



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA KOGNİTİF
FONKSİYON BOZUKLUKLARININ SEREBRAL MİKROYAPISAL
BELİRTEÇLERİNİN DİFÜZYON TENSÖR MRG İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ümran GEMİCİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mehmet Fatih ERBAY

MALATYA

2026



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA KOĞNİTİF FONKSİYON
BOZUKLUKLARININ SEREBRAL MİKROYAPISAL BELİRTEÇLERİNİN
DİFÜZYON TENSÖR MRG İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ümran GEMİCİ

ORCID ID: 0009-0008-3831-1839

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mehmet Fatih ERBAY

Bu tez çalışması İnönü Üniversitesi BAP Koordinasyon Birimi tarafından
TTU-2025-3959 proje numarası ile desteklenmiştir.

MALATYA

2026

İÇİNDEKİLER

ÖZET	vi
ABSTRACT.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Etiyoloji ve risk faktörleri	4
2.1.4. Patogenez	5
2.1.5. Klinik	6
2.1.6. İntestinal, ekstraintestinal komplikasyonlar ve hastalık progresyonu	6
2.1.7. Tanı	7
2.1.8. Tedavi.....	10
2.1.9. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları kognitif fonksiyon ilişkisi	11
2.2. Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTI)	11
2.2.1. Beyaz ve gri cevher	11
2.2.2. DTI tanımı.....	11
2.2.3. Difüzyonel anizotropi kavramı ve difüzyon tensör görüntüleme (DTI) parametreleri	12
2.2.4. DTI özellikleri ve analiz yöntemleri	14
2.2.5. Difüzyon tensör görüntü ölçümleri	18
2.2.6. Difüzyon tensör görüntüleme (DTI) ölçümlerinin yorumlanması	19
2.2.7. DTI-kognitif fonksiyon ilişkisi	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Yöntem ve Hasta Seçimi	22
3.2. Psikopatoloji ve Kognitif Fonksiyonların Değerlendirilmesi	24
3.2.1. Aktüel bilgiler	24
3.2.2. Oryantasyon değerlendirmesi	24
3.2.3. Sayı menzili testi	24

3.2.4. Soyut düşünme (abstraksiyon)	24
3.2.5. Bellek testleri	24
3.2.6. Saat çizimi testi (SÇT)	25
3.2.7. Luria alteranan çizimler testi.....	25
3.2.8. Şekil kopyalama testi	26
3.2.9. Stroop testi	26
3.2.10. Depresyon, anksiyete ve stres ölçeği (DASÖ).....	26
3.3. İstatistiksel Analiz.....	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ	60
KAYNAKLAR	61
EKLER.....	69
EK-1. Etik Kurul Onayı	69

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince radyoloji alanında yetiştirmeme katkı sağlayan, tezimin her aşamasında bana destek olan, değerli danışman hocam Doç. Dr. Mehmet Fatih ERBAY'a,

Uzmanlık eğitimim sürecinde değerli bilgilerini esirgemeyen, eğitime emek veren anabilim dalı öğretim üyelerimiz Prof. Dr. Veysel BURULDAY, Prof. Dr. Razaman KUTLU, Prof. Dr. Leyla KARACA, Prof. Dr. Ayşegül KAHRAMAN, Prof. Dr. İsmail Okan YILDIRIM, Doç. Dr. Sevgi DEMİRÖZ TAŞOLAR, Doç. Dr. Nurullah DAĞ, Doç. Dr. Ahmet Turan KAYA, Dr. Öğretim Üyesi Hilal ER ULUBABA, Dr. Öğretim Üyesi Mahmut ŞAHİN'e,

Tezimin veri toplama aşamasında desteğini esirgemeyen başta Doç. Dr. Oğuzhan YILDIRIM' a ve Dr. Öğr. Üyesi Fatma Ebru ALGÜL' e ve Psikolog İsmail REYHANI' ye,

Bu çalışmanın yürütülmesine katkıda bulunan İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne,

Asistanlık sürecinde yardımlarını esirgemeyen, destek veren asistan arkadaşlarıma, teknik süreçlerde katkıda bulunan teknisyenlerimize ve tüm sağlık personeline,

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında manevi desteğiyle güç veren aileme ve bugünlere gelmemde emeği olan tüm yakınlarıma teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Ümran GEMİCİ

ÖZET

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Kognitif Fonksiyon Bozukluklarının Serebral Mikroyapısal Belirteçlerinin Difüzyon Tensör Mrg İle Değerlendirilmesi

Amaç: Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK)'i kapsayan inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), gastrointestinal sistem (GİS)'de kronik inflamasyon neticesinde gelişmektedir. Beyin ile bağırsak arasındaki etkileşimlerin, İBH olan hastalarda tekrarlayan klinik semptomlarla yakından ilişkili olabileceği düşünülmüş, bunun yanısıra İBH'nin beyinde anatomik ve fonksiyonel değişikliklere yol açabildiği ortaya konmuştur. İBH hastalarının yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş kontrollerle karşılaştırıldığında önemli bilişsel işlev eksiklikleri olduğu bildirilmiştir. Nörogörüntüleme, günümüzde özellikle nörolojik hastalıkları ve psikiyatrik bozuklukları incelemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Beyaz cevherdeki (BC) morfolojik değişiklikleri gösteren difüzyon tensör görüntüleme (DTI), bu amaçla kullanılan bir tekniktir. Çalışmamızda İBH'de görülen serebral mikroyapısal değişikliklerin DTI ile değerlendirilerek kognitif fonksiyon bozuklukları ile ilişkisinin ortaya konması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışmamıza İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde takip edilen ve en az 5 yıldır İBH (ÜK ve CH) tanılı olan 30-50 yaş aralığındaki hastalar dahil edilmiştir. Kontrol grubunda ise benzer yaş grubunda; tamamen sağlıklı ve beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sonucu normal olarak değerlendirilen bireyler yer almıştır. Tüm hastalara 3T MRG cihazında (Siemenes) çekim yapılmış olup; DTI, T2 aksiyel TSE, T1 aksiyel TSE, T2 FLAIR, sagittal T2 TSE sekanslarını içeren görüntüler elde edilmiştir. Elde edilen görüntü verileri bir iş istasyonuna transfer edilerek DTI parametreleri ölçülmüştür. Ayrıca nöroloji kliniği ile iş birliği yapılarak uzman psikolog tarafından bazı bilişsel testler uygulanmış ve kontrol grubunun normal sonuçlarına göre İBH'deki bilişsel değişiklikler ve serebral mikroyapısal değişiklikler arasındaki olası ilişki de değerlendirilmeye çalışılmıştır.

Bulgular: Fraksiyonel anizotropi (FA) değerleri kortikospinal trakt (CST), orta ve superior serebellar pedinkül (MCP ve SCP), dentat nükleus (DN), inferior ve superior longitudinal fasikulus (ILF ve SLF), substantia nigra (SN), inferior ve superior fronto-okspital fasikulus (IFO, SFO), korpus kallozum splenium (CCS), cingulum, insula,

putamen, globus pallidus (GP), amigdala, cuneus ve precuneus için İBH grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı farkla düşük; anterior ve posterior talamik radyasyon (ATR ve PTR), hipokampus, parahipokampus için ise anlamlı farkla yüksek bulunmuştur. Aksiyal difüzivite (AD) değerleri inferior ve orta serebellar pedinkül (ICP ve MCP), DN, inferior longitudinal fasikulus (ILF), anterior talamik radyasyon, superior corona radiata, korpus kallozum body, cingulum, kaudat, hipokampus, cuneus ve precuneus için anlamlı farkla yüksek; korpus kallozum splenium (CCS), insula, GP, parahipokampus için ise anlamlı farkla düşük bulunmuştur. Radyal difüzivite (RD) değerleri MCP ve SCP, DN, ILF ve SLF, IFO ve SFO, PTR, cingulum, kaudat, GP, hipokampus, cuneus ve precuneusta anlamlı farkla yüksek; forniks, ATR, parahipokampusta ise anlamlı farkla düşük bulunmuştur. Ortalama difüzivite (MD) değerleri ICP, MCP, SCP, DN, ILF, IFO ve SFO, PTR, SCR, CCB, cingulum, kaudat, hipokampus, cuneus ve precuneus için anlamlı farkla yüksek; parahipokampus için ise anlamlı farkla düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Bilişsel test sonuçlarının İBH hastalarında bozukluk gösterdiği görülmüştür.

Sonuç: Bu çalışma, İBH bilişsel fonksiyon bozuklukları ile serebral mikroyapısal değişiklikler arasındaki ilişkiyi gösteren ilk kapsamlı hasta serilerinden biridir. Elde edilen bulgular, İBH'li bireylerde anlık ve uzun süreli bellek, dikkat ve yürütücü işlev alanlarında anlamlı düzeyde bozulma olduğunu, bu bilişsel yavaşlamanın ise DTI ile saptanan BC bütünlüğündeki azalma ve mikroyapısal değişiklikler ile ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: beyaz cevher, difüzyon tensör görüntüleme, inflamatuvar bağırsak hastalığı

ABSTRACT

Cognitive Function in Inflammatory Bowel Diseases: Assessment of Cerebral Microstructural Markers of Cognitive Impairment Using Diffusion Tensor MRI

Objective: Inflammatory bowel diseases (IBD), including Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), develop as a result of chronic inflammation in the gastrointestinal system (GIS). It has been suggested that the interactions between the brain and the gut may be closely related to recurrent clinical symptoms in patients with IBD, and it has also been shown that IBD can lead to anatomical and functional changes in the brain. IBD patients have been reported to have significant cognitive function deficits when compared to age- and gender-matched controls. Neuroimaging is now widely used, particularly to study neurological diseases and psychiatric disorders. Diffusion tensor imaging (DTI), which shows morphological changes in the white matter (WM), is a technique used for this purpose. Our study aimed to evaluate cerebral microstructural changes seen in IBD using DTI and to determine their relationship with cognitive dysfunction.

Methods: Our study included patients aged 30-50 years who were followed up at İnönü University Faculty of Medicine and diagnosed with IBD (UC and CD) for at least 5 years. The control group consisted of individuals in a similar age group who were completely healthy and whose brain magnetic resonance imaging (MRI) results were reported as normal. All patients underwent imaging on a 3T MRI machine (Siemens), and images, including DTI, T2 axial TSE, T1 axial TSE, T2 FLAIR, and sagittal T2 TSE sequences. The acquired image data were transferred to a workstation, and DTI parameters were measured by an experienced neuroradiologist. In addition, in collaboration with the neurology clinic, some cognitive tests were administered by a specialist psychologist, and an attempt was made to evaluate the possible relationship between cognitive changes and cerebral microstructural changes in patients with IBD, compared to the normal results of the control group.

Results: Fractional anisotropy (FA) values were found to be significantly lower in the IBD group compared to healthy controls for the corticospinal tract (CST), middle and superior cerebellar peduncle (MCP and SCP), dentate nucleus (DN), inferior and superior longitudinal fasciculus (ILF and SLF), substantia nigra (SN), inferior and

superior fronto-occipital fasciculus (IFO and SFO), corpus callosum splenium (CCS), cingulum, insula, putamen, globus pallidus (GP), amygdala, cuneus, and precuneus; and significantly higher for the anterior and posterior thalamic radiation (ATR and PTR), hippocampus, and parahippocampus. Axial diffusivity (AD) values were found to be significantly higher for the inferior and middle cerebellar peduncle (ICP and MCP), DN, ILF, ATR, superior corona radiata (SCR), corpus callosum body (CCB), cingulum, caudate, hippocampus, cuneus, and precuneus; and significantly lower for the corpus callosum splenium (CCS), insula, GB, and parahippocampus. Radial diffusivity (RD) values were significantly higher in the MCP, SCP, DN, ILF, SLF, IFO, SFO, PTR, cingulum, caudate, GP, hippocampus, cuneus, and precuneus; and significantly lower in the fornix, ATR, and parahippocampus. Mean diffusivity (MD) values were significantly higher for ICP, MCP, SCP, DN, ILF, IFO, SFO, PTR, SCR, CCB, , cingulum, caudate, hippocampus, cuneus, and precuneus; and significantly lower for the parahippocampus ($p<0.05$). Cognitive test results were found to be impaired in IBD patients.

Conclusions: This study is one of the first comprehensive patient series demonstrating a relationship between cognitive dysfunction and cerebral microstructural changes in IBD. The findings revealed significant impairment in short-term and long-term memory, attention, and executive functions in individuals with IBD, and suggesting that this cognitive slowing may be related to decreased BC integrity and microstructural changes detected by DTI.

Keywords: Diffusion tensor imaging, inflammatory bowel disease, white matter

SİMGELER VE KISALTMALAR

AD	:	Axial diffusivity
ADC	:	Apparent diffusion coefficient
ATR	:	Anterior talamik radiation
BBA	:	Beyin-bağırsak aksı
BC	:	Beyaz cevher
BG	:	Bazal gangliyon
BT	:	Bilgisayarlı tomografi
BOS	:	Beyin omurilik sıvısı
CC	:	Korpus kallozum
CCB	:	Korpus kallozum body
CCG	:	Korpus kallozum genu
CCS	:	Korpus kallozum splenium
CH	:	Crohn hastalığı
CR	:	Corona radiata
CST	:	Kortikospinal trakt
DASÖ	:	Depresyon, anksiyete ve stres ölçeği
DN	:	Dentat nükleus
DTI	:	Difüzyon tensör görüntüleme
FA	:	Fractional anisotropy
fMRI	:	Functional magnetic resonance imaging
GC	:	Gri cevher
GİS	:	Gastrointestinal sistem
GP	:	Globus pallidus
ICP	:	Inferior cerebellar peduncle
IFO	:	Inferior fronto-occipital fasciculus
ILF	:	Inferior longitudinal fasciculus
İBH	:	İnflamatuvar bağırsak hastalığı
İBS	:	İrritabl bağırsak sendromu
İK	:	İnternal kapsül
MSS	:	Merkezi sinir sistemi

MRG	:	Manyetik rezonans görüntüleme
MCP	:	Middle cerebellar peduncle
MD	:	Mean diffusivity
PCR	:	Posterior corona radiata
PTR	:	Posterior talamic radiation
RD	:	Radial diffusivity
ROI	:	Region of interest
SCP	:	Superior cerebellar peduncle
SCR	:	Superior corona radiata
SFO	:	Superior fronto-occipital fasciculus
SLF	:	Superior longitudinal fasciculus
sMRI	:	Structural magnetic resonance imaging
SN	:	Substantia nigra
SÇT	:	Saat çizimi testi
TBH	:	Travmatik beyin hasarı
USG	:	Ultrasonografi
ÜK	:	Ülseratif kolit
VD	:	Vasküler demans
VF	:	Sözel akıcılık

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Difüzyon aralığının beynin çeşitli bölgelerinde gözlemlenebilen izotropiden anizotropiye doğru grafiksel gösterimi. 0 FA değeri tam izotropik difüzyonu (mükemmel küre) temsil eder; bir FA değeri ise tam anizotropik difüzyonun (dar elipsoid) varsayımsal durumunu temsil eder (50).....	13
Şekil 2.2. Difüzyon tensörü için difüzyon yer değiştirme dağılımlarının şematik gösterimi. Elipsoidler difüzyon yer değiştirmelerini temsil eder. Difüzyon, BC gibi lifli dokularda oldukça anizotropiktir ve en büyük difüzyon yönünün genellikle BC'nin lokal yönüne paralel olduğu varsayılır (52).....	15
Şekil 2.3. Difüzyon tensöz görüntüleme (DTI) ölçümündeki altı farklı görüntü	16
Şekil 2.4. Beynin aksiyel DWI, ADC, FA ve renk kodlu (cFA) görüntü örneği. FA haritası, CC ve internal kapsüldeki BC yolları boyunca yüksek derecede anizotropik difüzyonu göstermektedir. Kortikal ve merkezi GC'de (izotropik difüzyon alanları) düşük derecede anizotropik difüzyon görülmektedir. Renk kodlu FA haritaları, baskın difüzyon yönünü göstermektedir; CC'de soldan sağa difüzyon (kırmızı), internal kapsülde superior-inferior difüzyon (mavi) ve frontal BC'de anterior-posterior difüzyon (yeşil) (50).....	17
Şekil 2.5. Difüzyon tensörünün yönelimleri. DTI, difüzyon tensörünün uzaydaki şeklinin (örneğin elipsoid) hesaplanmasına olanak tanır, ancak aynı zamanda tensörün uzaydaki yönelimini de verir. Tensör, hem yön (vektörün yönelimi) hem de büyüklük (vektörün uzunluğu) açısından üç ana özvektörle temsil edilir. Difüzyon tensörünün çeşitli yönelimleri görüntülenerek beyindeki BC yollarının yönelimi hakkında bilgi sağlanır (50).....	18
Şekil 2.6. Su moleküllerinin difüzyon modeli ve bir tensör ile gösterimi. (Sol: Anizotropik dokuda difüzyon. Su molekülleri (hareketleri mavi ve kırmızı oklarla gösterilmiştir) tercihen liflere paralel olarak difüze olur. Sağ: Difüzyon tensörünün gösterimi; ana eksen e^1 olan elipsoid, difüzyonun tercihli yönelimini yansıtır (boyuna veya eksenel difüzyon, λ_L); e^2 ve e^3 elipsoidin kısa eksenleridir ve ortalamaları enine veya radyal difüzyona, λ_T eşittir (59).	18

Şekil 3.1. ROI ölçümü yapılan bazı bölgeler: A. Korpus kallozum genu-splenium B. Kortikospinal trakt C.Orta serebellar pedinkül D.Singulum.....	23
Şekil 4.1. İBH ve kontrol gruplarının FA değerleri.....	33
Şekil 4.2. İBH ve kontrol gruplarının AD değerleri	34
Şekil 4.3. İBH ve kontrol gruplarının RD değerleri	35
Şekil 4.4. İBH ve kontrol gruplarının MD değerleri	36
Şekil 4.5. İBH ve kontrol gruplarının nörobilişsel test sonuçları	39



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. İnflamatuvar bağırsak hastalığının patogeneğinde rol oynayan mekanizmalar	6
Tablo 2.2. ÜK ve CH için tanı kriterleri (25).....	9
Tablo 4.1. İBH ve kontrol gruplarının CST, ICP, MCP, SCP ve DN DTI ölçüm değerlerinin karşılaştırması	27
Tablo 4.2. İBH ve kontrol gruplarının ILF, SLF, SN, forniks ve IFO DTI ölçüm değerlerinin karşılaştırması	28
Tablo 4.3. İBH ve kontrol gruplarının SFO, ATR, PTR, SCR, PCR DTI ölçüm değerlerinin karşılaştırması	29
Tablo 4.4. İBH ve kontrol gruplarının CCG, CCB ve CCS DTI ölçüm değerlerinin karşılaştırması.....	30
Tablo 4.5. İBH ve kontrol gruplarının cingulum, insula, kaudat ve putamen DTI ölçüm değerlerinin karşılaştırması	31
Tablo 4.6. İBH ve kontrol gruplarının GP, amigdala, hipokampus, parahipokampus, cuneus ve precuneus DTI ölçüm değerlerinin karşılaştırması	32
Tablo 4.7. İBH ve kontrol gruplarının nörobilişsel test değerlendirme sonuçları	37
Tablo 4.8. İBH ve kontrol gruplarının nörobilişsel test değerlendirme sonuçları	38
Tablo 4.9. İBH hastalarının FA değerlerinin nörobilişsel test sonuçları ile korelasyonu	40
Tablo 4.10. İBH hastalarının AD değerlerinin nörobilişsel test sonuçları ile korelasyonu	43
Tablo 4.11. İBH hastalarının RD değerlerinin nörobilişsel test sonuçları ile korelasyonu	46
Tablo 4.12. İBH hastalarının MD değerlerinin nörobilişsel test sonuçları ile korelasyonu	49

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), gastrointestinal sistem (GİS)'de gelişen kronik inflamatuvar bir durumdur. Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK), İBH' nin başlıca tipleridir. Başlıca klinik semptomları arasında rekürren karın ağrısı, ishal ve dışkıda kan yer alır (1). Bu hastalarda yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilen, depresyon ve kronik yorgunluk gibi bağırsak dışı belirtiler de görülebilmektedir (2).

İnflamatuvar bağırsak hastalığının nedeni ve patofizyolojisi genetik, çevresel, immün (bağırsak bariyer fonksiyonu veya doğuştan gelen immünite bozukluklarının neden olduğu anormal tepkiler) ve mikrobiyal perspektifler dahil olmak üzere birçok açıdan araştırılmıştır (3). Bununla birlikte son yıllarda beyin-bağırsak aksına (BBA) olan ilgi artmıştır ve bu akstaki etkileşimlerin, İBH olan hastalardaki tekrarlayan klinik semptomlarla yakından ilişkili olabileceği düşünülmektedir (4). Merkezi sinir sistemi, otonom sinir sistemi, enterik sinir sistemi ve hipotalamus-hipofiz-adrenal akstan oluşan bu iki yönlü aksın, depresyon ve anksiyete dahil olmak üzere İBH'nin psikiyatrik komorbiditelerine ve karın ağrısı sendromlarının gelişimine katkıda bulunduğu belirlenmiştir (5–8). İBH'da, bozulmuş beyin-bağırsak etkileşimleri ve inflamasyon ile anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik semptomlar arasındaki çift yönlü ilişkinin bağımsız, lokalize eksiklikleri mi yoksa büyük ölçekli beyin ağlarının anatomik organizasyonundaki sistematik bir bozulmayı mı yansıttığı henüz netlik kazanmamıştır (8).

Bu hastalarda görülen uzun süreli tekrarlayan gastrointestinal ve ekstraintestinal semptomların, santral nosiseptif uyarıların artmasına yol açabileceği ve bunun da beyin mikroyapısında kalıcı nöroplastik değişikliklere neden olabileceği düşünülmektedir (9,10). Bu değişikliklerin, irritabl bağırsak sendromu (İBS) benzeri semptomların gelişmesine katkıda bulunabileceği ve iç organ kaynaklı ağrıyı şiddetlendirebileceği belirtilmiştir. Yapılan çalışmalar bağırsak semptomları ile bağırsak dışı belirtiler ve İBH'li hastalarda beyin mikroyapısındaki değişiklikler arasında bazı ilişkiler ortaya koymuş olsa da hangi faktörün beyindeki değişikliklerle en yakın ilişkili olduğu belirsizdir (11).

İnflamatuvar barsak hastalığının etkisinin beyni de kapsayabileceği ve anatomik ve fonksiyonel değişikliklere yol açabileceği ortaya konmuştur. Çeşitli çalışmalar, CH' da anatomik ve fonksiyonel beyin değişiklikleri bildirmiştir. Bu değişiklikler muhtemelen

beyin, bağırsak ve sistemik bağışıklık sistemi arasındaki iletişimde önemli rol oynayan proinflamatuvar sitokinlerin veya kemokinlerin ve mikrogial hücrelerin artışından kaynaklanmaktadır. Bu sistemik değişikliklerin, bilişsel veya duygusal yetenekleri etkileyen anatomik veya fonksiyonel beyin değişikliklerine yol açan bir dizi nöroplastik olaya yol açtığı varsayılmaktadır (12–14).

İnflamatuvar barsak hastalarının stres, depresyon veya anksiyete gibi psikolojik semptomlarla ilişkili anormal beyin morfometrisi veya fonksiyonuna sahip olduğu gösterilmiştir (15). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de dahil olmak üzere nörogörüntüleme belirteçleri, CH'da emosyonel regülasyon süreçlerini değerlendirmek adına önemli veriler sunmaktadır (16,17). Bu bağlamda, beyin mikroyapısı ve perfüzyonundaki değişikliklerin, lupus gibi otoimmün inflamatuvar hastalıklar da dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar durumlarda izlenen anksiyete ile ilişkili olduğu görülmüştür (18).

Güncel çalışmalarda, İBH hastalarının kognitif bozukluklar da yaşayabileceği öne sürülmektedir. İBH hastalarının yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş kontrollerle karşılaştırıldığında önemli bilişsel işlev eksiklikleri olduğu bildirilmiştir (19). İBH'de görülen aktif inflamatuvar süreçler, kan-beyin bariyerini geçebilen mikrobiyota kaynaklı bakteriyel metabolitlerin ve inflamatuvar medyatörlerin artışına yol açar; bu da merkezi sinir sisteminde işlevsel ve yapısal değişikliklere yol açarak kognitif işlemede bozulmaya yol açabilir. Kognitif işlevlerde bozulma yalnızca yaşam kalitesini etkilemekle kalmaz, aynı zamanda mortalite riskini de artırır (20,21).

Özellikle nörolojik hastalıkları ve psikiyatrik bozuklukları incelemek için yaygın olarak kullanılmakta olan nörogörüntüleme, beyindeki mikroyapıyı ve etkileşimleri incelemek için beyindeki lokalize alanları in vivo şekilde değerlendirmeyi sağlayan, değerli bir noninvaziv yöntemdir. Görüntü verilerinin klinik ölçümlerle bütünleştirilmesi, spesifik patofizyolojik süreçlerin anlaşılmasına da yardımcı olmaktadır. Günümüzde bu amaçla yaygın olarak kullanılan yöntemler üç gruba ayrılabilir. İlki, sırasıyla gri cevher (GC) ve beyaz cevherdeki (BC) morfolojik değişiklikleri gösteren yapısal manyetik rezonans görüntüleme (structural MRI, sMRI) ve difüzyon tensör görüntülemesidir (DTI). İkinci fonksiyonel modalite türü fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ve elektroensefalografi (EEG)'yi içerir. Üçüncü yöntem ise metabolik değişiklikleri yansıtır ve esas olarak manyetik rezonans spektroskopisi (MRS)'ne dayanır (22).

Nörogörüntüleme alanında biriken kanıtlar, yapısal ve fonksiyonel beyin değişikliklerinin yalnızca Alzheimer hastalığı, epilepsi ve şizofreni gibi birincil nörolojik

ve psikiyatrik hastalıklarda değil, aynı zamanda merkezi sinir sistemi üzerine ikincil etkileri bulunan sistemik hastalıklarda da ortaya çıktığını göstermektedir. Meme kanseri, tip 1 diyabet ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu gibi durumlarda, geniş ölçekli yapısal ve bağlantısal beyin ağlarında anlamlı değişiklikler bildirmektedir (23).

