woods, D. L. Computerized measures of finger tapping: effects of hand dominance, age, and sex. Percept Mot Skills 116,929–952 (2013).

[111] Gur RC, Richard J, Hughett P, Calkins ME, Macy L, Bilker WB, Brensinger C, Gur RE. A cognitive neuroscience-based computerized battery for efficient measurement of individual differences: standardization and initial construct validation. J Neurosci Methods. 2010 Mar 30;187(2):254-62. doi: 10.1016/j.jneumeth.2009.11.017. Epub 2009 Nov 27. PMID: 19945485; PMCID: PMC2832711.

[112] Kurtz MM, Ragland JD, Bilker W, Gur RC, Gur RE. Comparison of the continuous performance test with and without working memory demands in healthy controls and patients with schizophrenia. Schizophr Res. 2001 Mar 30;48(2-3):307-16. doi: 10.1016/s0920-9964(00)00060-8. PMID: 11295383.

[113] Veraart, J. et al. Denoising of diffusion MRI using random matrix theory. Neuroimage 142, 394–406 (2016).

[114] Kellner, E., Dhital, B., Kiselev, V. G. & Reisert, M. Gibbs-ringing artifact removal based on local subvoxel-shifts. Magn. Reson. Med. 76, 1574–1581 (2016)

[115] J.L.R. Andersson, S. Skare, J. Ashburner. How to correct susceptibility distortions in spin-echo echo-planar images: application to diffusion tensor imaging. NeuroImage, 20(2):870-888, 2003.

[116] Andersson, J. L. R. & Sotiropoulos, S. N. An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging. Neuroimage 125, 1063–1078 (2016).

[117] Andersson, J. L. R. & Graham, M. S. Incorporating outlier detection and replacement into a non-parametric framework for movement and distortion correction of diffusion MR images. Neuroimage 141, 556–572 (2016).

[118] Andersson, J. L. R. et al. Towards a comprehensive framework for movement and distortion correction of diffusion MR images: Within volume movement. Neuroimage 152, 450–466 (2017).

[119] Jesper L. R. Andersson, Mark S. Graham, Ivana Drobnjak, Hui Zhang and Jon Campbell. Susceptibility-induced distortion that varies due to motion: Correction in diffusion MR without acquiring additional data. NeuroImage, 171:277-295, 2018.

[120] Veraart, J., Sijbers, J., Sunaert, S., Leemans, A. & Jeurissen, B. Weighted linear least squares estimation of diffusion MRI parameters: Strengths, limitations, and pitfalls. Neuroimage 81, 335–346 (2013).

[121] Zhou C, Dong M, Duan W, Lin H, Wang S, Wang Y, Zhang Y, Shi J, Liu S, Cheng Y, Xu X, Xu J. White matter microstructure alterations in systemic lupus erythematosus: A preliminary coordinate-based meta-analysis of diffusion tensor imaging studies. Lupus. 2021 Oct;30(12):1973-1982. doi: 10.1177/09612033211045062. Epub 2021 Oct 15. PMID: 34652991.

[122] Talwar P, Kushwaha S, Chaturvedi M, Mahajan V. Systematic Review of Different Neuroimaging Correlates in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. Clin Neuroradiol. 2021 Dec;31(4):953-967. doi: 10.1007/s00062-021-01057-7. Epub 2021 Jul 23. PMID: 34297137.

[123] Faragó P, Tóth E, Szabó N N, Kocsis K, Kincses B, Bozsik B, Veréb D, Biernacki TI, Király A, Sandi D, Bencsik K, Klivényi P, Vécsei L, Kincses ZT. Connection between microstructural alterations detected by diffusion MRI and cognitive dysfunction in MS: A model-free analysis approach. Mult Scler Relat Disord. 2021 Dec 5;57:103442. doi: 10.1016/j.msard.2021.103442. Epub ahead of print. PMID: 34896877.

[124] Silvagni E, Inglese F, Bortoluzzi A, Borrelli M, Goeman JJ, Revenaz A, Groppo E, Steup-Beekman GM, Huizinga TWJ, Ronen I, de Bresser J, Fainardi E, Govoni M, Ercan E. Longitudinal changes in cerebral white matter microstructure in newly diagnosed systemic lupus erythematosus patients. Rheumatology (Oxford). 2021 Jun 18;60(6):2678-2687. doi: 10.1093/rheumatology/keaa677. PMID: 33507240; PMCID: PMC8213425.