İnflamatuvar barsak hastalarının emosyonel durumları ile serebral yapısal değişiklikler arasında etkileşim olduğu literatürde bildirilmiştir, ancak psikometrik değişkenlerin kognitif işlevleri şekillendirmeye ne ölçüde katkıda bulunduğu belirsizliğini korumaktadır. Bu bağlamda, kognitif işlevler ile serebral değişiklikler arasındaki ilişkinin araştırılmasına yönelik çalışmalar önem arz etmektedir. Bu doğrultuda çalışmamızda; İBH patofizyolojisi kapsamında ortaya çıkabilecek serebral mikroyapısal değişiklikleri DTI parametreleri ile kantitatif olarak değerlendirmeyi ve bu değişikliklerin kognitif fonksiyon bozuklukları ile olan olası ilişkisini nöropsikolojik test bataryaları eşliğinde ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

2.1.1. Tanım

İnflamatuvar bağırsak hastalığı, ağırlıklı olarak ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığını (CH) kapsayan, gastrointestinal sistemi (GİS) etkileyen kronik, immün aracılı bir hastalıktır. İBH, ciddi morbidite ve mortalite risklerinin yanı sıra sağlık sistemlerine yüksek maliyet getiren önemli bir sağlık sorunudur (24).

2.1.2. Epidemiyoloji

İnflamatuvar bağırsak hastalığı epidemiyolojisini ve prevalansını anlamak, doğru tanı ve tedavi için kritik öneme sahiptir. Dünya genelinde İBH'nin yaygınlığı giderek artış göstermektedir. En yüksek oranlara sahip olan Asya gibi bölgelerde; hastalık bilgisinin yetersizliği, tanı hizmetlerinin eksikliği ve İBH'yi taklit eden bulaşıcı etkenler gibi tanı koymayı zorlaştıran durumların hastalığın yaygınlığını artırdığı düşünülmektedir (25). Yeni epidemiyolojik çalışmalar, Güney Amerika, Asya, Afrika ve Doğu Avrupa'daki gelişmekte olan ülkelerde İBH görülme sıklığının arttığını ortaya koymuştur. Yakın bir tarihte yapılan bir meta-analizde, İBH insidans ve yaygınlığındaki en önemli artış oranlarının Kuzey Amerika ve Avrupa'da görüldüğü ortaya konmuştur (26).

2.1.3. Etiyoloji ve risk faktörleri

Genetik predispozisyon, aile öyküsü ve çevresel etkenler İBH için başlıca risk faktörlerini oluşturur.

Genetik predispozisyon

Genetik yatkınlığı olan kişilerde İBH etiyolojisi, komensal bağırsak mikrobiyotasına karşı düzensiz immün yanıtları içerir. NOD2, ATG16L1 ve IL23R gen varyantlarının, İBH'de bulunan düzensiz immün yanıt ve azalmış mukozal bariyer fonksiyonuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (27).

Çevresel etkenler

Sigara, beslenme, bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler ve virüslere maruziyet hastalığın gelişimini, ilerlemesini ve şiddetini etkileyebilir (28).

2.1.4. Patogenez

İnflamatuvar bağırsak hastalığı patogenezi karmaşık ve komplekstir; genetik yatkınlık, düzensiz immünolojik yanıtlar, bağırsak florasındaki değişiklikler, mikrobiyolojik faktörler ve çevresel faktörleri içerir (29).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı, tekrarlayan intestinal inflamasyon ataklarıyla karakterize; kronik bir gastrointestinal inflamatuvar hastalıktır.

Crohn hastalığı ve ÜK, İBH'nin iki ana alt tipidir. CH, GİS'in herhangi bir bölümünü etkileyebilen transmural inflamasyonla ayırt edilirken; ÜK tipik olarak mukozal tabaka inflamasyonu, kolon ve rektumu etkiler.

Bağırsak mikrobiyotası, İBH hastalarında disbiyoz ve mikrobiyal çeşitlilikteki değişikliklerin belgelenmesi nedeniyle özellikle önemlidir. Bu değişiklikler, önleyici ve proinflamatuvar mikrobiyal türler arasında dengesizliğe yol açarak bağırsak inflamasyonunu şiddetlendirebilir. Doğuştan ve adaptif immün sistemlerin düzensiz etkileşimi, İBH'deki immün yanıtı karakterize eder. Mikrobiyal antijenlere yanıt olarak makrofajlar, dendritik hücreler ve nötrofiller gibi doğuştan gelen immün sistem hücreleri proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler salgılar. Bu, T ve B hücreleri gibi adaptif immün hücrelerinin harekete geçirilmesi ve aktive olmasıyla sonuçlanır. T yardımcı 1 (Th1) ve T yardımcı 17 (Th17) hücreleri, interferon-gama (IFN- γ) ve interlekin-17 (IL-17) gibi proinflamatuvar sitokinleri salgılayarak İBH'nin patogeneziinde önemli rol oynarlar (28). Hatalı bir regülatuvar immün yanıt, İBH'de görülen kalıcı inflamasyona neden olur. Regülatuvar T hücreleri (Treg) ve B hücreleri (Breg), immünolojik toleransın korunmasına ve aşırı inflamasyonun önlenmesine yardımcı olur. İBH'de, bu regülatuvar hücre popülasyonlarının işlev bozukluğu veya zayıflaması, uzun süreli inflamasyona ve doku hasarına katkıda bulunur (30).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı patogeneziyle ilişkilendirilen bir diğer neden de, intestinal epitel bariyer bütünlüğündeki ve mukus tabakasının işlevindeki değişikliklerdir. Sıkı bağlantı proteini, mukus sentezi ve antimikrobiyal peptit salgılanmasındaki bozukluklar intestinal bariyer fonksiyonunu zayıflatır ve lümenal antijenlerin immün hücrelerle etkileşime girmesine ve inflamatuvar bir yanıt oluşturmaya yol açar (31).

İnflamatuvar bağırsak hastalığının patogenezi genetik, çevresel, bağırsak bariyeri ve bağışıklık tepkisi faktörleri arasındaki etkileşimin bir sonucudur (Tablo).

Tablo 2.1. İnflamatuvar bağırsak hastalığının patogenezinde rol oynayan mekanizmalar

Genetik
- Duyarlılık
- Kalıtım
- GWAS
- Kodlanmayan varyasyon
Çevresel
- Sigara
- Diyet
- İlaçlar
- Mikrobiyota
İntestinal bariyer
- Geçirgenlik
- Goblet hücreleri
- Paneth hücreleri
- Otofaji
İmmü yanıt
- Sitokinler
- Etkileyici hücreler
- Düzenleyici hücreler

2.1.5. Klinik

İnflamatuvar bağırsak hastalığının klinik semptomları büyük ölçüde değişkenlik gösterir ve genel olarak İBH'ye özgü olmayan ve farklı hastalıklarda da görülebilen semptomlardır. Sık görülen semptomlar arasında gastrointestinal ağrı, kilo kaybı, ateş, ishal, rektal kanama ve bitkinlik bulunur (1,32).

Crohn hastalığı; ağızdan anüse kadar, GİS'in herhangi bir bölgesini etkileyebilir. Terminal ileum ve kolon en çok etkilenen bölgelerdir. CH striktürlere, fistüllere ve apselere neden olan transmural inflamasyonla karakterizedir. Ayrıca eklem ağrısı, cilt döküntüleri ve göz irritasyonu gibi bağırsak dışı semptomlara da neden olabilmektedir (1).

Ülseratif kolit; esas olarak kolon ve rektumu etkileyen, genellikle rektumu tutan ve proksimal olarak sürekli bir şekilde yayılan inflamatuvar bir hastalıktır. ÜK'de inflamasyon mukozal tabakasıyla sınırlıdır. Kanlı ishal, idrara sıkışma hissi, idrar zorluğu ve mide krampları ÜK'nin başlıca semptomlarıdır (1).

2.1.6. İntestinal, ekstraintestinal komplikasyonlar ve hastalık progresyonu

İnflamatuvar bağırsak hastalığı, kişiden kişiye çok değişken bir seyir izler ve hastalığın nasıl geliştiğini ve hastaların nasıl bir yaşam sürdüğünü etkileyebilecek çeşitli

sorunlarla bağlantılıdır. Çeşitli değişkenler İBH hastalığının gelişimini etkiler. Hastalığın seyrinin önemli belirleyicileri arasında hastalığın şiddeti, yeri ve GİS içindeki iltihaplanma derecesi bulunur. Daha yüksek komplikasyon riski ve hastalığın daha agresif seyri, şiddetli iltihaplanma, önemli kolon veya ince bağırsak tutulumu ve hastalığın erken başlangıç yaşıyla ilişkilidir. Çevresel tetikleyiciler, düzensiz immün yanıt, bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler ve hastalığa genetik yatkınlık, hastalığın progresyonunu etkileyebilecek ek faktörlerdir (25).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı sorunları intestinal komplikasyonlar ve ekstraintestinal sorunlar olmak üzere iki kategoriye ayrılır. İntestinal sorunlara örnek olarak striktürler, fistüller, intrestinal obstruksiyon, perforasyonlar ve kolorektal maligniteler verilebilir (25,33). Kronik inflamasyon, immün sistemin disregülasyonu ve sindirim sisteminin iyileşme süreci bu sorunlara katkıda bulunabilir.

Striktürlerin sonuçları arasında intestinal obstruksiyon, karın ağrısı ve bağırsak alışkanlıklarında değişiklik gibi semptomlar ve bağırsak lümeninin daralması yer alır. Fistüller, bağırsak bölümleri arasında veya bağırsak ile diğer organlar arasında uygunsuz bağlantılardır ve sıklıkla dışkı veya gazın bağırsakta alışılmadık şekilde dolaşmasına neden olurlar. Bu sorunların ardından semptomları tedavi etmek ve bağırsak fonksiyonlarını normale döndürmek için cerrahi müdahale gerekebilir (25).

İnflamatuvar bağırsak hastalığının bağırsak dışı sonuçlarının etkileyebileceği tek organ veya sistem GİS değildir. Hepatobiliyer semptomlar, artrit, cilt rahatsızlıkları, göz bulguları ve tromboembolik olay riski İBH'de artmaktadır (34). Bu bağırsak dışı belirtiler sıklıkla dermatologlar, gastroenterologlar, hepatologlar ve romatologları içeren disiplinlerarası bir tedavi gerektirir (25).

Hepatobiliyer sorunlar

İBH hastaları genellikle primer sklerozan kolanjit (PSC), kronik hepatit ve kolanjiyokarsinomun dahil olduğu hepatobiliyer sorunlar yaşarlar (34). PSC, safra kanalı fibrozisi ve inflamasyonu ile karakterize, İBH ile bağlantılı en yaygın safra yolu hastalığıdır (25).

2.1.7. Tanı

İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı; klinik değerlendirme, endoskopik prosedürler, radyolojik görüntüleme ve histolojik testlerin bir kombinasyonu kullanılarak konur (35). Dolayısıyla İBH'nin; gastroenterologlar, radyologlar ve patologlar dahil

olmak üzere çeşitli tıp uzmanlarının katılımını gerektiren çok yönlü bir durum olduğunu vurgulamak önemlidir (36).

Klinik değerlendirme

İnflamatuvar bağırsak hastalığının ilk değerlendirmesi için kapsamlı bir öykü, fizik muayene ve semptom değerlendirmesi gereklidir. Aile öyküsü, yaşam tarzı faktörleri ve ilaç öyküsü de değerlendirmelidir (37).

Laboratuvar testleri

Tam kan sayımı, inflamasyon göstergeleri (C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı gibi) ve anti-Saccharomyces cerevisiae antikorları (ASCA) ve anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) gibi serolojik belirteçler; CH ve ÜK arasında ayırım yapmaya yardımcı olmakta ve aynı zamanda inflamasyon belirtilerini desteklemektedir (38).

Endoskopi

İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısında altın standart yöntem, kolonoskopi ile yapılan biyopsidir. Histolojik değerlendirme için iltihaplı mukoza doğrudan görüntülenerek hedeflenen biyopsiler alınır. Üst gastrointestinal tutulumdan şüpheleniliyorsa özofagogastroduodenoskopi yapılabilir (1).

Radyolojik görüntüleme

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi radyolojik görüntüleme teknikleri hastalığın derecesi, komplikasyonlar ve bağırsak dışı semptomlar hakkında daha fazla bilgi sağlamaktadır. Özellikle CH'de ince bağırsak tutulumunun belirlenmesinde görüntüleme yöntemleri oldukça yardımcıdır (39).

Bilgisayarlı tomografi (BT)

Bilgisayarlı tomografi ile; apseler, striktürler, fistüller ve bağırsak duvarının kalınlaşması gibi anormallikleri taramak için kolon ve ince bağırsak incelenebilir (25).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

Manyetik rezonans görüntüleme, striktür ve fistüllerin tespiti de dahil olmak üzere ince bağırsak hastalıklarının değerlendirilmesinde kullanılır (25).

Ultrasonografi

Ultrasonografi (USG), intestinal duvar kalınlığını değerlendirmek, apseleri belirlemek ve perianal hastalıkları teşhis etmek için kullanılan non-invaziv bir yöntemdir (25).

İnce bağırsak kapsül endoskopisi

Kapsül endoskopisi, bağırsak boyunca mukozanın hassas bir şekilde görüntülenmesine ve örneklenmesine olanak tanır (25).

Çift balonlu enteroskopi

İnce bağırsak mukozası çift balonlu enteroskopi kullanılarak görüntülenebilir ve örneklenir (25).

Kromoendoskopi, büyütme endoskopisi, konfokal endomikroskopi ve spektroskopisi

Kolorektal neoplazi tanısı ve mukozanın görüntülenmesi ileri endoskopik prosedürlerle desteklenmektedir (25).

Histopatoloji

Biyopsi alınan doku örneklerinin histolojik analizi, CH ve ÜK'nin ayırt edilmesine yardımcı olur ve inflamasyonun alternatif nedenlerine dair olasılıkları ortadan kaldırır. Histopatoloji; hastalık aktivitesi, mukozal iyileşme, displazi veya kanser varlığını ortaya koyabilir (38).

Tablo 2.2. ÜK ve CH için tanı kriterleri (25)

Tanısal kriter	ÜK	CH
Klinik prezentasyon	Kabızlık, acil dışkılama, karın rahatsızlığı ve kanlı ishal gibi kronik semptomlar, kalıcı ve tekrarlayan semptomlar arasındadır	Ateş, halsizlik, kilo kaybı, ishal ve mide ağrısı gibi kalıcı ve tekrarlayan kronik belirtiler görülür
Endoskopik bulgular	Sadece kolon ve rektumda mevcut olan sürekli inflamasyon	Sindirim sisteminin herhangi bir bölgesini etkileyebilen transmural inflamasyon. Genellikle kolon ve terminal ileumu etkiler, ancak diğer organları da etkileyebilir
Histopatoloji	Biyopsi örneklerinde lamina propriada inflamatuvar infiltratlar, kript deformasyonu, kriptit ve kript apseleri görülebilir	Biyopsi örneklerinde transmural inflamasyon, granülomlar ve aralıklı gastrointestinal tutulum görülebilir
Sınıflama sistemi	Montreal sınıflandırma sistemi, esas olarak ÜK tutulumunun anatomik seviyesini kategorize etmek için kullanılır 1. Pankolit 2. Sol taraflı kolit 3. Proktit gibi alt tipleri kapsar	Montreal sınıflandırma sistemi, CH'nin şiddetini aşağıdakilere göre sınıflandırmak için yaygın olarak kullanılır: 1. Lokasyon 2. Davranış 3. Teşhis yaşı 4. Hastalık progresyonu Lokasyon (L1-L4), (B1-B3), teşhis yaşı (A1-A3) ve Hastalık progresyonu (P) için sınıflandırmalar içerir

ÜK: Ülseratif kolit, CH: Crohn hastalığı

2.1.8. Tedavi

İnflamatuvar bağırsak hastalığı komplikasyonlarını ve hastalığın progresyonunu yönetmek için kapsamlı bir strateji gereklidir. Tedavi hedefleri arasında inflamasyonu azaltmak, remisyonu sağlamak ve sürdürmek ile komplikasyonlardan kaçınmak yer alır. İBH geleneksel ilaçları, biyolojik ilaçları, beslenme tedavisini ve yaşam tarzı değişikliklerini birleştiren kapsamlı bir strateji kullanılarak tedavi edilir. Orta ila şiddetli İBH'li hastalar, biyolojik ilaçların geliştirilmesi sayesinde artık çok daha iyi tedavi sonuçları görmektedir (25).

İmmünsüpresanlar, biyolojik tedaviler ve kortikosteroidler genellikle reçete edilen ilaçlardır. Striktürler, fistüller veya intestinal obstrüksiyonlar gibi sorunları gidermek için bazen cerrahi operasyonlar gerekebilir (33,40).

Medikal tedavi

İnflamatuvar bağırsak hastalığı, geleneksel ve son teknoloji tedavileri birleştiren çok yönlü bir stratejiyle yönetilmelidir. İBH yönetiminin temel taşı konvansiyonel ilaçlardır (25).

Aminosalisilatlar (5-ASA): ÜK ve CH hastalarında düşük ila orta düzeyde hastalık aktivitesi olduğunda, aminosalisilatlar (5-ASA) sıklıkla birinci basamak tedavi olarak kullanılır. Mesalamin, Sülfasalazin ve Balsalazid bu grupta yer alan ilaçlardır (41).

Kortikosteroidler: Olumsuz yan etkileri nedeniyle yalnızca orta ila şiddetli hastalığı olan hastalarda geçici remisyonu sağlamak için kullanılırlar. Prednizon, Prednizolon, Budesonid bu grupta yer alır (41).

İmmünomodülatörler: Metotreksat ve tiyopurinler (6-merkaptopurin ve azatioprin), kortikosteroid ihtiyacını azaltmak için idame tedavisinde kullanılan immünomodülatörlerdir (41).

Biyolojik ajanlar: Biyolojik ajanlar sayesinde İBH tedavisi bir devrim geçirmiştir. Tümör nekroz faktör- α (TNF- α) inhibitörleri olan İnfliximab ve adalimumab, orta ila şiddetli ÜK ve CH'de remisyonu etkili bir şekilde sağlayan ve sürdüren ajanlardır. Çeşitli yolları hedefleyen iki biyolojik ajan olan Vedolizumab ve Ustekinumab'ın da İBH tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Sertolizumab Pegol de bu grupta yer alan diğer bir ilaçtır. Vedolizumab, Natalizumab ise $\alpha 4 \beta 7$ integrin reseptör antagonisti biyolojik ajanlardır. İnterlökin 12/23 inhibitörü Ustekinumab da bu grupta yer alır (25).

Janus kinaz (JAK) inhibitörleri: Tofacitinib ve diğer Janus kinaz (JAK) inhibitörleri, yakın zamanda orta ila şiddetli ÜK tedavisinde onay almıştır (42).

Antibiyotikler: Siprofloksasin ve Metronidazol bu grupta yer alır (25).

Topikal ajanlar: Rektal Mesalamin ve kortikosteroid lavmanları bu amaçla kullanılabilir (25).

2.1.9. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları kognitif fonksiyon ilişkisi

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında sistemik inflamasyonun beyin mikroyapısında değişikliğe yol açtığı ve bunun bilişsel bozulmalarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (4).

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının da arasında yer aldığı kronik hastalıkların psikososyal nedenleri ve sonuçları giderek daha fazla incelenmekle birlikte, kronik hastalıkların bilişsel yönleri üzerine yapılan araştırmaların çoğu hem nicelik hem de az sayıda olması açısından sınırlıdır. Kronik hastalığı olan kişilerde bilişsel işlev bozukluğunu açıklamak için çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Bu hastalarda depresyonun bilişsel işlev bozukluğunun birincil etiyolojisi olmamakla birlikte bilişsel işlevsellikte rol oynadığı belirtilmektedir. Bununla birlikte, hastalık sürecinin kendisi de kognitif etkilerden sorumlu olabilir (43).

2.2. Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTI)

2.2.1. Beyaz ve gri cevher

Merkezi sinir sistemi klasik olarak gri cevher (GC) ve beyaz cevher (BC) olmak üzere iki ana bileşene ayrılır. GC, ağırlıklı olarak sinir hücresi (nöron) gövdelerinden ve astrositler, oligodendrositler ve mikroglialar dahil olmak üzere dendrit ve glialardan oluşur. BC, GC bölgelerini birbirine bağlayan ve nöronlar arasında elektriksel uyarıları taşıyan sinir hücrelerinin uzun, ince uzantıları olan miyelinli akson demetlerinden oluşur. Miyelin, aksonları sararak yalıtım sağlar ve elektrik sinyallerinin hızlı bir şekilde yayılmasını sağlar. Lipitler miyelinin ana bileşenleri olduğundan BC'ye rengini verirler (44).

2.2.2. DTI tanımı

Difüzyon, maddenin (örneğin su molekülleri) zaman içinde bir mekansal konumdan diğer konumlara transferini tanımlayan bir taşınma olgusudur (45). Su difüzyonundan kaynaklanan sinyal zayıflamasının ölçümü, MRG mekanizmalarının en önemlilerinden biridir. DTI'nın dahil olduğu difüzyon ağırlıklı (DW) MRG yöntemleri,

hastalık ve yaşlanmanın beyin mikroyapısı üzerindeki etkilerini karakterize etmek için potansiyel olarak güçlü yöntemlerdir. (46,47).

Difüzyon tensör görüntüleme, suyun üç boyutlu difüzyonunu, uzaysal konuma bağlı olarak haritalamak ve karakterize etmek için kullanılabilen bir tekniktir. Beynin MRG görüntülerinin ağırlıklı olarak su protonlarının haritaları olması ve bunların yakın çevreleri ve motiliteleri tarafından oluşturulan kontrasttan yararlanır. Görüntü alımı sırasında çeşitli manyetik gradyanların uygulanması, mikroskobik su hareketinin tespit edilmesini sağlar. Su moleküllerinin dokulardaki difüzyonunu ve yönelimini ölçer ve bu sayede BC'nin mikroyapısal değişikliklerini değerlendirir. Membran katmanları arasındaki boşluğun artması görünür difüziviteyi artırırken, daha küçük boşluklar daha düşük görünür difüzivitelere yol açar. Bu da DTI'yi dokulardaki mikroskobik farklılıkları ve hücresel düzeyde doku hasarını erken dönemde tespit etmede hassas bir araç haline getirir (48,49). DTI'nın, canlı doku hasarı, BC yollarının gelişimi ve dolayısıyla beyindeki işlevsel bağlantılara ilişkin anlayışta devrim yarattığı belirtilmektedir (50).

Bu teknikle patoloji, geleneksel MRG dizilerine göre daha erken ve daha yüksek özgüllükle tespit edilebilir (50). DTI, in vivo mikroyapısal BC değişikliklerini tanımlamak için benzersiz bir araçtır ve BC duyarlılığındaki anormallikleri ve BC'nin patolojik substratlarını karakterize edebilir. Difüzyon tensörü, beyin dokusunun mikroyapısı hakkında değerli bilgiler barındırdığı için, difüzyon tensörünün ayrıntılı bir analizi, beyni etkileyen çeşitli hastalık süreçleri hakkında değerli bilgiler sağlayabilir (51).

Dokulardaki suyun difüzyonu, doku mikroyapısı ve organizasyonundaki değişikliklerle değişecektir; bu teknik hücresel ve mikroyapısal düzeydeki değişikliklere karşı oldukça hassastır (52).

2.2.3. Difüzyonel anizotropi kavramı ve difüzyon tensör görüntüleme (DTI) parametreleri

Fiziksel sınırların çok az veya hiç kısıtlama getirmediği bölgelerde, örneğin ventriküllerdeki beyin omurilik sıvısı (BOS) gibi, su hareketi her yönde rastgele ve tekdüzedir ve bu nedenle izotropiktir. BOS'un aksine, bir su molekülünün BC lifi boyunca izlediği yol, akson kılıfı gibi fiziksel sınırlarla sınırlandırılmıştır ve bu da hareketin lifin uzun eksenine boyunca, lifin karşısından daha fazla olmasına neden olur. Bu harekete anizotropik denir; bir lifin uzun eksenine boyunca difüzyon (aksiyal veya

longitudinal difüzyon), yatay difüzyondan (radyal veya transvers difüzyon) daha büyüktür (53).

Difüzyon tensör görüntülemeye en sık kullanılan parametreler fraksiyonel anizotropi (FA) ve görünür difüzyon katsayısı (ADC)'dir (54).

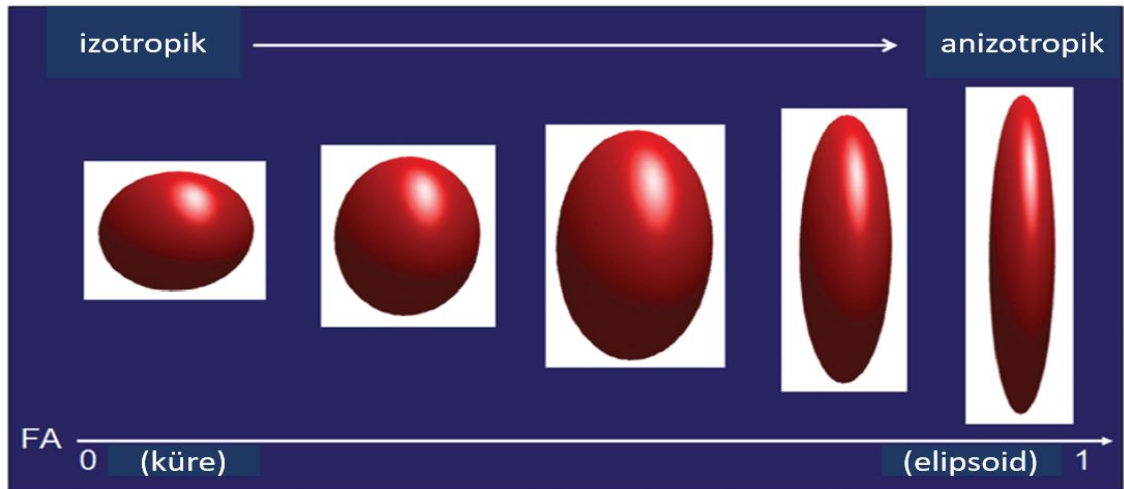
Fraksiyonel anizotropi (FA)

Günümüzde anizotropinin en yaygın kullanılan değişmez ölçüsü, ilk olarak Basser ve Pierpaoli tarafından tanımlanan FA'dır:

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

Fraksiyonel anizotropi, BC yolları boyunca difüzyon yönelimini gösterir. Miyelinleşme, lif yoğunluğu ve akson çapı dahil olmak üzere; doku değişikliklerine duyarlıdır (48,55). FA, difüzyon tensörünün anizotropik bileşeninin tüm difüzyon tensörüne oranı olarak tanımlanır ve difüzyon tensörünün şeklini nicelleştiren, rotasyonel olarak sabit bir skaler görevi görür (50).

Fraksiyonel anizotropi, değeri 0 ile 1 arasında değişir. 0, mükemmel bir küredeki gibi maksimum izotropik difüzyonu (örneğin BOS); 1 ise minimum çaplı uzun bir silindirin varsayımsal durumunda olduğu gibi maksimum anizotropik difüzyonu (örneğin lif yolları) temsil eder. BC liflerinin çaprazlanmasıyla oluşan değişime bağlı olarak değişir (49). BC hasarında, suyun tek yönlü difüzyonunun kaybı nedeniyle FA değeri daha düşüktür (56,57) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Difüzyon aralığının beyin çeşitli bölgelerinde gözlemlenebilen izotropiden anizotropiye doğru grafiksel gösterimi. 0 FA değeri tam izotropik difüzyonu (mükemmel küre) temsil eder; bir FA değeri ise tam anizotropik difüzyonun (dar elipsoid) varsayımsal durumunu temsil eder (50).

Fraksiyonel anizotropi değerleri ayrıca voksel bazında hesaplanabilir ve buna göre haritalanabilir. Yüksek derecede anizotropik difüzyona sahip alanlar (yüksek FA değeri) parlaktır [rneğin, korpus kallozum (CC), internal kapsül] ve düşük anizotropik difüzyona sahip alanlar (rneğin, BOS veya GC) karanlıktır (56,57).

Radyal difüzyon (RD), aksiyal difüzyon (AD) ve ortalama difüzyon gücü (MD)

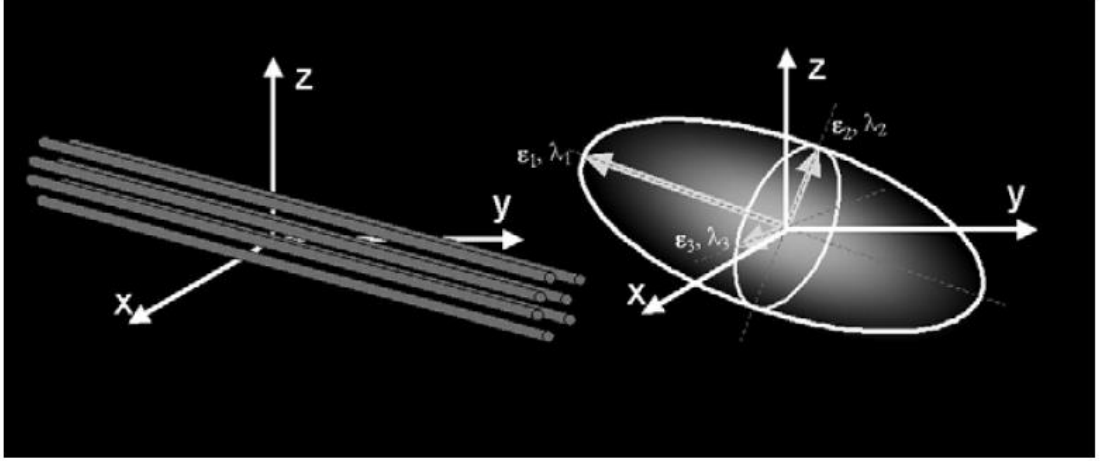
Fraksiyonel anizotropi, mikroyapısal değişikliklere karşı oldukça hassastır, ancak değişikliklerin türüne (rneğin, radyal veya aksiyal) ok özgül değildir (52).

Difüzyon tensör özdeğerlerinden (eigenvalues) türetilen diğer endeksler arasında RD, MD (su difüzyonunun dönmeye bağlı olarak değişmez büyüklüğünün bir ölçüsü) ve AD bulunur. RD'deki artış demiyelinizasyonla, AD'deki azalma ise aksonal dejenerasyonla ilişkilidir. FA, organize BC yollarında daha yüksek ve MD daha düşüktür (56,57).

2.2.4. DTI zellikleri ve analiz yöntemleri

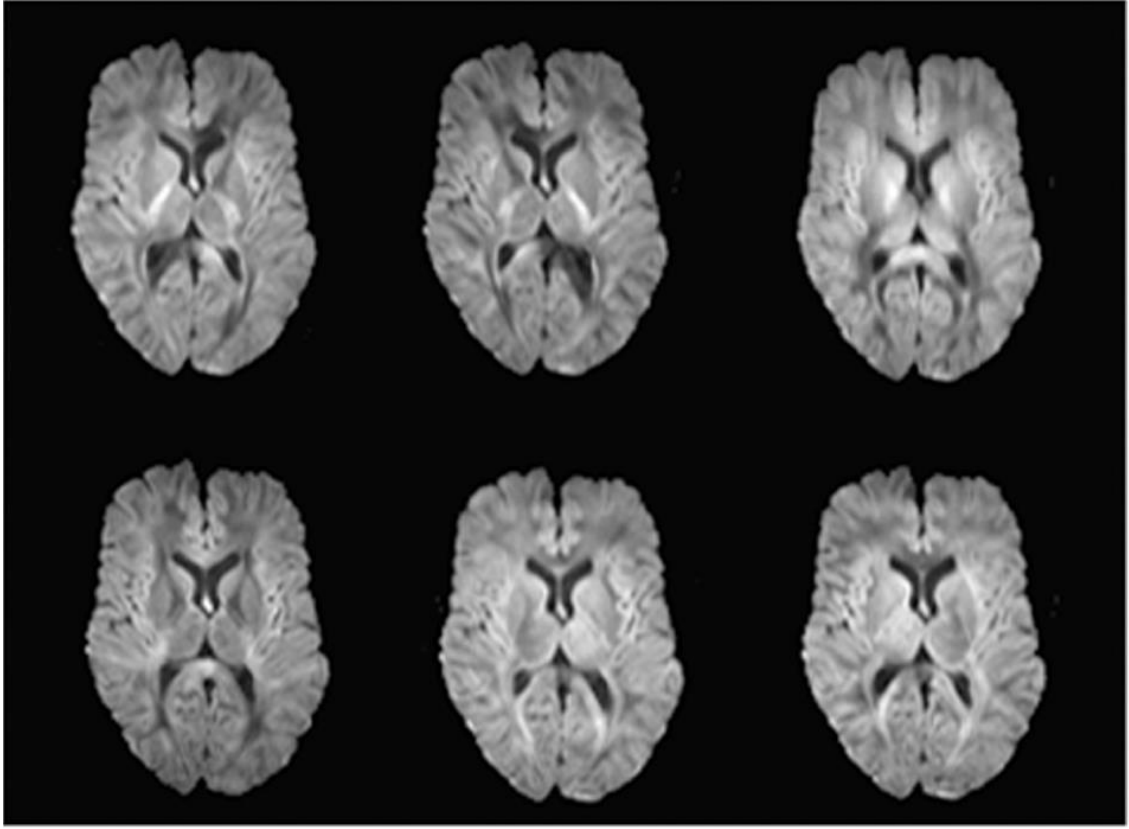
Difüzyon tensör görüntüleme, difüzyon tensörü olarak bilinen, difüzyonun üç boyutlu şeklini analiz eder. Anizotropik difüzyon davranışını tanımlamak için difüzyon tensörünün uygulanması Bassler ve arkadaşları tarafından tanıtılmıştır (46,47).

Beyaz cevher veya GC yollarının difüzyon tensörü,  karşılıklı dik ana ynn; (zvektr) ana eksenlerin yönlerini ve elipsoidal yarıçapların üç temel difüzyon katsayısını (zdeğerler, λ_1 , λ_2 , λ_3) tanımlandığı bir elipsoid olarak görselleştirilebilir. zdeğerler neredeyse eşit olduğunda (rneğin, $\lambda_1 \approx \lambda_2 \approx \lambda_3$) difüzyon izotropik olarak kabul edilir. Tersine, zdeğerler büyüklük olarak önemli ölçüde farklı olduğunda (rneğin, $\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3$) difüzyon tensörü anizotropiktir (52). zdeğer büyüklükleri, doku hasarı, hastalık veya normal fizyolojik değişiklik (rneğin yaşlanma) gibi lokal doku mikroyapısındaki çeşitli değişikliklerden etkilenebilmektedir. Bu nedenle difüzyon tensörü, hem normal hem de anormal doku mikroyapısını karakterize etmek için hassas bir tekniktir (52) (şekil 2.2).



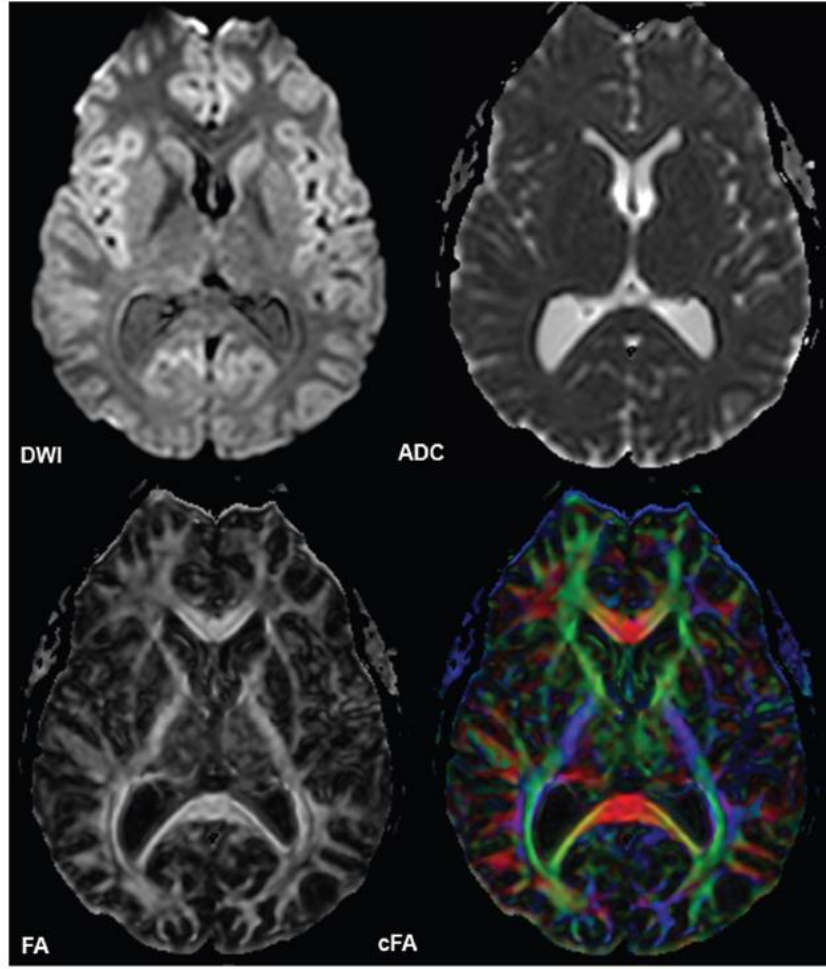
Şekil 2.2. Difüzyon tensörü için difüzyon yer değiştirme dağılımlarının şematik gösterimi. Elipsoidler difüzyon yer değiştirmelerini temsil eder. Difüzyon, BC gibi lifli dokularda oldukça anizotropiktir ve en büyük difüzyon yönünün genellikle BC'nin lokal yönüne paralel olduğu varsayılır (52).

Difüzyon tensör görüntülemenin ön koşulu, tüm difüzyon tensörünün örneklenmesidir. Tensörün üç serbestlik derecesi vardır ve 3×3 simetrik bir matrisle ($D_{xx}, D_{xy}, D_{xz}, D_{yx}, D_{yy}, D_{yz}, D_{zx}, D_{zy}, D_{zz}$) temsil edilir. Sonuç olarak tensör, difüzyon ağırlıklı bir diziyi altı farklı yönde tekrarlayarak örneklenebilir; çünkü $D_{xy}=D_{yx}$, $D_{xz}=D_{zx}$ ve $D_{yz}=D_{zy}$ 'dir. DTI için, difüzyon gradyanları uzayda difüzyon tensörünü tam olarak örneklemek için altı yönde uygulanır. Sonuç olarak, difüzyon izini veya difüzyon ağırlıklı görüntüyü oluşturmak için tekrar ortalaması alınan altı ayrı difüzyon ağırlıklı görüntü oluşturulur. Her vokselle için, difüzyon miktarı, altı veya daha fazla gradyan yönünün her biri için difüzyon gradyanlı ve difüzyon gradyansız sinyallerin oranı hesaplanarak belirlenir. Altı farklı difüzyon ağırlıklı görüntünün her biri, belirli gradyan uygulamasının yönündeki su protonlarının hareketinden kaynaklanan sinyal azalmasını içerir (Şekil 2.3) (50).



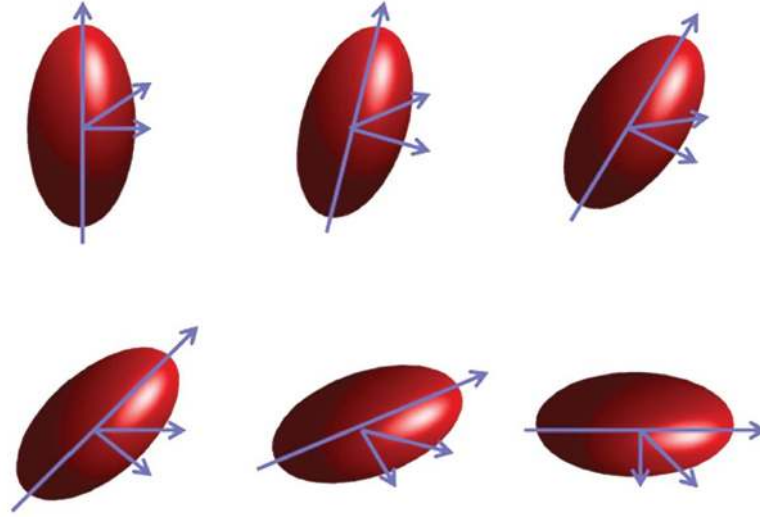
Şekil 2.3. Difüzyon tensöz görüntüleme (DTI) ölçümündeki altı farklı görüntü

Düşük bir b değeriyle yedinci bir ölçüm gerçekleştirilir. Bu 7 ölçüm, difüzyon tensörünü karakterize eden difüzyon katsayılarını çözmek için gereken minimum ölçümlerdir. Bu veriler temelinde, DWI ve ADC haritaları ile birlikte üçüncü bir harita hesaplanabilir: FA haritası. (50). Tipik olarak, FA haritaları kırmızı renkle baskın sol-sağ, yeşil renkle ön-arka ve mavi renkle üst-alt anizotropik difüzyonu gösterecek şekilde renk kodlu olabilir. Bu renk kodlaması, normal ve anormal BC yollarının tanınmasını kolaylaştırır (Şekil 2.5).

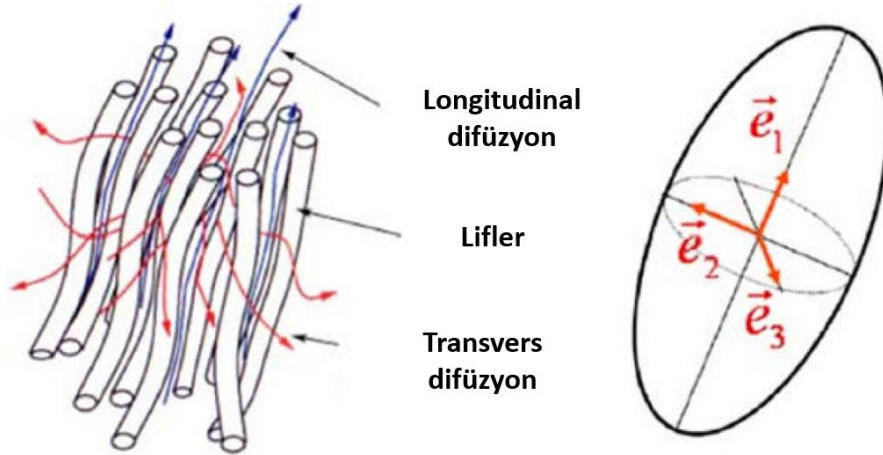


Şekil 2.4. Beynin aksiyel DWI, ADC, FA ve renk kodlu (cFA) görüntü örneği. FA haritası, CC ve internal kapsüldeki BC yolları boyunca yüksek derecede anizotropik difüzyonu göstermektedir. Kortikal ve merkezi GC’de (izotropik difüzyon alanları) düşük derecede anizotropik difüzyon görülmektedir. Renk kodlu FA haritaları, baskın difüzyon yönünü göstermektedir; CC’de soldan sağa difüzyon (kırmızı), internal kapsülde superior-inferior difüzyon (mavi) ve frontal BC’de anterior-posterior difüzyon (yeşil) (50).

Difüzyon tensörü, difüzyon anizotropisinin büyüklüğünü, derecesini ve yönelimini tanımlar (58). Difüzyon tensörünün örneklenmesi, difüzyonun ana yönü hakkında da bilgi verir. Yani, anizotropik difüzyon derecesinin yanı sıra, difüzyon yönü de haritalanabilir (Şekil 2.6).



Şekil 2.5. Difüzyon tensörünün yönelimleri. DTI, difüzyon tensörünün uzaydaki şeklinin (örneğin elipsoid) hesaplanmasına olanak tanır, ancak aynı zamanda tensörün uzaydaki yönelimini de verir. Tensör, hem yön (vektörün yönelimi) hem de büyüklük (vektörün uzunluğu) açısından üç ana özvektörle temsil edilir. Difüzyon tensörünün çeşitli yönelimleri görüntülenerek beyindeki BC yollarının yönelimi hakkında bilgi sağlanır (50).



Şekil 2.6. Su moleküllerinin difüzyon modeli ve bir tensör ile gösterimi. (Sol: Anizotropik dokuda difüzyon. Su molekülleri (hareketleri mavi ve kırmızı oklarla gösterilmiştir) tercihen liflere paralel olarak difüze olur. Sağ: Difüzyon tensörünün gösterimi; ana eksen $\vec{e}_1$ olan elipsoid, difüzyonun tercihli yönelimini yansıtır (boyuna veya aksenal difüzyon, λ_L); $\vec{e}_2$ ve $\vec{e}_3$ elipsoidin kısa eksenleridir ve ortalamaları enine veya radyal difüzyona, λ_T eşittir (59).

2.2.5. Difüzyon tensör görüntü ölçümleri

Her vokselde 3×3 difüzyon matrisi bulunan 3 boyutlu görüntü verilerinin görüntülenmesi, anlamlı ölçümü ve yorumlanması, verilerin basitleştirilmesi olmadan oldukça zorlu bir iştir. Bu nedenle, görüntü bilgilerinin daha basit skaler haritalara

dönüştürülmesi gerekir. En yaygın iki ölçü, difüzyon tensörünün izi ve anizotropisidir. Tensörün izi (Tr) veya D'nin diyagonal elemanlarının toplamı, difüzyonun büyüklüğünün bir ölçüsüdür ve rotasyona karşı değişmezdir. MD (görünür difüzyon katsayısı veya ADC olarak da adlandırılır) birçok yayınlanmış çalışmada kullanılmıştır ve basitçe iz değerinin 3'e bölünmesiyle elde edilir ($MD = Tr/3$), bu da özdeğerlerin ortalamasına eşdeğerdir. Difüzyonların DW kodlama yönünün bir fonksiyonu olma derecesi, difüzyon anizotropisi ölçümleriyle gösterilir. Birçok anizotropi ölçümü tanımlanmıştır ve bunların çoğu rotasyonel olarak değişmezdir (60–66).

Son zamanlarda yapılan birkaç çalışma, özdeğer amplitüdlerinin veya özdeğer kombinasyonlarının (örneğin, radyal difüzyon, $D_r = (\lambda_2 + \lambda_3)/2$) BC patolojisiyle daha spesifik ilişkiler gösterdiğini ileri sürmüştür. Örneğin, D_r 'nin BC'deki miyelin tarafından modüle edildiği görülürken, AD ($D_a = \lambda_1$) daha çok aksonal dejenerasyona özgüdür. Sonuç olarak, DTI ölçümlerini yorumlamaya çalışırken alternatif nicel yöntemleri dikkate almak önemlidir (53).

2.2.6. Difüzyon tensör görüntüleme (DTI) ölçümlerinin yorumlanması

Ölçülen difüzyon tensöründeki değişikliklerin yorumlanması karmaşıktır ve dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. MD, FA, RD ve AD'nin çeşitli kombinasyonları gibi birden fazla DTI ölçümünün kullanılması veya DTI'nin diğer kantitatif görüntüleme yöntemleriyle (örneğin, manyetizasyon transferi, T1, T2, spektroskopi, perfüzyon) birlikte uygulanması, doku patolojisinin özgüllüğünü artırmaya yardımcı olabilir. Ayrıca, DTI ölçümlerinin, özellikle FA'nın anatomik heterojenliği, bu ölçümlerin yorumlanmasını zorlaştırmaktadır (52).

Difüzyon tensör görüntüleme kuantifikasyonu, difüzyonun büyüklüğünü ve yönelimini bireysel voksellerde gösteren üç boyutlu bir elipsoidin matematiksel tanımı olan bir tensörün hesaplanmasını gerektirir. Tensör, difüzyon elipsoidini ana eksenleriyle tanımlayan üç karşılık gelen yönelimsel vektörle (özvektörler, λ_1 , λ_2 , λ_3) ilişkilidir. Özdeğer ortalaması, ortalama difüzyon katsayısı (MD) veya görünür difüzyon katsayısı (ADC) olarak adlandırılan difüzyon büyüklüğünü yansıtır. Bir özdeğerin, λ_1 , diğer ikisi, λ_2 ve λ_3 'e ne ölçüde hakim olduğu, anizotropi derecesini, yani bir vokselle içindeki yönelimsel tercih derecesini belirler. Bu, genellikle FA olarak ölçülür ve normalleştirilmiş bir ölçekte 0 ile 1 arasında değişir (67).

En büyük özdeğer λ_1 , aksiyel difüzyivite λ_L 'dir ve akson bütünlüğünü yansıtırken, λ_2 ve λ_3 radyal difüzyiviteyi, $\lambda_T = (\lambda_2 + \lambda_3)/2$ 'yi ölçer ve miyelin bütünlüğünü yansıtır (53,68).

Bu nedenle, DTI ile tespit edilebilen BC mikro yapısının bozulması, miyelin, sitoskeletal yapı veya aksonal yoğunlukta bir bozulmayı yansıtabilir (69).

Fraksiyonel anizotropi, doku mikro yapısının özelliklerine göre değişen büyüklükte olup, en sık bildirilen DTI metriğidir. Örneğin, çoğunlukla BOS içeren ventriküler sistemin FA'sı 0'a yakınken, liflerin düzenli ve paralel bir şekilde düzenlendiği CC'nin FA'sı 0,8 ila 0,9'a yaklaşabilir. Beklenenden düşük FA (ve tipik olarak ilişkili olan daha yüksek MD/ADC), tam hacimli BC bölgesinde, BC bütünlüğünün bozulduğunun bir göstergesi olabilir. Ancak FA, bir voksel içindeki çapraz liflerden kaynaklanan doku homojenliğine karşı oldukça hassastır (70).

Dolayısıyla, tam hacimli BC vokselleri, birden fazla lif yolunun farklı yönlerde kesiştiği bir bölgede, örneğin CC'ye bitişik bir bölgedeyse, FA daha düşük olacaktır. Bu, lif bütünlüğünün azalmasından değil, bir voksel içinde tek bir yönelimin baskın olmamasından kaynaklanır (71).

2.2.7. DTI-kognitif fonksiyon ilişkisi

Beyinde bölgeye özgü mikroyapısal değişikliklerin tanımlanmasının, kognitif bozulmanın mekanizmalarını anlamak için yararlı olduğu öne sürülmüştür (72). Bu doğrultuda, DTI'nın kognitif fonksiyonları değerlendirmedeki yeri pek çok çalışmada araştırılmıştır.

Zhang ve ark. vasküler demansta (VD) kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde DTI'nın yeri üzerinde çalışmış, VD hastalarında özellikle beyaz cevher (BC) yollarında yaygın mikroyapısal hasar saptanmış; bu durum FA değerlerinde azalma ve MD değerlerinde artış ile ortaya konmuştur. Değişiklikler korpus kallozum genu (CCG), temporal lob, periventriküler beyaz cevher ve longitudinal fasikuluslarda belirgindir. Bu bulgular VD' de bilişsel bozulmanın temelinde beyaz cevher bütünlüğünün bozulduğunu desteklemekte ve DTI'nın VD'nin tanı ve değerlendirilmesinde duyarlı, uygulanabilir bir görüntüleme yöntemi olabileceğini göstermektedir (73).

Lo ve ark. yaptıkları bir çalışmada hafif travmatik beyin hasarı (TBH) olan hastalarda CCG' de düşük FA ve yüksek AD değerlerinin kalıcı bilişsel bozuklukla ilişkili olabileceğini göstermiştir (74).

Zikou ve ark, İBH olanlarda (CH veya ÜK) kortikospinal traktta ve süperior longitudinal fasikulusta azalmış AD saptandığını bildirmiştir (75).

Hou ve ark. Crohn hastalarında dil işleviyle ilgili beyin bölgelerinde BC mikroyapısında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı değişiklikler tespit etmiştir (15).