[125] Atasoy, B., Toprak, H., Su Kucuk, O. et al. Relationship of diffusion tensor imaging parameters with neurocognitive dysfunction in patients with Behcet's disease. Acta Neurol Belg 122, 1177–1186 (2022). https://doi.org/10.1007/s13760-021-01610-8

[126] Aykac, S.C., Gökcay, F. & Calli, C. What is the role of diffusion tensor imaging (DTI) in detecting subclinical pyramidal tract dysfunction in Behçet's and neuro-Behçet's cases?. Neurol Sci 40, 753–758 (2019). https://doi.org/10.1007/s10072-019-3727-9

[127] Gökçay F, Celebisoy N, Kisabay A et al (2004) P300 and neuropsychological evaluation in Behçet's disease with and without neurological manifestations. J Neurol 251:676–679

[128] Tutuncu, M. , Uygunoglu, U. , Bingöl, A. , Saip, S. , Siva, A. "Nöro-Behçet hastalığında kognitif fonksiyon bozukluğunun sıklığı ve örüntüsü: retrospektif bir çalışma" . Cukurova Medical Journal 46 (2021): 621-626

[129] Monastero R, Camarda C, Pipia C et al (2004) Cognitive impairment in Behçet's disease patients without overt neurological involvement. J Neurol Sci 220:99–104

[130] Patti F, Amato M, Trojano M, et al. Cognitive impairment and its relation with disease measures in mildly disabled patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: baseline results from the Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis (COGIMUS) study. Multiple Sclerosis Journal. 2009;15(7):779-788. doi:10.1177/1352458509105544

[131] Duque B, Sepulcre J, Bejarano B, Samaranch L, Pastor P, Villoslada P. Memory decline evolves independently of disease activity in MS. Multiple Sclerosis Journal. 2008;14(7):947-953. doi:10.1177/1352458508089686

[132] Sepulcre J, Vanotti S, Hernández R, et al. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test. Multiple Sclerosis Journal. 2006;12(2):187-195. doi:10.1191/1352458506ms1258oa

[133] Lynch SG, Parmenter BA, Denney DR. The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal. 2005;11(4):469-476. doi:10.1191/1352458505ms1182oa

[134] Chenji S, Jha S, Lee D, et al. Investigating default mode and sensorimotor network connectivity in amyotrophic lateral sclerosis. PLoS One. 2016;11(6):e0157443.

[135] Human Connectome Project. Mapping the human brain connectivity. www.humanconnectomeproject.org

[136] Comstock DC, Hove MJ, Balasubramaniam R. Sensorimotor synchronization with auditory and visual modalities: Behavioral and neural differences. Front Comput Neurosci. 2018;12:53.

[137] Stevens MC, Kiehl KA, Pearlson GD, Calhoun VD. Functional neural networks underlying response inhibition in adolescents and adults. Behav Brain Res. 2007;181(1):12-22.

[138] Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. Nat Rev Neurosci. 2002;3:201-215.

[139] Julayanont, P., Phillips, N., Chertkow, H., and Nasreddine, Z.S. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Concept and Clinical Review. To appear in A.J. Larner (Ed.), Cognitive Screening Instruments: A Practical Approach. Springer-Verlag, pp. 111-152.

[140] Bai H-M, Jiang T, Wang W-M, Li T-D, Liu Y, Lu Y-C. Functional MRI mapping of category-specific sites associated with naming of famous faces, animals and man-made objects. Neuroscience bulletin. 2011 Oct;27(5):307–18.

[141] Zhang Y, Zhang J, Oishi K, Faria AV, Jiang H, Li X, Akhter K, Rosa-Neto P, Pike GB, Evans A, Toga AW, Woods R, Mazziotta JC, Miller MI, van Zijl PC, Mori S. Atlas-guided tract reconstruction for automated and comprehensive examination of the white matter anatomy. Neuroimage. 2010 Oct 01;52(4):1289-301.

[142] Schmahmann, J. D. (2003). Vascular syndromes of the thalamus. Stroke, 34(9), 2264–2278.