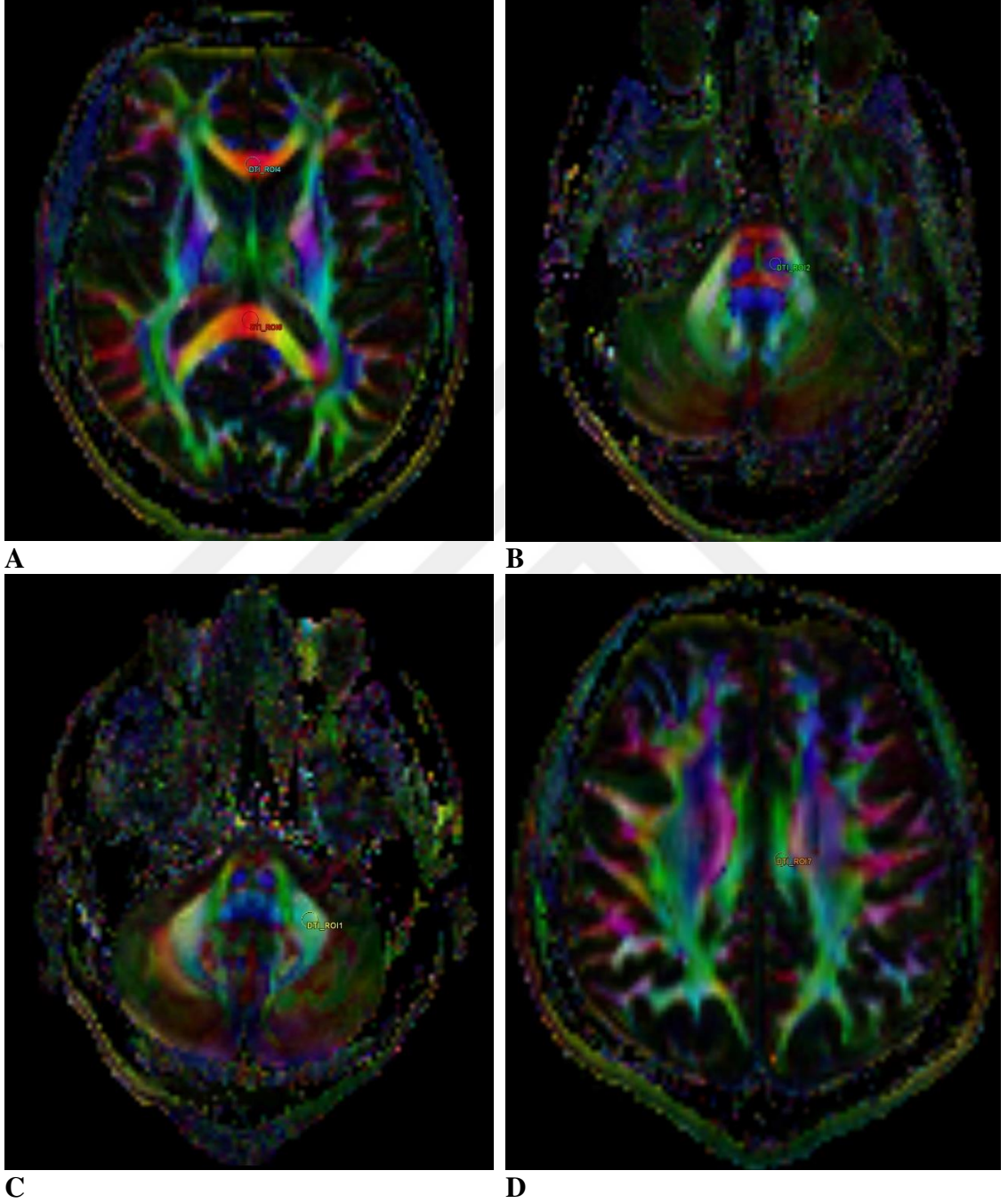


3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Yöntem ve Hasta Seçimi

Çalışmamıza en az 5 yıldır İBH (ÜK ve CH) tanısı almış olan, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde takip edilen 30-50 yaş aralığında, konvansiyonel beyin MRG' de (T1, T2, FLAIR) herhangi bir fokal lezyon, BC hiperintensitesi veya yapısal anormallik saptanmayan hastalar (21 ÜK ve 13 CH tanılı hasta) dahil edildi. Kontrol grubu ise hastalar ile benzer yaş aralığında; tamamen sağlıklı ve beyin MRG'leri normal olarak değerlendirilen gönüllülerden oluşmaktaydı. Böylece DTI ile subklinik mikroyapısal değişikliklerin değerlendirilmesi hedeflendi. Tüm hastaların görüntüleme işlemleri 3T MRG cihazında (Siemens Magnetom Skyra) yapıldı. Görüntüler; DTI, T1 ve T2 aksiyel turbo spin eko (TSE), T2 FLAIR, sagittal T2 TSE sekanslarını içermektedir. Difüzyon tensör görüntüleme, tek atımlı eko-planar görüntüleme (single-shot EPI) tekniği kullanılarak gerçekleştirildi. Difüzyon ağırlıklı görüntüler 30 difüzyon yönünde ve b-değeri 1000 s/mm² olacak şekilde elde edildi. Görüntüleme aksiyel planda gerçekleştirildi ve kesit kalınlığı 5 mm olarak ayarlandı. Görüntüleme parametreleri; TR/TE: 3400 / 95 ms, matrix:124 ×128, görüntüleme alanı (FOV): 220 mm, kesit aralığı (gap): 1.5 mm olacak şekilde belirlendi. Elde edilen görüntüler bir iş istasyonuna (Syngo.via, Siemens Healthineers) aktarılarak DTI metoduyla dominant serebral hemisferdeki BC ve seçilmiş derin GC yapılarında ROI tabanlı ölçümler yapıldı ve FA, AD, RD ve MD haritaları oluşturuldu (şekil 3.1). ROI'ler, literatürde tanımlanan anatomik sınırlara uygun olarak; CST, serebellar pedinküller, longitudinal asosiasyon lifleri, talamo-kortikal yollar, CC bölümleri, cingulum, limbik yapılar ve bazal ganglionları içerecek şekilde belirlendi. ROI yerleştirme işlemi, FA haritaları referans alınarak, ilgili yapıların en iyi seçilebildiği kesitlerde manuel olarak yapıldı. Ölçümlerin standartizasyonunu sağlamak amacıyla her bir anatomik yapı için ROI alanı 10-30 mm² arasında olacak şekilde belirlendi. Her bir ROI için FA, AD, RD ve MD parametrelerinin ortanca değerleri hesaplandı ve istatistiksel analizlerde kullanıldı. Ölçümlerin güvenilirliğini artırmak amacıyla, ROI'ler anatomik sınırlar gözetilerek, parsiyel volüm etkisini en aza indirecek şekilde yerleştirildi. Ayrıca, ROI analizi sırasında BOS mesafeleri ve vasküler yapılardan kaçınılmasına özen gösterildi. Bu yaklaşım sayesinde, beyindeki farklı BC yolları ve seçilmiş derin GC bölgelerinde meydana gelen mikroyapısal değişikliklerin bölgesel

olarak ayrıntılı biçimde değerlendirilmesi amaçlandı. Ayrıca nöroloji kliniği ile iş birliği yapılarak uzman psikolog tarafından bazı bilişsel testler uygulandı ve kontrol grubunun normal sonuçlarına göre İBH'deki bilişsel değişiklikler ve serebral mikroyapısal değişiklikler arasındaki olası ilişki de değerlendirilmeye çalışıldı.



Şekil 3.1. ROI ölçümü yapılan bazı bölgeler: A. Korpus kallozum genu-splenium B. Kortikospinal trakt C.Orta serebellar pedinkül D.Singulum

3.2. Psikopatoloji ve Kognitif Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Çalışmamızda kullanılan bilişsel testler aktüel bilgiler; oryantasyon değerlendirmesi; mantıksal bellek ve anlık hatırlama; sayı menzili testi; soyut düşünme (abstraksiyon); mantıksal bellek (uzun süreli hatırlama); saat çizimi testi; luria alternan çizimler testi; şekil kopyalama; stroop testi ile depresyon, anksiyete ve stres ölçeği (DASÖ)'dir.

3.2.1. Aktüel bilgiler

Hafızada bozulma (demans vb.) veya depresyonla ilişkilidir.

3.2.2. Oryantasyon değerlendirme

Kişinin yer ve zaman oryantasyonunu değerlendirir.

3.2.3. Sayı menzili testi

Sayı menzili testi Wechsler Bellek Ölçeği (WBÖ) alt testlerinden biri olup özellikle global dikkatin değerlendirmesi amacıyla geliştirilmiştir. Sayı menzili iki bölümden oluşur. Birinci bölüm ileriye doğru, ikinci bölüm geriye doğru sayı menzildir. İleriye doğru sayı menziline üç rakam ile başlanıp dokuz rakama, geriye doğru sayı menziline ise iki rakam ile başlanıp sekiz rakama ulaşılır. İlk önce ileriye doğru, sonra da geriye doğru sayı menzili testi uygulanır. Böylece, sözel, performans ve genel zeka değerlendirilir (76). .

3.2.4. Soyut düşünme (abstraksiyon)

Soyut düşünme yeteneği ile ilişkilidir.

3.2.5. Bellek testleri

Bilginin kazanılması, işlenmesi, kodlanması, uzun süreli depoya aktarılması, depolanması, depoda korunması, sağlamlaştırılması, hatırlama için taranması, geri çağırılması ve tanıma süreçlerini değerlendirir.

Anlık hatırlama

Anlık hatırlama testi; kişinin dikkat, kısa süreli bellek ve öğrenme kapasitesini değerlendiren nöropsikolojik bir testtir. Bilgi verildikten hemen sonra ne kadarını hatırlayabildiğini ölçer.

Uzun süreli hatırlama

Uzun süreli hatırlama testi, öğrenilen bilginin belirli bir zaman aralığından sonra (genellikle 20–30 dakika) ne kadarının hatırlandığını değerlendiren nöropsikolojik bir testtir. Belleğin depolanması ve geri çağırma süreçlerini ölçer.

3.2.6. Saat çizimi testi (SÇT)

Bilişsel işlevlerin planlama bölümünü değerlendirmek için kullanılan bir testtir. SÇT sistematik olarak ilk kez 1983 yılında Boston afazi bataryası'nın bir parçası olarak Goodglass ve Kaplan tarafından kullanılmıştır (77).

Demansiyel sendromlarda en erken evrelerden itibaren saat çiziminde bozulma gözlenmektedir. Kognitif fonksiyon değerlendirmesinde kullanılmaktadır. Testin uygulanması sırasında uygulayıcı, bireyden bir saat çizmesini ister. Rakamların eşit aralıklarla ve uygun sırada yerleştirilmesi, akrep ve yelkovan ile istenen saatin gösterilmesi üzerinden puanlanmaktadır. Planlama ve konstrüksiyonel praksi becerilerinin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan bir testtir (78).

Saat çizimi testini entellektüel ve algısal beceriler hakkında genel bilgi verebilen, sağlıklı yetişkinleri bilişsel bozukluğu olanlardan (özellikle Alzheimer tip demans ve diğer demanslar) ayırt etmek için yaygın olarak kullanılan, kolaylıkla ve kısa sürede uygulanan bir bilişsel tarama testidir (77).

Saat çizimi testinin ölçtüğü bilişsel beceriler: 1) Kavrama (işitsel), 2) Planlama, 3) Görsel bellek ve yeniden yapılandırma, 4) Görsel-mekânsal beceriler, 5) Motor planlama ve yönetim, 6) Sayısal bilgi, 7) Soyut düşünme; 8) Konsantrasyon ve engellenmeye karşı tolerans olarak sıralanmaktadır (77).

3.2.7. Luria alteranan çizimler testi

Yürütücü işlevleri değerlendiren testlerdendir. Luria alternan çizimler testi, enterferansa (çeldiricilere) karşı koyabilme becerisini ölçmeyi amaçlamaktadır. Testin uygulaması sırasında, iki farklı şeklin hasta tarafından çizilmesi istenir. İlk şekil ters 'U' ve 'V' harfinin birleşmesinden, ikinci şekil ise 'U' ve 'V' harflerinin birleşmesinden oluşur. Bireyin aynı şekli persevere olmadan çizmesi beklenmektedir. 1-3 perseverasyon için hafif, 4-6 perseverasyon için orta, ≥ 7 perseverasyon için ağır olarak puanlanmaktadır (79).

3.2.8. Şekil kopyalama testi

Şekil kopyalama becerisi, görsel-mekansal işlevlerden olan konstrüksiyon becerisini değerlendirmektedir. Bireyin, zorluk derecesi basitten karmaşığa doğru (iki boyutludan üç boyutluya) giden dört şekli, bakarak şeklin yan tarafına çizmesi istenir.

3.2.9. Stroop testi

Karmaşık dikkat testlerindendir. Amerikalı psikolog Stroop tarafından 1935 yılında geliştirilen ve pek çok farklı formu bulunan test, mental esnekliği ölçen bir testtir. Enterferansa direnç ve inhibisyon becerisini değerlendirmektedir (80).

Stroop testi üç aşamadan oluşur. İlk aşamada olgunun test formunun alt kısmında yer alan renkli kutucukların renklerini okuması istenir. İkinci aşamada olgu, test formunun üst kısmında yer alan renkli olarak yazılmış kelimeleri okur. Bu aşamada zaman tutulur. Üçüncü aşamada ise bu kez kelimeler hangi renkle yazılmışsa olgunun bu rengi söylemesi istenir. Yine zaman tutulur ve bulunan toplam süre ikinci aşamanın tamamlandığı süreden çıkartılır. Testin normal olması için bulunan fark 60 saniyeden daha uzun olmamalıdır (81).

3.2.10. Depresyon, anksiyete ve stres ölçeği (DASÖ)

Depresyon, anksiyete ve stres ölçeği, 21 sorudan oluşan bir ölçektir. Depresyon, anksiyete ve stres ayrı ayrı puanlanır. Normal, hafif, orta, ileri ve çok ileri olmak üzere sınıflandırılır (82,83).

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada yer alan istatistiksel analizler, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 26.0 sürümü kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Veriler; sayı ve yüzde, ortalama ve standart sapma veya medyan ve minimum-maksimum şeklinde sunulmuştur. Verilerin normal dağılıma uygunluğu, Kolmogorov–Smirnov testi kullanılarak analiz edilmiştir. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar, kategorik değişkenler için Pearson ki-kare testi ve Fisher's exact testi; normal dağılıma sahip sürekli değişkenler için bağımsız gruplarda t testi, dağılımı normal olmayan sürekli değişkenler için Mann whitney u testi kullanılarak analiz edilmiştir. DTI ölçüm parametreleri ile bilişsel test sonuçları arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Kortikospinal trakt (CST) FA ortanca değeri İBH grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farkla düşük bulundu ($p=0,001$). AD, RD ve MD değerlerine göre ise iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

İnferior serebellar pedinkül (ICP) AD ve MD ortanca değerleri İBH grubunda anlamlı farkla yüksek bulunurken ($p<0,05$), FA ve RD değerlerine göre anlamlı fark elde edilmedi ($p>0,05$).

Orta serebellar pedinkül (MCP) FA değeri değeri İBH grubunda anlamlı farkla düşük bulunurken ($p<0,05$); AD, RD ve MD değerleri ise anlamlı farkla yüksek bulundu ($p<0,05$).

Superior serebellar pedinkül (SCP) FA değeri değeri İBH grubunda anlamlı farkla düşük bulunurken ($p<0,05$); RD ve MD değerleri ise anlamlı farkla yüksek bulundu ($p<0,05$). AD değerine göre iki grup arasında anlamlı fark elde edilmedi ($p>0,05$).

Dentat nükleus (DN) FA değeri değeri İBH grubunda anlamlı farkla düşük bulunurken ($p<0,05$); AD, RD ve MD değerleri ise anlamlı farkla yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. İBH ve kontrol gruplarının CST, ICP, MCP, SCP ve DN DTI ölçüm değerlerinin karşılaştırması

		İBH	Kontrol	p değeri*
Kortikospinal trakt (CST)	FA	634 (525-716)	665 (602-713)	0,001
	AD	1403 (1148-1599)	1398 (1246-1564)	0,690
	RD	441 (350-618)	418 (378-505)	0,465
	MD	764 (676-920)	746 (690-858)	0,286
İnferior serebellar pedinkül (ICP)	FA	668 (555-737)	720 (526-826)	0,069
	AD	1482,5 (1225-1634)	1399 (1190-1692)	0,035
	RD	417 (344-491)	392 (305-517)	0,280
	MD	772,6 (690-838)	744 (604-864)	0,009
Orta serebellar pedinkül (MCP)	FA	716,5 (648-796)	750 (700-809)	<0,001
	AD	1458,5 (1270-1710)	1337 (1250-1631)	<0,001
	RD	357,5 (287-476)	329 (307-380)	0,003
	MD	723,3 (666-839,3)	664 (629-772)	<0,001
Superior serebellar pedinkül (SCP)	FA	767,5 (705-851)	871 (754-926)	<0,001
	AD	1813,5 (1593-1999)	1845 (1715-1964)	0,232
	RD	356,5 (252-428)	250 (215-396)	<0,001
	MD	841,6 (758,3-935)	786 (726-901)	<0,001
Dentat nükleus (DN)	FA	210,5 (119-276)	226 (211-274)	<0,001
	AD	979 (868-1176)	948 (854-1019)	0,007
	RD	721,5 (617-877)	664 (608-731)	<0,001
	MD	802,3 (713-976,6)	747 (704-827)	<0,001

*Mann whitney u testi, veriler median (min-maks) şeklinde sunulmuştur.

İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı, CST: Kortikospinal trakt, ICP: Inferior serebellar pedinkül, MCP: Orta serebellar pedinkül, SCP: Superior serebellar pedinkül, DN: Dentat nükleus, FA: Fraksiyonel anizotropi, AD: Aksiyal difüzyivite, RD: Radyal difüzyivite, MD: Ortalama difüzyivite

İnferior longitudinal fasikulus (İLF) FA değeri değeri İBH grubunda anlamlı farkla düşük bulunurken ($p<0,05$); AD, RD ve MD değerleri ise anlamlı farkla yüksek bulundu ($p<0,05$).

Superior longitudinal fasikulus (SLF) FA değeri değeri İBH grubunda anlamlı farkla düşük bulunurken ($p<0,05$); RD değeri ise anlamlı farkla yüksek bulundu ($p<0,05$). AD ve MD değerine göre iki grup arasında anlamlı fark elde edilmedi ($p>0,05$).

Substantia nigra (SN) FA değeri değeri İBH grubunda anlamlı farkla düşük bulunurken ($p<0,05$); AD, RD ve MD değerine göre iki grup arasında anlamlı fark elde edilmedi ($p>0,05$).

Forniks RD değeri değeri İBH grubunda anlamlı farkla düşük bulunurken ($p<0,05$); FD, AD ve MD değerine göre iki grup arasında anlamlı fark elde edilmedi ($p>0,05$).

İnferior fronto-okspital fasikulus (IFO) FA değeri İBH grubunda anlamlı farkla düşük bulunurken ($p<0,05$); RD ve MD değerleri ise anlamlı farkla yüksek bulundu ($p<0,05$). AD değerine göre iki grup arasında anlamlı fark elde edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. İBH ve kontrol gruplarının ILF, SLF, SN, forniks ve IFO DTI ölçüm değerlerinin karşılaştırması

			İBH	Kontrol	p değeri*
İnferior longitudinal fasikulus (ILF)	FA		552 (501-594)	570 (529-611)	<0,001
	AD		1385 (1216-1576)	1312 (1172-1449)	<0,001
	RD		537 (459-609)	505 (467-576)	0,001
	MD		820 (725-918)	776 (727-868)	<0,001
Superior longitudinal fasikulus (SLF)	FA		553 (473-647)	639 (572-702)	<0,001
	AD		1195 (957-1382)	1217 (1130-1356)	0,057
	RD		473 (400-567)	422 (361-502)	<0,001
	MD		704 (619-783)	695 (630-763)	0,061
Substantia nigra (SN)	FA		382 (235-487)	444 (403-567)	<0,001
	AD		1203 (1022-1537)	1276 (1013-1788)	0,272
	RD		659 (517-948)	595 (499-895)	0,130
	MD		844 (692-1144)	814 (684-1192)	0,659
Forniks	FA		601 (366-744)	604 (428-651)	0,432
	AD		1620 (1371-2301)	1578 (1436-1911)	0,066
	RD		568 (379-1260)	610 (481-829)	0,011
	MD		918 (752-1607)	926 (815-1119)	0,458
İnferior fronto-okspital fasikulus (IFO)	FA		541 (464-645)	622 (589-670)	<0,001
	AD		1300 (1104-1453)	1345 (1210-1462)	0,272
	RD		501 (413-613)	443 (425-478)	<0,001
	MD		761 (666-851)	743 (686-804)	0,005

*Mann whitney u testi, veriler median (min-maks) şeklinde sunulmuştur.

İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı, DTI: Difüzyon tensör görüntüleme, ILF: İnferior longitudinal fasikulus, SLF: Superior longitudinal fasikulus, SN: Substantia nigra, IFO: İnferior fronto-okspital fasikulus, FA: Fraksiyonel anizotropi, AD: Aksiyal difüzivite, RD: Radyal difüzivite, MD: Ortalama difüzivite

Superior fronto-okspital fasikulus (SFO) ortanca FA değeri İBH grubunda anlamlı farkla düşük bulunurken ($p<0,05$); RD ve MD değerleri ise anlamlı farkla yüksek bulundu ($p<0,05$). AD değerine göre iki grup arasında anlamlı fark elde edilmedi ($p>0,05$).

Anterior talamik radyasyon (ATR) FA ve AD değerleri İBH grubunda anlamlı farkla yüksek bulunurken ($p<0,05$); RD değeri anlamlı farkla düşük bulundu ($p<0,05$). MD değerine göre ise gruplar arasında anlamlı fark elde edilmedi ($p>0,05$).

Posterior talamik radyasyon (PTR) ortanca FA değeri İBH grubunda anlamlı farkla düşük bulunurken ($p<0,05$); RD ve MD değerleri ise anlamlı farkla yüksek bulundu ($p<0,05$). AD değerine göre iki grup arasında anlamlı fark elde edilmedi ($p>0,05$).

Superior corona radiata (SCR) AD ve MD değerleri İBH grubunda anlamlı farkla yüksek bulundu ($p<0,05$). FA ve RD değerlerine göre ise gruplar arasında anlamlı fark elde edilmedi ($p>0,05$).

Posterior corona radiata (PCR) FA, AD, RD ve MD değerlerine göre gruplar arasında anlamlı fark elde edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. İBH ve kontrol gruplarının SFO, ATR, PTR, SCR, PCR DTI ölçüm değerlerinin karşılaştırması

		İBH	Kontrol	P değeri*
Superior fronto-okspital fasikulus (SFO)	FA	514 (440-601)	538 (501-606)	0,001
	AD	1219 (1041-1396)	1192 (1069-1372)	0,432
	RD	494 (414-583)	466 (429-524)	0,004
	MD	735 (652-804)	717 (654-784)	0,019
Anterior talamik radyasyon (ATR)	FA	611 (520-711)	559 (524-639)	<0,001
	AD	1349 (1139-1596)	1243 (1077-1387)	<0,001
	RD	442 (368-536)	472 (382-537)	0,005
	MD	741 (677-829)	716 (662-812)	0,057
Posterior talamik radyasyon (PTR)	FA	563 (483-682)	612 (520-667)	0,001
	AD	1364 (1142-1545)	1337 (1217-1452)	0,351
	RD	500 (423-594)	455 (433-545)	0,001
	MD	781 (674-855)	753 (703-816)	0,002
Superior corona radiata (SCR)	FA	482 (412-545)	466 (402-655)	0,868
	AD	1106 (961-1257)	1032 (967-1203)	0,001
	RD	500 (418-594)	491 (368-561)	0,191
	MD	700 (611-792)	670 (572-750)	0,006
Posterior corona radiata (PCR)	FA	395 (311-537)	414 (309-466)	0,309
	AD	1147 (935-1396)	1140 (1041-1366)	0,825
	RD	619 (536-723)	615 (556-755)	0,311
	MD	797 (700-917)	813 (731-958)	0,259

*Mann whitney u testi, veriler median (min-maks) şeklinde sunulmuştur.

İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı, DTI: Difüzyon tensör görüntüleme, SFO: Superior fronto-okspital fasikulus, ATR: Anterior talamik radyasyon, PTR: Posterior talamik radyasyon, SCR: Superior corona radiata, PCR: Posterior corona radiata, FA: Fraksiyonel anizotropi, AD: Aksiyal difüzivite, RD: Radyal difüzivite, MD: Ortalama difüzivite

Korpus kallozum genu (CCG) FA, AD, RD ve MD değerlerine göre gruplar arasında anlamlı fark elde edilmedi ($p>0,05$).

Korpus kallozum body (CCB) AD ve MD değerleri İBH grubunda anlamlı farkla yüksek bulundu ($p<0,05$). FA ve RD değerlerine göre gruplar arasında anlamlı fark elde edilmedi ($p>0,05$).

Korpus kallozum splenium (CCS) FA ve AD değerleri İBH grubunda anlamlı farkla düşük bulunurken ($p<0,05$); RD ve MD değerlerine göre gruplar arasında anlamlı fark elde edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. İBH ve kontrol gruplarının CCG, CCB ve CCS DTI ölçüm değerlerinin karşılaştırması

		İBH	Kontrol	P değeri*
Korpus kallozum genu (CCG)	FA	799 (706-866)	801 (724-923)	0,339
	AD	1731 (1533-1876)	1722 (1589-1888)	0,320
	RD	295 (212-467)	327 (208-408)	0,488
	MD	777 (675-929)	778 (677-867)	0,956
Korpus kallozum body (CCB)	FA	741 (663-828)	750 (617-821)	0,336
	AD	1774 (1391-2061)	1621 (1339-1864)	0,001
	RD	376 (261-558)	399 (314-470)	0,637
	MD	830 (685-1059)	801 (658-934)	0,048
Korpus kallozum splenium (CCS)	FA	826 (697-885)	867 (816-919)	<0,001
	AD	1749 (1509-1962)	1814 (1696-1944)	0,005
	RD	275 (184-415)	274 (224-313)	0,628
	MD	752 (650-855)	784 (728-850)	0,069

*Mann whitney u testi, veriler median (min-maks) şeklinde sunulmuştur.

İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı, DTI: Difüzyon tensör görüntüleme, CCG: Korpus kallozum genu, CCB: Korpus kallozum body, CCS: Korpus kallozum splenium, FA: Fraksiyonel anizotropi, AD: Aksiyal difüzyivite, RD: Radyal difüzyivite, MD: Ortalama difüzyivite

Cingulum FA değeri İBH grubunda anlamlı farkla düşük bulunurken ($p<0,05$); AD, RD ve MD değerleri ise anlamlı farkla yüksek bulundu ($p<0,05$).

İnsula FA ve AD değerleri İBH grubunda anlamlı farkla düşük bulunurken ($p<0,05$); RD ve MD değerlerine göre gruplar arasında anlamlı fark elde edilmedi ($p>0,05$).

Kaudat FA değerine göre gruplar arasında anlamlı fark elde edilmezken, AD, RD ve MD değerleri ise anlamlı farkla yüksek bulundu ($p<0,05$).

Putamen FA değeri İBH grubunda anlamlı farkla düşük bulunurken ($p<0,05$); AD, RD ve MD değerlerine göre gruplar arasında anlamlı fark elde edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. İBH ve kontrol gruplarının cingulum, insula, kaudat ve putamen DTI ölçüm değerlerinin karşılaştırması

		İBH	Kontrol	p değeri*
Cingulum	FA	575 (478-668)	630 (555-701)	<0,001
	AD	1266 (1077-1442)	1214 (1124-1432)	0,021
	RD	456 (338-536)	426 (394-472)	0,001
	MD	727 (628-819)	689 (646-766)	<0,001
İnsula	FA	171 (127-208)	193 (158-215)	<0,001
	AD	1022 (907-1217)	1099 (940-1254)	0,002
	RD	791 (676-963)	791 (708-973)	0,922
	MD	864 (339-1047)	895 (793-1066)	0,093
Kaudat	FA	161 (126-199)	163 (121-241)	0,708
	AD	862 (703-1079)	811 (774-901)	<0,001
	RD	671 (590-836)	636 (588-688)	0,001
	MD	731 (627-917)	696 (662-759)	<0,001
Putamen	FA	120 (90-168)	147 (127-170)	<0,001
	AD	778 (715-944)	791 (747-882)	0,606
	RD	661 (601-780)	639 (607-697)	0,050
	MD	697 (640-834)	689 (658-758)	0,312

*Mann whitney u testi, veriler median (min-maks) şeklinde sunulmuştur.

İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı, DTI: Difüzyon tensör görüntüleme, FA: Fraksiyonel anizotropi, AD: Aksiyal difüzivite, RD: Radyal difüzivite, MD: Ortalama difüzivite

Globus pallidus (GP) FA ve AD değerleri İBH grubunda anlamlı farkla düşük bulunurken ($p<0,05$); RD değeri anlamlı farkla yüksek bulundu ($p<0,05$). MD değerine göre gruplar arasında anlamlı fark elde edilmedi ($p>0,05$).

Amigdala FA değeri İBH grubunda anlamlı farkla düşük bulunurken ($p<0,05$); AD, RD ve MD değerlerine göre gruplar arasında anlamlı fark elde edilmedi ($p>0,05$).

Hipokampus FA, AD, RD ve MD değerleri İBH grubunda anlamlı farkla yüksek bulundu ($p<0,05$).

Parahipokampus FA değeri İBH grubunda anlamlı farkla yüksek; AD, RD ve MD değerleri ise düşük bulundu ($p<0,05$).

Cuneus FA değeri İBH grubunda anlamlı farkla düşük; AD, RD ve MD değerleri ise yüksek bulundu ($p<0,05$).

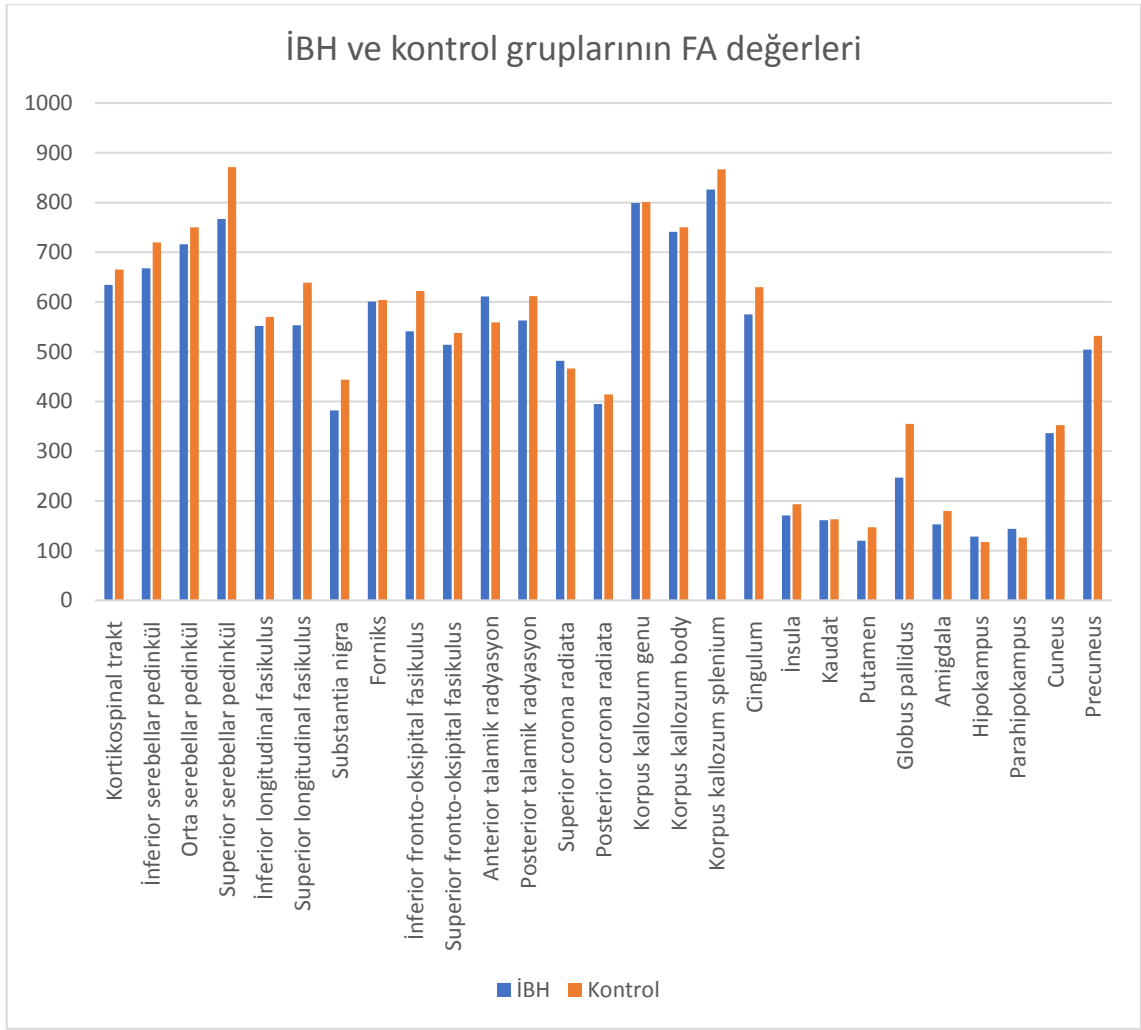
Precuneus FA değeri İBH grubunda anlamlı farkla düşük; AD, RD ve MD değerleri ise yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. İBH ve kontrol gruplarının GP, amigdala, hipokampus, parahipokampus, cuneus ve precuneus DTI ölçüm değerlerinin karşılaştırması

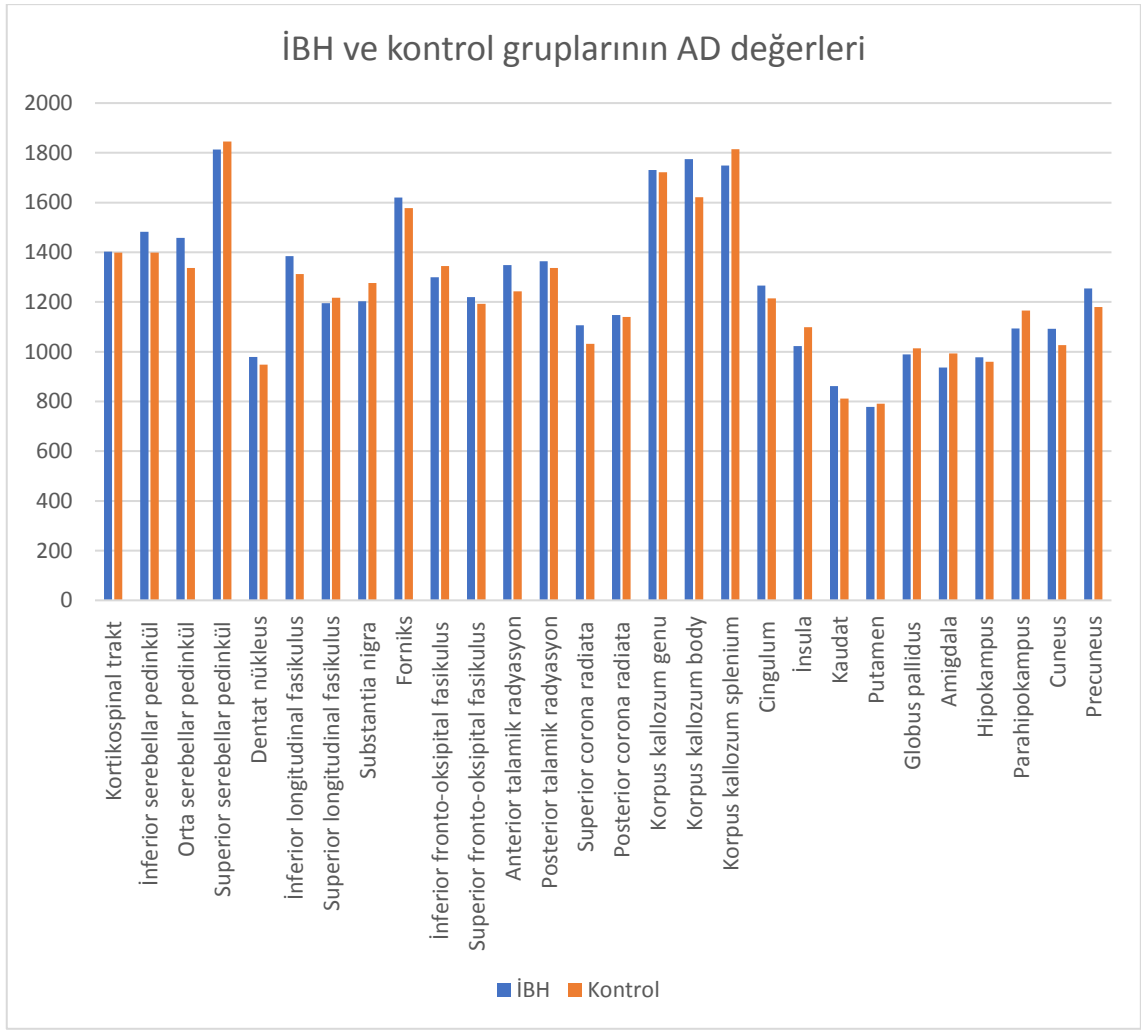
			İBH	Kontrol	P değeri*
Globus pallidus (GP)	FA		247 (144-359)	355 (240-387)	<0,001
	AD		989 (814-1261)	1014 (927-1206)	0,026
	RD		687 (566-796)	614 (578-723)	<0,001
	MD		788 (648-951)	769 (701-848)	0,073
Amigdala	FA		153 (91-264)	180 (104-194)	0,018
	AD		936 (811-1469)	993 (773-1088)	0,548
	RD		742 (669-1146)	793 (668-866)	0,524
	MD		801 (725-1253)	818 (708-940)	0,699
Hipokampus	FA		128 (95-196)	117 (95-146)	0,041
	AD		978 (894-1607)	960 (846-1087)	0,011
	RD		810 (716-1258)	755 (704-909)	<0,001
	MD		859 (784-1361)	816 (757-968)	<0,001
Parahipokampus	FA		144 (80-181)	126 (88-123)	0,003
	AD		1094 (919-1599)	1166 (1064-1297)	0,042
	RD		883 (626-1397)	972 (861-1040)	0,039
	MD		950 (793-1464)	1029 (935-1125)	0,024
Cuneus	FA		336 (323-362)	352 (331-366)	<0,001
	AD		1092 (887-1157)	1027 (974-1100)	<0,001
	RD		637 (509-661)	613 (554-659)	<0,001
	MD		788 (635-826)	748 (706-805)	<0,001
Precuneus	FA		504 (442-536)	532 (478-570)	<0,001
	AD		1254 (1135-1317)	1180 (1049-1372)	0,003
	RD		525 (490-622)	488 (462-561)	<0,001
	MD		768 (724-853)	724 (668-831)	<0,001

*Mann whitney u testi, veriler median (min-maks) şeklinde sunulmuştur.

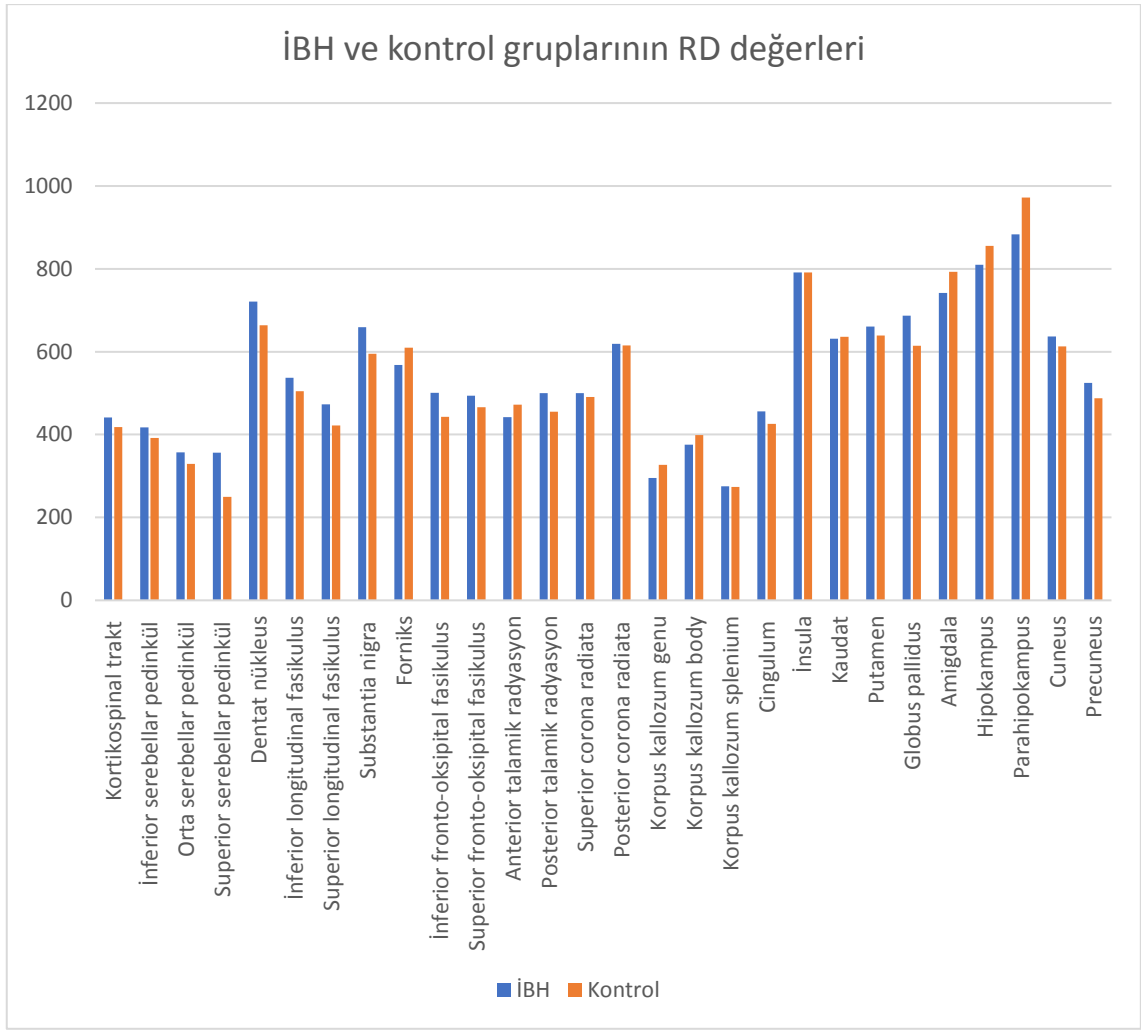
İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı, DTI: Difüzyon tensör görüntüleme, GP: Globus pallidus, FA: Fraksiyonel anizotropi, AD: Aksiyal difüzivite, RD: Radyal difüzivite, MD: Ortalama difüzivite



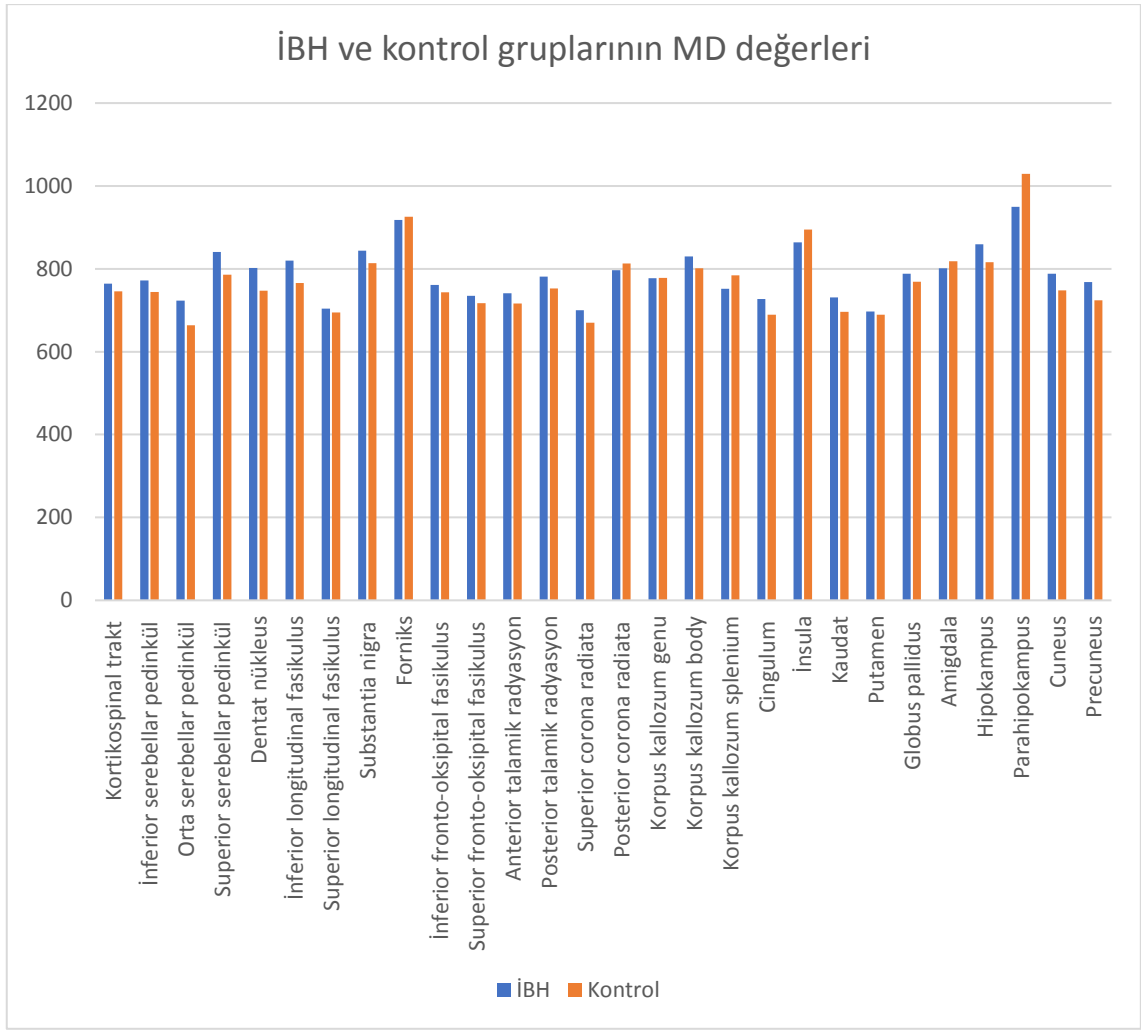
Şekil 4.1. İBH ve kontrol gruplarının FA değerleri



Şekil 4.2. İBH ve kontrol gruplarının AD değerleri



Şekil 4.3. İBH ve kontrol gruplarının RD değerleri



Şekil 4.4. İBH ve kontrol gruplarının MD değerleri

İnflamatuvar bağırsak hastalığının grubunda aktüel bilgiler puanı 33 (%97,1) hastada 1, 1 (%2,9) hastada 4 olarak; oryantasyon puanı 30 (%88,2) hastada 1, 4 (%11,8) hastada 4 olarak; geri sayımlar puanı 14 (%41,2) hastada 1, 3 (%8,8) hastada 2, 5 (%14,7) hastada 3, 5 (%35,3) hastada 4 olarak bulundu. Soyut düşünme puanı 29 (%85,3) hastada 1, 2 (55,9) hastada 3, 3 (%8,8) hastada 4 olarak; planlama puanı 25 (%73,5) hastada 1, 1 (%2,9) hastada 2, 1 (%2,9) hastada 3, 7 (%20,6) hastada 4 olarak; luria çizimler puanı 31 (%91,2) hastada 1, 1 (%2,9) hastada 3, 2 (%5,9) hastada 4; kopyalama puanı 22 (%64,7) hastada 1, 1 (%2,9) hastada 2, 4 (%11,8) hastada 3, 7 (%20,6) hastada 4 olarak bulundu (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. İBH ve kontrol gruplarının nörobilişsel test değerlendirme sonuçları

	İBH		Kontrol		p değeri
	n	%	n	%	
Aktüel bilgiler					
1	33	97,1	34	100,0	
2	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	
4	1	2,9	-	-	
Oryantasyon					
1	30	88,2	34	100,0	
2	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	
4	4	11,8	-	-	
Gerisayımlar					
1	14	41,2	34	100,0	-
2	3	8,8	-	-	
3	5	14,7	-	-	
4	12	35,3	-	-	
Soyut düşünme					
1	29	85,3	34	100,0	-
2	-	-	-	-	
3	2	5,9	-	-	
4	3	8,8	-	-	
Planlama					
1	25	73,5	34	100,0	-
2	1	2,9	-	-	
3	1	2,9	-	-	
4	7	20,6	-	-	
Luria çizimler					
1	31	91,2	34	100,0	-
2	-	-	-	-	
3	1	2,9	-	-	
4	2	5,9	-	-	
Kopyalama					
1	22	64,7	34	100,0	-
2	1	2,9	-	-	
3	4	11,8	-	-	
4	7	20,6	-	-	

Veriler sayı (sütun yüzdesi) şeklinde sunulmuştur.

1: Normal, 2: Bozuk, 3: Kısmi bozuk, 4: Daralmış

İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı

Anlık (sırasıyla 13 ve 19) ve uzun süreli (12 ve 19) bellek ortanca değeri İBH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı farkla düşük bulundu ($p<0,001$).

Düz (sırasıyla 5,5 ve 8) ve ters (sırasıyla 4 ve 6) sayı menzili testi ortanca değeri İBH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı farkla düşük bulundu ($p<0,001$).

Stroop testi değerlendirme sonuçlarında; stroop siyah (sırasıyla 29 ve 24), stroop dörtgen (sırasıyla 42 ve 37,5), stroop okuma (sırasıyla 30,5 ve 24), stroops öyleme (sırasıyla 75 ve 56,5), stroop yanlış (sırasıyla 35 ve 24), stroop düzeltme (sırasıyla 5 ve 0), stroop süre farkı (sırasıyla 44,5 ve 33) ortanca değerleri İBH grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı farkla yüksek bulundu ($p<0,001$).

Dörtgen hata [sırasıyla 0 (0-11) ve 0 (0-0)] ile dörtgen düzeltme [sırasıyla 0 (0-2) 0 (0-1)] testi ortanca değerleri İBH grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı farkla yüksek bulundu ($p<0,05$).

Okuma hata [sırasıyla 0 (0-8) ve 0 (0-0)] testi ortanca değerleri İBH grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı farkla yüksek bulundu ($p<0,05$).

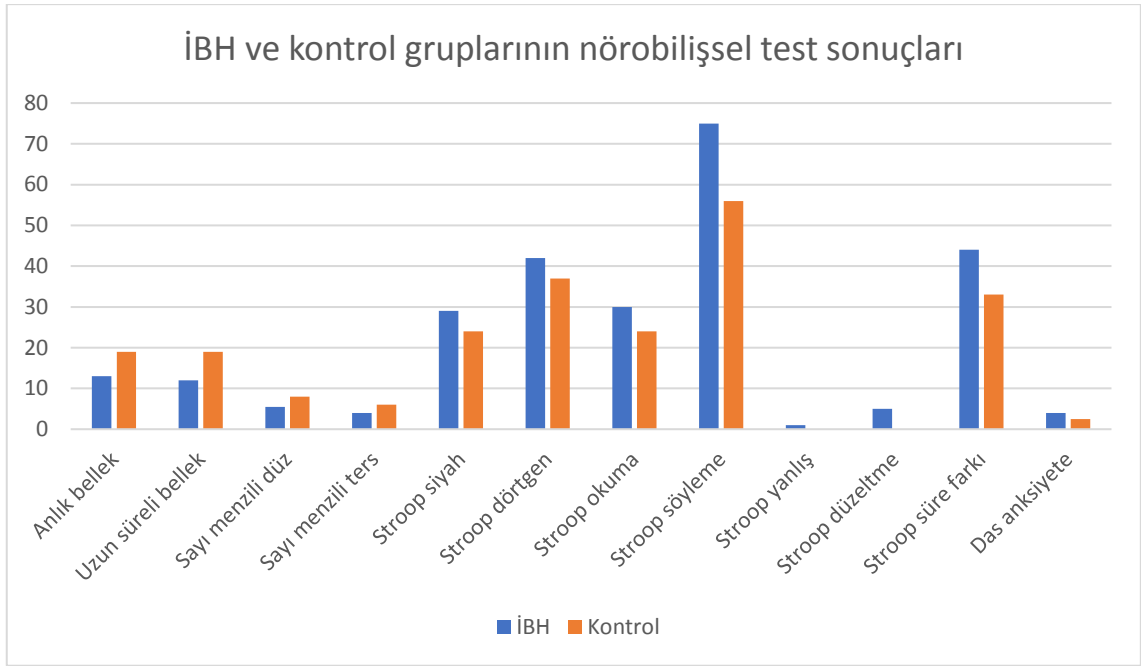
DASÖ [sırasıyla 4 (0-23) ve 2,5 (1-17)] testi ortanca değerleri İBH grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı farkla yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. İBH ve kontrol gruplarının nörobilişsel test değerlendirme sonuçları

	İBH	Kontrol	p değeri*
Bellek değerlendirmesi			
Anlık bellek	13 (6-23)	19 (16-22)	<0,001
Uzun süreli bellek	12 (6-22)	19 (16-22)	<0,001
Sayı menzili testi			
Sayı menzili düz	5,5 (3-8)	8 (6-8)	<0,001
Sayı menzili ters	4 (2-7)	6 (5-7)	<0,001
Stroop testi			
Stroop siyah	29 (20-62)	24 (18-34)	<0,001
Stroop dörtgen	42 (31-70)	37,5 (28-56)	0,003
Stroop okuma	30,5 (24-81)	24 (19-32)	<0,001
Stroop söyleme	75 (0-180)	56,5 (49-75)	<0,001
Stroop yanlış	1 (0-24)	0 (0-0)	<0,001
Stroop düzeltme	5 (0-8)	0 (0-0)	<0,001
Stroop süre farkı	44,5 (14-155)	33 (17-47)	<0,001
Dörtgen testi			
Dörtgen hata	0 (0-11)	0 (0-0)	<0,001
Dörtgen düzeltme	0 (0-2)	0 (0-1)	0,002
Okuma testi			
Okuma hata	0 (0-8)	0 (0-0)	0,021
Okuma düzeltme	0 (0-1)	0 (0-1)	1,000
DASÖ			
Depresyon	4,5 (0-21)	5 (2-17)	0,698
Anksiyete	4 (0-23)	2,5 (1-17)	0,029
Stres	5,5 (0-20)	5 (1-12)	0,412

*Mann whitney u testi, veriler median (min-maks) şeklinde sunulmuştur.

İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı, DASÖ: Depresyon, anksiyete ve stres ölçeği



Şekil 4.5. İBH ve kontrol gruplarının nörobilişsel test sonuçları

Oryantasyon testi değeri ile IFO ($r=-0,349$) FA değeri arasında negatif; IFO ($r=0,475$) ve precuneus ($r=0,477$) FA değerleri arasında pozitif; geri sayımlar testi değeri ile MCP ($r=0,380$) ve DN ($r=0,367$) FA değerleri arasında pozitif; soyut düşünme testi ile insula ($r=-0,343$) FA değeri arasında negatif; precuneus ($r=0,375$) FA değeri arasında pozitif; planlama testi değeri ile ATR ($r=0,343$) FA değeri arasında pozitif; CCG ($r=-0,442$) FA değeri arasında negatif; kopyalama testi değeri ile PCR ($r=0,402$) FA değeri arasında pozitif; insula ($r=-0,374$) FA değeri arasında negatif; anlık bellek testi değeri ile MCP ($r=-0,377$), SCP ($r=-0,587$) ve SLF ($r=-0,438$) FA değerleri arasında negatif; SFO ($r=0,407$) ve insula ($r=0,387$) FA değeri arasında pozitif; uzun süreli bellek testi değeri ile CST ($r=0,424$) ve IFO ($r=0,393$) FA değeri arasında pozitif; ICP ($r=-0,384$), MCP ($r=-0,344$), SCP ($r=-0,444$), SLF ($r=-0,446$) FA değerleri arasında negatif; düz sayı menzili testi değeri ile parahipokampus ($r=0,369$) FA değeri arasında pozitif; ters sayı menzili testi ile parahipokampus ($r=0,364$) FA değeri arasında pozitif; stroop testi değeri ile MCP ($r=0,380$) FA değeri arasında pozitif; SN ($r=-0,454$) ve GP ($r=-0,378$) FA değerleri arasında negatif; DASÖ testi değeri ile ICP ($r=0,291$), insula ($r=0,453$) FA değerleri arasında pozitif; parahipokampus ($r=-0,345$) FA değeri arasında negatif yönlü korelasyon bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. İBH hastalarının FA değerlerinin nörobilişsel test sonuçları ile korelasyonu

FA değerleri	n=34												
	Aktüel bilgiler	Oranlasyon	Geni sayımlar	Soyut düşünme	Planlama	Luria gizimler	Kopyalama	Anlık bellek	Uzun süreli bellek	Sayı menzili düz	Sayı menzili ters	Stroop testi	DASö
CST	0,009	0,196	-0,292	0,180	-0,140	-0,260	0,009	0,118	0,424*	-0,050	-0,182	-0,145	-0,018
ICP	-0,115	0,191	0,007	-0,227	0,070	-0,046	0,220	-0,274	-0,384*	-0,281	-0,258	0,280	0,291
MCP	-0,098	-0,088	0,380*	-0,097	-0,232	-0,037	0,002	-0,377*	-0,344*	-0,288	-0,196	0,380*	0,025
SCP	0,080	0,158	-0,045	0,006	0,248	0,055	0,056	-0,587**	-0,444**	-0,197	-0,262	-0,076	0,246
DN	-0,115	-0,289	0,367*	-0,123	-0,041	0,200	0,020	0,052	-0,038	-0,064	0,030	0,009	-0,083
ILF	0,160	0,475**	0,055	0,115	0,067	-0,027	-0,093	-0,036	-0,032	0,047	-0,124	0,081	0,010
SLF	-0,240	-0,019	-0,035	-0,154	0,029	0,031	-0,061	-0,438**	-0,446**	0,152	0,053	0,244	-0,219
SN	0,222	0,121	-0,049	0,076	0,211	0,189	-0,240	-0,238	-0,171	0,024	0,093	-0,454**	0,103
Formiks	0,027	-0,056	-0,126	0,193	0,031	-0,079	-0,248	0,052	0,154	-0,041	0,111	-0,053	0,165
IFO	-0,186	-0,349*	0,113	0,182	-0,134	-0,156	-0,143	0,328	0,393*	0,180	-0,143	-0,076	0,069
SFO	-0,222	0,312	-0,068	0,039	0,057	-0,213	-0,065	0,407*	0,244	0,168	0,195	0,082	0,174
ATR	-0,027	-0,112	0,165	-0,069	0,343*	-0,044	-0,165	-0,218	-0,319	0,055	0,000	0,000	-0,107
PTR	-0,275	-0,247	0,136	-0,087	-0,018	0,230	0,021	0,179	-0,059	0,116	0,221	0,262	-0,281
SCR	-0,115	-0,061	0,311	-0,080	0,080	0,051	0,299	-0,051	-0,152	0,167	0,005	0,202	-0,113
PCR	0,133	0,047	-0,051	0,268	-0,282	-0,138	0,402*	0,008	-0,069	0,084	-0,017	0,055	-0,026
CCG	-0,169	0,056	0,020	-0,071	-0,442*	-0,088	0,140	0,085	0,117	-0,035	-0,289	0,079	0,082
CCB	0,009	-0,019	-0,025	-0,119	-0,024	0,263	-0,154	0,084	0,186	0,129	0,140	-0,037	-0,155
CCS	-0,098	0,098	0,295	-0,313	-0,166	-0,139	0,181	-0,068	-0,173	-0,183	-0,333	0,256	0,268

Cingulum	0,222	-0,107	-0,072	-0,264	-0,025	-0,067	-0,334	0,206	0,290	-0,077	0,106	-0,039	0,161
İnsula	-0,178	0,205	0,064	-0,343*	-0,314	-0,271	-0,374*	0,387*	0,325	-0,017	0,018	0,089	0,453**
Kaudat	0,240	0,293	-0,165	0,222	0,003	-0,153	0,027	0,026	0,085	0,113	-0,045	-0,237	0,064
Putamen	0,240	0,177	-0,242	0,051	-0,054	-0,099	0,021	-0,144	0,058	-0,103	0,171	0,029	0,088
GP	0,293	0,265	0,218	0,155	0,175	0,311	-0,028	-0,125	-0,103	0,108	0,024	-0,378*	-0,065
Amigdala	0,257	-0,047	-0,038	0,109	0,179	0,130	-0,131	-0,136	-0,038	0,156	0,173	0,028	-0,289
Hipokampus	0,222	-0,037	-0,194	0,337	0,135	-0,124	0,095	0,041	0,056	-0,088	-0,003	-0,105	-0,303
Parahipokampus	-0,151	-0,331	-0,325	-0,172	-0,101	-0,203	-0,302	0,154	0,206	0,369*	0,364*	0,034	-0,345*
Cuneus	0,107	-0,186	-0,015	0,164	-0,394	0,027	-0,024	-0,210	0,008	-0,401	-0,014	-0,102	0,272
Precuneus	1,000	0,477*	-0,028	0,375*	0,196	-0,054	0,167	-0,205	0,009	-0,130	-0,199	0,106	-0,196

Spearman korelasyon testi uygulanmıştır.

IBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı, FA: Fraksiyonel anizotropi, CST: Kortikospinal trakt, ICP: İnferior serebellar pedinkül, MCP: Orta serebellar pedinkül, SCP: Superior serebellar pedinkül, DN: Dentat nükleus, ILF: İnferior longitudinal fasikulus, SLF: Superior longitudinal fasikulus, SN: Substantia nigra, IFO: İnferior fronto-oksipital fasikulus, SFO: Superior fronto-oksipital fasikulus, ATR: Anterior talamik radyasyon, PTR: Posterior talamik radyasyon, SCR: Superior corona radiata, PCR: Posterior corona radiata, CCG: Korpus kallozum genu, CCB: Korpus kallozum splenium, GP: Globus pallidus

Oryantasyon testi değeri ile CCB ($r=-0,419$) ve cuneus ($r=-0,359$) AD değeri arasında negatif; geri sayımlar testi değeri ile SLF ($r=-0,460$), cingulum ($r=-0,396$), kaudat ($r=-0,383$), putamen ($r=-0,421$) AD değeri arasında negatif; planlama testi değeri ile SCR ($r=-0,378$) AD değeri arasında negatif; ATR ($r=0,371$), GP ($r=0,394$) ve amigdala ($r=0,438$) AD değeri arasında pozitif; luria çizimler testi değeri ile SN ($r=0,367$) ve GP ($r=0,436$) AD değeri arasında pozitif; kopyalama testi değeri ile forniks ($r=-0,346$) AD değeri arasında negatif, amigdala ($r=0,430$) AD değeri arasında pozitif; anlık bellek testi değeri ile CCP ($r=-0,607$) AD değeri arasında negatif, uzun süreli bellek testi değeri ile ICP ($r=-0,352$) ve SCP ($r=-0,404$), AD değeri arasında negatif; DN ($r=0,351$) ve cingulum ($r=0,359$) AD değeri arasında pozitif; düz sayı menzili testi değeri ile parahipokampus ($r=-0,346$) AD değeri arasında negatif; ters sayı menzili testi ile SLF ($r=0,344$) ve PTR ($r=0,391$) AD değeri arasında pozitif; parahipokampus AD değeri arasında negatif; stroop testi değeri ile DN ($r=-0,383$) AD değeri arasında negatif; DASÖ testi değeri ile CCB ($r=-0,386$) ve hipokampus ($r=-0,356$) AD değeri arasında negatif; parahipokampus AD değeri arasında pozitif yönlü korelasyon bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. İBH hastalarının AD değerlerinin nörobilişsel test sonuçları ile korelasyonu

n=34

AD değerleri	Aktüel bilgiler	Orantasyon	Geri sayımlar	Soyut düşünme	Planlama	Luria gizimler	Kopyalama	Anlık bellek	Uzun süreli bellek	Sayı menzili düz	Sayı menzili ters	Stroop testi	DASÖ
CST	0,027	0,130	-0,183	0,062	-0,167	-0,375*	0,149	0,018	0,239	-0,130	-0,006	0,129	0,071
ICP	-0,169	0,107	-0,142	-0,159	0,032	0,007	0,038	-0,326	-0,352*	-0,126	-0,088	0,096	0,101
MCP	-0,115	0,009	-0,194	-0,131	-0,262	-0,230	0,033	-0,227	-0,024	-0,165	0,114	0,132	-0,073
SCP	0,169	0,214	-0,079	-0,010	0,106	0,153	0,150	-0,607**	-0,404*	-0,157	-0,096	0,006	0,089
DN	0,275	0,168	-0,229	0,258	-0,109	-0,013	-0,142	0,325	0,351*	-0,089	0,065	-0,383*	0,160
ILF	0,169	0,289	-0,155	-0,134	-0,023	0,093	0,027	0,005	0,043	-0,198	0,101	0,168	0,060
SLF	-0,240	-0,042	-	-0,177	-0,070	-0,100	-0,215	-0,262	-0,120	0,194	0,344*	0,186	-323
SN	-0,151	0,047	-0,175	0,040	-0,039	0,367*	0,018	0,073	0,119	-0,166	0,012	-0,198	-002
Forniks	-0,027	-0,051	-0,206	-0,147	-0,288	-0,046	-0,346*	0,239	0,275	0,172	0,276	-0,177	0,183
IFO	0,071	-0,047	-0,187	0,180	0,165	-0,086	-0,169	0,175	0,234	0,124	-0,006	0,143	0,006
SFO	-0,186	-0,140	-0,173	-0,087	0,015	-0,151	-0,125	0,086	0,003	0,265	0,338	0,017	0,154
ATR	0,098	-0,028	0,112	-0,012	0,371*	0,199	-0,102	-0,321	-0,314	0,046	0,047	-0,147	-129
PTR	-0,037	-0,432*	-0,148	-0,087	0,043	-0,067	-0,184	-0,086	-0,015	0,207	0,391*	0,199	-0,218
SCR	-0,062	0,074	-0,231	-0,043	-0,378*	0,149	0,110	-0,232	-0,188	0,105	0,024	0,213	-0,095
PCR	-0,042	-0,198	0,197	-0,145	-0,097	-0,138	0,326	-0,031	-0,044	-0,109	-0,039	0,227	-0,058
CCG	0,080	0,177	0,048	0,085	-0,086	0,037	0,09	-0,223	-0,041	-0,069	-0,235	0,026	-0,255

CCB	-0,062	-0,419*	0,071	-0,171	-0,245	-0,118	0,145	0,001	0,008	-0,006	-0,019	0,310	-	0,386
													*	
CCS	-0,061	-0,316	-0,242	-0,313	-0,173	-0,039	0,181	-0,190	-0,103	0,024	-0,020	0,163	0,092	
Cingulum	0,151	-0,200	-0,396*	-0,024	0,026	-0,068	-0,326	0,165	0,359*	0,004	0,146	0,046	-0,018	
İnsula	-0,240	-0,093	0,195	0,024	-0,101	0,048	0,195	0,090	-0,035	-0,007	-0,264	0,019	-0,169	
Kaudat	-0,062	0,009	-0,383*	0,121	-0,142	-0,181	-0,075	-0,024	0,109	0,057	0,170	-0,027	-0,100	
Putamen	0,027	0,023	-0,421*	0,268	0,068	0,117	-0,114	-0,257	-0,024	-0,046	0,153	-0,088	-0,132	
GP	0,133	0,181	-0,107	0,145	0,394*	0,436*	0,005	-0,279	-0,174	-0,106	0,057	-0,111	0,076	
						*								
Amigdala	0,240	-0,102	-0,199	0,248	0,438*	0,126	0,430*	-0,106	0,021	0,041	-0,139	0,049	-0,328	
					*									
Hipokampus	-0,160	0,079	-0,085	0,002	0,142	0,036	0,154	0,072	-0,005	0,007	0,094	0,162	-	0,356
													*	
Parahipokampus	-0,133	0,298	-0,115	-0,046	-0,204	-0,184	0,196	-0,289	-0,125	-0,346*	-0,364*	0,065	0,361	
													*	
Cuneus	-0,133	-0,359*	0,027	0,088	0,058	0,113	0,137	0,303	0,237	0,103	0,113	0,210	0,063	
Precuneus	0,098	-0,051	0,030	-0,185	-0,148	0,050	-0,038	0,267	0,234	-0,197	-0,003	0,042	0,214	

Spearman korelasyon testi uygulanmıştır.

İBH: İnflamatuvar başırsak hastalığı, FA: Fraksiyonel anizotropi, CST: Kortikospinal traktı, ICP: İnferior serebellar pedinkül, MCP: Orta serebellar pedinkül, SCP: Superior serebellar pedinkül, DN: Dentat nükleus, ILF: İnferior longitudinal fasikulus, SLF: Superior longitudinal fasikulus, SN: Substantia nigra, IFO: İnferior fronto-oksipital fasikulus, SFO: Superior fronto-oksipital fasikulus, ATR: Anterior talamik radyasyon, PTR: Posterior talamik radyasyon, SCR: Superior corona radiata, PCR: Posterior corona radiata, CCG: Korpus kallozum genu, CCB: Korpus kallozum body, CCS: Korpus kallozum splenium, GP: Globus pallidus

Oryantasyon testi değeri ile IFO ($r=0,354$) ve parahipokampus RD değeri arasında pozitif; geri sayımlar testi değeri ile MCP ($r=-0,545$), PTR ($r=-0,543$), SCR ($r=-0,477$), PCR ($r=-0,390$), CCS ($r=-0,361$), kaudat ($r=-0,358$) RD değeri arasında negatif; soyut düşünme testi değeri ile cingulum ($r=0,379$) RD değeri arasında pozitif; planlama testi değeri ile CCG ($r=0,437$) RD değeri arasında pozitif; kopyalama testi değeri ile amigdala ($r=0,515$) RD değeri arasında pozitif; anlık bellek testi değeri ile SCP ($r=0,361$) RD değeri arasında pozitif; SFO ($r=-0,384$) ve parahipokampus ($r=-0,393$) RD değeri arasında negatif; uzun süreli bellek testi değeri ile MCP ($r=0,354$) ve SLF ($r=0,400$) değeri arasında pozitif; düz sayı menzili testi değeri ile parahipokampus ($r=-0,455$) RD değeri arasında negatif; ters sayı menzili testi değeri ile CST ($r=0,365$) ve CCS ($r=0,401$) RD değeri arasında pozitif; stroop testi değeri ile CCG ($r=-0,130$) değeri arasında negatif; DASÖ testi değeri ile parahipokampus RD değeri arasında pozitif ($r=0,467$) yönlü korelasyon bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. İBH hastalarının RD değerlerinin nöro bilişsel test sonuçları ile korelasyonu

n=34

RD değerleri	Aktüel bilgiler	Oryantasyon	Geri sayımlar	Soyut düşünme	Planlama	Luria çizimler	Kopyalama	Anlık bellek	Uzun süreli bellek	Sayı menzili düz	Sayı menzili ters	Stroop testi	DASÖ
CST	-0,035	-0,144	0,220	-0,222	0,041	0,057	-0,058	-0,041	-0,305	0,074	0,365*	0,178	0,068
ICP	0,133	-0,205	-0,170	0,185	-0,121	0,049	-0,281	0,123	0,276	0,187	0,222	-0,249	-0,242
MCP	0,062	0,112	-0,545**	0,096	0,219	0,070	-0,020	0,338	0,354*	-0,238	0,313	-0,282	-0,043
SCP	-0,133	-0,186	-0,001	-0,065	-0,240	0,053	-0,068	0,361*	0,265	0,165	0,313	-0,248	0,109
DN	0,275	0,307	-0,388*	0,231	0,025	-0,211	-0,119	0,162	0,185	0,098	0,012	-0,225	0,125
ILF	0,036	-0,200	-0,095	-0,191	0,005	0,058	0,095	0,074	0,080	-0,125	0,172	0,165	-0,105
SLF	0,062	0,093	-0,327	0,101	0,007	-0,092	-0,098	0,257	0,400*	-0,106	0,133	-0,083	0,021
SN	-0,293	-0,074	-0,128	-0,041	-0,278	0,046	0,118	0,314	0,304	-0,084	-0,038	0,152	0,049
Forniks	-0,080	-0,009	-0,061	-0,196	-0,255	0,038	-0,038	0,061	0,039	0,135	0,186	-0,106	-0,057
IFO	0,157	0,354*	0,186	0,053	0,229	0,101	0,045	-0,275	-0,302	-0,053	0,248	0,058	-0,110
SFO	0,151	0,247	0,074	-0,188	0,012	0,216	-0,019	-0,384*	-0,292	-0,039	0,003	0,019	-0,102
ATR	0,009	-0,019	-0,072	0,087	-0,023	0,279	0,136	0,170	0,160	0,019	0,094	-0,033	-0,034
PTR	0,186	0,270	-0,543**	0,203	0,052	-0,227	-0,150	-0,045	0,302	0,137	0,150	-0,219	0,123
SCR	0,089	0,130	-0,477**	-0,003	0,129	0,100	-0,265	-0,166	-0,001	-0,214	-0,033	-0,111	0,077
PCR	-0,115	-0,112	-0,390*	-0,021	0,185	0,003	-0,274	-0,026	0,188	-0,107	0,161	0,002	0,010
CCG	0,204	0,028	-0,064	0,137	0,437**	0,138	-0,089	-0,246	-0,160	0,008	0,246	-0,130	-0,103
CCB	0,009	-0,279	0,079	0,026	-0,138	-0,327	0,117	-0,013	-0,108	-0,075	-0,115	0,120	-0,116

CCS	0,018	-0,107	-0,361*	0,231	0,160	0,076	-0,222	0,071	0,210	0,268	0,401*	-0,236	-0,267
Cingulum	0,222	-0,023	-0,190	0,379*	-0,069	0,072	0,163	-0,117	-0,056	0,065	0,018	-0,093	-0,145
İnsula	-0,186	-0,158	0,105	0,150	0,077	0,075	0,269	-0,078	-0,202	0,058	-0,158	-0,051	-0,271
Kaudat	-0,186	-0,144	-0,358*	0,087	-0,053	-0,018	-0,097	-0,002	0,073	0,013	0,179	0,084	-0,206
Putamen	0,115	0,047	-0,281	0,224	0,121	0,125	-0,146	-0,303	-0,177	0,068	0,037	0,025	-0,013
GP	-0,257	-0,121	-0,219	0,101	0,142	0,164	0,142	0,016	0,059	-0,133	-0,046	0,124	-0,108
Amigdala	0,186	-0,047	-0,193	0,289	0,298	-0,050	0,515**	-0,023	0,067	-0,041	-0,212	0,036	-0,135
Hipokampus	-0,222	0,047	-0,119	-0,189	-0,001	-0,067	-0,030	0,072	0,028	0,135	0,222	0,185	-0,196
Parahipokampus	0,044	0,391*	-0,043	0,068	-0,122	-0,100	0,153	-0,393*	-0,225	-0,455**	-0,310	-0,001	0,467**
Cuneus	-0,098	-0,303	-0,117	0,018	-0,065	-0,094	0,009	0,122	0,111	-0,116	0,119	0,220	0,150
Precuneus	0,222	-0,009	-0,061	-0,120	-0,069	0,094	-0,083	0,114	0,268	-0,207	0,016	-0,230	0,019

Spearman korelasyon testi uygulanmıştır.

İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı, FA: Fraksiyonel anizotropi, CST: Kortikospinal trakt, ICP: İnferior serebellar pedinkül, MCP: Orta serebellar pedinkül, SCP: Superior serebellar pedinkül, DN: Dentat nükleus, ILF: İnferior longitudinal fasikulus, SLF: Superior longitudinal fasikulus, SN: Substantia nigra, IFO: İnferior fronto-oksipital fasikulus, SFO: Superior fronto-oksipital fasikulus, ATR: Anterior talamik radyasyon, PTR: Posterior talamik radyasyon, SCR: Superior corona radiata, PCR: Posterior corona radiata, CCG: Korpus kallozum genu, CCB: Korpus kallozum body, CCS: Korpus kallozum splenium, GP: Globus pallidus

Oryantasyon testi değeri ile CCB MD değeri arasında negatif ($r=-0,428$), parahipokampus MD değeri arasında pozitif ($r=0,372$); geri sayımlar testi değeri ile MCP ($r=-0,532$), DN ($r=-0,383$), SLF ($r=-0,517$), IFO ($r=-0,371$), PTR ($r=-0,616$), SCR ($r=-0,467$), PCR ($r=-0,429$), CCS ($r=-0,368$), cingulum ($r=-0,418$), kaudat ($r=-0,355$) MD değerleri arasında negatif; luria çizimler testi değeri ile ATR MD değeri arasında pozitif ($r=0,389$); anlık bellek testi değeri ile CCG ($r=-0,369$) ve parahipokampus ($r=-0,354$) MD değerleri arasında negatif; düz sayı menzili testi değeri ile parahipokampus MD değeri arasında negatif ($r=-0,442$); ters sayı menzili testi değeri ile SLF ($r=0,415$), PTR ($r=0,347$), CCS ($r=0,346$) MD değerleri arasında pozitif; DASÖ testi değeri ile parahipokampus MD değeri arasında pozitif ($r=0,485$) yönlü korelasyon bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. İBH hastalarının MD değerlerinin nörobilişsel test sonuçları ile korelasyonu

n=34													
MD değerleri													
	Aktüel bilgiler	Oryantasyon	Geri sayımlar	Soyut düşünme	Planlama	Luria çizimler	Kopyalama	Anlık bellek	Uzun süreli bellek	Sayı menzili düz	Sayı menzili ters	Stroop testi	DASÖ
CST	-0,062	-0,019	-0,039	-0,149	-0,150	-0,263	-0,048	-0,013	0,057	-0,044	0,233	0,204	0,038
ICP	-0,071	-0,135	-0,226	-0,028	-0,102	0,073	-0,227	-0,171	-0,051	0,115	0,152	-0,198	-0,163
MCP	-0,080	0,093	-0,532**	0,001	-0,028	-0,255	-0,033	-0,046	0,156	-0,003	0,261	0,023	-0,094
SCP	0,098	0,065	0,014	0,016	-0,055	0,203	-0,045	-0,281	-0,163	-0,026	0,150	-0,246	0,161
DN	0,275	0,261	-0,383*	0,236	0,009	-0,172	-0,161	0,266	0,265	0,076	0,089	-0,375*	0,158
ILF	0,080	0,033	-0,146	-0,207	-0,023	0,081	0,057	0,071	0,078	-0,145	0,155	0,209	-0,032
SLF	-0,222	-0,186	-0,517**	-0,164	-0,035	-0,139	-0,326	0,102	0,204	0,144	0,415*	0,085	-0,269
SN	-0,240	-0,037	-0,165	0,022	-0,248	0,173	0,105	0,235	0,245	-0,136	-0,028	0,001	-0,059
Formiks	-0,133	-0,116	-0,031	-0,223	-0,323	0,048	-0,210	0,095	0,097	0,261	0,321	-0,152	-0,020
IFO	0,222	0,275	-0,371*	-0,036	0,193	0,011	-0,190	-0,054	-0,007	-0,016	0,242	0,093	-0,017
SFO	-0,080	0,084	0,033	-0,246	0,018	0,063	-0,085	-0,256	-0,259	0,111	0,160	0,107	0,036
ATR	0,044	-0,028	0,098	0,047	0,315	0,389*	0,050	-0,174	-0,203	-0,082	-0,022	-0,096	-0,136
PTR	-0,044	0,186	-0,616**	0,021	0,089	-0,246	-0,238	-0,077	0,179	0,232	0,347*	-0,025	-0,065
SCR	0,044	0,149	-0,467**	-0,004	0,328	0,180	-0,140	-0,228	-0,053	-0,099	0,025	0,065	0,040
PCR	-0,098	-0,056	-0,429*	-0,158	0,045	-0,107	-0,052	-0,029	0,139	-0,119	0,067	0,142	0,005
CCG	0,222	0,158	-0,046	0,119	0,179	0,112	0,053	-0,369*	-0,153	0,074	0,022	0,067	-0,175

CCB	-0,044	-0,428*	0,117	-0,094	-0,226	-0,181	0,180	-0,052	-0,086	-0,040	-0,070	0,199	-0,291
CCS	-0,204	0,000	-0,368*	-0,163	-0,074	-0,128	-0,235	-0,008	0,130	0,261	0,346*	-0,028	-0,168
Cingulum	-0,133	-0,233	-0,418*	0,335	0,066	-0,015	-0,041	0,015	0,217	-0,022	0,052	-0,028	-0,055
İnsula	-0,186	-0,107	0,084	0,099	0,060	0,075	0,280	-0,002	-0,116	-0,010	-0,218	0,027	-0,273
Kaudat	-0,133	-0,065	-0,355*	0,099	-0,083	-0,072	-0,077	-0,005	0,079	0,010	0,148	0,071	-0,168
Putamen	-0,115	0,009	-0,321	0,242	0,133	0,170	-0,169	-0,291	-0,129	0,066	0,129	-0,127	-0,181
GP	-0,151	-0,056	-0,155	0,106	0,244	0,327	0,097	-0,088	-0,040	-0,154	-0,021	0,068	0,044
Amigdala	0,204	-0,112	-0,210	0,276	0,349	0,039	0,514	-0,025	0,083	-0,023	-0,203	0,076	-0,224
Hipokampus	-0,222	0,037	-0,080	-0,120	0,052	-0,028	0,032	0,059	-0,008	0,057	0,160	0,211	-0,243
Parahipokampus	0,044	0,372*	-0,074	0,027	-0,143	-0,132	0,123	-0,354*	-0,190	-0,442*	-0,317	0,013	0,485*
Cuneus	0,120	-0,002	0,249	0,280	0,111	0,045	-0,080	0,035	-0,057	-0,456	-0,213	0,238	0,174
Precuneus	-0,004	-0,248	0,251	0,124	-0,081	0,086	-0,200	-0,214	-0,007	0,019	0,222	-0,144	0,145

Spearman korelasyon testi uygulanmıştır.

İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı, FA: Fraksiyonel anizotropi, CST: Kortikospinal trakt, ICP: İnferior serebellar pedinkül, MCP: Orta serebellar pedinkül, SCP: Superior serebellar pedinkül, DN: Dentat nükleus, ILF: İnferior longitudinal fasikulus, SLF: Superior longitudinal fasikulus, SN: Substantia nigra, IFO: İnferior fronto-oksipital fasikulus, SFO: Superior fronto-oksipital fasikulus, ATR: Anterior talamik radyasyon, PTR: Posterior talamik radyasyon, SCR: Superior corona radiata, PCR: Posterior corona radiata, CCG: Korpus kallozum genu, CCB: Korpus kallozum body, CCS: Korpus kallozum splenium, GP: Globus pallidus

5. TARTIŞMA

İnflamatuvar bağırsak hastalığı, genellikle ÜK veya CH şeklinde ortaya çıkan; düzelme ve tekrarlama atakları ile seyreden kronik bağırsak hastalığıdır. Stres kaynaklı tepkiler, duygusal bozukluklar, depresyon ve bozulmuş bilişsel işlevler gibi nöropsikiyatrik belirtiler İBH hastalarında bildirilmiş bulgular arasındadır (84–88).

Literatürde İBH'nin nörolojik etkilerinin değerlendirildiği çeşitli MRG çalışmaları olmakla birlikte, beyindeki mikroyapısal değişikliklerin araştırıldığı çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Bu doğrultuda çalışmamızda İBH'da beyinde DTI ile birçok anatomik bölgeden elde olunan difüzyon tensör parametrelerinin, bilişsel fonksiyonlarla olası ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. İBH olan bireylerde, özellikle BC yollarında anizotropik (FA) ve difüzivite parametrelerinde anlamlı değişiklikler görülmüştür. Bu değişiklikler kognitif testlerde gözlenen bellek, dikkat ve yürütücü işlev bozukluklarıyla paralellik göstermiştir.

Bu çalışmada İBH grubunda, sağlıklı kontrollere kıyasla hem anlık hem uzun süreli bellek, düz ve ters sayı menzili testi sonuçları açısından anlamlı biçimde daha düşük medyan değerler bulunmuştur (örneğin medyan bellek skorları sırasıyla 13 ve 12 vs. 19 ve 19; $p<0,001$). Ayrıca, yürütücü işlevin bir göstergesi olan Stroop testi parametrelerinde (örneğin siyah okuma süresi, dörtgen testi süresi, yanlış ve düzeltme sayısı) İBH grubunda medyan değerler kontrollere göre anlamlı olarak daha uzun olduğu görülmüştür (örneğin dörtgen düzeltme medyanı 0 (0-2) vs 0 (0-1), $p<0,05$). Psikometrik düzeyde ise anksiyete skoru İBH grubunda medyan 4 (0-23) iken kontrol grubunda 2,5 (1-17) olarak saptanmış ve bu fark da anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Bu bulgular, İBH'nin bilişsel ve emosyonel işlevlerde de bozulmalara yol açabileceğini göstermektedir.

Bu bağlamda, elde ettiğimiz bilişsel ve psikometrik veriler, beyindeki mikroyapısal değişikliklere dair görüntüleme bulgularıyla paralellik göstermektedir. Literatürde de İBH hastalarında beyin BC bütünlüğünde bozulmalar rapor edilmiştir; bir çalışmada İBH (özellikle CH) olan hastalarda DTI ile BC mikroyapısında anlamlı değişiklikler gösterilmiştir (16).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı grubunda hem anlık hem uzun süreli bellek performansları anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,001$). Ayrıca düz ve ters sayı menzili testleri de dikkat ve çalışma belleğinde bozulmaya işaret etmektedir. Stroop testi alt parametrelerinde (siyah, dörtgen, okuma, söyleme, yanlış, düzeltme, süre farkı)

belirgin süre uzamaları ve hata artışları gözlemlendi, bu da yürütücü işlevlerde belirgin yavaşlama ve inhibisyon kontrolünde zayıflamaya işaret etmektedir ($p<0,001$). Ayrıca anksiyete skorları da İBH grubunda anlamlı biçimde daha yüksek bulundu ($p<0,05$).

Bu bulgular, son yıllarda bildirilen İBH'de bilişsel ve emosyonel disfonksiyon verileriyle tutarlılık göstermektedir. Yapılan meta-analizlerde özellikle yürütücü işlev, dikkat ve işleme hızı alanlarında belirgin bozulma saptanmış ve bunun sistemik inflamasyon, sitokin düzeyleri ve kronik stres aracılığıyla geliştiği öne sürülmüştür. Depresyon ve anksiyetenin, bilişsel test performansını bağımsız olarak düşürdüğü de gösterilmiştir (89).

Difüzyon tensör görüntüleme bulgularımız İBH'de en belirgin değişikliklerin serebellar pedinküller, CST, longitudinal fasiküller (ILF, SLF, IFO, SFO), CC, cingulum ve talamo-kortikal yollarda görüldüğünü ortaya koymaktadır.

Kortikospinal trakt FA değerinde belirgin azalma ($p=0,001$), SCP ve MCP'de FA azalımı ve RD/MD artışı motor koordinasyon ve bilişsel işleme hızında bozulmaya işaret etmektedir. Literatürde de CH'de benzer şekilde CST ve serebellar bağlantılarda FA azalması bildirilmiştir (10).

Longitudinal ve fronto-okspital fasiküller (ILF, SLF, IFO, SFO)'de FA azalımı ve RD-MD artışı, visuospatial işleme, dikkat ve yürütücü işlevlerde rol alan bağlantıların etkilendiğini düşündürmektedir. ILF ve SLF limbik sistem ve prefrontal korteksle ilişkili yollar olup, anksiyete ve depresyon skorlarının artışıyla da örtüşmektedir.

Anterior talamik radyasyonda FA ve AD artışı, RD azalması; PTR'de ise FA azalımı ve RD/MD artışı gözlenmiştir. Bu farklı yönlü değişimler, olasılıkla kompanse edilebilir veya inflamasyon fazına bağlı heterojen mikroyapısal etkileri yansıtır olabilir. Önceki çalışmalarda da talamo-prefrontal bağlantıların İBH'de bilişsel yavaşlama ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4).

Korpus kallozumun gövdesinde AD-MD artışı, spleniumda ise FA-AD azalması olduğu görüldü; bu durum interhemisferik iletişimde mikroyapısal bütünlük kaybına işaret etmektedir. Korpus kallozumun yürütücü işlevler, dikkat, işleme hızı ve bellekle ilişkili bağlantısal fonksiyonu göz önüne alındığında, bu değişikliklerin bilişsel test skorlarındaki düşüşle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca emosyonel regülasyon ağlarının etkilenmesi, çalışmamızda saptanan anksiyete skorlarındaki artış ile ilişkili olabilir. Forniks, hipokampus ve parahipokampus gibi limbik yapılarındaki değişiklikler de bellek bozukluğu bulgularımızla uyumludur. Özellikle hipokampusta FA,

AD, RD ve MD artışı mikrogliyal aktivasyon ve ödem kaynaklı olabilirken, parahipokampusta FA artışı, RD/MD azalması muhtemelen kompansatuvar reorganizasyonu yansıtmaktadır (10).

Kaudat, putamen ve GP, fronto-striatal devrelerin temel bileşenleri olup yürütücü işlev, dikkat, ödül temelli öğrenme ve motivasyon süreçlerinde kritik rol oynar; bu yapılar prefrontal korteks ile karşılıklı bağlantıları aracılığıyla bilişsel kontrol ve emosyonel regülasyondan sorumludur (21). Bizim çalışmamızda kaudat ve GP’de AD, RD ve MD artışı ile birlikte FA azalması; putamende ise FA azalmasının saptanması, bu ödül ve motivasyon ağlarında mikroyapısal bütünlük kaybına işaret etmektedir. Bu değişiklikler, Stroop testinde saptanan yürütücü işlev bozukluğu, dikkat ve çalışma belleği testlerindeki performans düşüş ve anksiyete skorlarındaki artış ile birlikte değerlendirildiğinde, İBH’ de fronto-striatal ödül ve motivasyon ağlarının sistemik inflamasyon-nöroinflamatuvar süreçlerden etkilendiğini ve bilişsel yavaşlama ile emosyonel regülasyon bozukluğunu açıklayabileceğini düşündürmektedir.

Amigdala emosyonel işleme, stres yanıtı ve anksiyete regülasyonunda merkezi rol oynayan limbik bir yapı olup, BBA’ nın emosyonel bileşeninde kritik bir düğüm noktasıdır. CH ve ÜK’de yapılan fonksiyonel ve yapısal nörogörüntüleme çalışmalarında amigdala ve ilişkili limbik ağlarda bağlantısal değişiklikler bildirilmiştir (90). Çalışmamızda İBH grubunda amigdalada FA değerinin anlamlı olarak düşük bulunması, diğer difüzyon parametrelerinde ise anlamlı değişiklik olmaması bu bölgedeki mikroyapısal bütünlük kaybı ve daha çok lif organizasyonundaki bozulmalara işaret etmektedir. Bu mikroyapısal değişiklikler, çalışmamızda saptanan anksiyete skorlarının yüksekliği ile birlikte değerlendirildiğinde, İBH’ de anksiyete ile ilişkili emosyonel regülasyon ağlarının mikroyapısal düzeyde etkilenmiş olduğunu göstermektedir.

Cuneus ve precuneus, default mode network (DMN)’un temel bileşenleri olup dikkat, görsel-uzaysal işleme, epizodik bellek ve bilişsel süreçlerde kritik rol oynar. İBH hastalarında yapılan yapısal ve fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmalarında DMN bütünlüğünde bozulma ve posterior kortikal ağlarda bağlantısal reorganizasyon bildirilmiştir (11). Bizim çalışmamızda cuneus ve precuneusta FA azalımı, RD ve MD artışı saptanması, bu bölgelerde mikroyapısal bütünlük kaybı ve inflamatuvar/ödematöz süreçlere bağlı lif organizasyonu bozulmasını düşündürmektedir. Bu bulgular, çalışmamızda gözlenen dikkat, işleme hızı ve bellek performansındaki düşüş (Stroop testlerinde süre uzaması, sayı menzili testleri ve bellek skorları) ile birlikte değerlendirildiğinde, İBH’de DMN ve posterior dikkat ağlarının nöroinflamatuvar süreçler

üzerinden etkilendiğinin ve bilişsel yavaşlama ile dikkat bozukluğunun altyapısını açıklayabileceğinin düşündürmektedir.

Zhang ve ark. 96 İBH hastası ve 47 sağlıklı kontrol ile yaptıkları DTI çalışmasında, İBH grubunda birden fazla beyaz cevher bölgesinde MD, AD ve RD değerlerinde azalma saptamış; ileri analizlerde ülseratif kolit hastalarında anlamlı mikroyapısal değişiklik izlenmezken, Crohn hastalarında CST ve CC dahil olmak üzere çok sayıda bölgede anormallikler bulunduğunu bildirmiştir (4). Zhang ve ark.'nın çalışmasında ÜK hastalarında anlamlı mikroyapısal değişiklik izlenmezken, CH hastalarında CST ve CC başta olmak üzere çok sayıda bölgede anormallik saptanması; Crohn hastalığının transmural ve sistemik inflamatuvar doğasının BBA üzerinden santral sinir sistemi etkileniminin ÜK'ye kıyasla daha belirgin olmasıyla açıklanabilir (30). Bizim çalışmamızda ise genel olarak birden fazla beyaz cevher bölgesinde MD, AD ve RD artışı saptanmış, bununla birlikte bazı traktlarda bu değerlerde azalma gözlenmiştir. Bu farklılık, hasta profili, hastalık süresi, aktivite durumu ve kullanılan analiz yöntemlerindeki farklılıklara bağlı olabilir.

Zikou ve ark. 18 İBH'li hasta ile 20 sağlıklı kontrol grubunda beyindeki sinyal değişikliklerini ve mikroyapısal değişiklikleri MRG ile değerlendirmiş, İBH hastalarında FLAIR görüntülerde beyaz cevher hiperintensitesinde artış saptamış ve sağ CST ile sağ SLF'de AD değerinin azaldığını göstermiştir (75). Bizim çalışmamızda CST'de FA değerinin anlamlı olarak düşük bulunması ($p=0,001$), motor yol bütünlüğünde mikroyapısal etkilenimi desteklemektedir. Buna karşın CST'de AD, RD ve MD değerlerinde anlamlı fark saptanmaması, bu yolda belirgin demiyelinizasyon veya inflamatuvar ödemden ziyade lif organizasyonu düzeyinde bir bozulmanın ön planda olabileceğini düşündürmektedir. Zikou'nun AD azalması bulgusu ile aradaki farklılık, hasta profili ve metodolojik yaklaşımlardaki farklılıklara bağlı olabilir.

Agostini ve ark. remisyonadaki 10 ÜK hastası ile 10 sağlıklı kontrolün fMRI sonuçlarını karşılaştırmıştır. ÜK hastalarında kontrollere kıyasla amigdala, talamik bölgeler ve serebellar alanlarda kan oksijen seviyesine bağlı (BOLD) sinyalin önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca, pozitif duygusal uyaranlara verilen tepkilerde beyin aktivitesinde grupta ilişkili farklılıklar tespit edildiği belirtilmiştir (90). Bizim çalışmamızda MCP ve SCP ile DN'de FA azalmasına eşlik eden RD ve MD artışı, bu fonksiyonel bozulmaların mikroyapısal düzeydeki karşılığı olabilir. Bu bulgular, serebellumun yalnızca motor değil, aynı zamanda bilişsel ve yürütücü işlevlerle ilişkili ağlar üzerinden de etkilendiğini desteklemektedir. Ayrıca hasta grubumuzdaki amigdala

FA değerinin anlamlı olarak düşük bulunması, Agostini ve ark.'nın bildirdiği emosyonel işleme ile ilişkili fonksiyonel değişikliklerle korelasyon göstermektedir. Öte yandan AD, RD ve MD'de anlamlı fark saptanmaması, amigdala düzeyindeki etkilenimin daha çok mikroyapısal organizasyon düzeyinde olabileceğini akla getirmektedir. Çalışmamızda anksiyete skorlarındaki anlamlı yükseklik de bu yapısal ve fonksiyonel değişikliklerle birlikte değerlendirilmelidir.

Agostini ve ark. başka bir çalışmada 17 CH'li hasta ile 17 sağlıklı kontrolde; fMRG ve Stroop testi ile, stres ve beyin mikroyapısal değişiklikleri arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Kontrollerle karşılaştırıldığında, CH hastalarında orta singulat kortekste daha fazla BOLD sinyali ortaya çıktığı gözlenmiştir (91). Bizim çalışmamızda ise cingulumda FA değerin anlamlı olarak düşük, AD, RD ve MD değerlerinin ise yüksek bulunması ($p<0,05$), bu bölgedeki fonksiyonel aktivite değişikliklerinin mikroyapısal bütünlükte bozulma ile birlikte seyredebileceğini düşündürmektedir. FA azalmasına eşlik eden RD ve MD artışı, özellikle miyelin organizasyonu ve inflamatuvar süreçlerin ön planda olabileceğine işaret etmektedir. Klinik açıdan, bu mikroyapısal değişiklikler, çalışmamızda Stroop testinde saptanan performans düşüklüğü ile birlikte değerlendirildiğinde, İBH'de stresle ilişkili yürütücü işlev ağlarının hem fonksiyonel hem yapısal düzeyde etkilendiğini desteklemektedir.

Dancey ve ark. İBH'li hastalar ile ($n=29$) İBS'li hastalarda ($n=29$); sağlıklı kontrollere ($n=30$) kıyasla sözel zeka (IQ)'da azalma olduğunu belirlemiştir. Bununla birlikte İBH'de bu azalmanın İBS'ye kıyasla daha fazla olduğu belirtilmiştir ($p<0,05$) (92). Bizim çalışmamızda da İBH hastalarında anlık ve uzun süreli bellek, dikkat ve çalışma belleğini yansıtan düz ve ters sayı menzili testlerinde anlamlı bozulmalar saptanmış; ayrıca Stroop testi parametrelerinde yürütücü işlevleri düşündüren performans düşüklüğü izlenmiştir. Bu bilişsel bulgular, DTI analizlerinde özellikle longitudinal assosiasyon lifleri (ILF, SLF, IFO, SFO), cingulum ve talamo-kortikal bağlantılarda saptanan FA azalımı ve RD/MD artışı ile birlikte değerlendirildiğinde, sözel ve yürütücü bilişsel işlevleri destekleyen ağlarda mikroyapısal bütünlük kaybı olabileceğini göstermektedir. İBH'de bilişsel etkilenimin İBS'ye kıyasla daha belirgin bulunması, çalışmamızda gözlenen yaygın BC ve derin GC mikroyapısal değişikliklerinin sistemik inflamasyon ve nöroinflamatuvar süreçlerle ilişkili olabileceğini destekler niteliktedir.

Yue ve ark.'nın çalışmasında, anksiyetesi olan ($n=16$) ve olmayan ($n=21$) CH'de beyin mikroyapısı ile serebral perfüzyonun sağlıklı kontrollere ($n=20$) göre değişimi difüzyon kurtosis görüntüleme ile değerlendirilmiş, gruplar arasında fark bulunmuştur

($p<0,05$) (93). Bizim çalışmamızda da İBH grubunda DASÖ anksiyete skorlarının anlamlı olarak yüksek bulunması ve buna eşlik eden yaygın DTI değişiklikleri (özellikle birçok BC yolunda FA azalımı ile RD ve MD artışı) emosyonel durum ile mikroyapısal beyin etkilenimi arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. AD bazı bölgelerde korunmuş ya da sınırlı değişim gösterdiğinden, bu etkilenim primer aksonal hasardan ziyade miyelin bütünlüğü ve inflamatuvar süreçlerle ilişkili olabilir. Bu bulgulara bakıldığında, anksiyete İBH’de yalnızca eşlik eden bir psikiyatrik yakınma değil, aynı zamanda beyindeki bazı mikroyapısal bozulmaların klinik karşılığı olabilir.

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında literatürde DTI ile değerlendirme yapılan az sayıda çalışma bulunmakla birlikte, İBS ile ilgili bazı DTI çalışmaları mevcuttur.

Ellingson ve ark. 33 İBS hastası ile 93 sağlıklı kontrolde DTI görüntüleme sonuçlarını değerlendirmiş, İBS hastalarında talamik bölgelerde, BG’de ve duyuşal/motor ilişki/entegrasyon bölgelerinde daha düşük FA ile frontal lob bölgelerinde ve CC’de daha yüksek FA elde etmişlerdir. Buna ek olarak, hastaların GP içindeki MD değerlerinin düşük, talamus, internal kapsül ve duyuşal/motor bölgelere uzanan koronal radiatada ise daha yüksek olduğu belirlenmiş ve bu bölgelerdeki akson/dendritik yoğunlukta farklı değişiklikler olduğu düşünülmüştür. Çalışmada, İBS’den kaynaklanan kronik tekrarlayan viseral ağrısı olan hastalarda, özellikle duyuşal bilginin entegrasyonu ve kortikotalamik modülasyonla ilişkili bölgelerde beyinde uzun vadeli mikro yapısal değişikliklerin meydana geldiği vurgulanmıştır (94).

Anar ve ark. ’nın İBS’li hastalarda DTI çalışmalarını değerlendiren meta-analizinde, talamus, insula, primer somatosensöriyel korteks, dorsal singulum ve forniks gibi duyuşal işleme ve emosyonel regülasyonla ilişkili beyaz cevher yollarında FA değerlerinin azalma eğilimi gösterdiği bildirilmiştir; bu bulgu, söz konusu bölgelerde lif organizasyonu ve aksonal bütünlüğün bozulduğunu düşündürmektedir (7). Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte, kronik viseral ağrı ve stresle ilişkili kortiko-talamik ve limbik bağlantılarda mikroyapısal yeniden yapılanma olabileceğine işaret etmektedir. Bizim çalışmamızda talamik radyasyonlar, cingulum ve fornikte saptanan FA azalımı ve RD/MD artışı, Anar ve ark.’nın bildirdiği bu eğilimle uyumlu olup, İBH’de duyuşal-emosyonel ağların mikroyapısal düzeyde etkilendiğini desteklemektedir.

Fang ve ark.’nın İBS’li hastalarda DTI ile BC mikroyapısındaki değişiklikleri değerlendirdiği çalışmada 19 İBS hastası ile 20 sağlıklı kontrolde yapılan değerlendirmelerde İBS hastalarının CCS’si, internal kapsülün sağ retrolentiküler alanı

ve sağ üst korona radiata FA'sının önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca, CCS ve gövdesinde, internal kapsülün sağ retrolentiküler alanında, sağ üst korona radiata ve internal kapsülün sağ arka bacağında artmış MD bulunmuştur ($p<0,05$). Ek olarak, İBS hastalarında CCS'de, internal kapsülün bilateral retrolentiküler alanında ve sol arka bacağında AD'de anlamlı artış görülmüştür ($p<0,05$) (95). Bu bulgular, bizim çalışmamızda CC'nin gövde ve spleniumu ile talamo-kortikal ve assosiasyon liflerinde saptanan AD–RD–MD değişiklikleriyle kısmen örtüşmektedir. İBS ve İBH arasındaki bu benzerlik ve farklılıklar, İBH'de sistemik inflamasyonun katkısıyla daha yaygın ve heterojen mikroyapısal beyin etkilenimi gelişebileceğini düşündürmektedir.