[143] Bubb, E. J., Metzler-Baddeley, C. & Aggleton, J. P. The cingulum bundle: Anatomy, function, and dysfunction. Neuroscience & Biobehavioral Reviews 92, 104–127 (2018).

[144] Syc SB, Harrison DM, Saidha S, Seigo M, Calabresi PA, Reich DS. Quantitative MRI demonstrates abnormality of the fornix and cingulum in multiple sclerosis. Mult Scler Int. 2013;2013:838719. doi: 10.1155/2013/838719.

[145] Shapira-Lichter I, et al. Impaired diffusion tensor imaging findings in the corpus callosum and cingulum may underlie impaired learning and memory abilities in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2016;25(11):1200–1208.

[146] Gozdas, E., Fingerhut, H., Chromik, L.C. et al. Focal white matter disruptions along the cingulum tract explain cognitive decline in amnestic mild cognitive impairment (aMCI). Sci Rep 10, 10213 (2020).

[147] Zhang, Y. et al. Diffusion tensor imaging of cingulum fibers in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. Neurology 68, 13–19 (2007).

[148] Yang, M., Gao, S. & Zhang, X. Cognitive deficits and white matter abnormalities in never-treated first-episode schizophrenia. Transl Psychiatry 10, 368 (2020).

[149] Bathelt, J., Johnson, A., Zhang, M. et al. The cingulum as a marker of individual differences in neurocognitive development. Sci Rep 9, 2281 (2019).

[150] Dalgleish, T. The emotional brain. Nat Rev Neurosci 5, 583–589 (2004).

[151] Husain, M. & Roiser, J. P. Neuroscience of apathy and anhedonia: a transdiagnostic approach. Nat Rev Neurosci 19, 470–484 (2018).

[152] Jung, R. E. & Haier, R. J. The Parieto-Frontal Integration Theory (P-FIT) of intelligence: converging neuroimaging evidence. Behav Brain Sci 30, 135–54, discussion 154–87 (2007). Barbey, A. K. et al. An integrative architecture for general intelligence and executive function revealed by lesion mapping. Brain 135, 1154–1164 (2012).

[153] Douet, V., and Chang, L. (2015). Fornix as an imaging marker for episodic memory deficits in healthy aging and in various neurological disorders. Front. Aging. Neurosci. 6:343. doi: 10.3389/fnagi.2014.00343

[154] Sasson, E., Doniger, G. M., Pasternak, O., Tarrasch, R., and Assaf, Y. (2013). White matter correlates of cognitive domains in normal aging with diffusion tensor imaging. Front. Neurosci. 7:32. doi: 10.3389/fnins.2013.00032

[155] Liu, Y., Spulber, G., Lehtimäki, K. K., Könönen, M., Hallikainen, I., Gröhn, H., et al. (2011). Diffusion tensor imaging and tract-based spatial statistics in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Neurobiol. Aging 32, 1558–1571.

[156] da Rocha, J. L. D., Bramati, I., Coutinho, G., Moll, F. T., and Sitaram, R. (2020). Fractional Anisotropy changes in parahippocampal cingulum due to Alzheimer's Disease. Sci. Rep. 10, 1–8. doi: 10.1038/s41598-020-59327-2

[157] Metzler-Baddeley, C., Mole, J. P., Sims, R., Fasano, F., Evans, J., Jones, D. K., et al. (2019). Fornix white matter glia damage causes hippocampal gray matter damage during age-dependent limbic decline. Sci. Rep. 9, 1–14. doi: 10.1038/s41598-019-51737-1

[158] Kern KC, Gold SM, Lee B, Montag M, Horsfall J, O'Connor MF, Sicotte NL. Thalamic-hippocampal-prefrontal disruption in relapsing-remitting multiple sclerosis. Neuroimage Clin. 2014 Dec 27;8:440-7. doi: 10.1016/j.nicl.2014.12.015. PMID: 26106524; PMCID: PMC4473119.

[159] Yu HJ, Christodoulou C, Bhise V, Greenblatt D, Patel Y, Serafin D, Maletic-Savatic M, Krupp LB, Wagshul ME. Multiple white matter tract abnormalities underlie cognitive impairment in RRMS. Neuroimage. 2012 Feb 15;59(4):3713-22. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.10.053.