Hou ve ark. remisyonundaki Crohn hastaları ile sağlıklı kontrolleri karşılaştırdıkları çalışmalarında, anksiyete düzeyi ile hastalık süresinin pozitif korelasyon gösterdiğini ve bunun BC'deki mikroyapısal değişikliklerle ilişkili olduğunu bildirmiştir (15). Bizim çalışmamızda da İBH grubunda anksiyete skorları ile DTI parametreleri arasında anlamlı ilişki olmakla birlikte hastalık süresi ile mikroyapısal parametreler arasındaki korelasyon değerlendirilmemiştir.

Ayrıca, mikroyapısal BC bütünlüğündeki azalmalarla korelasyon gösteren anksiyete skorlarındaki artış, literatürdeki BBA hipotezini desteklemektedir. İnterlökin-6 (IL-6), TNF- α , interlökin-1 β (IL-1 β) gibi sitokinlerin MSS'de nöronal plastisiteyi bozarak bilişsel performansı düşürdüğü gösterilmiştir. FA azalması, aksonal bütünlükte bozulma veya miyelin kaybını; RD-MD artışı ise inflamatuvar ödem, gliosis veya demiyelinizasyon süreçlerini yansıtmaktadır. Dolayısıyla, DTI parametrelerindeki değişimler sistemik inflamasyonun BC üzerindeki etkilerini biyobelirteç düzeyinde ortaya koymaktadır (96).

Literatürde daha önce yapılan DTI çalışmalarında da benzer şekilde İBH hastalarında kortiko-talamik yollar, CC ve CST gibi birden fazla beyaz cevher bölgesinde difüzyon parametrelerinde klinik semptomlarla ilişkili olabilecek değişiklikler bildirilmiştir (4). Bizim çalışmamızda özellikle assosiasyon lifleri, talamik radyasyonlar, CC ve cingulum gibi birçok BC traktında anizotropik ve difüzivite parametrelerinde anlamlı farklılıklar saptanması, İBH'deki serebral mikroyapısal etkilenimi desteklemektedir.

Öte yandan bazı araştırmalarda ise konvansiyonel yapısal MRG'de belirgin morfolojik fark saptanmasa da Agostini ve ark, Crohn hastalarında stres uyarana tekrarlayan maruziyet sırasında amigdala-hipokampus/parahipokampus, insula-putamen ve serebellar bölgelerde kontrol grubuna göre farklı BOLD yanıt dinamiği (habitüasyon

bozukluğu) bildirmiş; bu devrelerin stresle ilişkili otonom/nöroendokrin yanıtlar üzerinden proinflatuar süreçleri modüle edebileceğini vurgulamıştır (91). Benzer şekilde, ÜK’de emosyonel işleme paradigmasında pozitif uyaranlara yanıt sırasında amigdala, talamus ve serebellar alanlarda BOLD sinyalinin azaldığı gösterilmiş ve bu bulgular, beyin-bağırsak eksenini kapsamında emosyonel işlevlerde azalmış duyarlılık ile ilişkilendirilmiştir (94). Bizim çalışmamızda bu fonksiyonel farklılıkların olası mikroyapısal zeminini destekler şekilde söz konusu bölgelerde DTI parametrelerinde anlamlı değişiklikler saptandı. Amigdalada FA azalması, hipokampusta FA artışı-AD/RD/MD azalması, parahipokampusta FA artışı, stres yanıtı ve bellek süreçlerine katılan medial temporal yapıların heterojen biçimde etkilendiğini düşündürmektedir. Ayrıca, insulada FA ve AD azalımı ile putamende FA azalımı, Agostini’nin stres paradigmasında öne çıkan insula–putamen kümesindeki fonksiyonel farklılıklara paralel bir mikroyapısal etkilenim olasılığını güçlendirmektedir. Ayrıca, CH ve ÜK çalışmalarında vurgulanan serebellar katılım ile uyumlu biçimde, çalışmamızda dentat nükleus ve serebellar pedinküllerde FA azalımı ve buna eşlik eden difüzyon değişikliklerinin (özellikle MCP–SCP’de RD–MD artışı gibi) saptanması; İBH’de stres/emosyonel işlevlenme ile ilişkili ağların yalnızca fonksiyonel düzeyde değil, aynı zamanda mikroyapısal düzeyde de etkilenebileceğini düşündürmektedir (89,94).

Özellikle kortikospinal trakt, serebellar pedinküller, longitudinal fasiküller (ILF, SLF, IFOF, SFOF), cingulum, talamik radyasyonlar ve hipokampal/parahipokampal alanlarda gözlenen FA azalması ile RD-MD artışı, İBH’de yaygın nöral ileti bozulmasına işaret etmektedir. Bu değişikliklerin, hastalarda gözlenen dikkat eksikliği, bellek zayıflığı ve yürütücü işlevlerdeki bozulma ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Bu çalışma, bilişsel testlerde gözlenen bozulmanın, mikroyapısal değişikliklerin bir yansıması olabileceğini gösteren birçok bulgusuyla literatürü destekler nitelik taşımaktadır. Çalışmamızın güçlü yönleri olarak, bilişsel testlerin medyan değer üzerinden raporlanması ve İBH ile kontrol grubu arasındaki farkın yüksek düzeyde anlamlı olması gösterilebilir. Bunun yanında bizim çalışmamız, literatürde depresyon-anksiyete skorlarındaki bozulma ile görüntüleme bulgularının karşılaştırıldığı az sayıda çalışma olduğundan, bu yönde katkı sağlamaktadır. Bazı çalışmalarda İBH’lı hastalarda yürütücü işlev ve dikkat alanında bilişsel bozulma bildirilmesine karşın, görüntüleme verileri sınırlıdır ve heterojenite göstermektedir (97). İBH ve bilişsel fonksiyonlar ilişkisinin nedenselliğini saptamak için daha fazla sayıda ileriye dönük ve multimodal çalışma gereklidir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır: 1) Çalışmamız kesitsel (cross-sectional) tasarıma sahip olup, elde edilen DTI bulgularının hastalık süresi, aktivite durumu veya tedaviye bağlı olarak zaman içindeki değişimini ortaya koyamamaktadır. Dolayısıyla, bu mikroyapısal değişikliklerin bilişsel ve emosyonel işlevlerdeki bozulmaların primer nedeni mi yoksa hastalığa sekonder gelişen adaptif bir süreç mi olduğu açıklığa kavuşturulamamıştır. 2) Örneklem büyüklüğü literatürdeki bazı çok merkezli çalışmalara kıyasla sınırlıdır; hastalığın alt grup analizi yapılmadığından, hastalık tipine özgü serebral mikroyapısal değişiklikler değerlendirilememiştir. 3) Katılımcıların ilaç kullanımı (immünsüpresif, biyolojik tedavi vb.), uyku düzeni, depresyon/anksiyete düzeyi ve ağrı şiddeti gibi bilişsel performansı etkileyebilecek diğer değişkenler tam olarak standardize edilememiştir. 4) Son olarak, DTI metodolojisinin doğasında bulunan teknik sınırlılıklar (ör. crossing fibers) mikroyapısal değişimlerin tam anatomik karşılığını belirlemeyi güçleştirebilir.

Elde ettiğimiz difüzyon tensör değişiklikleri, İBH hastalarındaki bilişsel yakınmaların yalnızca psikolojik kaynaklı değil, aynı zamanda mikroyapısal düzeydeki organik etmenlerle ilişkilendirilebileceğini ortaya koymaktadır.

DTI parametreleri, gelecekte kognitif bozuklukların erken tanısı ve tedaviye yanıtın izlenmesinde potansiyel biyobelirteç olarak kullanılabilir. İleride yapılabilecek prospektif, longitudinal ve multimodal (DTI + MRI + nöropsikolojik test) çalışmalar bu ilişkiyi daha güçlü biçimde ortaya koyacaktır.

6. SONUÇ

- Bu çalışma, İBH bilişsel fonksiyon bozuklukları ile serebral mikroyapısal değişiklikler arasındaki ilişkiyi gösteren ilk kapsamlı hasta serilerinden biridir.

- Çalışmamız, İBH'nin yalnızca GİS'i etkileyen bir hastalık değil, aynı zamanda serebral mikroyapısal düzeyde değişikliklerle seyreden sistemik bir nöroinflamatuvar durum olduğunu desteklemektedir. Bu bulgular, DTI parametrelerinin bilişsel disfonksiyonun erken dönemde saptanmasında potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

- Klinik açıdan bakıldığında, İBH'li hastalarda bilişsel ve duygusal işlevlerin rutin olarak değerlendirilmesi, mikroyapısal beyin değişiklikleri açısından erken tanı ve müdahale açısından önemlidir. Ayrıca gelecekteki araştırmalarda DTI parametrelerinin bilişsel test skorları ve emosyonel durum ölçekleriyle birlikte değerlendirilmesi ve hastalığın aktivite, tedavi ve süresi gibi faktörlerle ilişkilerinin incelenmesi önerilmektedir.

- Gelecekte yapılacak prospektif, longitudinal ve multimodal (DTI + fMRI + nöropsikolojik test) çalışmalar, hem hastalık aktivitesinin beyin üzerindeki dinamik etkilerini hem de tedaviye yanıt sürecindeki mikroyapısal değişiklikleri daha net ortaya koyacaktır. Ayrıca, DTI verilerinin biyokimyasal inflamasyon belirteçleri ve mikrobiyota profili ile birlikte değerlendirilmesi, bağırsak-beyin eksenini ilişkilendirme açısından önemli katkılar sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Chang JT. Pathophysiology of inflammatory bowel diseases. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2652–64.
2. Thomann AK, Schmitgen MM, Kmuche D, et al. Exploring joint patterns of brain structure and function in inflammatory bowel diseases using multimodal data fusion. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(6):e14078.
3. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389(10080):1741–1755.
4. Zhang L, Tang W, Yang L, et al. Changes in white matter microstructure in the brain of patients with inflammatory bowel disease are associated with abdominal pain. *Front Neurosci*. 2025;19:1570425.
5. Gracie DJ, Guthrie EA, Hamlin PJ, & Ford AC, et al. Bidirectionality of brain-gut interactions in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2018;156(6):1635–1646.
6. Mayer EA, Tillisch K. The brain-gut axis in abdominal pain syndromes. *Annu Rev Med*. 2011;62:381–396.
7. Anar MA, Adeg AH, Peiravi S, et al. Alterations of fractional anisotropy and white matter integrity in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of diffusion tensor imaging studies. *Front Neurosci*. 2024;18:1426218.
8. Thomann AK, Reindl W, Wüstenberg T, et al. Aberrant brain structural large-scale connectome in Crohn's disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31(6):e13593.
9. Turkiewicz J, Bhatt RR, Wang H, et al. Altered brain structural connectivity in patients with longstanding gut inflammation is correlated with psychological symptoms and disease duration. *NeuroImage Clin*. 2021;30:102613.
10. Agostini A, Benuzzi F, Ballotta D, et al. Differential brain structural and functional patterns in crohn's disease patients are associated with different disease stages. *Inflamm Bowel Dis*. 2023;29:1297–1305.
11. Thapaliya G, Eldeghaidy S, Asghar M, et al. The relationship between Central Nervous System morphometry changes and key symptoms in Crohn's disease. *Brain Imaging Behav*. 2023;17:149–160.
12. Nair VA, Beniwal-Patel P, Mbah I, et al. Structural imaging changes and behavioral correlates in patients with Crohn's Disease in remission. *Front Hum Neurosci*.

- 2016;10:460.
13. Bao C, Wang D, Liu P et al. Effect of electro-acupuncture and moxibustion on brain connectivity in patients with crohn's disease: a resting-state fMRI study. *Front Hum Neurosci.* 2017;11:559.
 14. Zeng F, Qin W, Ma T et al. Influence of acupuncture treatment on cerebral activity in functional dyspepsia patients and its relationship with efficacy. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(8):1236–1247.
 15. Hou J, Dodd K, Nair VA, et al. Alterations in brain white matter microstructural properties in patients with Crohn's disease in remission. *Sci Rep.* 2020;10(1):2145.
 16. Lu M, Yang C, Chu T, Wu S. Cerebral white matter changes in young healthy individuals with high trait anxiety: a tract-based spatial statistics study. *Front Neurol.* 2018;9:704.
 17. Tromp DPM, Williams LE, Fox AS, et al. Fasciculus microstructure in childhood anxiety disorders in boys but not girls. *Am J Psychiatry.* 2019;176:208–16.
 18. Antypa D, Simos NJ, Kavroulakis E, et al. Anxiety and depression severity in neuropsychiatric SLE are associated with perfusion and functional connectivity changes of the frontolimbic neural circuit: a resting-state f(unctional) MRI study. *Lupus Sci Med.* 2021;8:e000473.
 19. Tadin Hadjina I, Zivkovic PM, Matetic A, et al. Impaired neurocognitive and psychomotor performance in patients with inflammatory bowel disease. *Sci Rep.* 2019;9:13740.
 20. Günther C, Rothhammer V, Karow M, et al. The gut brain axis in inflammatory bowel disease—current and future perspectives. *Int J Mol Sci.* 2021;22:8870.
 21. Shipley BA, Der G, Taylor MD, Deary IJ. Cognition and mortality from the major causes of death: the health and lifestyle survey. *J Psychosom Res.* 2008;65:143–52.
 22. Kong N, Gao C, Xu M, Gao X. Changes in the anterior cingulate cortex in Crohn's disease: A neuroimaging perspective. *Brain Behav.* 2021;11(3)::e02003.
 23. He Y, Chen Z, Evans A. Structural insights into aberrant topological patterns of large-scale cortical networks in Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2008;28:4756-4766.
 24. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(1):155–65.
 25. Muzammil MA, Fariha F, Patel T, Sohail R, Kumar M, Khan E, et al. Advancements in inflammatory bowel disease: a narrativerReview of diagnostics,

- management, epidemiology, prevalence, patient outcomes, quality of life, and clinical presentation. *Cureus*. 2023;15(6).
26. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390:2769–78.
 27. Ko JK, Auyeung KK. Inflammatory bowel disease: etiology, pathogenesis and current therapy. *Curr Pharm Des*. 2014;20:1082–96.
 28. Rogler G, Biedermann L, Scharl M, et al. New insights into the pathophysiology of inflammatory bowel disease: microbiota, epigenetics and common signalling pathways. *Swiss Med Wkly*. 2018;148:w14599.
 29. Guan Q. A comprehensive review and update on the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *J Immunol Res*. 2019;2019:7247238.
 30. Saez A, Herrero-Fernandez B, Gomez-Bris R, et al. Pathophysiology of inflammatory bowel disease: innate immune system. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1526.
 31. Abraham BP, Ahmed T, Ali T. Inflammatory bowel disease: pathophysiology and current therapeutic approaches. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;239:115–46.
 32. Flynn S, Eisenstein S. Inflammatory bowel disease presentation and diagnosis. *Surg Clin North Am*. 2019;99:051–62.
 33. Fousekis FS, Theopistos VI, Katsanos KH, et al. Hepatobiliary manifestations and complications in inflammatory bowel disease: a review. *Gastroenterol Res*. 2018;11:83–94.
 34. Agrawal M, Spencer EA, Colombel JF, Ungaro RC. Approach to the management of recently diagnosed inflammatory bowel disease patients: a user's guide for adult and pediatric gastroenterologists. *Gastroenterology*. 2021;161:47–65.
 35. Gecse KB, Vermeire S. Differential diagnosis of inflammatory bowel disease: imitations and complications. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:644–53.
 36. Zhang H, Zeng Z, Mukherjee A, Shen B. Molecular diagnosis and classification of inflammatory bowel disease. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018;18:867–86.
 37. Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2007;133:1670–89.
 38. Jellema P, van Tulder MW, van der Horst HE, et al. Inflammatory bowel disease: a systematic review on the value of diagnostic testing in primary care. *Color Dis*. 2011;13:239–54.

39. Guglielmo FF, Anupindi SA, Fletcher JG, et al. Small bowel Crohn disease at CT and MR enterography: imaging atlas and glossary of terms. *Radiographics*. 2020;40:354–75.
40. Knowles SR, Graff LA, Wilding H, et al. Quality of life in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analyses-part I. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24:742–51.
41. Carroll MW, Kuenzig ME, Mack DR, et al. The impact of inflammatory bowel disease in Canada 2018: children and adolescents with IBD. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2019;2:S49-67.
42. Grossberg LB, Papamichael K, Cheifetz AS. Review article: emerging drug therapies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55:789–804.
43. Attree EA, Dancey CP, Keeling D, Wilson C. Cognitive function in people with chronic illness: Inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Appl Neuropsychol*. 2003;10(2):96–104.
44. Waxman SG, Kocsis JD SP. *The Axon: Structure New York: Function and Pathophysiology*, Oxford University Press. 1995.
45. Einstein A. *Investigations on the theory of the Brownian movement*. New York: Dover Publications. 1956. 17 p.
46. Basser PJ, Mattiello J LD. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson B*. 1994;103:247–254.
47. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J*. 1994;(66):259 –267.
48. Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, et al. Radiation dose–volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol*. 2010;76(3):20–S7.
49. Kassubek R, Gorges M, Westhoff MA, et al. Cerebral microstructural alterations after radiation therapy in high-grade glioma: a diffusion tensor imaging-based study. *Front Neurol*. 2017;
50. TAGM H. Diffusion-weighted and diffusion tensor imaging of the brain, made easy. *Cancer Imaging*. 2010;A(1A):S163-71.
51. van Leijsen EMC, Bergkamp MI, van Uden IWM, et al. Progression of white matter Hyperintensities preceded by heterogeneous decline of microstructural integrity. *Stroke*. 2018;49(6):1386–93.
52. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. Diffusion tensor imaging of the brain.

- Neurotherapeutics. 2007;4(3):316–29.
53. Song SK, Sun SW, Ramsbottom MJ, et al. Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage*. 2002;17:1429–1436.
 54. Cesme DH, Alkan A, Gultekin MA, et al. Evaluation of Brainstem Subcortical Auditory Pathways with Diffusion Tensor Imaging After Gamma Knife Radiosurgery in Intracranial Vestibular Schwannoma. *Medeni Med J*. 2021;36(1):7–13.
 55. Yahya N, Manan HA. Diffusion tensor imaging indices to predict cognitive changes following adult radiotherapy. *Eur J Cancer Care*. 2021;30(1):e13329.
 56. Makale MT, McDonald CR, Hattangadi-Gluth JA, Kesari S. Mechanisms of radiotherapy-associated cognitive disability in patients with brain tumours. *Nat Rev Neurol*. 2016;13(1):52–64.
 57. Ryan NP, Genc S, Beauchamp MH, et al. White matter microstructure predicts longitudinal social cognitive outcomes after paediatric traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *Psychol Med*. 2017;48(4):679–691.
 58. Mori S, Crain BJ, Chacko VP, van Zijl PC. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 1999;45:265–269.
 59. Chanraud S, Zahr N, Sullivan EV, Pfefferbaum A. MR diffusion tensor imaging: a window into white matter integrity of the working brain. *Neuropsychol Rev*. 2020;20(2):209–25.
 60. Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B*. 1996;111(3):209–19.
 61. Conturo TE, McKinsty RC, Akbudak E, Robinson BH. Encoding of anisotropic diffusion with tetrahedral gradients: a general mathematical diffusion formalism and experimental results. *Magn Reson Med*. 1996;35:399–412.
 62. Westin CF, Maier SE, Mamata H, et al. Processing and visualization for diffusion tensor MRI. *Med Image Anal*. 2002;6:93–108.
 63. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, et al. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology*. 1996;201:637–648.
 64. Ulug AM, van Zijl PJ. Orientation-independent diffusion imaging without tensor diagonalization: anisotropy definitions based on physical attributes of the diffusion

- ellipsoid. *J Magn Reson Imaging*. 1999;9:804–813.
65. Koay CG, Chang LC, Carew JD, et al. A unifying theoretical and algorithmic framework for least squares methods of estimation in diffusion tensor imaging. *J Magn Reson*. 2006;182:115–125.
 66. Chenevert T, Brunberg J, Pipe J. Anisotropic diffusion in human white matter: demonstration with MR techniques in vivo. *Radiology*. 1990;177:401–405.
 67. Pierpaoli C BP. Towards a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med*. 1996;36:893–906.
 68. Sun SW, Liang HF, Le TQ, et al. Differential sensitivity of in vivo and ex vivo diffusion tensor imaging to evolving optic nerve injury in mice with retinal ischemia. *Neuroimage*. 32AD;3:1195–1204.
 69. Spielman D, Butts K, de Crespigny A, Moseley M. Diffusion-weighted imaging of clinical stroke. *Int J Neuroradiol*. 1996;1:44–55.
 70. Pfefferbaum A, Sullivan EV. Increased brain white matter diffusivity in normal adult aging: Relationship to anisotropy and partial voluming. *Magn Reson Med*. 2003;49:953–961.
 71. Pierpaoli C, Barnett A, Pajevic S, et al. Water diffusion changes in Wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture. *Neuroimage*. 2001;13:1174–1185.
 72. Cremers LG, de Groot M, Hofman A, et al. Altered tract-specific white matter microstructure is related to poorer cognitive performance: the Rotterdam study. *Neurobiol Aging*. 2016;39:108–17.
 73. Zhang Q, Yan X, Du J, Chen Z, Chang C. Diffusion tensor imaging as a tool to evaluate the cognitive function of patients with vascular dementia. *Neurologist*. 2023;28(3):143–9.
 74. Lo C, Keivan S, Tamar G et al. Diffusion tensor imaging abnormalities in patients with mild traumatic brain injury and neurocognitive impairment. *J Comput Assist Tomogr*. 2009;33(2):293–7.
 75. Zikou AK, Kosmidou M, Astrakas LG, et al. Brain involvement in patients with inflammatory bowel disease: a voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study. *Eur Radiol*. 2014;24:2499–2506.
 76. Lezak M. Principles of neuropsychological assessment. Eds: Feinberg TE, Farah MJ, Behavioral Neurology and Neuropsychology, 2nd Edition, pp. 3-15 Newyork, McGraw-Hill. 2003;

77. Schulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15(6):548–61.
78. Rouleau I, Salmon DP, Butters N, et al. Quantitative and qualitative analyses of clock face drawings in Alzheimer's and Huntington's diseases. *Brain Cogn*. 1992;18:70–87.
79. Luria AR. *Higher Cortical Functions in Man*, Second Edition, Consultants Bureau, New York. 1980.
80. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reaction. *J Exp Psychol*. 1935;18:643–62.
81. Karakaş S, Eski R BE. Türk kültürü için standardizasyonu yapılmış nöropsikolojik testler topluluğu: BİLNOT Bataryası. 32. Ulusal Nöroloji Kongresi kitabı, Türk Nöroloji Dergisi. 1996. 43–70 p.
82. Lovibond PF & Lovibond SH. The structure of negative emotional states: Comparison of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) with the Beck Depression and Anxiety Inventories. *Behav Res Ther*. 1995;33:335–43.
83. Sarıçam H. The psychometric properties of Turkish version of Depression Anxiety Stress Scale-21 (DASS-21) in health control and clinical samples. *J Cogn Psychother Res*. 2018;7(1):19–30.
84. Elsehety A, Bertorini TE. Neurologic and neuropsychiatric complications of Crohn's disease. *South Med J*. 1997;90:606–610.
85. Lossos A, River Y, Eliakim A, Steiner I. Neurologic aspects of inflammatory bowel disease. *Neurology*. 1995;45:416–421.
86. Agostini A, Filippini N, Benuzzi F, et al. Functional magnetic resonance imaging study reveals differences in the habituation to psychological stress in patients with Crohn's disease versus healthy controls. *J Behav Med*. 2013;36:477–487.
87. Agostini A, Filippini N, Cevolani D, et al. Brain functional changes in patients with ulcerative colitis: a functional magnetic resonance imaging study on emotional processing. *Inflamm Bowel Dis*. 17AD;1769–1777:2011.
88. Dancey CP, Attree EA, Stuart G, et al. Words fail me: the verbal IQ deficit in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:852–857.
89. Lin SN, Mao R, Qian C, Bettenworth D, Wang J, Li J, et al. Development of Antifibrotic Therapy for Stricturing Crohn'S Disease: Lessons From Randomized Trials in Other Fibrotic Diseases. *Physiol Rev*. 2022;102(2):605–52.

90. Agostini A, Filippini N, Cevolani D, Agati R, Gionchetti P, Ercolani M, et al. Brain Functional Changes in Patients with Ulcerative Colitis : 2011;17(8):1769–77.
91. Agostini A, Righi DBS, Bertani MMA, Ercolani ASM, Benuzzi PNMCF. Stress and brain functional changes in patients with Crohn ' s disease : A functional magnetic resonance imaging study. 2017;(December 2016).
92. Dancey A, Christine P, Elizabeth A. Words Fail Me : The Verbal IQ Deficit in Inflammatory Bowel Disease and Irritable Bowel Syndrome. 2009;15:852–7.
93. Yue KC, Zhu YY, Sun JW, et al. Imaging characteristics of brain microstructure and cerebral perfusion in Crohn's disease patients with anxiety: A prospective comparative study. World J Gastroenterol. 2025;31(4):1–17.
94. Ellingson BM, Mayer E, Harris RJ, Ashe-mcnally C, Naliboff BD, Labus JS, et al. Diffusion tensor imaging detects microstructural reorganization in the brain associated with chronic irritable bowel syndrome. Pain. 2013;154(9):1528–41.
95. Fang J, Li S, Li M, Chan Q, Ma X, Su H, et al. Altered white matter microstructure identified with tract-based spatial statistics in irritable bowel syndrome : a diffusion tensor imaging study. Brain Imaging Behav. 2016;(2).
96. Chiang PL, Chen HL, Lu CH, et al. White matter damage and systemic inflammation in Parkinson's disease. BMC Neurosci. 2017;18(1):48.
97. Yeske B, Hou J, Chu DY, Adluru N, Nair VA, Beniwal-Patel P, et al. Structural brain morphometry differences and similarities between young patients with Crohn's disease in remission and healthy young and old controls. Front Neurosci. 2024;18(January):1–13.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı

