

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**İDİYOPATİK İNTRAKRANYAL HİPERTANSİYONDA
PLATELET İNDEKSLERİNİN (ORTALAMA PLATELET
HACMİ, PLATELET DAĞILIM GENİŞLİĞİ VE
PLATELET SAYISI) DEĞERLENDİRİLMESİ VE BOS
BASINCI İLE OLAN İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nurettin KOÇ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Suat KAMIŞLI

Malatya-2016

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
KISALTMALAR LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
TABLolar LİSTESİ.....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Beyin Omurilik Sıvısı Fizyolojisi	3
2.1.1. Oluşumu, Dolaşımı ve Emilimi	3
2.1.2. BOS Basıncı.....	6
2.1.3. Kan Beyin Bariyeri	7
2.1.4. Beyin Omurilik Sıvısının Yapısı.....	8
2.2 İntrakraniyal Basınç Fizyolojisi:.....	11
2.3 İdiyopatik İntrakraniyal Hipertansiyon	16
2.3.1 Tanım, Tarihçe, Tanı Kriterleri ve Tanı Yöntemleri	16
2.3.2 Epidemiyoloji.....	23
2.3.3 Etiyoloji:	24
2.3.4 Patofizyolojisi	26
2.3.5 Semptom ve Bulgular	29
2.3.6 Tedavi	40
2.4 TROMBOSİTLERİN FİZYOLOJİSİ	49
2.4.1 Ortalama Trombosit Hacmi	49
2.4.2 Trombosit Dağılım Genişliği	50
3. MATERYAL VE METOD.....	51
4. BULGULAR.....	52
5. TARTIŞMA	55
6.SONUÇ.....	63
KAYNAKLAR	64

TEŐEKKÖR

Bu tezin hazırlanmasında emeği geçen tez danıŐmanım sayın Doç. Dr. Suat KamiŐlı' ya,

Değerli katkılarından dolayı Anabilim dalı öğretim üyelerimiz Prof. Dr. A. Cemal ÖZCAN, Prof. Dr. Sibel ALTINAYAR, Prof. Dr. Yüksel KABLAN, Doç. Dr. Özden KAMIŞLI ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet TECELLİÖĞLU' na,

İstatistik aşamasındaki yardımlarından dolayı Dr. ErKay NACAR Bey'e

Maddi ve manevi desteklerini eksik etmeyen sevgili eŐim Merve ve kızım Zeynep Erva' ya teŐekkör etmeyi bir borç bilirim.



ÖZET

İDİYOPATİK İNTRAKRANYAL HİPERTANSİYONDA PLATELET İNDEKSLERİNİN (ORTALAMA PLATELET HACMİ, PLATELET DAĞILIM GENİŞİLİĞİ VE PLATELET SAYISI) DEĞERLENDİRİLMESİ VE BOS BASINCI İLE OLAN İLİŞKİSİ

Giriş ve amaç: İdiyopatik intrakranyal hipertansiyon hidrosefali, intrakraniyal yer kaplayıcı bir lezyon, meningeal enflamasyon ve sinüs ven trombozu gibi yapısal bir lezyonun olmadığı normal beyin omurilik sıvısı içeriği ile beraber artmış kafa içi basıncı ile karakterize nedeni bilinmeyen bir sendromdur. Protrombotik durumlarla idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon birlikteliği literatürde artan sıklıkta bildirilmektedir. Biz de bu çalışmamızda trombosit fonksiyonların göstergesi olan PC, MPV ve PDW gibi belirteçlerin idiyopatik intrakranyal hipertansiyonun etiyopatogenezinde herhangi bir risk faktörü olup olmadığını ve bu parametrelerin BOS basıncı ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Meteryal metod: Klinik olarak idiyopatik intrakranyal hipertansiyon tanısı alan 41 hastanın platelet indeksleri yaş, cinsiyet ve BMI eşleştirilmiş 41 sağlıklı kontrol gurubu ile karşılaştırıldı. Ayrıca hasta gurubunda BOS basıncı ile platelet indeksleri arasında bir ilişki olup olmadığı değerlendirildi.

Bulgular: Hasta gurubunda ortalama platelet sayısı kontrol gurubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur($p=0.005$). Hastalardaki ortalama MPV ve PDW değerleri kontrol gurublarından daha yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca hasta gurubunda BOS basıncı ile platelet indeksleri (MPV, PDW ve PC) arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı. **Sonuç:** Çalışmamızda PC, MPV ve PDW değerlerinin kontrol gurubuna göre yüksek olması İİH'nin etiyopatogenezde olası bir protrombotik yatkınlık olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: İdiyopatik intrakranyal hipertansiyon, MPV, PDW, BOS basıncı

ABSTRACT

EVALUATION OF PLATELET INDICES (MEAN PLATELET VOLUME, PLATELET DISTRIBUTION WIDTH AND PLATELET COUNT) IN IDIOPATHIC INTRACRANIAL HYPERTENSION AND RELATIONSHIP WITH CSF PRESSURE

Introduction and aim: Idiopathic intracranial hypertension is a syndrome characterized by increased intracranial pressure without known cause as a structural lesion as hydrocephalus, a space-occupying lesion, venous sinus thrombosis or meningeal inflammation and with normal cerebrospinal fluid composition. Idiopathic intracranial hypertension in association with prothrombotic conditions has been reported with increasing frequency in the medical literature. We aimed to investigate whether there is any relationship between PC, MPV and PDW with idiopathic intracranial hypertension as a risk factor and relation of this markers with CSF pressure.

Method: Platelet indices of forty one patients with a clinical diagnosis of idiopathic intracranial hypertension were compared with forty one healthy control subjects whose age, sex and BMI matched. At the same time, the association between platelet indices and CSF pressure were evaluated in patients.

Results: The mean platelet count in the patient group was significantly higher than control group. Mean MPV and PDW values of the patients were higher than control subjects, but not statistically significance. In the correlation analysis between CSF pressure and platelet indices, there were no statistically significant correlation.

Conclusion: In our study; platelet indices (PC, MPV, PDW) are higher than the control group and this supports that there may be a possible prothrombotic tendency at etiopathogenesis of idiopathic intracranial hypertension.

Key Words: Idiopathic intracranial hypertension, MPV, PDW, CSF pressure

KISALTMALAR LİSTESİ

BMI	: Body Mass Index
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BPB	: Beyin Perfüzyon Basıncı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CO₂	: Karbondioksit
CPP	: Cerebral Perfusion Pressure
HRQOL	: Health-Related Quality of Life
HSV	: Herpes Simplex Virus
ICHD	: International Classification of Headache Disorders
IHS	: International Headache Society
IIHTT	: Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial
İİH	: İdiyopatik İntrakranyal Hipertansiyon
JVB	: Juguler Ven Basıncı
KAB	: Karotis Arter Basıncı
MPV	: Mean Platelet Volüme
MRI	: Manyetik Rezonans Imaging
MTHFR	: Methylen tetrahydrofolate reductase
OCT	: Optical Coherence Tomography
OSA	: Obstruktif Sleep Apne
OSKF	: Optik Sinir Kılıfı Fenestrasyonu
PC	: Platelet Count
PCOS	: Polikistik Over Sendromu

PDW	: Platelet Distribution Width
PMN	: Polimorfonükleer Lökosit
PTS	: Pseudotümör Serebri
RNFL	: Retinal Nerve Fiber Layer
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozis
SSS	: Santral Sinir Sistemi
SVD	: Serebrovasküler Direnç
TJ	: Tight Junctions
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TSS	: Transvers Sinüs Stenoza
TVO	: Transient Visual Obscurations
VDRL	: Venereal Disease Research Laboratory
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VZV	: Varicella Zoster Virüsü

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1: Beyin omurilik sıvısı üretimi, dolaşımı ve emilimi	5
Şekil-2: İntrakranyal basınç monitorizasyonu	12
Şekil-3: Monro-Kellie Doktrini	13
Şekil-4: İntrakranyal basınç-hacim eğrisi	14
Şekil-5: Hipertansif ve normotansif bireylerde serebral kan akımının otoregülasyonunun şematik gösterimi	15
Şekil-6: Empty sella ve parsiyel empty sella	19
Şekil-7: İİH' de olabilecek MR bulguları	19
Şekil-8: Transvers sinüs stenozu	20
Şekil-9: LP şant sonrası bilateral transvers sinüs stenozunun düzelmesi	28
Şekil-10: Normal optik disk frisen evre 0	34
Şekil-11: Frisen evre 1 papil ödem	35
Şekil-12: Fresen evre 2 papilödem	35
Şekil-13: Fresen evre 3 papilödem	36
Şekil-14: Fresen evre 4 papilödem	36
Şekil-15: Fresen evre 5 papilödem	37
Şekil-16: OCT de RNFL ölçümü	38
Şekil-17 Görme alanında kör nokta genişlemesi, arkuat skotom ve periferik daralma.....	40
Şekil-18: Hasta ve olguların BMI değerlerinin karşılaştırılması	52
Şekil-19: Hasta ve kontrol gurubunun platelet sayısının karşılaştırılması	53
Şekil-20: Hasta ve kontrol guruplarının MPV değerlerinin karşılaştırılması	54
Şekil-21: Hasta ve kontrol gurubunun PDW değerlerinin karşılaştırılması	54

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo-1: Modifiye Dandy Kırterleri	17
Tablo-2: Papilödeme neden olabilecek optik disk anomalileri	23
Tablo-3: İntrakranyal hipertansiyon için araştırılması gereken durumlar	25
Tablo-4: IIHTT çalışmasında İİH' de bulunan semptomlar ve yüzdeleri	29
Tablo-5: İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyona atfedilen başağrısı tanı kriterleri(ICHD-II,2004)	30
Tablo-6: İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyona atfedilen başağrısı tanı kriterleri (ICHD-III,2013)	31
Tablo-7: OSKD sonrası gelişen postoperatif komplikasyonlar.....	47

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İdiyopatik intrakranyal hipertansiyon (İİH) hidrosefali, intrakranyal yer kaplayıcı bir lezyon, meningeal enflamasyon ve venöz tıkanıklık gibi yapısal bir lezyonun olmadığı normal beyin omurilik sıvısı içeriği ile beraber artmış kafa içi basıncı ile karakterize bir sendromdur.(1)Genellikle doğurgan yaş grubundaki obez kadınlarda görülen İİH'nin görülme sıklığı genel popülasyonda 100.000'de 1-2 olup insidansı kilolu ve obez bayanlarda daha da artmaktadır.(2)Tanısal özellikler ilk olarak 1937'de Dandy tarafından yayınlanmış, daha sonra Smith tarafından 1985'de ve Freidman tarafından 2002 de Modifiye Dandy Kriterleri olarak formüle edilmiştir.(3)

İİH de klinik seyir genellikle iyi gidişlidir. Baş ağrısı ve görme bozuklukları başta olmak üzere farklı semptomlarla ortaya çıkabilir. Morbiditeden sorumlu en önemli neden görme bozuklukları ve baş ağrısıdır. Görme bozukluğu olan hastaların %5 ile %30 arasında görmede progresif bir kayıpla kalıcı görme kayıpları olabilmektedir. Böyle hızlı progresif görme kayıplarının olduğu durumlar fulminan İİH olarak tanımlanır.(4)

İİH olgularının tedavisinde kilo kaybı ve birçok medikal tedavi seçeneğinin yanında cerrahi girişimler gerekebilmektedir. Özellikle fulminan seyir gösteren İİH olgularında acil cerrahi müdahaleler prognoz açısından anlamlıdır.

İİH etiopatogenezinde birçok faktör öne sürülmesine rağmen hala etiopatogenez tam olarak anlaşılamamıştır. Etiopatogenezde en çok üzerinde durulan mekanizmalar özellikle genç kilolu bayanlarda görülmesi nedeni ile obezite, kronik enflamasyon ve BOS emilim bozukluklarıdır. Özellikle görüntüleme yöntemleri ile gösterilemeyen ve venöz basınç artışına neden olarak BOS emilimini bozan ve bos basınç artışıyla sonuçlanan araknoid villuslardaki mikrovasküler trombüslerin bos ve venoz sirkülasyon yollarının obstrüksiyonuna neden olduğu öne sürülmektedir.

Dünya genelinde özellikle artan obezite ile İİH insidansının artması (5) ve hala etiopatogenezinin tam anlaşılamamış olması bu konuyla ilgili araştırmaların daha da artmasını sağlamıştır. Biz bu çalışmamızda özellikle etiopatogenezde öne sürülen trombopoetik durumları destekleyebilecek özellikle son yapılan güncel çalışmalarda sıkça araştırılan ortalama platelet hacmi (MPV, mean platelet volume) , platelet dağılım

genişliliği (PDW) ve platelet sayısı (PC platelet count) gibi platelet indekslerini idiyopatik intrakranyal hipertansiyon olgularında sağlıklı kontrol gurublarına göre karşılaştırmayı amaçladık.

Literatürde bildiğimiz kadarıyla idiyopatik İİH de platelet indekslerinin (MPV, PDW ve PC) ilişkisinin değerlendirildiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmamızda hematoloji labarotuarlarında hemogram (tam kan sayımı) testi ile kolayca elde edilebilen son zamanlarda yapılan güncel çalışmalarda sık olarak karşımıza çıkan kronik enflamatuar belirteçlerden olan ve trombotik fonksiyonların göstergesi olan MPV ve PDW gibi belirteçlerin İİH'nin etiyopatogenezinde herhangi bir risk faktörü olup olmadığını ve bu parametrelerin BOS basıncı ile olan ilişkilerini ve bu parametrelerin hastalığın takibinde kafa içi basıncı hakkında bize bilgi veren nörooftalmolojik muayene ve görme alanı takiplerinde kullandığımız perimetri testlerine ek olarak kullanılabilir basit hematolojik bir parametre olup olamayacağını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Beyin Omurilik Sıvısı Fizyolojisi

BOS primer fonksiyonu; spinal kord ve beyni bir su ceketini gibi sararak, spinal kord ve beyni olası hasarlarından koruduğu için mekanik gibi gözükmektedir. Ayrıca BOS beynin su içerisinde yüzer şekilde kalmasını da sağlamaktadır. İçeriğinin yaklaşık %80'i su olan yaklaşık 1500 gr ağırlığında olan beyin BOS içerisinde sadece 50 gram gelir ve böylece beyin gerçekte BOS ceketinin içerisinde yüzer.(6) Ek olarak beyin ve spinal kordun lenfatik kanalları olmadığından BOS bir lenfatik sistem gibi çalışarak başlıca CO₂, laktat ve hidrojen iyonları gibi serebral metabolizma ürünlerinin de uzaklaştırılmasını sağlar.(6-8) Kandaki büyük değişikliklere rağmen BOS'un içeriğinin dar sınırlar içerisinde korunması için beyin hücreler arası sıvısı ile birlikte BOS nöronlar ve onların miyelinli lifleri için güvenli bir kimyasal çevrenin oluşturulmasını sağlar.

2.1.1. Oluşumu, Dolaşımı ve Emilimi

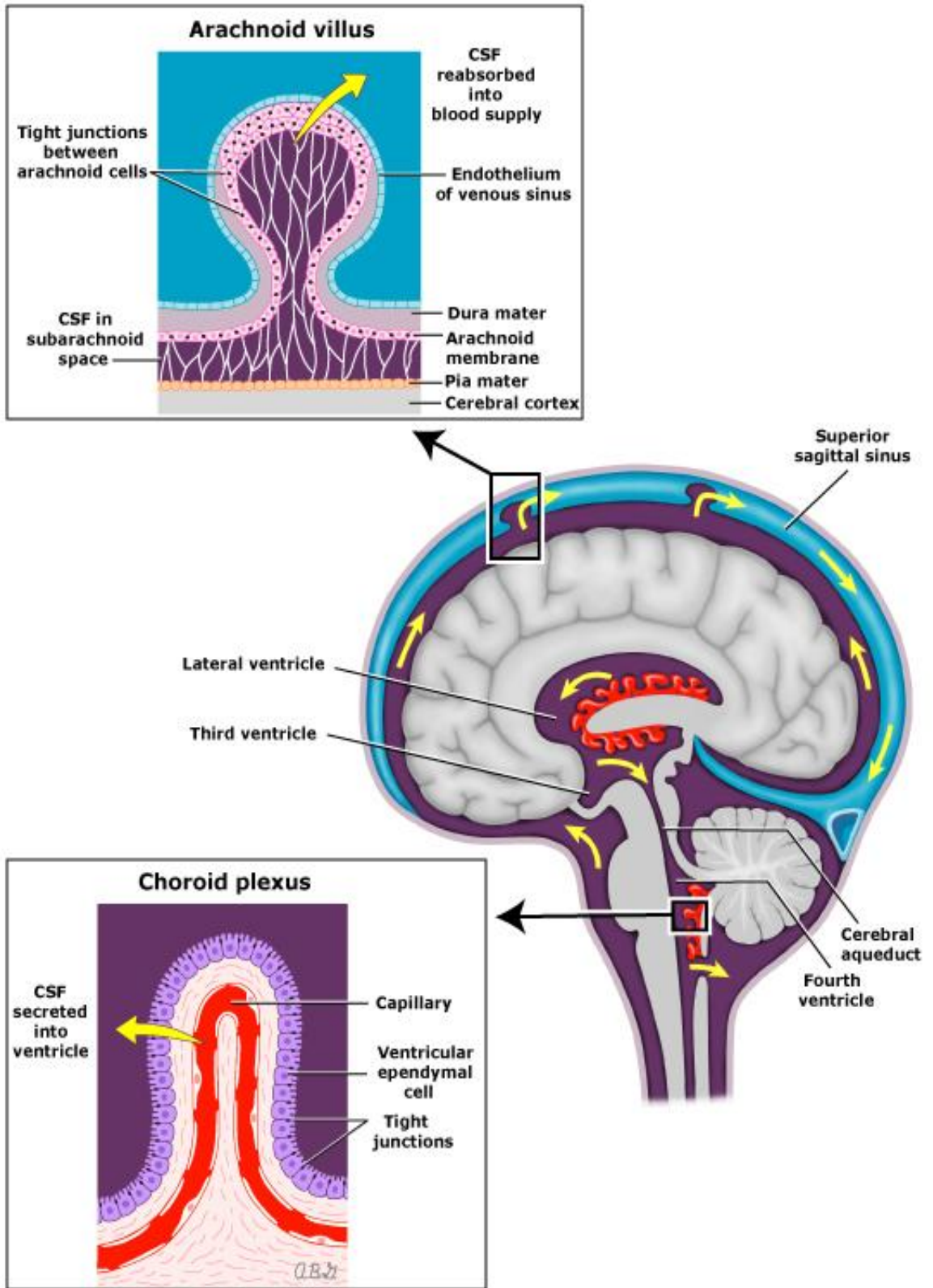
BOS lateral, üçüncü ve dördüncü ventriküllerde koroid pleksuslar tarafından üretilir ve araknoid mater ve piamater arasındaki subaraknoid boşluk içerisinde dolaşır. Koroid pleksus yoğun vaskularize bağ dokusundan oluşan bir çekirdeğin etrafındaki epitel ile döşeli villöz katlantılardan oluşur (Şekil1). Koroidal epitel hücreleri karbonik anhidraz bağımlı aktif transport yolu ile BOS üretmektedir. Bu nedenle üretim bir karbonik anhidraz inhibitörü olan asetazolamid ile bloke edilebilmektedir. Aktif sekresyona ek olarak bir miktar BOS da difüzyon yolu ile oluşmaktadır ve bu yolla asetazolamid ile bloke olamamaktadır. BOS'un geri kalanı serebral doku tarafından üretilmektedir. Beyin parankim dokusu BOS'u doğrudan ekstraselüler boşluğa salmakta ve sıvı ependim katmanını geçerek serebral ventriküllere veya spinal santral kanala akmaktadır.

Erişkinlerde BOS hacmi yaklaşık 125–150 ml'dir. Erişkinlerde BOS'un yaklaşık %20'si ventriküler sistemde bulunmaktadır. Geri kalan kısmı kranyum ve spinal kortta subaraknoid boşlukta bulunmaktadır. (6,9) İntrakranyal basınç çok yüksek seviyelere ulaşmadıkça BOS üretim miktarı fizyolojik sınırlar içerisinde sabittir. Bu nedenle BOS

hacmini sabit tutmak için günlük BOS emilimi, üretim ile aynı orandadır. Yetişkinlerde BOS üretim hızı yaklaşık 20 ml/saattir. Bu da günde üç ya da dört kez BOS'un tamamen yenilenmesini sağlar.(6,10) Yeni doğanlarda ve küçük çocuklarda BOS üretim hızı beyinin büyüklüğüne göre değişmektedir. İnfantlarda ve çocuklarda BOS üretim hızının hesaplanması, eksternal ventriküler drenajdan saatlik BOS akımının hesaplanması yolu ile sağlanmaktadır. Çalışmalar BOS üretiminin 0,1 ml/saatten 26,5 ml/saate, yaş ve kilo ile logaritmik olarak arttığını göstermektedir(11)

Koroid pleksus ve serebral dokudan kaynaklanan BOS ventriküler sistemden subaraknoid boşluğa doğru akar. Ventriküler sistem orta hattaki üçüncü ventrikül ile interventriküler foramen (Foramen Monro) aracılığıyla birleşen bir çift lateral ventrikülden oluşur. Bir membran (septum pellucidum) ile birbirinden ayrılan lateral ventriküller arasında direkt bir bağlantı yoktur.

Üçüncü ventrikül orta hattaki dördüncü ventriküle bir kanal (akuaduktus sylvii) ile bağlanır. BOS dördüncü ventrikülden subaraknoid boşluğa her iki yanda yer alan bir çift foramen Luschka ve orta hattaki foramen Magendie aracılığı ile geçer. Subaraknoid boşluktaki lokal genişlemeler olan sisternler beyin tabanında yer alır.



Şekil 1: Beyin omurilik sıvısı üretimi, dolaşımı ve emilimi

BOS superior sagittal sinüs, intrakraniyal venöz sinüsler ve spinal sinir kökleri boyunca yerleşmiş araknoid villuslardan emilir. BOS primer olarak araknoid villuslardan emilerek majör venöz sinüslere aktarılır. Böylece sistemik venöz dolaşıma katılır. Araknoid villi subaraknoid boşluktan sinüs lümenine uzanan bir grup hücreden oluşur. Bu hücreler, sinüs duvarının iç katmanı ile devam eden ve sıkı bağlantılar içeren endotel tabakası ile kaplıdır. Bu yapı BOS'un basınç gradyenti yönünde pasif emilimini sağlayan tek taraflı bir valf görevi görür. Eğer BOS basıncı venöz basınçtan düşük ise araknoid villi kapanarak venöz sinüslerdeki kanın ventriküler sisteme geçmesine izin vermez. BOS'un bir kısmı ventrikülleri döşeyen ependim tabakası, koroid pleksus ve spinal subaraknoid boşluk aracılığı ile perinöral boşluğa geçer. Az miktarda BOS cribriform plate yoluyla ve olfaktor sinirler üzerindeki araknoid villiler aracılığıyla nazal submukozaya ve oradan da servikal lenf bezlerine drene olur. Ancak bu yolla drene olan BOS miktarı çok azdır. Optik sinir etrafındaki subaraknoid mesafede bulunan BOS da yine optik sinir etrafında bulunan dura materin lenfatikleri aracılığıyla servikal lenf bezlerine drene olur. Superior sagittal sinüs üzerindeki araknoid villüsler dışında kafa çiftlerinin etrafında da araknoid villüsler vardır ve BOS drenajını sağlar. Ayrıca torasik ve lomber sinir kökleri boyunca da BOS drenajı olur. Yeni doğanlarda araknoid villiler gelişmediği için BOS drenajı muhtemelen serebral kapillerler ve nazal yolla olmaktadır.

2.1.2. BOS Basıncı

Sağlıklı bireylerde 150mmH₂O dan daha düşük bir bos basıncını devam ettirebilmek için BOS sekresyonu ve emilimi dengede kalır. Bacakları uzatılmış lateral dekübit pozisyonda düz yatan bir hastada monometre ile ölçülen BOS basıncı 60 -250 mm H₂O arasındadır.(12) Ancak bazı uzmanlar normal BOS basıncının üst sınırı 200 mm H₂O olduğu kanatindedir(13). Obez hastalar obez olmayan hastalara göre daha yüksek bos açılış basıncına meyilli olmalarına rağmen artmış bos basıncıyla ilişkisi olmayan çeşitli nörolojik şikayetleri olan 242 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada bos basıncı ile vücut kitle indeksleri (VKİ) arasındaki zayıf bir ilişki bulunmuştur.(12) Son olarak hastanın pozisyonu, lomber ponksiyonu gerçekleştiren kişinin becerisi ve

hastanın rahatlık derecesi gibi durumlar açılış basınç ölçümünü etkilediğinden bunlara dikkat etmek önemlidir.

Enfeksiyon, kanama ya da bir tümör gibi süreçler BOS sekresyonu ve emilimi arasındaki dengeyi değiştirebilir ve böylelikle intrakranyal hipertansiyona neden olurlar. Apse ve tümör gibi yavaş büyüyen kitle lezyonları BOS sekresyonu ve absorpsiyonu arasında kompensasyon oluşumuna mücadele eder böylelikle intrakranyal yapılardaki normal komplians bozulmadıkça BOS basıncında yükselme görülmeyebilir. Bunun tersi olarak menenjit gibi akut enfeksiyonlar hem BOS üretimi hem de BOS emiliminde değişikliklere neden olarak BOS basıncında hızlı artışlara neden olurlar.

Intrakranyal hipertansiyon geliştiğinde beyin ve beyinsapının aşağı ve yukarı herniasyonları gelişebilir. Böylelikle singulat girus, serebellar tonsil veya temporal lopuncus bölümünün herniasyonuna bağlı olarak solunum depresyonu ve/veya ölüm gerçekleşebilir.

2.1.3. Kan Beyin Bariyeri

‘Kan beyin bariyeri’ terimi kandan bos ve ya beyni ayıran bariyer sistemlerini tanımlamak için kullanılır ve bu bariyer kandan BOS’a ve beyine sıvı, elektrolit ve diğer maddelerin difüzyonla geçişini kısıtlar. Kan-beyin bariyeri ve kan-bos bariyeri olmak üzere iki bariyer bulunmaktadır. Ve her iki bariyerde santral sinir sistemini beyin hücreler arası sıvısı ve BOS’ un bileşenlerinin etkilerinden ve sistemik immün yanıtı korumak için ayrılmıştır. Kan-beyin bariyeri ve kan-bos bariyeri tam olarak eş değer değildir(14)

Kan beyin bariyeri: Kan beyin bariyeri beyin hücreler arası sıvı içeriğini kontrol eder ve kan- bos bariyerinden 5000 kat daha büyük bir yüzey alanına sahiptir. Kan beyin bariyeri kapiller duvar üzerine yerleşmiş astrositlerin ayaklı çıkıntıları ile santral sinir sisteminde (SSS) kapiller endotel hücreler arasındaki bir dizi yüksek rezistanslı sıkı bağlantılardan oluşur. Beyin kapillerini oluşturan endotel hücreleri arasında TJ (tight junctions) denilen sıkı bağlantı bölgeleri bulunur ve devamlı bir bazal membrana sahiptirler. Bunun sonucunda parasellüler permeabilite düşer. Molekül

ağırlığı 10.000 dalton altındaki moleküllerin geçişine izin veren porlar ve fenestrasyonlarının yokluğu ile periferik kapillerden farklı özellik gösterirler. (15-17)

Yağda çözünen küçük moleküller ve molekül ağırlığı 600 daltondan daha küçük olan moleküller kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçebilirlerken birçok ilaç ve küçük moleküller bu bariyer sistemini geçemezler.(15)

Kan-BOS bariyeri: Kan-BOS bariyeri esas olarak koroid pleksuslar tarafından sekrete edilen BOS bileşimini kontrol eder. Kan-BOS bariyeri koroid pleksus kapillerlerindeki endotel hücreler ve araknoid membran hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşur.

Kan-beyin bariyeri ve kan-BOS bariyer sistemlerinin her ikisi de dinamiktir. Kan-beyin bariyerini oluşturan astrositler ve endotel hücreleri ile kan-BOS bariyerini oluşturan hücreler interlökin ve TNF (tümör nekroz faktör) gibi sitokin üretebilme yetenekleri vardır. Buna ek olarak astrositler antijen sunan hücreler gibi davranarak SSS enfeksiyonlarında immünolojik yanıtı düzenlerler. Endotel hücreleri ve astrositlerden salınan sitokinler enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz durumlarda SSS enflamatuvar yanıtının çoğunda muhtemelen görev almaktadır.

Kan-BOS bariyerinde piamaterde bulunmaktadır. Astrositlerle devam eden bir tabaka piamaterde hücrelerin bazal membranlarının üzerini örter. Bu astrositler BOS bileşenlerinin BOS'dan beyine geçişini engelleyen gap junctionlarla ayrılmıştır.

2.1.4. Beyin Omurilik Sıvısının Yapısı

Ksantokromi: Normal BOS berrak ve renksizdir. Enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz süreçlerde BOS'un görünümü değişebilir. En az 200 lökosit veya 400 eritrosit BOS'un bulanık görünmesine neden olabilir. Eğer mikrolitrede 6000'den fazla eritrosit varsa BOS belirgin kanlı görünecektir.(13)

Eritrositler BOS'a girişten sonra hızlıca parçalanır. Hemoglobinin ilk olarak oksihemoglobine(pembe) ve daha sonra bilirubine (sarı) parçalanması ksantokromi olarak bilinen BOS'un sarı veya pembeye renk değişimine yol açar.

Oksihemoglobinden methemoglobine ve son olarak bilirubine kadar olan kan yıkım ürünlerini analiz etmede spektrofotometri kullanılabilir böylece travmatik kan dışlanmış olur(18). Ksantokromi genellikle görsel olarak teyit edilmesine rağmen,

spektrofotometri ile laboratuvar olarak teyiti daha duyarlı olduğundan bazı uzmanlarca önerilmektedir.(18-20)

Ksantakromi, eritrositlerin subaraknoid boşluğa girişinden hemen sonra 2 ile 4 saat içerisinde tesbit edilebilir. Bu nedenle ksantakromi subaraknoid kanama tanısında sıklıkla kullanılır. Kanama başlangıcından itibaren ilk 12 saat içerisinde subaraknoid kanamalı hastaların % 90'dan fazlasında ksantokromi saptanır ve bu daha sonra 2-4 hafta devam edebilir.(18)

Sistemik hiperbilirubinemi (serum bilirubin > 10mg/dL) ve artmış BOS protein konsantrasyonlarında (≥ 150 mg/dL) ksantokromi oluşabilir.(13)

Hücreler: Normalde BOS'da hücre bulunmaz ancak lomber ponksiyonla alındığında erişkinlerde 5 lökosit ve 5 eritrositin normal olduğu düşünülür. Erişkinlerde mikrolitrede 3'ten fazla polimorfonükler lökosit bulunması anormaldir.

BOS hücre sayımı tayini lomber ponksiyon işleminden sonra hemen yapılmalıdır; çünkü bir saatten sonra yapılan sayımlarda yanlışlıkla düşük ölçülebilir. Bu yanlış ölçüm BOS'daki eritrosit ve lökositlerin plastik tüplerin yüzeylerine olan yapışmalarına bağlı olabilir.

Bir çok enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz durumlarda BOS lökosit sayısı artışı olduğundan artmış BOS lökositozu enfeksiyon tanısı koydurmaz. BOS hücre sayımı her zaman klinik bulgularla korele edilmelidir. Örneğin enteroviruslara bağlı menenjitli hastaların 2/3' ünden fazlasında PMN (polimorfonüklerlökosit) hakimiyeti varken 12-24 saat içerisinde bu hakimiyet lenfositlere dönüşür diğer taraftan bakteriyel menenjitin erken evrelerinde lenfosit hakimiyeti nadirdir.

BOS'da eozinofil varlığının tanı değeri sınırlıdır. BOS'da eozinofil yüksekliği parazitik enfeksiyonlarda görülebilirken ayrıca tüberküloz, riketsiya ve bazı mantarlar gibi enfeksiyöz durumlarda ve bazı lenfomalar, lösemiler, subaraknoid kanama ve obstrüktif hidrosefali gibi non enfeksiyöz durumlarda da görülebilir.

BOS'un Kimyasal Bileşimi

BOS glukoz ve protein konsantrasyonunun belirlenmesi rutin olarak yapılır ve faydalı klinik bilgiler sağlar.

Protein: Proteinler genellikle kan-BOS bariyeri nedeni ile BOS'un dışındadır. Normal BOS protein konsantrasyonu 23-38 mg/dL arasında değişmektedir. Travmatik

LP veya subaraknoit kanama bos proteinini arttırabilir. BOS’da kanama varlığında hemen mikrolitrede 1000 eritrosit yaklaşık olarak 1mg/dl protein arttırmaktadır.

BOS protein konsantrasyonundaki artışlar BOS akışının obstrüksiyonuyla ilişkili durumlar da dahil olmak üzere enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz durumlarda meydana gelebilir. BOS protein yüksekliği menenjitten iyileşmeyi takiben haftalarca veya aylarca devam edebilir ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde fayda sağlar.

İmmunglobulinler ve oligoklonal bantlar: Sağlıklı bireylerde immunglobulinlerin hemen tamamı BOS’un dışındadır. Ig G nin kan/BOS oranı 500:1 veya daha fazladır. BOS immunglobulin konsantrasyonundaki artışlar kan beyin bariyerinin bozulduğu durumlarda görülür.

BOS’da oligoklonal bantlar intratekal Ig G üretiminden kaynaklanabilir ve bu bantların varlığı multiple skleroz için tanısal bir kriterdir.(21) BOS’ da oligoklonal banda neden olabilecek diğer hastalıklara örnek olarak enfeksiyonlar (lyme), oto immun hastalıklar, beyin tümörleri ve lenfoproliferatif hastalıklar verilebilir. Birçok hastalık BOS’da oligoklonal banda neden olduğundan bu bulgunun tanısal değeri sınırlıdır.

Glukoz: BOS glukoz konsantrasyonu hem kolaylaştırılmış transport hemde basit difüzyonla sağlanmaktadır. Glukoz kapillerlerden ve aroknoit villuslardan transport yoluyla BOS’dan uzaklaştırılır. Glukoz subaraknoit boşluk ve ventrikül kavitesini döşeyen hücreler tarafından kullanılır. Normal BOS /serum glukoz oranı 0.6 dır.(22) BOS glukoz konsantrasyonu çeşitli patolojik durumlarda değişebilir. SSS’nin bakteriyel, mikobakteriyel, mikoplazmal ve fungal enfeksiyonlarında anormal düşük BOS glukoz konsantrasyonları görülebilir. Menenjitten iyileşme süresince BOS glukoz konsantrasyonu BOS hücre sayısı ve BOS protein konsantrasyonuna göre daha hızlı normalleşmeye meyillidir.

BOS glukoz konsantrasyonları birçok viral SSS enfeksiyonları süresince bazı istisnalar olsada (kızamık, enterovirusler, HSV, VZV) genel olarak normaldir.

Düşük BOS glukoz konsantrasyonları M.Pnomonia’ya bağlı SSS enfeksiyonlarında ve meniksleri infiltre eden malign süreçler, subaraknoit kanama ve SSS sarkoidozu gibi non enfeksiyöz durumlarda görülebilir. BOS glukoz konsantrasyonununun 18mg/dl den daha düşük olması bakteriyel menenjitin güçlü bir öngörücüsüdür.

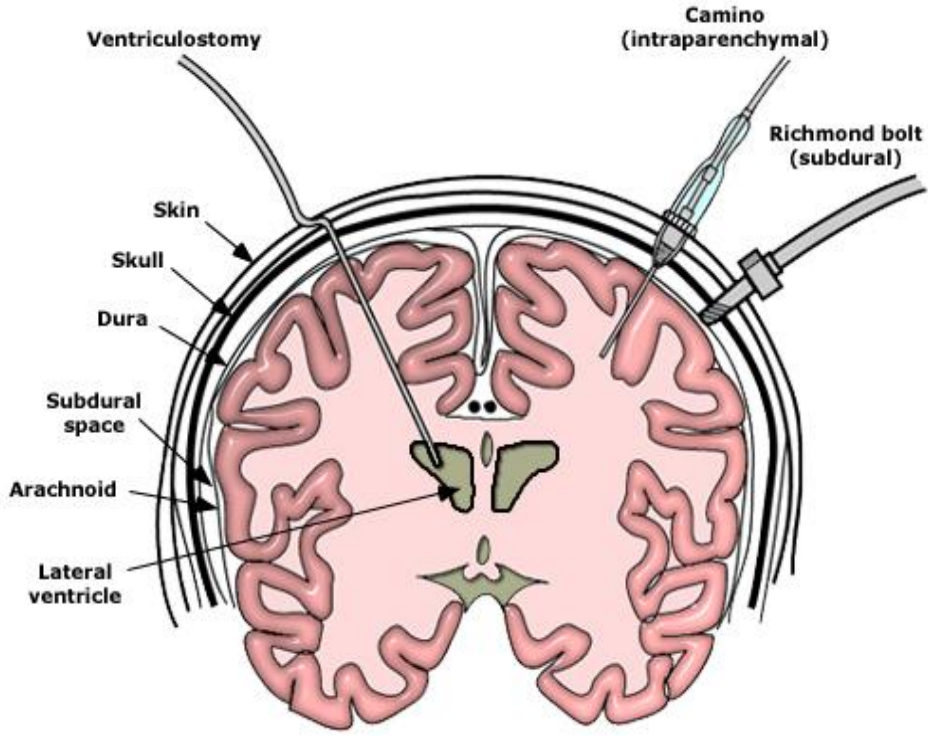
BOS/serum glukoz oranının yenidoğan ve ciddi hiperglisemisi olan hastalarda yarallılığı kısıtlanmıştır. Ciddi hiperglisemisi olan hastalarda bile BOS glukoz konsantrasyonu nadiren 300mg/dl'yi aşmaktadır.

Laktat: BOS laktat düzeyinin belirlenmesi bakteriyel menenjitte viral menenjitten ayırt etmede faydalı bir test olarak öne sürülmüştür. 25 çalışma(1692 hasta) ve 31 çalışmayı(1885 hasta) içeren 2 meta-analiz sonuçları bakteriyel menenjitte aseptik menenjitten ayırt etmede BOS laktat düzeyinin BOS glukoz ve protein konsantrasyonundan ve BOS hücre sayımından daha üstün tanısal doğruluğu olduğunu göstermiştir.(23,24). BOS laktat düzeyi diğer SSS hastalıklarında da artabilir.

Sitoloji: Sitoloji SSS'ni tutan malignitelerin tanısında faydalıdır. Böyle durumlarda hızlıca incelemek için patoloji laboratuvarlarına 10-15 ml sıvı gönderilmelidir.

2.2 İntrakraniyal Basınç Fizyolojisi:

İntrakraniyal basınç(İKB), intrakraniyal olarak doğrudan beyin parankiminden, epidural veya subdural mesafeden ya da en sık yapıldığı şekliyle lateral ventriküldeki BOS'dan ölçülen basınçtır. Normal koşullarda yan yatar ve başı lomber bölgeyle aynı hizada bulunan bir kimsede lomber ponksiyonla(LP) lomber subaraknoid mesafeden ölçülen basınç, intrakraniyal mesafeden ölçülen basınca eşittir. Ortalama BOS basıncı 150 mmH₂O'dur ve normal kişilerde 70-200 mmH₂O arasındadır. Normalin üst sınırı 250 mmH₂O olarak da alınmaktadır.



Şekil 2: intrakraniyal basınç monitorizasyonu

Kranyum intrakraniyal boşluğu sert bir kabuk olarak çevreler. Bu rijid yapıyı başlıca beyin parankimi (%80), BOS (%10) ve kan (%10) doldurur. Falks ve tentoryum kranyum içinde semirijid bir yapı oluşturur. Foramen magnum başta olmak üzere diğer küçük foraminalar aracılığıyla kranyum içi ve dışı arasında bağlantı olmakla beraber, intrakraniyal hacim-basınç ilişkilerini anlamak açısından kranyal boşluk kapalı bir alan olarak kabul edilebilir.

İntrakraniyal kompartmanda apse, hematoma ve diğer yer kaplayıcı lezyonlar gibi patolojik oluşumlar gelişebilir. Kafatasının genel hacmi değiştirilemeyeceği için kafa için komponentlerden birinde olan artış ya da yer kaplayıcı lezyon gibi patolojik bir komponentin gelişmesi kafa içi komponentlerden birinin yer değiştirmesini veya intrakraniyal basınçta artışı veya her ikisini gerektirmektedir.(25,26)(Monro-Kellie Doktrini)

Monro-Kellie Doktrini:

1783 yılında anatomist Alexander Monro tarafından ortaya atılan ve sonrasında 1825 yılında patolog George Kellie tarafından geliştirilen doktrine göre beyin, BOS ve

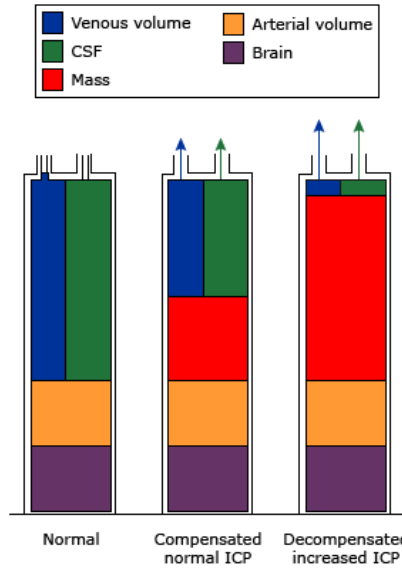
kan hacimlerinin toplamı kranium içinde sabit bir toplam hacmi oluşturur. Bunlardan birindeki artış, diğerlerindeki eşit azalma ile dengelenmelidir. V hacim olarak kabul edildiğinde aşağıdaki eşitlik Monro-Kellie doktrinini tanımlar.

$$V_{\text{Beyin}} + V_{\text{BOS}} + V_{\text{Kan}} = \text{Sabit}$$

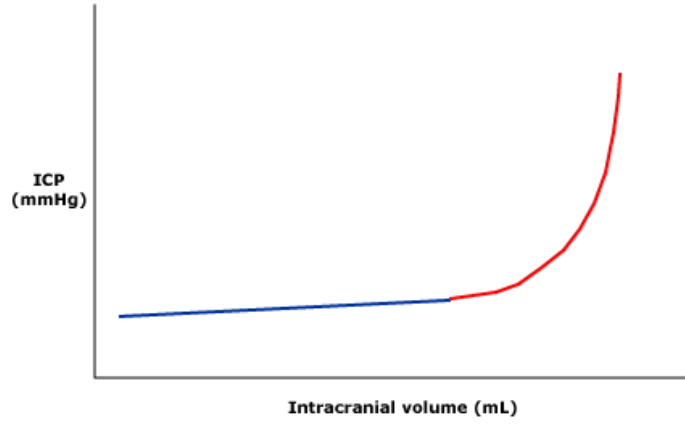
Bu eşitliğe intrakranyal boşlukta gelişen bir kitleyi (örneğin hematom ya da tümör) eklediğimizde Monro-Kellie doktrini aşağıdaki gibi ifade edilir.

$$V_{\text{Beyin}} + V_{\text{BOS}} + V_{\text{Kan}} + V_{\text{Kitle}} = \text{Sabit}$$

Sıvıların hacim-basınç ilişkilerini belirleyen fizik yasalarına göre bu rijid boşlukta bulunan hacimlerden birinde artış olduğunda önce BOS ve kan volümünde kompanse edilebilir bir azalma olur, ancak hacim artışı sürdüğünde ve daha fazla uzaklaştırılabilecek kan ya da BOS hacmi kalmadığında İKB da eksponensiyel bir artış olur. (Şekil 3 ve 4)



Şekil-3: İntrakranyal bileşenler normalde bir denge içerisindedir. İntrakranyal alanda yer kaplayıcı bir lezyon geliştiğinde kompanse mekanizması olarak venöz kan ve BOS yer değiştirir ve intrakranyal basınç normal kalır ancak kompanse mekanizmaları sonlandığında intrakranyal basınçta artış gözlemlenir.



Şekil-4: İntrakranyal kompensasyon mekanizmalarından dolayı başlangıçtaki hacim artışları intrakranyal basınçta çok küçük artışlara neden olurken(mavi çizgi); intrakranyal kompensasyon mekanizmaları yetersiz kaldığında intrakraniyal hacimdeki ek artışlar intrakraniyal basınçta dramatik bir yükselmeye sonuçlanır(kırmızı çizgi).İntrakranyal basınç ve hacim arasındaki ilişki doğrusal değildir.

Herhangi bir dokunun perfüzyon basıncı(BPB), o dokuda bulunan vasküler yataktaki sistemik arteryel basınçtan, venöz boşaltım basıncının çıkartılmasıyla bulunur. Dural sinüslerde intrakranyal venöz boşaltım basıncı İKB'la hemen hemen eşittir. Bu nedenle pratikte beyin perfüzyon basıncı (BPB) aşağıdaki formülle bulunur.

$$BPB = \text{Ortalama Arter Basıncı} - \text{İKB}$$

İskemik bir beyin bölgesi BPB'nin düşmesiyle daha fazla hasar görür, yükseltilmesiyle de iskeminin etkilerinden korunur. Optimal BPB kesin olarak bilinmemekle birlikte pek çok klinik çalışmada 70-80 mmHg kritik değer olarak kabul edilmiştir. SSS'nin çeşitli hastalıklarında, bu değerlerin altında, mortalite ve morbiditede artış olduğu bildirilmiştir. Hastaların takibinde ve tedavinin planlanmasında İKB yerine BPB'nin kullanılmasının daha doğru olacağını belirten çalışmalar da mevcuttur.

Otoregülasyon ortalama arter basıncının 70-150 mmHg arasındaki değişikliklerine karşın, arteriyollerin genişlemesi ve daralmasıyla beyin kan akımının sabit tutulmasıdır. Kronik hipertansif hastalarda ortalama arter basıncının alt ve üst sınırları daha da yüksektir. (şekil-5) Bu değerler alt ya da üst limitlerin ötesine doğru aşıldığında BKA pasif olarak sistemik kan basıncındaki değişiklikleri izler. Beyin kan

akımının BKA'nın normal değeri dakikada 100gr beyin dokusu için 50 ml'dir. İKB yükseldiğinde otoregülasyon mekanizması sağlamsa BKA sabit tutulur. BKA karotis arter basıncından (KAB), juguler ven basıncının (JVB) çıkartılıp, sonucun serebrovasküler dirence (SVD) bölünmesiyle elde edilir.

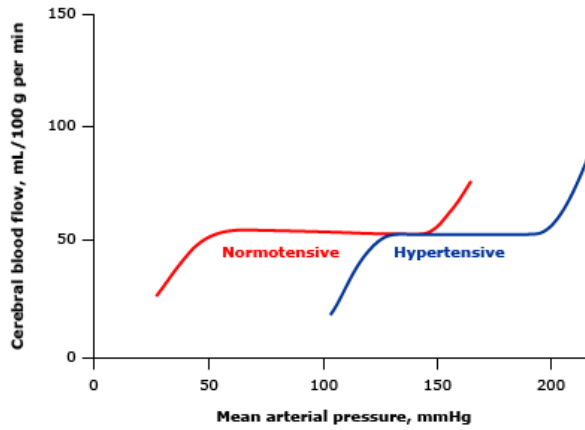
$$BKA = (KAB - JVB) / SVD$$

Beyinin venöz basıncı İKB'a eşit olduğundan, normal koşullarda JVB yerine İKB'yi koyabiliriz. Bu durumda formül aşağıdaki gibi de okunabilir.

$$BKA = KAB - İKB / SVD$$

KAB-İKB da BPB'ye eşit olduğundan $BKA = BPB / SVD$ olarak kabul edilebilir.

İKB yükseldiğinde, BPB düşer. BKA'nın sabit tutulabilmesi için otoregülasyon sınırlarında SVD azalır ve vazodilatasyon meydana gelir.



Şekil-5: Hipertansif ve normotansif bireylerde serebral kan akımının otoregülasyonunun şematik gösterimi

BPB 60 mmHg'nin altına düştüğünde ve 160 mm Hg'nin üstüne çıktığında otoregülasyon bozulur. Hasarlı beyinde (örn. Kafa tıravması veya subaraknoid

kanamadan sonra) otoregölasyon bozulur. Beyin BPB deki düşmeler BKA'da büyük azalma ve dolayısıyla iskemiye neden olur. Bunun tersine çok yüksek BPB BKA'da büyük artışa dolayısıyla kan / beyin bariyerinin yıkılmasına ve hipertansif ensefalopatide olduğu gibi beyin ödemeine neden olur.

2.3 İdiyopatik İntrakraniyal Hipertansiyon

2.3.1 Tanım, Tarihçe, Tanı Kırterleri ve Tanı Yöntemleri

Tanım: İİH hidrosefali, intrakraniyal yer kaplayıcı bir lezyon, meningeal enflamasyon ve venöz tıkanıklık gibi yapısal bir lezyon olmadan normal BOS içeriği ile beraber artmış kafa içi basıncı ile karakterize bir sendromdur.(1)

Tarihçe: İlk olarak 1893'te Quincke tarafından 'meningitis serosa' olarak tanımlanmıştır. Bu klinik tablonun benign bir menenjit olduğunu ve koroid pleksustan salgılanan aşırı sekresyon ile oluştuğunu söylemiştir. Klinik bulgular intrakraniyal bir tümörü düşündürdüğünden fakat gerçek bir tümör olmadığından Nönne tarafından 1904'te 'Pseudötümör Cerebri' ifadesi kullanılmıştır. Dandy 1937'de 'intracranial hypertension without brain tumor' tabirini kullanmıştır ve Dandy tarafından tanı kırterleri oluşturulmuştur.

Tanı Kırterleri (Modifiye Dandy Kırterleri)

Tanısal özellikler ilk olarak 1937'de Dandy tarafından yayınlanmış, daha sonra Smith tarafından 1985'de ve Freidman tarafından 2002'de Modifiye Dandy Kırterleri olarak formüle edilmiştir.(Tablo 1)

Tablo 1:Modifiye Dandy Kırterleri
1. Artmış intrakranyal basınç belirti ve bulguları (baş ağrısı,bulantı,kusma,geçici görsel bozukluklar,papil ödemi)
2. Bilinci açık ve konfuzyonu olmayan bir hastada hiçbir lokalize nörolojik bulgunun olmaması (unilateral veya bilateral 6. Kranyal sinir felci dışında)
3.Beyin omurilik sıvısının sitolojik incelemesinin ve biyokimyasal analizinin normal olması ve BOS basıncının 250 mm H ₂ O veya üzerinde olması
4. Nörogörüntüleme bulgularının normal olması (yer kaplayıcı kitle lezyonunun ve sinüs ven trombozunun olmaması)
5. İntrakranyal hipertansiyonun diğer nedenleri dışlanmalıdır.

Friedman ve ark(27) tarafından İİH tanısıl kırterleri revize edilmiştir. Bu kırterlere göre Modifiye Dandy Kırterlerine ek olarak BOS açılış basıncı 200 mmH₂O - 250mmH₂O olan hastalar aşağıdakilerden en az birisi varlığında İİH tanısı alabilmektedir.

- Pulsatil tinnutus
- Abducens sinir felci
- Frisen grade 2 papil ödem
- Disködeminin diğer nedenlerinin olmaması
- MR venografide sinüs stnozunun olması
- Parsiyel empty sellanın olması ve optik sinie kılıfının genişlemiş olması

Tanı Yöntemleri

Baş ağrısı ve papilödemi olan bir hastadan artmış intrakraniyal basınçtan şüphelenilmelidir. İntrakranyal hipertansiyonun sekonder nedenlerini dışlamak için acil nöroradyolojik görüntüleme gerekmektedir. Nöroradolojik görüntülemede intrakranyal hipertansiyona neden olabilecek yapısal bir lezyon tesbit edilmezse hem BOS açılış basıncını ölçmek hem de intrakraniyal hipertansiyona neden olabilecek diğer nedenleri

dışlamak için LP yapılmalıdır. Optik sinir tutulumunun şiddetini belirlemek ve tedaviye yanıtın izlenmesi ve takibi için oftalmolojik değerlendirme gereklidir. Bilateral papilödemli olan tüm hastalara sistemik tansiyon ölçümleri yapılmalıdır; çünkü malign hipertansiyonla ilişkili optik nöropati papilödemli taklit edebilip baş ağrısı ve diğer semptomlara neden olabileceğinden yanlışlıkla İİH tanısı alabilir.

Nöroradyolojik Görüntüleme:

Bilgisayarlı tomografi (BT) İİH tanısında kullanılabilse de kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRI) hidrosefali, kitle lezyonu, venöz sinüs trombozu, leptomeningial kontrastlanma ve arteriyovenöz malformasyonun dışlanması açısından tercih edilmelidir. İİH hastalarında MR yanı sıra MR venografi, olası venöz sinüs trombozunun tespitinde oldukça faydalıdır ve rutin olarak istenmelidir.

Beyin parankimi ve ventriküller MR ve CT de normal görülse de İİH'yi düşündürebilecek bazı MR anormallikleri görülebilir. (28-35)

- Posteriorskleral düzleşme(%43-%80)
- Perioptiksubaraknoid mesafede genişleme(%45-%67)
- Emptysella(%25-%80)
- Prelaminal optik sinirin genişlemesi
- Optik sinir başı protrüzyonu(%3-%30)
- Optik sinirin vertikal tortuyozitesi(%40)

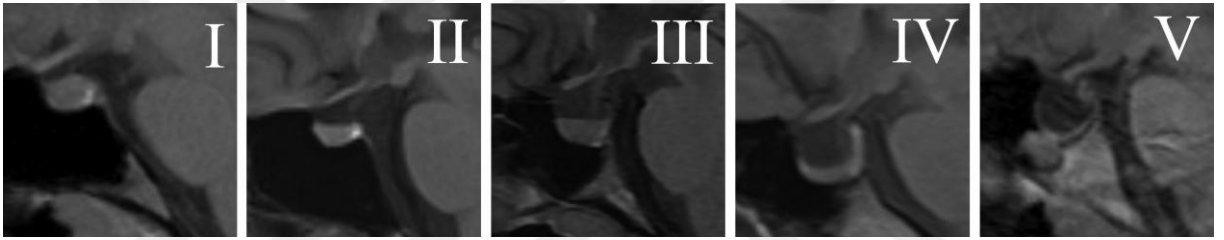
Empty sella:Sella'nın BOS ile dolmasını tanımlayan 'Emptysella' kafa içi basıncının artış gösterdiği pek çok duruma eşlik etmektedir.(şekil-6) Oluşum mekanizması olarak, diyafram selladaki defekttten BOS'un sella içine geçerek hipofiz bezini baskılaması düşünülmektedir. Daha çok kronik pseudotümör serebrili (PTS) olgularda rastlanan bir bulgu olduğu düşünülmekle birlikte akut veya subakut vakalarda da izlenebildiği görülmüştür.

Optik glop posteriorunde düzleşme (posteriorskleral düzleşme): Optik glop posteriorunde düzleşme PTS'nin tanısında sensitivitesi en yüksek MRG bulgusu olarak tanımlanmıştır.(şekil-7)

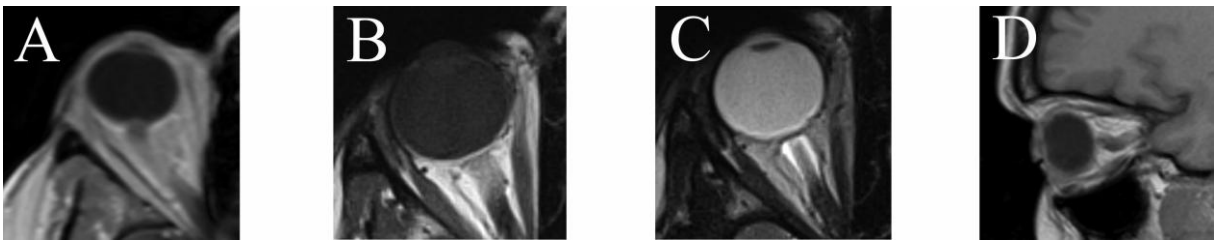
Optik sinir başı protrüzyonu: Bazı çalışmalarda optik sinirin geri dönmesi şeklinde isimlendirilen optik sinir başının protrüzyonu, normalde düz olarak izlenen papillanın vitreus boşluğuna doğru tümsek yapması olarak tanımlanmaktadır(şekil-7).

Optik sinir kılıf dilatasyonu: Perioptik BOS aralığında genişleme olarak tanımlanır(şekil-7).

Optik sinirin vertikal tortuyozitesi: Aksiyel MRG tetkiklerinde kolayca değerlendirilebilen bir bulgu olan vertikal tortuyozitenin perioptik BOS distansiyonuna bağlı olarak gelişebileceği ve ancak optik sinir uzunluğunun izin verdiği ölçüde görülebileceği Brodsk ve ark'nın çalışmasında vurgulanmıştır.(28) Ayrıca Brodsky klinik gözlem olarak bu bulgunun var olmasının optik sinir kılıf dekompresyonu sırasında mediyal yaklaşımda globun laterale hareketini kolaylaştırabildiğini belirtmiştir.



Şekil-6: Ridha ve ark çalışmasından alınmıştır.(35) Grade I: normal sella. Grade V: empty sella. Grade II, III ve IV: parsiyel empty sella

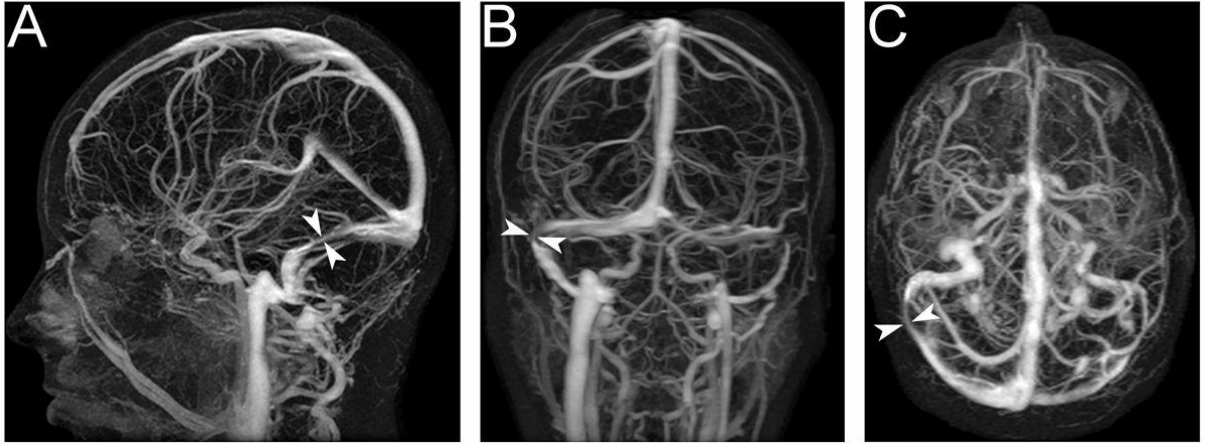


Şekil-7: İİH de MRI bulguları Ridha ve ark. Çalışmasından alınmıştır.(35)A:optik sinir protrüzyonu. B: posterior skleral düşleşme. C: perioptik subaraknoid mesafede genişleme. D: optik sinir vertikal tortuyozitesi

Bu bulguların tek tek veya topluca varlığı İİH tanısı koyduramayacağı gibi bulguların yokluğu da tanıyı dışlamaz.(35,36)

İİH hastalarının beyin MR venografilerinde serebral venoz anomalilerin bildirildiği birçok vaka vardır. Özellikle artmış intrakranyal basıncı düşündüren

transvers sinüs stenozu(TSS) yaygındır (şekil-8) (37). Kullanılan MR teknolojisine bağlı olarak bu bulgu İİH hastalarında %65-%90 arasında bildirilmektedir.(33,38,39) İİH’de çok yaygın olmasına rağmen İİH için spesifik değildir.



Şekil 8: İİH li bir hastanın MR venografisinde transvers serebral venöz sinüs stenozu görülmektedir. Sağ transver sinüste uzun dar bir stenoz olup sol transvers sinüs hipoplaziktir. A:sagittal plan. B:Coronal plan. C:Axial plan. Thurtell ve ark çalışmasından alınmıştır.(40)

Lomber Ponksiyon(LP):

Lomber ponksiyonda artmış BOS açılış basıncı İİH tanısı için esas unsurdur; ancak doğru ölçümün yapılmasında ve yorumlanmasında bazı tuzaklar vardır. Doğru basınç ölçümü için hasta lateral dekübit pozisyonda bacaklar yayılmış ve rahat olmalıdır.(41) Anksiyete, ağrı, sedatif ilaç kullanımı ve diğer pozisyonlar (yüzükoyun, oturur) yanlışlıkla yüksek ölçümlere neden olabilir(42). BOS basıncı değişebilir ve İİH’li bir hastada düşük bir basınç ölçülebilir. Bu nedenle İİH şüphesi olan bir hastada normal BOS basıncı ölçülürse tekrallayan basınç ölçümleri gerekebilir.(3)

Bilindiği üzere erişkinlerde normal BOS açılış basıncının üst sınırı 200mmH₂O’dur. Bazı araştırmacılar obez kişilerde BOS basıncının normal üst sınırını yaklaşık 250mmH₂O olarak değerlendirirler(43). BOS basıncı 200 mmH₂O altında olması normal, 250 mmH₂O üstünde olması anormal olarak kabul edilirken 200-250 mmH₂O arası şüpheli kabul edilmeli ve bu şüpheli durumlarda İİH tanısını desteklemek için daha önce bahsedilen mr bulgularının varlığı veya yokluğuyla desteklemeliyiz.

BOS basınç ölçümüne ek olarak BOS mikroskopik incelemesinde varsa hücreler değerlendirilmeli ve protein ve glukoz tayini için BOS biyokimyasal analizi yapılmalıdır. İİH da BOS mikroskopik incelemesi ve biyokimyasal analizi normaldir. Eğer BOS bileşenlerinde bir anormallik varsa klinik durumla uygun BOS sitolojisi, BOS mikrobiyolojik incelemesi ve BOS antijen testleri (örn: VDRL) gibi testler çalışılabilir.

Nörooftalmolojik Değerlendirme:

İİH şüphesi olan tüm hastalara ayrıntılı nörooftalmolojik değerlendirme gereklidir. Bu muayene görme keskinliği, renkli görme düzeyi, pupilla refleksleri, mümkünse kontrast sensitivite ölçümleri, göz hareketleri, papilödemi ve spontan venöz pulsasyon kaybı açısından fundus muayenesi ve görme alanını içermelidir. Fundus muayenesiyle beraber optik disk fotoğraflanması özellikle tedaviye yanıtın takibinde çok faydalı olacaktır.

İİH hastalarında hem tanı hem de takip esnasında mutlaka otomatize veya Goldmann perimetrisi ile görme alanı değerlendirilmelidir. Görme alanı testi İİH monitorizasyonunda görme keskinliğinden daha önemlidir. Görme alanı görme keskinliğinin aksine İİH hastalarında daha erken etkilenebilmektedir. Santral görmeyi sağlayan papillomaküler demet en son etkilenir. Peripapiller retina tabakasının elevasyonundan kaynaklanan fizyolojik kör nokta genişlemesi görme alanında ilk bulgu olarak karşımıza çıkar. Bunu nazal step veya arkuat skotom gelişimi takip eder. Tedavi edilmemiş olgularda arkuat skotomu ciddi periferik daralma takip eder.

IIHTT (Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial) çalışmasında perimetride en yaygın bulgu olarak genişlemiş kör nokta ile beraber parsiyal arkuat defekt ve görme alanında jeneralize periferik dararma tesbit edilmiştir.(44) Daha az sıklıkla santral, parasantral arkuat ve allutidinal skotomlarda görülebilir.(45)

İİH'de görme alanı kaybı ve görme keskinliğinde azalmanın sıklığı oldukça değişkendir. Değişik perimetrielerin kullanıldığı bazı bildirilen raparlarda görme alanında kayıp %71-%100 arasında bildirilmiştir.(44, 46, 47)

Ayırıcı Tanı:

Artmış intrakranyal basıncı düşündüren papilödem varlığında İİH'ye ek olarak birçok etiyolojik neden vardır. Ayrıca papilödeme benzer görünümde unilateral veya bilateral optik disk ödeme neden olabilen birçok optik disk anomalisine neden olabilen etiyolojik nedenler vardır.

Sekonder intrakranyal hipertansiyon

İntrakranyal basıncı arttırarak papilödeme neden olabilen durumlar şunlardır;

- İntrakranyal kitle lezyonları (tümör abse)
- Venöz akım obstruksiyonları (venöz sinus trombozları, juguler ven kompresyonları ve boyun cerrahisi...)
- Obstruktif hidrosefali
- Azalmış BOS absorpsiyonu (bakteriyel menenjit veya diğer infektif menenjitler sonrası veya subaraknoid kanama sonrası araknoid granülasyonlarda meydana gelen yapışıklıklar)
- Artmış BOS üretimi (koroid pleksus papillomları)
- Maliğn sistemik hipertansiyon

Bu durumların çoğu beyin mr ile dışlanır. Venöz akım obstruksiyonlarına neden olabilen durumları dışlamak için ise mr venografi gerekmektedir. Özellikle serebral venöz sinus trombozları İİH'ye benzer şekilde klinik prezentasyon gösterebilirler.(48)

Optik disk anomalileri

Optik disk başının yükselmesine neden olabilen papilödem düşündürebilen birçok etiyolojik durum vardır.(tablo) bu yüzden gerçek papil ödem varlığını doğrulamak için bir oftalmolog tarafından ayrıntılı fundoskopik muayenenin yapılması tavsiye edilmektedir.

Tablo-2: Papilödemi ayırıcı tanısında değerlendirilmesi gereken optik disk anomalileri
Bilateral optik disk anomalileri: artmış intrakranyal basınç pseudopapilödem maliğn hipertansiyon diyabetik papillopati diğerleri(hiperviskozite ve topksinler)
Unilateral optik disk anomalileri Anteriyor iskemik optik nöropati papillit, nöroretinit sarkoidoz santral retinal ven okluzyonu papilloflebit maliğnite leberin herediter optik nöropatisi diğer nedenler(intraokukler travma, radyasyon)

2.3.2 Epidemiyoloji

İİH yıllık insidansı Amerikada İowa eyaletinde 0.9/100.000 ve Louisiana eyalatinde ise 1.07/100.000 olarak bildirilmiştir.(49) İİH kadınlarda ve obez bireylerde daha sık görülür.(49-52) İdeal vücut ağırlıklarının %20 veya daha fazla üzerinde olan 20-44 yaş arası bayanlarda insidansı genel populasyondan yaklaşık 20 kat daha fazla görülmekte olup insidansı yaklaşık olarak 19/100.000 lara kadar artmaktadır.(49,53) İİH'li obez bayanlar aynı yaş aralığındaki diğer obez bayanlara kıyasla nisbeten daha fazla alt vücut bölgelerinde yağlanma (jinekoid yağlanma) göstermektedir.(54) Yakın zamanda yayınlanmış çok merkezli vaka kontrol çalışmasında yeni tanı almış İİH' li hastalar diğer yeni tanı almış nörooftalmolojik bozuklukları olan hastalar ile kıyaslandığında yüksek BMI'nın artmış İİH riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.(55) Bu çalışmada yakın zamanda ılımlı kilo artışı (kendi kilolarının %5-15) olan obez

olmayan hastalarında İİH için artmış riske sahip oldukları gösterilmiştir. Bu durumda gelişmiş ülkelerde İİH insidansının obesite ile paralel şekilde artması olasıdır.(53)

İİH özellikle doğurgan yaştaki genç obez bayanlarda görülme eğiliminde olmasına rağmen çocuklarda ve yaşlı erişkinlerde ve obez olmayan kadın ve erkeklerde de görülebilir. (56,57) İİH çocukluk çağında da görülebilir fakat bu yaş gurubunda yapılmış geniş bir epidemiyolojik çalışma henüz bulunmamaktadır. Puperte öncesi çocuklarda da nadir olarak görülür, obez kızlarda daha fazla görülme eğilimi olmaması gibi erişkin formundan daha farklı özellikleri bulunmaktadır.(56,58) Yakın zamanda yayınlanan büyük bir seride İİH prevalansı erkeklerde bayanların % 10'u olarak bulundu bu da erkeklerde İİH nin nadir olduğunu teyit etmektedir.(59-62) Etkilenen erkekler etkilenen bayanlarla karşılaştırıldığında benzer BMI'ara sahip olup erkekler klinik prezentasyon zamanında bayanlara kıyasla ortalama 10 yıl kadar daha yaşlı bulunmuştur.(52) Çok az sayıda çalışma olmasına rağmen etnik kökenin İİH'nin insidansını etkilediği düşünülmemektedir(51-63). Yalnız Amerika'da yapılan bir çalışmada etnik kökenin hastaların görme prognozları ile ilişkili olduğu gösterilmiş olup siyah ırkın beyaz ırka göre daha kötü görme prognozlarına sahip olduğu gösterilmiştir.(51) Yine benzer şekilde erkeklerde görme prognozları bayanlara kıyasla daha kötü bulunmuştur.(52) Ailevi olgularla nadir karşılaşılır, genetik yatkınlığı destekleyen yeterince kanıt bulunmamaktadır.(64)

2.3.3 Etiyoloji:

İİH olgularının çoğu doğurgan yaştaki obez genç kadınlarda görünür. BMI yüksek olan ve son zamanlarda kilo artışı olan hastalar artmış riske sahiptirler.

İİH tanım gereği idiyopatik olmasına rağmen İİH ile ilişkili bazı sistemik hastalıklar, ilaçlar, vitamin eksiklikleri ve fazlalıkları ve bazı herediter durumlar bildirilmiştir. Çoğu hastada bu durumlardan biri yoktur.

Eğer altta yatan bir hastalık veya ilaçla zamansal ve nedensel olarak kanıtlanmış, net ilişki varsa idiyopatik İH yerine sekonder İH terimi kullanılması daha doğrudur. İntrakranyal hipertansiyon ile ilişkili olduğu bildirilmiş İİH tanısı koyarken dışlanması ve araştırılması gereken sistemik hastalıklar ve ilaçlar tablo-3 te belirtilmiştir. Bu

durumlarla İİH arasındaki patogenetik ilişki belirsizdir. Bazı olgularda bu patogenetik ilişki indirek veya sahte olabilir. Örneğin PCOS (polikistik over sendromu) ve OSA (obstruktif sleep apne) obezite ile ilişkilidir ve böylelikle sekonder olarak İİH ile ilişkili olabilir. SLE (sistemik lupus eritematozis) de kortikosteroid çekilimine bağlı veya hiperkoagulopati ve serebral venöz enflamasyon nedeni ile gizli serebral venöz sinüz trombozlarına bağlı olarak İİH vakaları görülebilir. Sarkoidoz, Behçet ve diğer hiperkoagulopati ile giden sendromlar gizli serebral venöz trombozlar aracılığıyla sekonder intrakranyal hipertansiyona neden olduğundan İİH ile ilişkilendirilmiştir.

Tablo-3: İİH için araştırılması gereken durumlar	
Sistemik Hastalıklar	İlaçlar
Addison hastalığı	Büyüme hormonu
Hipoparatroidizm	Tetrasiklinler
Ciddi anemi	Hipervitaminoz A
Obstruktif uyku apne	Troid hormonu
Sistemik lupus eritematozis	Kortikosteroid kesimi
Behçet hastalığı	Lityum
Polikistik over sendromu	Nalidiksik asit
Koagulasyon bozuklukları	Nitrofurontain
Üremi	
Hipovitaminoz A	

Etyolojiye yönelik tetkikler olarak hemogram, sedimentasyon, biyokimya testleri yapılmalı, anemi varsa demir, demir bağlama kapasitesi bakılmalıdır. Venöz tromboz düşünülen vakalarda tromboza yatkınlık yönünden, antifosfolipid ve antikardiyolipin antikorları, ANA, Anti DNA, trombotik eğilim yaratan faktörler (protein S, protein C, homosistein, antitrombin 3, faktör V Leiden mutasyonu gibi) araştırılmalıdır.

2.3.4 Patofizyolojisi

İİH'de artmış intrakraniyal basıncın altında yatan patofizyolojik mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır. Patofizyolojik mekanizmalar ile ilgili öne sürülen hipotezler: artmış BOS üretimini, azalmış BOS emilimini, artmış serebral venöz basıncı (venöz sirkülasyon yollarının obstrüksiyonu) içermektedir. Bu hipotezlerden en çok üzerinde durulan BOS emilim bozukluğu ve artmış serebral venöz basınçtır. Aynı zamanda bir endokrin organ gibi sekresyon yapan adipoz dokunun ve sex hormonlarının da İİH etiopatogenezinde rol oynayabileceği de öne sürülmüştür.

Artmış BOS üretimini öne süren hipotezde ise hastalar ve kontroller arasında BOS üretiminde fark olmadığının gösterilmesi ve BOS üretim artışına neden olduğu bilinen tek hastalık olan koroid pleksus papillomlarında da İİH'ye benzer bir durum olmaması nedeniyle bu hipotezden vazgeçilmiştir.

İİH patogenezinde öne süren hipotezlerden biri anormal vitamin A metabolizmasıdır. Serum vitamin A seviyelerini değerlendiren erken çalışmalarda vitamin A'nın rolü ile ilgili çelişkili kanıtlar bulunmuşken iki çalışmada İİH hastalarının beyin omurilik sıvılarında artmış retinol seviyeleri gösterilmiştir(65-67). Ayrıca bu çalışmaların bir tanesinde retinol binding protein seviyelerinin serumda daha yüksek ve BOS'da daha düşük olduğu gösterilmiştir(67). Retinol binding protein bir endokrin organ gibi sekresyon yapan adipoz dokudan salgılanır ve insulin sensitivitesinin modülasyonunda görev alır.

Leptin gibi diğer adipoz doku kaynaklı sitokinlerde İİH patofizyolojisinde rol oynamaktadır fakat bu sitokinlerin rolleri bilinmemektedir.(68) Adipoz dokunun hormonal sekresyonları ve biyolojik fonksiyonları büyük olasılıkla adipoz dokunun vucuttaki dağılımına bağlıdır.(69) İİH patofizyolojisinde total yağ dokusu kadar yağ dağılımıda (jinekoid yağlanma) önemlidir.(70)

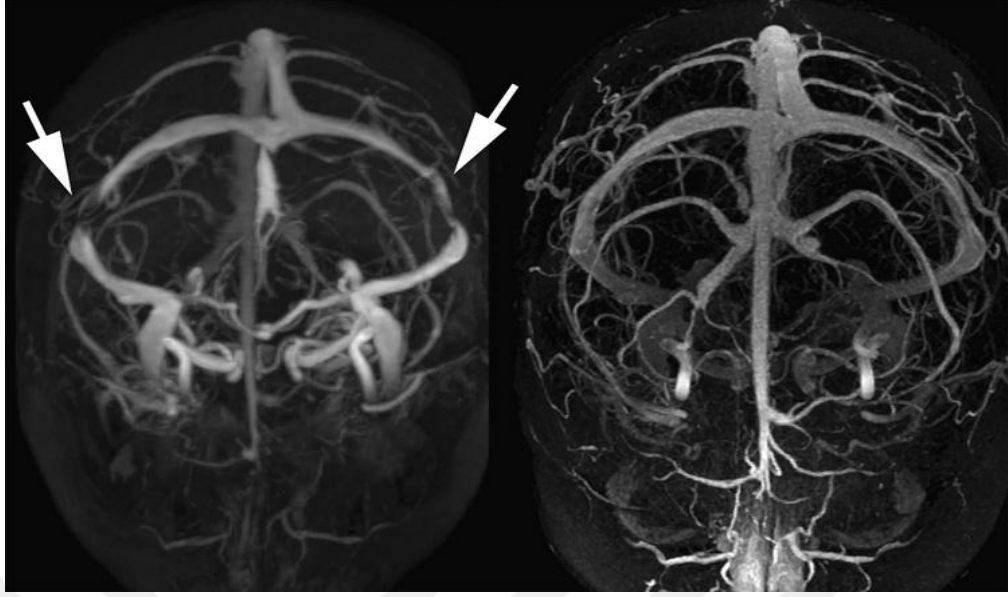
Bir diğer hipotez de normal venöz sinüs anatomisi olan ve sağ atrium basınç artışı bulunan hastalarda venöz basınç artışının intrakraniyal hipertansiyona neden olarak ileri sürülmesidir.(71) Venöz hipertansiyonu savunan görüşlerin alternatif önerileri ise intraabdominal basınç artışı, diafragma elevasyonu, artmış plevral basınç, engellenmiş

venöz dönüş gibi mekanizmalardır. Bu hipotez santral obezite ile de ilişkilendirilmektedir. (70)

İİH patogenezinde birçok mekanizma öne sürülse de en çok üzerinde durulan mekanizma BOS emilim bozuklukları ve venöz sinüslerde herhangi bir nedenden dolayı olabilecek venöz sinüs basıncındaki artışın BOS emilimini bozması ve intrakraniyal basınçta artışa neden olmasıdır.

Bildiğimiz gibi BOS araknoid villuslardan emilmektedir. Araknoid villuslar basınca duyarlı bir valf gibi çalışmaktadır. Venöz sinüslerdeki artmış sinüs basıncı bunun çalışmasını engellemekte ve BOS emilimini durdurmaktadır. Sinüs ven trombozunda olduğu gibi venöz sinüslerin basıncının artması intrakraniyal basıncı arttırmaktadır.

İİH hastalarında sık rastlanılan serebral distal transvers sinus stenozu venöz sinüslerde intrakraniyal basınç artışının nedeni olarak öne sürülmektedir(72-79). BOS araknoid granülasyonlar aracılığı ile intrakraniyal venöz sinüslere pasif olarak geçtiğinden dominant transvers sinüsün veya bilateral transvers sinüslerin stenozları serebral venöz hipertansiyona ve BOS absorpsiyon bozukluğuna neden olarak venöz direnaji bozabilirler. Yakın zamanda birçok yayında İİH hastalarının büyük bir kısmında transvers sinus stenozları (TSS) gösterilmiştir. Yalnız bu stenozların rastlantısal mı, nedensel mi yoksa artmış intrakraniyal basınca sekonder mi olup olmadığı belirsizdir. Ayrıca artmış intrakraniyal basınca sekonder transver venöz sinüslerin distal kısımlarının eksternal kompresyonuna bağlı TSS gelişebileceği gösterilmiştir. Lomber ponksiyon sonrası veya şant uygulaması sonrası bu stenozlarda tamamen düzelmeyen gözlemlenmesi bu teoriyi desteklemektedir.(şekil-9)(80,81) Ayrıca nadiren de olsa TSS intrakraniyal basınç artışı olmayan hastalarda da bulunur. Bunların bazı hastalarda fonksiyonel öneminin olmadığı ileri sürülmektedir.(82) İİH hastalarında sık gözlemlenen TSS'nin nedeni ne olursa olsun bu hastalara endovasküler stent uygulanması venöz basınç gradyanında düşmeye ve dolayısıyla BOS absorpsiyonunda düzelmeye ve sonuç olarak da intrakraniyal basınçta düşmeye neden olur. Unilateral veya bilateral transver sinus stenozlarının İİH prognozu ve doğal seyri üzerinde doğrudan öneminin olup olmadığı hala belirsizdir.



Şekil-9: İİH li genç obez bir bayanda lp şant sonrası bilateral transvers sinüs stenozunun düzelmesi(Albuquerque ve ark çalışmasından alınmıştır)

Araknoid villüslardan BOS emilimini bozan araknoid granüller ile sağ kalp arasındaki akımı engelleyen tüm durumlar intrakraniyal basıncı artırır. intrakraniyal venöz basınçtaki artış BOS emilim bozukluğuna neden olarak artmış BOS basıncına neden olmaktadır. Özellikle radyolojik olarak gösterilemeyen ve venöz basınç artışına neden olarak bos emilimini bozan ve intrakraniyal basınç artışıyla sonuçlanan serebral venlerdeki ve araknoid villuslardaki mikrovasküler trombüslerin BOS ve venöz sirkülasyon yollarının obstrüksiyonuna neden olarak intrakraniyal basınçta artışa neden olduğu öne sürülmektedir. (83,84)

Protrombotik durumlarla İİH arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda İİH olgularında protrombotik faktörlerin (protein C, protein S ve antitrombin III eksikliği, faktor VIII yüksekliği, yüksek plazminojen aktivatör inhibitör I seviyesi, lipoprotein a yüksekliği, antifosfolipit antikor yüksekliği, faktor V leiden mutasyonu, MTHFR gen mutasyonu ve protrombin gen mutasyonu) kontrollere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu protrombotik durumların araknoid villuslarda ve venöz sinüslerde mikrotrombüslere neden olarak BOS emiliminde bozulmaya neden olduğu düşünülmektedir.(83-87)

2.3.5 Semptom ve Bulgular

IIHTT çalışmasında (88) en sık gözlenen semptomlar sırasıyla baş ağrısı, gelip geçici görme kayıpları, intrakraniyal sesler ve kulak uğultusu, fotopsi, diplopi ve görme kaybı olarak belirtilmektedir. Baş ağrısına eşlik eden bulantı-kusma, fotofobi, göz hareketleri sırasında retrobulber ağrı, ense, boyun, kol, bel ve bacak ağrıları, ekstremitelerde paresteziler, anlık ataksik epizotlar, koku alma yeteneğinde azalma, koordinasyon bozukluğu, anksiyete ve depresyon belirtileri gibi diğer semptomlar da bulunabilmektedir.

IIHTT çalışmasında hastaların semptomları ve bu semptomların görülme yüzdeleri tablo-4'te verilmiştir.

Tablo-4: IIHTT çalışmasında İİH de bulunan semptomlar ve yüzdeleri

Baş ağrısı (%84-%92)
Gelip geçici görme kayıpları(%68-%72)
Pulsatil tinnutus (%52-%60)
Fotopsi(%48-%54)
Bel ağrısı (%53)
Retrobulber ağrı(%44)
Diplopi (%18-%38)
Sürekli görme kaybı(%26-%32)

Baş ağrısı

İİH'nin en yaygın belirtisi baş ağrısıdır. Uluslararası Baş ağrısı Derneği (IHS; International Headache Society) ' İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyona atfedilen baş ağrısını' İİH'nin klinik belirti ve bulgularının eşlik ettiği artmış BOS basıncının neden olduğu baş ağrısı olarak tanımlamıştır. Bu baş ağrısı için daha önce 'benign intrakraniyal hipertansiyon', 'pseudotümörserebri' ,meningialhidrops' ve 'seroz menenjit ' terimleri kullanılmıştır.

İİH'ye atfedilen başağrısı ICHD'de 'nonvasküler kafaiçi bozuklara bağlanan başağrısı' (bölüm 7) bölümünde artmış BOS basıncına bağlanan başağrıları(7.1) kısmında yer almaktadır. ICHD-II ve ICHD-III de İdiyopatik intrakranyal hipertansiyona atfedilen başağrısının (7.1.1) tanı kriterleri tablo-5 ve tablo-6 da verilmiştir.

Baş ağrısı hastaların% 84-%92 sinde bildirilmiştir. Baş ağrısı nonspesifik olup vertex ve suboksipital bölgelerde de görülebilmesine rağmen genellikle başın tamamını etkiler. Artmış intrakranİyal basınca bağlı tüm başağrılarında olduğu gibi baş ağrısı sabahları uyanınca daha da kötüleşen ve valsalva manevralarıyla daha da şiddetlenen bir özellik göstermektedir. İİH hastaların %10 kadar bir çoğunluğu baş ağrısı açısından tamamen asemptomatiktir.(89,90) Baş ağrısı ciddi olabilir. Ölçülen HRQOL (Health-RelatedQuality of Life) skorları başağrısının yaşam kalitesine olan olumsuz etkilerini göstermektedir.(55).

Tablo-5: 7.1.1.İdiopatik intrakranial hipertansiyona atfedilen başağrısı tanı kriterleri(ICHD-II,2004)

A)Aşağıdaki özelliklerden en az birinin olduğu, C ve D ölçütlerini karşılayan ilerleyici baş ağrısı 1) günlük ortaya çıkış 2)diffuz ve/veya sürekli(zonklayıcı olmayan) ağrı 3)öksürme ve ıkınma ile ağırlaşma
B) Aşağıdaki ölçütleri karşılayan kafa içi yüksek basıncı 1) bilinci açık nörolojik bakının normal olduğu hasta veya aşağıdaki anormalliklerin herhangi biri: a)papil ödem b) körnoktanın genişlemesi c)görme alan defekti (tedavi edilmezse genişlemesi) d)altıncı sinir paralizisi 2)Lomber ponksiyon veya epidural veya intraventriküler basınç monitorizasyonu ile ölçülen BOS basıncı yüksekliği (obez olmayanlarda >200mm mmH ₂ O, obezlerde> 250 mmH ₂ O) 3)Normal BOS biyokimyası (protein düşüklüğü kabul edilebilir) ve hücre 4)Kafa içi hastalıklar(sinüs ven trombozu dahi) uygun tetkiklerle dışlanmalı 5)İntrakraniyal basınç yüksekliğine neden olabilecek metabolik toksik ve hormonal bir neden olmamalı
C) Baş ağrısı kafa içi basınç yüksekliği ile yakın zamansal ilişki içinde ortaya çıkmalı
D)Baş ağrısı, basıncı 120-170mmH ₂ O olacak şekilde BOS alınmasından sonra düzelir ve kafa içi basıncın sürekli olarak normalleşmesinden sonra 72 saat içerisinde geçer.

Tablo-6: 7.1.1.İdiopatik intrakranial hipertansiyona atfedilen başağrısı tanı kriterleri (ICHD-III,2013)

A) C kriterlerini karşılayan herhangi bir baş ağrısı
B) İİH teşhis edilmeli. BOS basıncı>250 mmH ₂ O üzerinde olmalı (lateraldekübit pozisyonda yapılan lpile veyaintravenyriküler veya epiduralmonitorizasyon ile ölçülmeli)
C) Aşağıdakilerden en az ikisinin kanıtlanmış olması 1)Baş ağrısı İİH ile zamansal ilişkili olmalı, 2) Kafa içi basınç düşünce baş ağrısı rahatlamalı 3)Kafa içi basınç artışı ile zamansal olarak başağrısının şiddetlenme
D) Nedeni açıklayabilecek daha iyi bir ICHD-3 tanısı olmamalı

Gelip geçici görme kayıpları:

Bu semptom özellikle kronik ve kronik atrofik papil ödemin bulgusudur. papil ödemli hastaların yaklaşık olarak 2/3' ünde oluşmaktadır. Bunlar saniyeler içerisinde sonlanırlar. (88)

Genellikle postural değişikliklerle ilişkili olarak optik sinir perfüzyon basıncındaki geçici değişikliklere bağlı olarak optik sinir başının mikrosirkülasyonunda zamansal kesilmeler nedeni ile görmede geçici kayıplar gözlemlenir. Buna TVOs(transient visual obscurations) yani geçici görme kayıpları denir. Hastalar bu semptomu günde bir veya birçok kez çeşitli aralıklarla tekrallayan göz önünde bütün görme alanını kapsayan bir bulanıklığın oluşması ve saniyeler içinde dağılması şeklinde tarif derler. TVO monoküler veya binoküler olabilir. TVO çoğunlukla postural değişikliklerde görülse de bazen sessiz oturur durumda da gözlemlenebilir ve yaklaşık 30 saniye içerisinde düzelirler. TVO'lar aynı zamanda valsolvayla, parlak ışıkla ve göz hareketleriyle de provake olabilirler.

TVO'lar kalıcı görme kaybının öngörücüsü değildir. TVO'lar BOS basıncındaki azalmayla veya azalma olmadan da kaybolabilirler. TVO'lar İİH'ye özgü değildir. Optik sinir başında şişmeye neden olan tüm bozukluklarda görülebilmektedir.

Diplopi

Diplopi neredeyse tamamen unilateral veya bilateral 6. ks felcinden meydana gelir.(91) 6. Ks felcine bağlı meydana gelen diplopiler daha çok horizontal diplopilerdir. İntrakraniyal basıncın düşürülmesi ile 6ks felçleri azalmaktadır. İİH hastalarında nadir de olsa 3ks(92,93) ve 4 ks (94,95) felçlerinden kaynaklanan ve vertikal diplopiye neden olan skew deviasyon(96) gözlemlenmektedir; ancak bu oluşumlar istisnai durumlardır ve bu hastaların bazılarında tanı doğru değildir. 6.ks felcine bağlı olmayan tüm diplopilerde İİH tanısına şüpheli yaklaşılmalıdır.

Fotopsi

Bu semptom hastalar tarafından başağrısı ile birlikte veya öne eğilip kalkma sırasında göz önünde uçuşan pırıltılar veya ışıltılar şeklinde tarif edilir.

Pulsatil tinnitus

Nabız ile eş zamanlı yatmakla veya supin pozisyonda dahada şiddetlenen bir veya her iki kulakta duyulabilen ritmik bir sestir. Artmış intrakraniyal basınca bağlı pulsatil tinnitus büyük olasılıkla diyastol süresince jugüler bulbus seviyesindeki türbülant kan akımının sonucudur.(97) Artmış intrakraniyal basınca bağlı tinnitus diğer nedenlere bağlı tinnitustan LP ile BOS basıncının azaltılması ile ya da internal juguler venin kompresyonu ile tinnitusta olan azalma ile ayırt edilebilir

Fasiyal parezi ve ağrılar

İİH hastalarında fasiyal parezi ve ağrılar nadiren bildirilmiştir.(98) Bunlar oldukça nadir özelliklerdir. Bu hastalarda kitle lezyonları ekarte edilmelidir.

Bel ağrısı, Pareteziler ve Radiküler ağrı

Bel ağrısı ve yayılan paretezilerin artmış intrakraniyal basınca sekonder sinir köklerindeki genişlemeye bağlı olduğu düşünölmektedir.(99)

İİH hastalarındaki pareteziler kanıtlanabilir duyuşal bozukluklar olmaksızın tüm ekstremitelerde bildirilmiştir. Bacak ağrıları lomber köklerdeki basınç sonucu bu hastalardaki yakınmalardan olabilir. (100) Radiküler ağrı çok nadir bir durumdur.

Artralji

Yüksek basınçlı normosefalik (İİH) bir hastada sürekli ICP(intrakranyal basınç) monitorizasyonu süresince yüksek basınç dalgaları ile artraljinin çakıştığı bildirilmiştir. Bu hastada hafif baş ağrısına ilaveten epizodik omuz, kalça ve diz ağrılarında olmuştur.(99)

Ataksi

Roundand Keane'nin raporlarında 4 hastada anlık ataksi bildirmişlerdir. Bunu beyin sapının kısa süreli hipoperfüzyonuna bağlamışlardır.(99)

Fizik Muayene Bulguları

Papilödemi, subretinal hemoraji ve atrofik papil

İİH hastalarındaki papilödemi artmış intrakraniyal basınçla ilişkili diğer durumların neden olduğu papilödemlerinden farklı değildir. Subretinal alandaki veya sinir lifi tabakasındaki kanamalarda sinir lifi şişmesi sık görülür.

Tek taraflı optik sinir şişliği (papilödemi) nadir bildirilmiştir. Oldukça asimetrik ya da tek taraflı papilla ödemi hekimi İİH tanısı koymaktan vazgeçirmemelidir. Hayreh ve ark asimetrik papilödeminin optik sinir anatomisindeki bireysel farklılıklardan kaynaklandığını göstermişlerdir.

Papilödemi olmadan da İKB'ın arttığı durumlar vardır.(101) Bu tür vakaların nadir olduğu düşünülür. Bununla birlikte klinisyenler papilödemi olmayan olgulara rutin olarak LP yapmadıkları için bu durumun gerçek insidansı muhtemelen göz ardı edilmektedir. Papilödemi olmadan kronik günlük baş ağrısı tanısı alan hastaların İİH hastalarına oranının daha yüksek olduğu görülmektedir.(102)

Papilödem Frisen tarafından papilödem şiddetine göre sınıflandırılmıştır. Frisen papilödemini şiddetine göre 5 evrede değerlendirmiştir.

Frisen Evre 0: Normal optik diskin stereoskopik görüntüsünde sinir lifleri tabakasında hafif bir nazal kabarıklık görülür. Direkt oftalmoskopide nazal disk kenarı, temporal disk kenarına göre daha belirsizdir. Damarlar, genellikle optik sinir başı

boyunca seyredeler, nadiren majör damarların bir kısmı üst kadranda örtülmüş olabilirler.(şelik-10)



Şekil-10: Normal optik disk frisen evre 0

Frisen Evre 1: Çok erken papil ödem optik disk hiperemiktir, peripapiller retina sinir lifleri tabakası siliktir, optik disk ödemlidir, disk kenarları siliktir, peripapiller mum alevi şeklinde kanamalar olur ve spontan venöz pulsasyon yoktur.(şekil-11) Sinir lifi demetlerini belirginleştiren grimsi bir opasite normal radyal uzanan sinir lifleri tabakası düzenini bozabilir. Spontan venöz pulsasyonun kaybolması bazı araştırmacılar tarafından erken papilödem bulgusu kabul edilir. İKB 200 mmH₂O değerinin üzerine çıktığı zaman pulsasyonlar genellikle kaybolur. Spontan venöz pulsasyon varsa İKB bu değer altında düşünölmelidir. Bununla beraber spontan venöz pulsasyon normal vakaların %80'inde mevcuttur. O halde İKB'si normal olan hastalarda da spontan venöz pulsasyon bulunmayabilir.



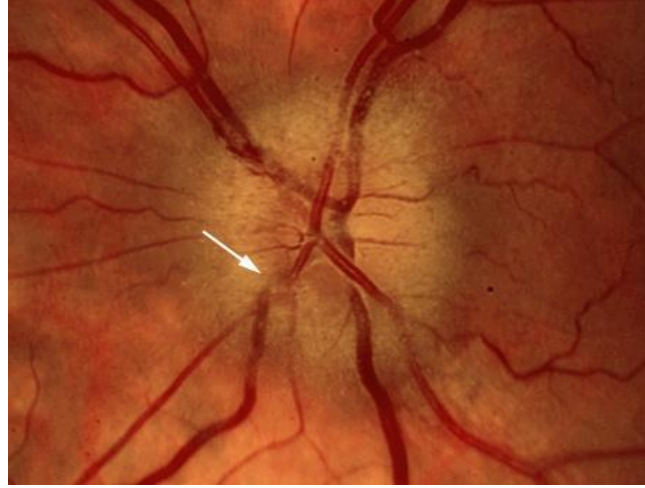
Şekil-11: Frisen evre 1 papil ödem

Frisen Evre 2: Erken papilödemde optik disk kenarları silinmiştir, nazal kenarda kabarıklık ve peripapiller bir hale karakteristiktir.(şekil-12)



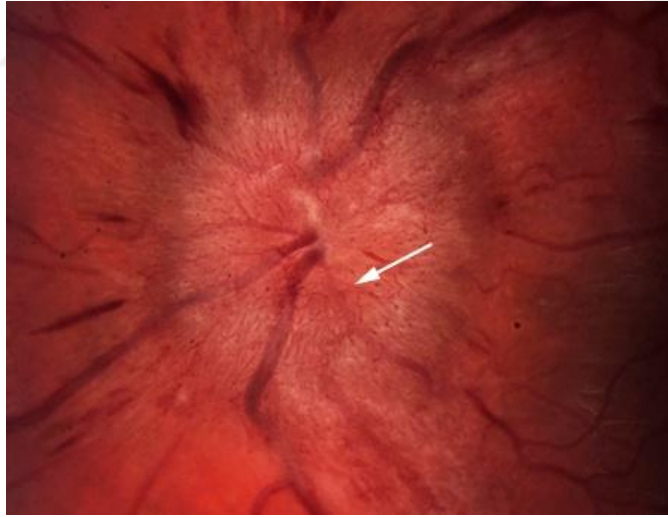
Şekil-12: Fresen evre 2 papilödem

Frisen Evre 3: Papilödemin şiddeti **orta derecede papilödeme** arttıkça optik disk kenarlarında kabarıklık olur ve disk kenarları ayırdedilemez. Optik sinir başının çapı artar ve bu sıklıkla fizyolojik kör noktanın genişlemesine neden olur. Bu evrede fizyolojik çukur hala korunuyor olabilir. Evrenin önemli bir bulgusu ödemli opak sinir lifleri tabakasının diski terkeden majör kan damarlarının bir veya daha fazla segmentini gizlemesidir. Peripapiller gri hale daha da belirginleşir, parmak şeklinde irregüler uzantılar yaparak sinir lifleri tabakasını sınırlandırır. (şekil-13)



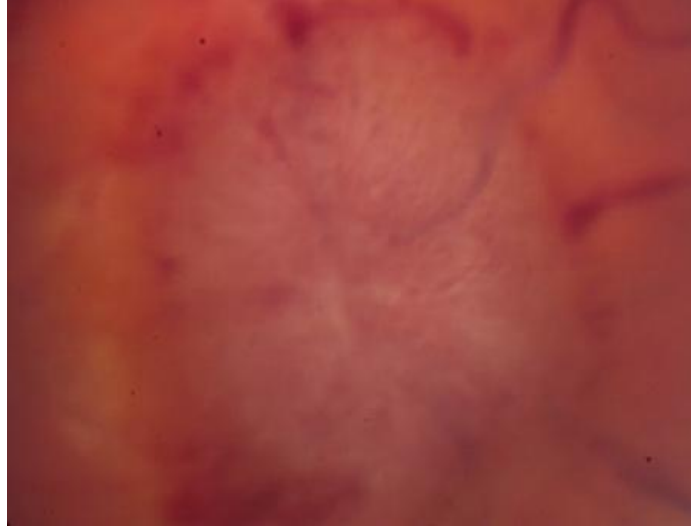
Şekil-13: Fresen evre 3 papilödem

Frisen Evre 4: Belirgin papilödem döneminde bütün optik sinir başının kabarıklığı karakteristiktir. Optik çukur genellikle kaybolur. Optik sinirin kenarları kaybolmuşur, belirgin peripapiller hale vardır. Sinir lifleri tabakasının ödem ve enfarktı disk kenarındaki majör kan damarı segmentlerinin görülmesini engeller. Retina damarları çoğunlukla kıvrımlı ve dolgundur. (şekil14)



Şekil-14: Fresen evre 4 papilödem

Frisen evre 5: Şiddetli papilödem de optik sinir kubbe şeklinde öne doğru kabarmıştır. Optik çukur kapanmıştır, peripapiller hale daralmıştır.(şekil-15)



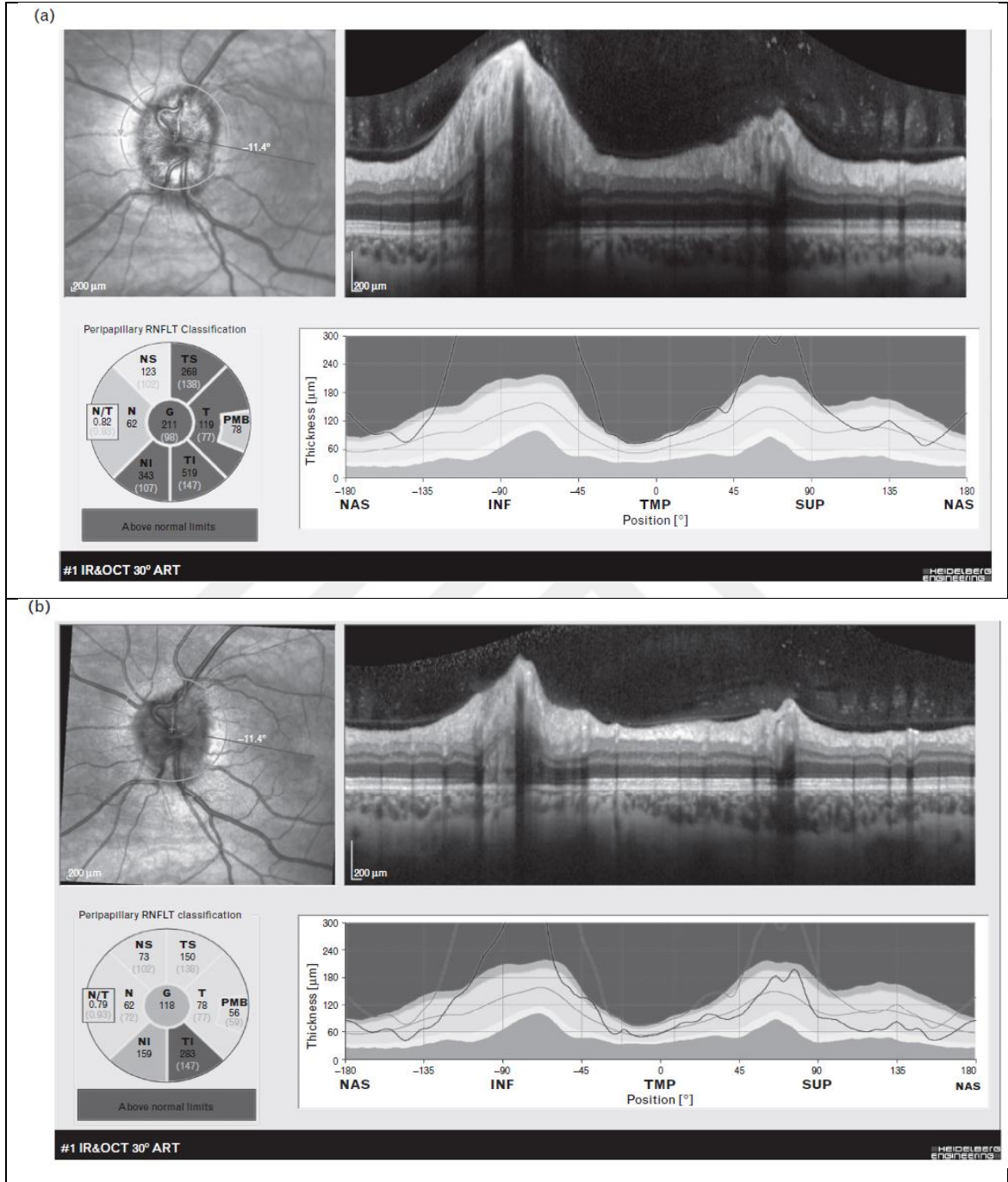
Şekil-15:Fresen evre 5 papilödem

Çoğu hastada hafif ve orta derecede papilla ödemi görünürken ciddi papilla ödeminin ve şiddetli görme kaybının olduğu ağır seyirli İİH hastalarında görülmektedir. Ciddi disk ödemi olan olgularda ödemi takiben makuler tutulum olması azalmış santral görmeye neden olabilir. Subretinal hemorajilere ek olarak yüksek evre ve atrofik papil ödem kötü görsel prognostik belirtilerdir.

Deneyimli bir oftalmolog tarafından papilödemin derecesi ve diskin fotoğraflanması hastalığın takibinde önem arzetmektedir. Ayrıca yapılan bir çalışmada papilödemin şiddetinin derecesi ile OCT (optical coherence tomography) de ölçülen NPL (nerve protrusion length) arasında anlamlı korelasyon tesbit edilmiştir.(103) Bundan dolayı OCT de ölçülen sinir protrusyon uzunluğunun hastalık takibinde kullanılabileceği papilödemin şiddeti hakkında bilgi verebileceği düşünülmektedir.

IIHTT çalışmasında OCT ile hastaların retinal sinir lifi tabakası kalınlığı, total retinal kalınlık ve optik sinir başı hacmi değerlendirilmiştir. Bu değerler ile fresen papil ödemi derecesi arasında korelasyon saptanmıştır. Bu çalışmada tedavinin takibinde fundus muayenesi ve görme alanı takiplerine ek olarak OCT'nin de kullanılabileceği vurgulanmıştır.(104) IIHTT çalışmasında diazomid ile tedavi edilen grupta tedavi başlangıcı öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede retinal sinir lifi tabakasında ve total retinal kalınlıkta incelme ve optik sinir başının hacminde azalma saptanmıştır. Şekil-16 da 26 yaşında İİH tanısı alan hastanın başlangıçtaki OCT'si ve medikal tedavi başladıktan 2 ay sonraki OCT'i karşılatırılmıştır. Diazomid ile medikal

tedavi sonrası retinal sinir lifi tabakasında (RNFL: retinal nerve fiber layer) incelmeye gösterilmiştir. (105)



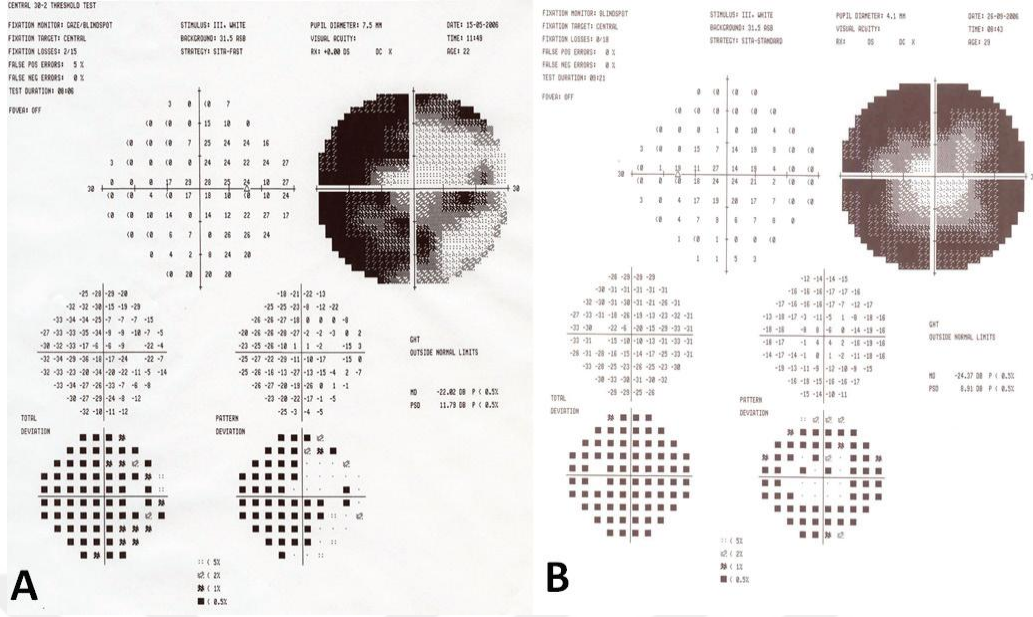
Şekil-16: a:26 yaşında İİH tanısı almış hastanın tanı anında medikal tedaviye başlamadan önceki RNFL(retinal nerve fiber layer) kalınlığı 211µm olarak ölçülmüştür. b: diazomid tedavisi başladıktan 2 ay sonra yapılan OCT de RNFL:118µm olarak ölçülmüştür.(Hainline ve ark çalışmasından alınmıştır)

Görme alanı defekti, görme keskinliğinde azalma ve renkli görmede kayıp

İİH'de görme alanı defektleri olguların en az yarısında mevcuttur. Değişik serilerde %50-75 oranlarında bildirilmektedir. Karakteristik olarak görme alanı defektleri optik disk ve sinir lifi tabakası ile ilgilidir. En tipik olarak genişlemiş kör nokta ve sinir lifi tabakası ile ilgili alt veya üst nazal arkuat defektler saptanır.(şekil-17)

Görme alanı defektleri ile papilödemin derecesi ile görsel fonksiyonlar arasında bir ilişki gösterilmesede, papil ödemin düzelmemesi halinde aksonal harabiyetin, dolayısı ile görme ve görme alanı kaybının gittikçe artması beklenir. Bu nedenle tedavide zaman kaybedilmemesi önem arz eder. İİH tedavi edilmezse kronik disk ödemi nihayetinde klinik olarak belirgin görme kaybına neden olur. Hemen tüm hastaların ilk perimetritlerinde genişlemiş kör nokta mevcut iken papil ödemi kontrol edilemezse periferik görme alanında progresif olarak daralma gözlemlenir. Periferik görme kaybı tipik olarak nazal inferior alandan başlar takiben santral görme alanı etkilenir. Santral görme alanının etkilenmesi ile görme keskinliğinde azalma olabilir. Sonunda da renkli görme kaybolur.

İntrakraniyal basıncın düşürülmesi halinde bile en sık olarak kalıcı olabilen görme alanı defektleri inferonazal defektlerdir. Bu, özellikle sık kullanılan yakın görme ve okuma fonksiyonları sırasında alt nazal kadranın önemini ve kaybının fark edilirliliğini göstermektedir.



Şekil-17 Görme alanında; A) kör nokta genişlemesi ve arkuat skotom. B) periferik daralma.

Kraniyal sinir felçleri

İİH hastalarında en sık 6. ks felci görülür tek taraflı veya bilateral olabilir. Ayrıca İİH tedavisi ile düzelme gözlemlenen diğer kraniyal sinir felçleriyle ilgili (2.ks,3ks,4ks,5ks,7ks ve 8. ks felçleri) olgu bildirimleri mevcuttur. Bunların çoğu prepubertal çocuklarda yaşlı hastalara göre daha sık bildirilmiştir.(106)

Spontan venoz pulsasyonlar

Retinada lipoproteinöz eksuda görülebilir. İKB artışında venoz pulsasyon kaybı tipiktir. Spontan venoz pulsasyonlar papilödemli hastalarda görülebilmesine karşın SVP o anki İKB'nin normal olduğunun göstergesidir. Bazı hastalarda artmış intrakraniyal basınçla birlikte SVP görülebilir.(107-109) İntrakraniyal basınç derecesi ile venoz pulsasyon arasında doğrudan bir ilişki yoktur.

2.3.6 Tedavi

Tedavinin ana amacı semptomların hafifletilmesi ve vizyonun korunmasıdır. Hastalarda kullanılan yaklaşım semptomların ve özellikle perimetri ile kaydedilen görme kaybının şiddetine ve süresine bağlıdır. Tanısal amaçlı yapılan lomber ponksiyon semptomlarda geçici bir iyileşme sağlayabilir fakat LP sonrası kalıcı remisyon

gözlenmesi nadirdir. Obez hastalar ılımlı bir kilo verimi için teşvik edilmelidir. Katkıda bulunan potansiyel faktörler (OSA) tedavi edilmelidir.

Hafif görme alanı kaybı olduğunda, asetazolamid ile medikal tedavi başlanmalıdır. Astelozamid monoterapide yetersiz kalırsa diğer medikal tedaviler eklenebilir veya hastalar tarafından iyi tolere edilemezse kesilip diğer medikal tedavilere geçilebilir. Görme alanı kaybı daha şiddetli olduğunda veya hızlı progresif seyir gösterdiğide, irreversible görme kaybını önlemek için cerrahi tedaviler (optik sinir kılıfı fenestrasyonu veya bos diversiyon yöntemleri) düşünülmelidir. Seçilecek olan cerrahi prosedür semptomların ve görme alanı kaybının şiddetine bağlı olduğu kadar uzman deneyimine de bağlıdır.

Diyet ve Yaşam Biçimi:

Obezite ve yakın zamanda kilo alımının İİH ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bundan dolayı kilo kaybı İİH'si olan tüm obez bayanlara önerilmelidir. (55) Prospektif bir çalışmada kilo kaybının intrakraniyal basınçta, semptom ve bulgularda azalmaya neden olduğu bulunmuştur.(110) Semptom ve bulgulardaki düzelme için total vücut ağırlığının %5-10 'u gibi ılımlı bir kilo kaybı önerilmektedir.(111) Klinik semptom ve bulguları hafif olan hastalarda tuzsuz diyet ve bir egzersiz programında içeren yaşam tarzı değişiklikleri başlangıçta makul bir tedavi yöntemidir. Bununla birlikte yalnızca kilo kaybı yetersiz olabilir. Bu gibi olgularda diğer tedaviler aynı anda başlanmalıdır.

Farmakolojik Tedavi:

Hafif orta derecede hastalar için farmakolojik tedaviler düşünülmelidir. Asetozalamid tedavinin temelidir. Asetozalamid monoterapide yetersiz kaldığında veya tolere edilemediğinde topiramid ve furosamid gibi diğer tedavi seçenekleri düşünülmelidir. Steroitler artık rutin olarak tavsiye edilmemelidir. Fakat özellikle fulminan klinik seyir gösteren hastalarda cerrahi girişim beklenirken kısa süreliğine kullanımı düşünülebilir.

Asetozalamid: Roblin ve Clapp tarafından bir antibiyotik olan sulfanilamidden 1950'li yıllarda sentezlenen asetazolamidin takip eden yıllarda güçlü bir karbonik anhidraz inhibitörü olduğu anlaşılmıştır. Başlangıçta sadece hidrosefalili cocuklarda

denenen bu ilaç, zaman içinde intrakraniyal hipertansiyonda standart bir tedavi haline gelmiştir.(112) Asetazolamidin özellikle İİH'de standart bir tedavi olarak kullanılmasına karşın, bu endikasyonla ilgili randomize kontrollü klinik bir çalışma 2014 yılına kadar yapılmamıştır. Bu eksikliği gidermek adına Kuzey Amerika'da 38 merkezin katılımı ile bir çalışma planlanmıştır. Asetazolamidin İİH'de yüksek dozda kullanıldığı bu çalışmada, ilacın orta dereceli İİH hastalarında ılımlı bir düzelme sağladığı net bir şekilde ortaya konulmuştur.(113)

Bir karbonik anhidraz inhibitörü olan asetazolamidin BOS üretimini azaltarak dolayısıyla intrakraniyal basınçta düşmeye neden olarak İİH semptom ve bulgularında azalmaya yol açtığı düşünülmektedir.

Asetazolamid için standart doz rejimi bulunmamaktadır. Günde iki kez 2x250mg (500 mg) makul bir başlangıç dozdur. Azar azar titre edilerek günlük doz 4 grama kadar(2x2gram) yükseltilebilir. Doz bağımlı yan etkilere bağlı olarak doz arttırılımı sınırlandırılabilir.

Hepatik ensefalopati geliştirme riskinde artma nedeni ile karaciğer yetmezliği olan hastalarda asetazolamid kullanımı kontrendikedir. Böbrek taşı öyküsü olan hastalarda da kısmen kontrendikedir. İİH hastalarında gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde asetazolamid kullanımının güvenilir olduğunu gösteren iki çalışma olsa da asetazolamidin gebelik kategorisi C dir.(114,115)

Eş zamanlı salisilat kullanımı ile yan etkileri artabilir. Asetazolamid ile beraber kullanıldığında siklosporin fenitoin ve kinidinin yan etkileri artabilir.

Yan etkileri yaygındır. Hastalar özellikle geçici olabilen pareteziler, değişmiş tat hissi (özellikle gazlı içecekler için) ve uyuklamalar gibi yan etkiler açısından uyarılmalıdır. Bu semptomlar genellikle doz azaltımı gerektirecek kadar ciddi değildir. Böbrek taşları bazen tedaviyi güçleştirebilir bununla birlikte böbrek taşı öyküsü asetazolamid tedavisi için bir kontrendikasyon değildir. Ayrıca böbrek taşı gelişimi asetazolamid tedavisini stoplamak için mutlak bir gösterge değildir. (116) Asetazolamid tedavisine devam edilirse hastalar yeni bir böbrek taşı gelişimi açısından belirli aralıklarla renal ultrason ile takip edilmelidir.

Topiramate: Topiramate en yaygın primer baş ağrılarının tedavisinde kullanılır. Ayrıca İİH hastalarının tedavisinde de özellikle baş ağrısı belirgin olduğunda kullanılabilir. Küçük randomize bir çalışmada hafif ve orta şiddette İİH hastalarında asetazolamid ile benzer etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir.(117)

Topiramate zayıf bir karbonik anhidraz inhibitörüdür ve genellikle bir yan etki olarak kilo kaybına neden olur. İİH hastalarında baş ağrısının önlenmesinde kullanımının diğer ajanlara göre daha uygun olabileceği öne sürülmektedir.(117)

Topiramate için standart bir doz rejimi yoktur. Günde bir kere 25 mg ile başlanılır. Faydasına ve yan etkilerine bakılarak günde iki kere 100 mg dozuna kadar artırılabilir.

Topiramate kullanımı karaciğer yetmezliği olanlarda kontrendike, böbrek taşı olan hastalarda ise kısmen kontrendikedir. Gebelik kategorisi grup D'dir.

Topiramate; karbonik anhidraz inhibitörleri, valproik asit ve antikolinergikler dahil terlemede azalmaya neden olan ilaçlar ile etkileşir.

Parestesi, uyuşukluk, rahatsızlık, letarji ve iştah azalması gibi yaygın yan etkileri mevcuttur. Böbrek taşları bazen tedaviyi zorlaştırır. Topiramate tedavisi ile bazen açı kapanması glokomu gelişebileceği için gözde ağrı kızarıklık ve görmede değişiklikler saptanan hastalarda acil oftalmik değerlendirme yapılmalıdır.

Asetazolamid ile kombine tedavilerinde özellikle böbrek taşı olmak üzere yan etkilerde belirgin bir artış olsa da düşük doz topiramate ilavesi (2x25 mg) asetazolamid ile kontrol edilemeyen baş ağrılarının tedavisinde yararlı olabilir. Eğer böbrek taşı gelişirse ilaçlardan biri kesilmeli ve alternatif baş ağrısı tedavi seçenekleri araştırılmalıdır.

Furosamid: Bir loop diüretik olan furosamid İİH tedavisinde tek başına kullanılabilir veya asetazolamid yetersiz olduğunda asetazolamid ile kombine tedavi şeklinde de kullanılabilir. (118)(class 4) Hastaların birçoğunda düşük doz furosamid yeterlidir. (günde 2 kez 20 mg veya 40 mg) Karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Gebelik kategorisi C'dir.

Salisilat ve lityum ile eş zamanlı furosamid kullanıldığında büyük ihtimalle salisilat ve lityum toksisitesi oluşur. Furosamid aminoglikozitlerle birlikte kullanıldığında ototoksosite riski artar. Furosemid anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokörleri ile birlikte kullanıldığında hipotansiyon ve böbrek yetmezliği riski artar.

Yaygın görülen yan etkileri dehidratasyon, döküntü ve tinnustur. Ciddi dehidratasyon durumunda böbrek yetmezliği ve postural hipotansiyon gelişebilir. Hipokalemi yaygın bir yan etkidir. Bu nedenle potasyum desteği gerekebilir. Yüksek dozlarda irreversible işitme kaybı görülebilir.

Steroidler: Steroitler İİH tedavisinde geçmişte yaygın olarak kullanılırdı fakat kilo alımı gibi önemli uzun süreli yan etkileri İİH hastalarında istenmeyen durumdur. Ayrıca steroid tedavisinin bırakılması rebound intrakranyal hipertansiyona neden olabilir.(119,120) Bu yüzden steroidler İİH tedavisinde rutin olarak kullanılmamalıdır. Ancak özellikle fulminan seyir gösteren İİH hastalarının kesin tedavisi beklenirken cerrahi öncesi kısa süreli yüksek doz intravenöz steroid tedavisi kullanımı faydalı olabilir.(4,121)

Kesin müdahale beklenilirken metilprednisolon günlük 1 gram dozunda verilebilir.

Steroidlerin hipertansiyonu, diabetes mellitusu, konjektif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, aktif enfeksiyonu, osteoporozu, peptik ülseri ve psikoza olan hastalarda kullanımı nispeten kontrendikedir. Metilprednisolon gebelik kategorisi C'dir.

Fenitoin ve rifampin gibi karaciğer enzim indükleyicileri ile kullanıldığında metilprednisolonun klirensi artabilirken ketakonazol gibi hepatik enzim inhibitörleri ile kullanıldığında klirensi azalmaktadır. Metilprednisolon siklosporin ile eş zamanlı kullanıldığında nöbetler gözlemlenebilir.

İyice belgelenmiş sayısız yan etkileri vardır. Öfori ve depresyon gibi duygu durum bozuklukları ve insomni bilinen yaygın kısa süreli yan etkileridir. Avasküler nekroz nadir fakat önemli kısa süreli yan etkilerindedir. Osteoporoz, bozulmuş glukoz

toleransı ve sodyum retansiyonu gibi diğer steroid yan etkileri daha çok uzun süreli tedavide görülür.

Girişimsel Yöntemler:

Lomber Ponksiyon: Baş ağrısı gibi İİH semptomları tanısız amaçlı yapılan lomber ponksiyon sonrası sıklıkla düzelir. Birçok vakada düzelme geçicidir fakat nadirde olsa lomber ponksiyon sonrası kalıcı remisyona gözlemlenebilir.(122) (class 4). Tekrallayan lomber ponksiyonlar tedavide kullanılmaktadır. Fakat teknik olarak zor olduğundan ve iyi tolere edilemediğinden uzun süreli olarak standart tedavide düşünülmemelidir. Bununla birlikte semptomlarında akut alevlenme olanlarda ve fulminan seyir gösteren hastalarda lomber ponksiyon yapılması faydalı bir tedbirdir.(4) (class4)

Lomber ponksiyon lateral dekübit pozisyonunda alt lomber seviyelerdeki intervertebral boşluklardan iğne ile girilerek yapılır. Obez hastalarda uzun iğneler kullanılmalıdır. Obez hastalarda LP için kemik sınır belirlenemediğinde floroskopi klavuzluğunda LP uygulanabilir. BOS boşaltılmadan önce BOS açılış basıncı sol atrium seviyesinde tutulan bir manometre ile ölçülmelidir. 30 ml'ye kadar BOS boşaltılabilir.

Artmış herniasyon riski nedeniyle intrakraniyal kitlesi ve obstruktif hidrosefalisi olan hastalarda LP uygulanması kontrendikedir. Bu gibi anormallikler başlangıç aşamasında yapılan görüntüleme yöntemleri ile dışlanmalıdır. Eşlik eden chiari malformasyonu durumunda alt beyin sapı kompresyonu riski nedeni ile dikkatli yapılmalıdır. LP artmış kanama riski nedeni ile antikoagulan alan hastalarda kontrendikedir.

LP ile ilişkili en yaygın komplikasyonlar bölgesel ağrı ve intrakraniyal hipotansiyona bağlı baş ağrısıdır. Baş ağrısı konservatif tedavilerle sıklıkla düzelir. Devam eden düzelmeyen baş ağrılarında sıklıkla kan yaması gerekli olabilir.

Cerrahi Yöntemler

Progresif görme kaybını önlemede diğer tedavi seçenekleri başarısız olduğunda veya hastalık fulminan başlangıç gösterdiğinde cerrahi müdahale gerekmektedir. Çoğunlukla kullanılan iki cerrahi tedavi BOS diversiyonu (lumboperitoneal şant ve

ventriküloperitoneal şant) ve optik sinir kılıf fenestrasyonudur(OSKF). Seçilecek olan yöntem hastanın semptom ve bulgularının yanı sıra uzmanın deneyimine de bağlıdır. Artmış intrakranyal basınca bağlı semptomların olmadığı veya kısmen hafif olduğu papil ödeme bağlı görme kaybı olan hastalarda OSKF daha tercih edilebilir bir yöntem iken papilödemi, görme kaybı ve belirgin artmış intrakranyal basınç semptomları olan hastalarda BOS diversiyon yöntemleri daha uygundur.

Bariatrik cerrahi kilo kaybı girişiminde başarısız olan morbid obezli İİH hastalarında düşünülebilecek yeni geliştirilen bir tedavi yöntemidir.(123) (clas4)

Optik Sinir Kılıf Dekompresyonu (OSKD): Optik sinir kılıf dekompresyon cerrahisi son yıllarda İİH tedavisinde başarıyla uygulanan cerrahi bir yöntemdir. Özellikle progresif görme keskinliği ve/veya görme alanı kaybının olduğu durumlarda ve maksimal medikal tedaviye rağmen progresif görme kaybı olan hastalarda ve ilk başvurduğunda ileri derecede görsel disfonksiyonu olan hastalarda endikasyonu olup İİH tedavisinde uygulanmaktadır. İİH’de OSKD’den sonra 48 saat içerisinde papilödemi düzelmeye başlar. Optik sinir kılıf dekompresyonunda optik sinirin retrobulber bölümünde araknoid altındaki BOS basıncının azaltılması amaçlanır. Böylelikle opere olan gözde görme fonksiyonlarında düzelmeyi ve papilödemde azalmayı sağlar.(124) İİH’de OSKD’nin başarı oranı %90’ ı aşan sıklıkta bildirilmektedir.

OSKD’nin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bazı otörler basit bir filtran prosedür olduğunu düşünmektedirler. Diğer bir görüş ise subaraknoit boşlukta OSKD sonucu oluşan fibrosiz halkasının, laminakribroza arkasındaki yüksek BOS basıncının optik diske yansımalarını engelleyen bir bariyer oluşturduğu şeklindedir.

İİH’de OSKD yapıldıktan sonra papilödeminin operasyon yapılan gözde düzelmesinin yanı sıra pek çok olguda diğer gözde de düzelmesi ve ayrıca baş ağrısının düzelmesi gibi intrakranyal basıncın düştüğünü gösteren semptomatik düzelmelerin gözlemlenmesi olguların çoğunda OSKD’nin filtran bir prosedür şeklinde çalıştığının göstergesidir.

Deneyimli bir cerrah tarafından uygulandığında nadir komplikasyon görülür. (tablo-7) Siliyer sinir hasarına bağlı tonik pupil gözlemlenebilir. Ayrıca optik sinir

tıravmasına bağlı geçici veya kalıcı görme kaybı görülebilir. Cerrahiye bağlı olarak gelişen postoperatif komplikasyonlar az ve genellikle geçicidir.

Tablo 7: OSKD sonrası gelişen postoperatif komplikasyonlar

Pupiller disfonksiyon	Subkonjuktival tenon kisti
Motilite bozuklukları	Mikrohifema
Vasküler komplikasyonlar	Postop orbital hemoraji
Peripapiller hemorajiler	Optik sinir parankim içi kanama
Koryoretinal skar	Travmatik optik nöropati
Kemozis	Görme alanı defekti

BOS Diversiyon Yöntemleri(şant uygulama):BOS diversiyon yöntemleri intrakranyal basınçta hızlı bir düşme sağlar ve böylelikle artmış kafa içi basıncı semptom ve bulgularında hızlı bir düzelme gözlemlenir.(125-129)(class4). En yaygın uygulanan iki yöntem lumbo-peritoneal (LP) ve ventriküloperitoneal(VP) şanttır. İİH hastaları geniş ventriküllere sahip olmadıklarından VP şant uygulaması daha zor olup ve genellikle stereotaktik yaklaşım gerektirmesine rağmen daha az komplikasyon oranı nedeni ile tercih edilir.(130,131)

şant yerleştirilecek bölgede aktif enfeksiyon olması durumlarında ve kanama riski nedeni ile antikoagulan kullanan hastalarda kontrendikedir.

Komplikasyonlar sıktır. Birçok hastada şant enfeksiyonu, şant obstruksiyonu ve şant borusunun migrasyonu gözlemlenir. Olguların hemen yarısında başarısız şant uygulaması gözlemlendiğinden sıklıkla şant revizyonu gerekmektedir.(126-129)(class4). şantın fazla çalışması nedeni ile intrakranyal hipotansiyon gözlemlenebilir fakat şant kapakları ayarlanabilir olduğundan daha az sıklıkla gözlemlenir.

Papildeminin olmadığı İİH olgularında başağrısı nedeni ile BOS diversiyon yöntemleri, bilinen yüksek komplikasyon oranları nedeni ile ve intrakranyal basıncın düşürülmesi ile düzelmeyen eşlik edebilecek olası baş ağrısı bozuklukları (gerilim tipi baş ağrısı, migren, analjezik aşırısı kullanım baş ağrısı) nedeni ile rutin olarak önerilmez.

Uzun süre izlenen bir seride şant uygulanan İİH hastaların sadece yarısının başağrısında bir düzelme gözlemlenmiştir(131)(class-4)

Venos sinus stentleme: Serebral transvers venöz sinüs stenozları İİH hastalarında yaygın bir bulgudur.(132) Bunların orijini ve fonksiyonel önemi tartışmalıdır. Artmış intrakranyal basıncın venöz sinüslerde eksternal kompresyonu nedeni ile stenoz geliştiği düşünülmektedir. İntrakranyal basınç LP veya şant uygulaması ile düşürüldüğünde bazen stenozda düzelme gözlemlenmektedir.(122, 133, 134) (class 4)

Bu stenozlar artmış intrakranyal basınçtan kaynaklansa bile venöz stenozlara stent uygulamanın serebral venöz basıncı azaltacağı ve dolayısıyla BOS absorpsiyonunda artış sağlayarak intrakraniyal basıncı azaltarak semptom ve bulgularda düzelmeler gözlemlendiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır.(135)

Endovasküler stent uygulamasını takiben bu hastalarda intrakraniyal basıncın normalleşmesi ve semptom ve bulguların düzelmesi bu hipotezi desteklemektedir.(136-141)(class-4) Potansiyel komplikasyonlar ciddi olduğundan endovasküler stent uygulama rutin olarak tavsiye edilmez.

Bu uygulamanın kontrendikasyonları net bir biçimde tanımlanmamış olup aktif enfeksiyon durumu ve antikoagulan kullanımı kontrendike olabilir.

Transvers sinusleri kaplayan meninkslerin gerilmesine bağlı olarak geçici frontal ve temporal baş ağrıları gözlemlenebilir. Geçici işitme kayıpları bildirilmiştir. Stent içi tromboz oluşumu, subdural hemoraji ve ölüm gibi daha ciddi komplikasyonlar bildirilmiştir.(137,138,141) Bazı hastalarda stent proksimalinde rekürren stenozlar gelişebilir.

Endovasküler stent uygulanan hastalarda antiplatelet ajan kullanımı gereksinimi nedeni ile diğer cerrahi seçenekler bu prosedüre tercih edilmelidir.

2.4 TROMBOSİTLERİN FİZYOLOJİSİ

Trombositler disk şeklinde 2-3 mikron çapında çekirdeksiz hücrelerdir. Kemik iliğinde yapılan trombositlerin ana hücreleri megakaryositlerdir. Trombosit üretimi trombopoetin tarafından düzenlenir. Çevre kanında yaşam süreleri yaklaşık 10 gündür. Sayıları ortalama 150-400 bin/mm³ kadardır. Sitoplazmalarında granüller yer alır. Elektron mikroskopik incelemede 3 tür granül izlenir:

1-Yoğun (Dense) granüller: ADP, ATP, serotonin, katekolaminler ve kalsiyum içerirler.

2-Alfa Granüller: Platelet faktör 4 (antiheparin faktör), beta tromboglobülin, platelet büyüme faktörü, fibrinojen, faktör V, von Willebrand faktörü, fibronektin ve trombospandin, soluble platelet selektin gibi çeşitli proteinler bulunur. Beta tromboglobülin ve platelet faktör-4 benzer proteinler olup, sadece plateletlerde bulunmaları nedeni ile serumda platelet belirteci olarak kullanılabilirler.

3- Lizozomlar: Hidrolitik enzimleri içerirler.

Plateletlerin başlıca görevleri; hemostaz tıkaçının oluşturulması, damar endotel bütünlüğünün korunması, koagülasyon reaksiyonlarında yer alma ve pıhtı retraksiyonu olarak tanımlanabilir. Plateletlerin hasarlı subendotel dokuda kollajene adhezyonu, platelet membranındaki kollajen reseptörleri (GpIa/IIa) aracılığı ile olur. Plateletler VWF ile hasarlı bölgeye yapışır (adhezyon). Aktive olan plateletler şekil değiştirir, küre şekline gelen plateletlerde hacim artar. Aterogenezin her aşamasında lezyon üzerinde trombosit kümeleri veya mural trombüsler görülebilir. Plateletlerin asıl etkisi, ilerlemiş aterosklerotik lezyonun üzerinde trombüs oluşumudur.

2.4.1 Ortalama Trombosit Hacmi

MPV trombositlerin boyutlarının göstergesidir. MPV değerinde artış demek trombositlerin çaplarının artmış olması demektir. MPV artışı kemik iliğinin yeni trombosit sentezini artırdığını gösterir. Böylece daha büyük, genç ve daha fonksiyonel trombositler üretilir ve MPV artmış bulunur. MPV testi genellikle trombositopeni ayırıcı tanısında istenir. Referans değeri ortalama 7.4-12 fl (femtolitre:µm³)' dir.

Trombosit hacmi, trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun göstergesidir. (142) Trombosit parametreleri kadın ve erkeklerde sabittir. Trombosit hacmindeki farklılıklar, dolaşımdaki trombositlerin yaşlanmasından ziyade kemik iliğindeki üretim etmenlerine bağlı olarak megakaryositlerin farklı ayrışması sonucu meydana gelir. Büyük trombositler stres trombositleri olarak tanımlanabilirler; ve artmış MPV trombopoetik strese yanıt olarak megakaryositlerin artmış büyümesi ile ilişkilidir. MPV periferik trombosit yıkımının arttığı durumlarda artar, trombosit üretiminin bozulduğu durumlarda azalır. Genç trombositler büyük, yoğun ve daha aktiftirler. Dolayısıyla yüksek MPV olan grupta trombositler daha iyi işlevlere sahiptirler. Tüm bu değişikliklerin yanısıra çeşitli hastalıkların trombosit hacimleri üzerine etkilerinin olması kaçınılmazdır.

Büyük trombositler küçük trombositlere göre daha yoğun granüllere sahip olup, metabolik ve enzimatik olarak daha aktiftirler ve daha yüksek trombotik potansiyel taşırlar.(143-145) Protrombotik ürünleri, TXA2, serotonin, β -tromboglobulin ve P-selektin ve glikoprotein IIIa gibi prokoagülatör yüzey proteinlerini daha fazla üretirler. Artmış MPV, prostasiklinin (PGI2) trombosit agregasyon ve salınım reaksiyonlarındaki inhibitör etkisini azaltmaktadır. Dolayısıyla trombosit hacim belirteçlerindeki değişiklikler, trombotik ve pretrombotik olaylarda profilaktik ve tanısal önem arz edebilir. (146)

Yapılan çeşitli çalışmalarda akut koroner sendrom, diabetes mellitus, serebrovasküler olaylar, preeklampsi, renal arter stenozu, hiperkolesterolemi, obezite, sigara içimi ve sepsiste MPV'de artış olduğu gösterilmiştir.(147-152)

2.4.2 Trombosit Dağılım Genişliği

Trombosit dağılım genişliği, kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) ölçümünün trombositlerdeki analogudur. Yüksek PDW değeri artmış trombosit hacim heterojenitesinin göstergesi iken, düşük PDW değeri homojen trombosit popülasyonunun bir göstergesidir. Normalde PDW ve MPV arasında doğru orantılı ve lineer bir ilişki mevcuttur. MPV değeri arttıkça PDW de artış gösterir. Anormal trombopoez varlığında trombosit heterojenitesinde artar, PDW değeri de artış gösterir.

3. MATERYAL VE METOD

Eylül 2009 ve Kasım 2015 tarihleri arasında Turgut Özal Tıp Merkezi Nöroloji Servisinde yatmış olup ve modifiye dandy kriterlerine göre İİH tanısı alan hastaların retrospektif olarak LP öncesi çalışılan hematolojik laboratuvar bulgularından platelet indeksleri (PC, MPV, PDW) incelendi. Çalışmamıza bu parametreleri etkilediğinden dolayı hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi ve sigara gibi vasküler risk faktörü bulunan hastalar, periferik ve koroner arter hastalığı bulunan hastalar, karaciğer yetmezliği ve böbrek yetmezliği gibi kronik hastalığı bulunanlar ve malignitesi ve enfeksiyonu olan hastalar ile antiagregan, antikoagulan ve lipit düşürücü ajanları kullanan hastalar dahil edilmemiştir. Bu elemeler sonucu çalışmaya 41 (37 kadın 4 erkek) hasta dahil edilmiştir. Bazı hastaların vücut kitle indeksleri epikrizlerinde kayıtlı olmadığından hastalara telefonla ulaşılarak boy ve kiloları öğrenilerek vücut kitle indeksleri hesaplanmıştır.

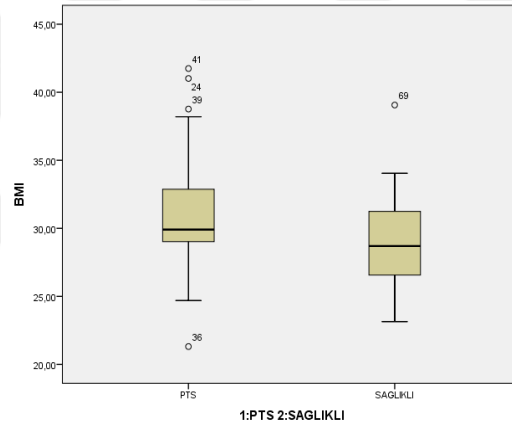
Kontrol gurubu ise herhangi bir sebepten dolayı hastanemize başvurmuş olan benzer demografik özellikleri taşıyan hasta gurubu ile uyumlu olacak şekilde yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan kilolu bireylerden oluşturuldu. Hasta ve kontrol gurubunun platelet indeksleri birbirleri ile karşılaştırıldı.

Datalarımızın normal dağılıma uygunluk testi için Kolmogorov-Smirnov(K-S) testi yapılmıştır. Normal dağılıma uyan datalarda Independent Samples T Test kullanılırken normal dağılıma uymayan hastalarda Mann Whitney U Test uygulanmıştır. Çalışmamızda SPSS versiyon 22 paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 41 hasta (Kadın/Erkek:37/4) ve 41 sağlıklı kontrol gurubu incelenmiş olup hasta ve kontrol gurubunda kadın erkek oranı 9.8 bulunmuş olup kadınlar hastaların %90.2'sini oluşturmaktadır.

Çalışmamızda hasta ve kontrol gurubu arasında yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastalarda yaş ortalaması 37.1 ± 10.5 yıl iken kontrol gurubunda 37.2 ± 8.58 yıl bulundu. Hasta gurubunda ortalama BMI 30.99 ± 4.51 kg/m² ve kontrol gurubunda ortalama BMI 29.07 ± 3.23 kg/m² olup hasta gurubu ve kontrol gurubunun vücut kitle indeksleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.(p=0.58).(şekil-18)



Şekil-18:hasta ve olguların BMI değerlerinin istatistiksel olarak gösterimi

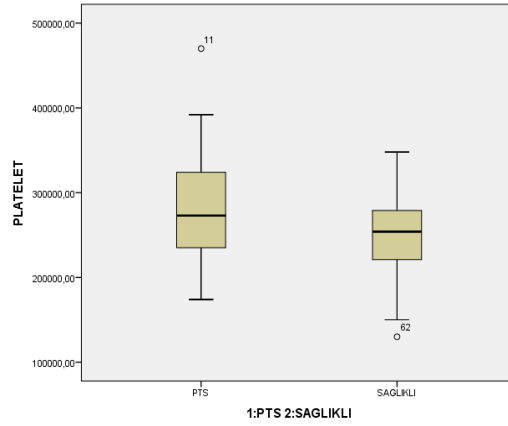
(Independent Samples T Test kullanılmıştır)

Hasta ve kontrol gurubunda platelet indeksleri (MPV PDW ve PC) karşılaştırmıştır. Bulgular tablo 8 de özetlenmiştir.

Tablo-8: hasta ve kontrol gurublarını platelet indekslerinin karşılaştırılması

	Olgu gurubu Ortalama±SS	Kontrol gurubu Ortalama±SS	
Trombosit/μL	286170±67586	247951±49299	p=0.005
MPV(fl)	8.53±1.07	8.30±1.04	P=0.458
PDW	15.90±1.79	15.67±2.31	P=0.948

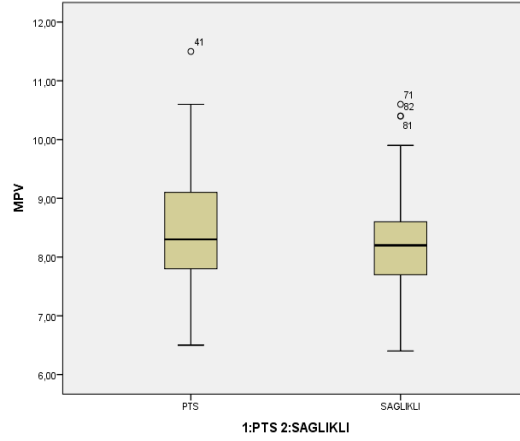
Hasta gurubunda platelet sayısı 286170±67586/μL olup kontrol gurubunda ise 247951±49299/μL olup hasta gurubunda platelet sayısı kontrol gurubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur(p=0.005). (şekil-19)



Şekil-19: Hasta ve kontrol gurubunun platelet sayısının karşılaştırılması

(Independent Samples T Test kullanılmıştır)

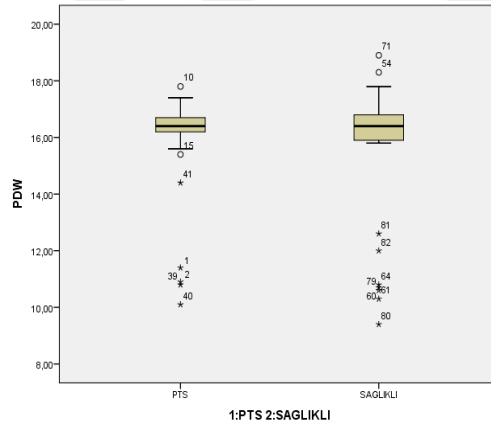
Hasta gurubunda ortalama MPV değeri 8.53±1.07fl olup kontrol gurubunda ise 8.30±1.04 bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (P=0.458) (şekil-20)



Şekil-20: hasta ve kontrol gurublarının MPV değerlerinin karşılaştırılması

(Mann Whitney U Test kullanılmıştır)

Hasta gurubunda ortalama PDW değeri 15.90 ± 1.79 olup kontrol gurubunda ise 15.67 ± 2.31 bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ($P=0.948$) (şekil-21)



Şekil-21: Hasta ve kontrol gurubunun PDW değerlerinin karşılaştırılması

(Mann Whitney U Test kullanılmıştır)

Ayrıca hasta gurubunda BOS açılış basıncı yüksekliği ile MPV, PDW ve PC değerleri arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gösterilememiştir. (MPV için $r=0.130$; $p=0.417$ PDW için $r=-0.004$; $p=0.980$ ve PC için $r=0.200$; $p=0.210$)

5. TARTIŞMA

İİH en sık doğurgan yaştaki genç obez bayanlarda görülmektedir. Günümüzde obezitenin artmasıyla daha da sık karşılaşılmaktadır. Genellikle iyi seyirli bir hastalık olmasına rağmen fulminan seyirli vakalarla da karşılaşılmaktadır. Bu fulminan seyirli vakalar ciddi morbiditeden sorumludur. Dünya genelinde insidansının artması ve hala etiopatogenezinin tam anlaşılmaş olması ve fulminan seyirli vakalarda tanı geciktiğinde ve gerekli olan tedavi zamanında yapılmadığında ciddi morbiditeye neden olması bu konunun önemini dahada arttırmış ve bu konu üzerinde yapılan çalışmaların daha da artmasını sağlamıştır.

İİH'nin patogeneğinde birçok mekanizma öne sürülse de en çok üzerinde durulan mekanizma BOS emilim bozuklukları ve venöz sinüslerde herhangi bir nedenden dolayı olabilecek venöz sinüs basıncındaki artışın BOS emilimini bozması ve intrakraniyal basınçta artışa neden olmasıdır.

Bildiğimiz gibi BOS araknoid villuslardan emilmektedir. Araknoid villuslar basınca duyarlı bir valf gibi çalışmaktadır. Venöz sinüslerdeki artmış sinüs basıncı bunun çalışmasını engellemekte ve BOS emilimini durdurmaktadır. SVT'de olduğu gibi venöz sinüslerin basıncının artması intrakraniyal basıncı arttırmaktadır. Aynı zamanda nöroradyolojik olarak görüntülenemeyen venöz trombozlar ve yine nörogörüntüleme yöntemleriyle gösterilemeyecek olan araknoid villuslardaki olası mikrotrombüsler araknoid villuslarda hasar yaparak BOS emilimini bozmaktadır.

Ayrıca yapılan çalışmalarda kontrollere göre İİH olgularında protrombotik faktörlere daha da sık rastlanması etiopatogeneşte olası bir protrombopoetik süreci düşündürmüştür ve bu yönde yapılan çalışmaların daha da artmasını sağlamıştır. Bizde trombopoetik aktivasyonun göstergesi olan PC, MPV ve PDW gibi platelet indekslerinin İİH ile ilişkisini araştırdık.

Bildiğimiz gibi ortalama trombosit hacmi trombosit aktivasyonunun bir göstergesidir. Artmış trombosit hacmi artmış trombosit aktivitesi ile ilişkilidir. Büyük trombositler küçük trombositlere göre daha yoğun granüllere sahip olup, metabolik ve enzimatik olarak daha aktiftirler ve daha yüksek trombotik potansiyel taşırlar. Protrombotik ürünleri, TXA2, serotonin, β -tromboglobulin ve P-selektin ve glikoprotein IIIa gibi prokoagülatör yüzey proteinlerini daha fazla üretirler. Artmış MPV,

prostasiklinin (PGI₂) trombosit agregasyon ve salınım reaksiyonlarındaki inhibitör etkisini azaltmaktadır. Dolayısıyla trombosit hacim belirteçlerindeki değişiklikler trombotik ve pretrombotik olaylarda tanısal önem arz edebilir.

Yüksek PDW değeri artmış trombosit hacim heterojenitesinin göstergesi iken, düşük PDW değeri homojen trombosit popülasyonunun bir göstergesidir. Normalde PDW ve MPV arasında doğru orantılı ve lineer bir ilişki mevcuttur. MPV değeri arttıkça PDW de artış gösterir. Anormal trombopoiez varlığında trombosit heterojenitesinde artar, PDW değeri de artış gösterir.

Çeşitli çalışmalarda İİH'li bireylerde trombopoetik risk faktörlerinin daha sık olduğu ileri sürülmüştür. Böylece protrombotik sürecin hastalığın etiopatogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir.

Yapılan bir meta analizde(83) İİH tanısı konan bir grup hastada trombofilik faktörler incelenmiştir. Bu metaanalizde kontrol gurublar ile kıyaslandığında İİH ile önemli derecede ilişkili protrombotik durumlar saptanmıştır. Bunlar yüksek antifosfolip antikorlar [OR =4.25(1.68-12.60)] yüksek factor VIII seviyesi [OR =16.17(2.87-91.01)], yüksek plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) [OR =6.91(2.28-20.91)]düzeyleri, yüksek lipoprotein a [OR=3.54(1.54-8.70)] seviyesi, factor V leiden mutasyonu G1691A [OR= 2.42 (0.39-14.89)] ve MTHFR (methylenetetrahydrofolate reductase) [OR = 3.93 (1.85–8.34)] dir.

Yine koagulasyon bozuklukları ile İİH arasındaki ilişkinin değerlendirdiği bir başka çalışmada(87) hasta gurubu ile sağlıklı kontrol gurupları koagulasyon parametreleri açısından değerlendirilmiştir. Kontrol gurubunun hiçbirinde faktör VIII konsantrasyonu yüksek bulunmazken hasta gurubunun %24'ünde yüksek faktör VIII konsantrasyonu bulunmuştur.(*P*=0.0009) APTT(Activated partial thromboplastin time) hastaların %26'sında uzamış bulunurken kontrol gurubunun %3'ünde uzamış bulunmuştur (*P*=0.009). PAI (Plasminogen activator inhibitör) aktivitesi hastaların %24'ünde yüksek bulunurken kontrol gurubunun %3'ünde yüksek bulunmuştur (*P*=0.006). Lipoprotein a seviyesi hastaların % 35'inde yüksek bulunurken sağlıklı kontrollerin %13'ünde yüksek bulunmuştur (*P*=0.03). Hasta ve kontrol gurupları arasında homosistein, protein c, protein s, antitrombin III, antikardiolipin IgG ve IgM, faktörIX, factor V Leiden G1691A, prothrombin gen mutasyonu G20210A, MTHFR

C677T, plasminojen aktivator inhibitör 4G/5G, or platelet glycoprotein PL A1A2 mutasyonları açısından fark saptanmamıştır.($p>0.05$)

İİH ile antikardiolipin antikorları arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada İİH'li hastalarda(%8.1) normal popülasyona(%3-%5) göre daha yüksek oranda antikardiolipin antikor pozitifliği saptanmıştır.(153)

Yine İİH ile kan koagülasyon bozuklukları arasındaki ilişkinin değerlendirildiği başka bir çalışmada(154) 17 hasta, yaş cinsiyet ve vücut kitle indeksi eşleştirilmiş 51 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda kontrollere göre önemli derecede belirgin protein C aktivitesinde düşüklük saptanmıştır.($p<0.001$). Yine istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hasta grubunda protein S ve antitrombin III aktivitesinde düşüklük saptanmıştır. Ayrıca antikardiolipin antikor 1g G ve 1g M değerleri kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.($p<0.0001$)

Pollak ve ark tarafından(155) 82 İİH hastasının laboratuvar parametreleri değerlendirilmiştir. Hastaların % 31'inde antifosfolipid antikor pozitifliği saptanmıştır. Antifosfolipid antikor pozitif olan hastaların 4 tanesinde lupus antikoagulanı 2 tanesinde antikardiolipin antikor ve birtanesinde de hem lupus antikoagulanı ve hemde antikardiolipin antikor pozitifliği saptanmıştır. Ayrıca hastaların % 14'ünde trombofili mevcuttu. (protein C ve protein S eksikliği, protrombin ve antitrombin III eksikliği, faktör v leiden mutasyonu ve protrombin gen mutasyonu). Pollak ve arkadaşları trombofili pozitifliği olan hastalarda görme prognozlarının trombofili olmayanlara kıyasla daha kötü olduğunu tesbit ettiler ve bunu da optik sinir başındaki ödemin trombofilik faktörlerin neden olduğu iskemiye bağlı olabileceğini varsaydılar.

Literatürde İİH ile koagülasyon bozuklukları arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalar gözden geçirildiğinde idiyopatik İİH'nin etiyopatogenezinde bir risk faktörü olarak protrombotik yatkınlık düşünülebilir. Biz de çalışmamızda bu protrombotik yatkınlığın göstergesi olabilecek trombosit aktivitesinin göstergesi olan PC, MPV ve PDW değerleri ile İİH arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Çalışmamızda hasta grubunda platelet sayısını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk ve yine istatistiksel olarak anlamlı olmasa da MPV ve PDW değerlerini de kontrol gruplarına göre yüksek bulduk. Bulgular artmış trombosit

aktivitesini desteklemektedir. Dolayısıyla çalışmamız İİH'nin etiopatogenezinde protrombotik bozuklukların olabileceğini desteklemektedir.

Literatürde bildiğimiz kadarıyla İİH ile PC, MPV ve PDW değerlerinin arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Yalnız esansiyel trombositopeni ve İİH birlikteliğinin olduğu vakalar bildirilmiştir.

Esack ve ark tarafından(156) 21 yaşında 2 aydır olan baş ağrısı bulantı kusma şikayetleri olan hastanın nörolojik muayenesinde bilateral papilödem ve kör noktada genişleme saptanmıştır. Hastanın intravenöz anjiogramında dural sinüs blokajı saptanmamış olup normal saptanmıştır. Benign intrakraniyal hipertansiyon tanısı konmuş (BOS basıncı: 24.5cmH₂O) ve hastanın etiolojik incelemesinde esansiyel trombositopeni saptanmıştır. (plt:1.162.000/μL). Yapılan kemik iliği aspirasyonunda megakaryosit hiperplazisi saptanmıştır. Hasta diazomid tedavisinden fayda görmemiştir. Takiplerinde popliteal ven okluzyonunda saptanan hastaya antikoagulan tedavi verilmiştir. Hastaya esansiyel trombositopeni nedeni ile başlanan hidroksiüre tedavisinden sonra hastanın trombosit değerlerinin düşmesiyle (plt:339.000/μL) hastanın klinik şikayetleri düzelmiş, papil ödemi gerilemiş ve genişlemiş olan kör nokta normale dönmüştür. Hasta antikoagulan aldığından kontrol LP yapılmamıştır.

Mitchell ve arkadaşları da(157) daha önceden portal ven tromboz öyküsü olan ve takiplerde başağrısı şikayeti gelişen ve lateral sinus trombozu saptanan bir hastanın etiolojik tetkiklerinde platelet sayısını yüksek bulmuşlardır(plt:792000/μL). Hastanın kemik iliği aspirasyon biyopsisinde megakaryosit sayısında ve boyutunda artış saptanmış ve hastaya esansiyel trombositopeni tanısı konmuştur. Hastaya busulfan başlanmış ve hastanın trombosit sayısının düşmesiyle klinik şikayetleri düzelmiştir.

Manon ve ark (158) ise 44 yaşında kilolu olmayan başağrısı şikayeti olan ve bilateral papilödem saptanan ve beyin MR ve MR venografi incelemesi normal olan (sol paryetal bölgede gelişimsel venöz anomali dışında trombus yoktur) LP de BOS basıncı 27cmH₂O ve BOS biyokimyası normal olup benign intrakraniyal hipertansiyon tanısı konan bir hastayı, hastanın zayıf olması ve 44 yaşında olması nedeni ile tekrar değerlendiriyorlar. Hastanın etiolojik tetkiklerinde platelet değerlerini 615000/μL olarak bulmaları üzerine hastaya kemik iliği aspirasyon biyopsisi yapılıyor ve hastaya

esansiyel trombositopeni tanısı konuluyor. Hastaya yapılan CT venogram görüntülemesinde sol sigmoid sinüste parsiyel rekanalize olmuş kronik trombus ve kolleteral damarlarda dilatasyon tesbit ediliyor. Hastaya asetazolamid, warfarin ve hidrosikarbamid tedavisi başlıyor ve hastada klinik düzelme gözlemleniyor.

Esansiyel trombositopeni geçici iskemik ataklara, iskemik inmelere, görme bozukluklarına, epileptik nöbet gibi değişik nörolojik manifestasyonlara neden olabilmektedir. Ayrıca arteriyel ve venöz mikrovasküler okluziv lezyonlara da neden olabilmektedir. Muhtemelen trombosit sayısındaki yükseklik araknoid granülasyonlarda mikrotrombus formasyonu oluşturmakta ve BOS emilimine karşı bir direnç geliştirmektedir; ve buda intrakraniyal basınç artışıyla sonuçlanmaktadır. Esack ve ark olgusunda hastanın klinik düzelmesi platelet sayısındaki düzelmeye ve/veya antikoagulan tedavi ile olabilecek mikrotrombusların kaybolmasına da bağlı olabilir.

Yukarıdaki olgulardan anladığımız kadarı ile Esansiyel trombositopeni hastalarında medikal tedavi ile hastaların trombosit sayılarının düşmesi ile hastaların klinik düzelmeleri ve papilödemlerinin gerilemesi trombosit yüksekliğinin intrakraniyal hipertansiyon açısından risk faktörü olabileceğini göstermektedir. Bizim de çalışmamızda her ne kadar hastalarımızda esansiyel trombositopeni olmasa da hastaların trombosit sayılarını kontrol gruplarına göre yüksek bulmamız muhtemelen İİH hastalarında kontrollere göre kemik iliği megakaryosit aktivitesinin daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Ve çalışmamız hastalarda hem platelet sayısının yüksekliği hem de istatistiksel olarak anlamlı olmasa da MPV ve PDW değerlerinin yüksek olması ile kontrollere göre daha yüksek bir megakaryosit ve trombosit aktivitesini göstermektedir. Dolayısıyla platelet sayısı ve trombosit aktivitenin göstergesi olan MPV ve PDW değerlerindeki artış İİH için bir risk faktörü olabilir.

Pollak ve ark(155) tarafından trombofilinin İİH hastalarında kötü görsel sonuçlarla ilişkisi gösterilmesi trombotik hiperaktivitenin İİH’de kötü bir prognostik faktör olabileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda artmış platelet indekslerinin KİBAS açısından bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Trombosit sayısı, MPV ve PDW yüksekliği intrakraniyal basınç artışı açısından bir risk faktörü olabilir.

İİH de yapılan protrombotik risk faktörlerinin değerlendirildiği çalışmalarda protrombotik faktörlerin serebral sinüslerde ve araknoid villuslarda mikrotrombus oluşumuna sekonder araknoid villuslarda hasar yaparak BOS emilimini azalttığı ve intrakraniyal basınçta artışa neden olduğu düşünülmektedir (85). Etiyolojide trombofilik nedenler saptanan hastalara daha önceden geçirilmiş pıhtılaşma bozukluğuna sekonder vasküler trombus öyküsü olmasa dahi eğer hastada kanama riski veya teratojenite riski yoksa hastalar hematologlar ile de görüşülerek antikoagulan tedavi planlanmalıdır.

Yapılan çalışmalara göre kötü görsel prognozları olan ve platelet indeks değerleri yüksek olan İİH hastaları protrombotik koagulasyon bozuklukları açısından ayrıntılı değerlendirilmelidir. Gerekirse yeniden ayrıntılı nöroradyolojik görüntüleme planlanmalıdır. Özgeçmişinde ve soygeçmişinde koagulasyon bozukluklarını düşündürecek öyküleri yoksa protrombotik faktörlerin araştırılması önerilmemektedir; yalnız kendisinde ve ailesinde koagulasyon bozukluğunu düşündüren bulgular ve öykü varsa trombofili açısından ayrıntılı değerlendirilmeli ve gerekirse major kontrendikasyon yoksa antikoagulan tedavi açısından değerlendirilmelidir.

Daha önce yapılan korelasyon çalışmalarında daha çok nöroradyolojik bulgularla klinik bulgular korele edilmiştir. Daha önceki çalışmalarda BOS basıncı ile labaratuvar bulgularının ilişkisi değerlendirilmediğinden biz çalışmamızda daha önce yapılan BOS basıncı korelasyon çalışmalarından farklı olarak BOS açılış basıncı ile platelet indeksleri arasında bir korelasyon olup olmadığını araştırdık.

Gibby ve ark(29) tarafından İİH hastalarının orbital BT bulgularının normal sağlıklı kişilere kıyasla farklı olup olmadığı ve hasta gurubunda görme kaybı şiddeti ile CT bulgularının korelasyon gösterip göstermediği değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmada hasta gurubunda kontrollere göre belirgin derecede optik sinir kılıfında genişleme ve optik sinir başı protrüzyonu ve daha fazla empty sella gösterilmiştir. Optik sinir kılıfında genişleme, optik sinir başı protrüzyonu ve empty sella intrakranyal hipertansiyon tanısını destekleyen bulgular olarak değerlendirilmiştir. Yine aynı çalışmada hastalar görme kaybı şiddetine göre hafif orta görme kaybı ve ciddi görme kaybı olarak 2 subguruba ayrılmıştır. Ciddi görme kaybı olan gurupta papil ödemin radyolojik bulgusu olan optik sinir başı protrüzyonu hafif orta görme kaybı olanlara göre daha belirgin bulunmuştur. Ayrıca görme kaybı olan her iki subgurubun bos açılış

basınçları ve empty sella dereceleri arasında belirgin farklılık bulunmamıştır. Bu çalışmada papilödem şiddetinin radyolojik göstergesi olabilecek optik sinir protrusyonu ile görme kaybı arasında ilişki olduğu yalnız intrakraniyal basınç ile görme kaybının şiddeti ve empty sella arasında korelasyon olmadığı bulunmuştur.

Clara ve ark(159) yapmış olduğu bir çalışmada her ne kadar intrakraniyal basınç oldukça geniş aralıkta değişkenlik gösterse de çalışmada hastaların görme kaybı şiddeti ile intrakraniyal basınç yüksekliği arasında ilişki saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada hipertansiyon varlığı ve tanı için geçen sürenin 6 aydan fazla olması da ciddi görme kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Hoffman ve ark(160) tarafından İİH hastalarında optik sinir kılıfı ve hipofizin volümetrik ölçümleri yaş, cinsiyet ve BMI eşleştirilmiş kontrol gurubu ile karşılaştırılmıştır. Hoffman ve arkadaşları tarafından kontrol gurubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde İİH hastalarında optik sinir kılıfında genişleme ve hipofizde kompresyon saptanmıştır. Hoffman ve ark bu bulguların İİH tansında destekleyici bulgular olabileceğini öne sürmüşlerdir. Yine aynı çalışmada bulunan radyolojik bulgular ile bos açılış basıncı ve baş ağrısı ve görme bozuklukları klinik skorları arasında korelasyon saptanmamıştır.

Pathye ve ark.(161) Tarafından İİH hastalarının orbital nöroradyolojik MR bulguları ile hastaların papilödem derecesi ve ortalama görme alanındaki sapmalar gibi görsel parametreleri arasında herhangi bir korelasyon olup olmadığı araştırılmıştır. Orbital nöroradyolojik bulgularla görsel parametreler arasında korelasyon saptanmamıştır.

Biz de çalışmamızda İİH hastalarında PC, MPV ve PDW gibi platelet indekslerini yaş, cinsiyet ve BMI eşleştirilmiş kontrol gurubuna göre yüksek bulduk. Çalışmamız İİH hastalarında protrombotik yatkınlığın olabileceğini desteklemektedir. Çalışmamızda hasta gurubunda bos açılış basıncı ile PC, MPV ve PDW gibi platelet indeksleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.

İİH hastalarında yapılan çalışmalara göre etiyolojide protrombotik nedenlerin olduğu İİH hastalarında görsel prognozların daha kötü olması ve aynı zamanda artmış MPV nin kötü klinik sonuçlarla ilişkili olması bizim çalışmamızda da platelet

indekslerindeki yüksekliğin kötü görsel sonuçlarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

İİH hastalarında nöroradyolojik bulgularla klinik bulgular arasında korelasyon olmaması olası bir trombofilik durumu düşündürebilir. Nöroradyolojik bulguların hafif olduğu durumlarda trombofili nedeni ile klinik görsel parametrelerde kötü görsel sonuçlar olabilirken tersine nöroradyolojik bulguların belirgin olduğu İİH hastalarında ise trombofilik bir durum olmadığından daha iyi görsel sonuçlar olabilir. Dolayısıyla İİH hastalarında nöroradyolojik, klinik ve labaratuvar bulgularının bir arada değerlendirildiği daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇ

Bilgilerimize göre bu çalışma İİH ile PC, MPV ve PDW arasındaki ilişkinin araştırıldığı ve bos basıncı yüksekliği ile platelet indeksleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Çalışmamızda hasta gurubunda platelet indeksleri kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur; yalnız hasta gurubunda Platelet indeksleri (platelet sayısı, mpv ve pdw) ile bos açılış basıncı arasında korelasyon saptanmamıştır. Çalışmamızda trombosit sayısının yüksek olması ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da MPV ve PDW değerlerinin de yüksek olması patogeneizde olası bir protrombotik süreci düşündürmektedir. Dolayısıyla protrombotik yatkınlığı olan gurupta ileri tetkikler yapılmalıdır. Çalışmamızın eksikliği retrospektif olması ve olguların protrombotik faktörler açısından yeterince değerlendirilmemiş olmasıdır. İİH de daha önce yapılan koagulasyon bozuklukları ile ilişkili yapılmış çalışmalar ve bizim çalışmamız bu hastalığın etiyopatogenezinde koagulasyon bozukluklarının olabileceğini desteklemektedir. Sonuç olarak İİH tanısı alan hastalar özellikle de platelet indeks değerleri yüksek olanlar özellikle koagulasyon bozukluğunu düşündürecek öyküleri mevcutsa protrombotik faktörler açısından ileri değerlendirilmesi ve görsel parametreler açısından yakın klinik takibi uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Friedman, D. I., & Jacobson, D. M. (2004). Idiopathic intracranial hypertension. *Journal of neuro-ophthalmology*, 24(2), 138-145.
2. Wakerly BR, Tan MH, Ting EY. (2015) Idiopathic intracranial hypertension. *Cephalgia* 35: 248 261.
3. Friedman, D. I., & Jacobson, D. M. (2002). Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*, 59(10), 1492-1495.
4. Thambisetty, M., Lavin, P. J., Newman, N. J., & Biousse, V. (2007). Fulminant idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*, 68(3), 229-232.
5. Kesler, A., Stolovic, N., Bluednikov, Y., & Shohat, T. (2014). The incidence of idiopathic intracranial hypertension in Israel from 2005 to 2007: results of a nationwide survey. *European Journal of Neurology*, 21(8), 1055-1059.
6. Kimelberg, H. K. (2004). Water homeostasis in the brain: basic concepts. *Neuroscience*, 129(4), 851-860.
7. Redzic, Z. B., & Segal, M. B. (2004). The structure of the choroid plexus and the physiology of the choroid plexus epithelium. *Advanced drug delivery reviews*, 56(12), 1695-1716.
8. Brown, P. D., Davies, S. L., Speake, T., & Millar, I. D. (2004). Molecular mechanisms of cerebrospinal fluid production. *Neuroscience*, 129(4), 955-968.
9. Kohn, M. I., Tanna, N. K., Herman, G. T., Resnick, S. M., Mozley, P. D., Gur, R. E., ... & Gur, R. C. (1991). Analysis of brain and cerebrospinal fluid volumes with MR imaging. Part I. Methods, reliability, and validation. *Radiology*, 178(1), 115-122.
10. Edsbagge, M., Tisell, M., Jacobsson, L., & Wikkelso, C. (2004). Spinal CSF absorption in healthy individuals. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 287(6), R1450-R1455.
11. Yasuda, T., Tomita, T., McLone, D. G., & Donovan, M. (2002). Measurement of cerebrospinal fluid output through external ventricular drainage in one hundred infants and children: correlation with cerebrospinal fluid production. *Pediatric neurosurgery*, 36(1), 22-28.

12. Whiteley, W., Al-Shahi, R., Warlow, C. P., Zeidler, M., & Lueck, C. J. (2006). CSF opening pressure: reference interval and the effect of body mass index. *Neurology*, 67(9), 1690-1691.
13. Greenlee JE, Carroll KC. Cerebrospinal fluid in central nervous system infections. In: *Infections of the Central Nervous System*, 3rd edition, Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004. p.5.
14. Pardridge, W. M., OLDENDORF, W. H., CANCELLA, P., & FRANK, H. J. (1986). Blood-brain barrier: interface between internal medicine and the brain. *Annals of internal medicine*, 105(1), 82-95.
15. Pardridge, W. M. (1998). CNS drug design based on principles of blood-brain barrier transport. *Journal of neurochemistry*, 70(5), 1781-1792.
16. Townsend, G. C., & Scheld, W. M. (1995). Microbe-endothelium interactions in blood-brain-barrier permeability during bacterial-meningitis. *asm news*, 61(6), 294-298.
17. Cundell, D. R., Gerard, C., Idanpaan-Heikkila, I., Tuomanen, E. I., & Gerard, N. P. (1996). PAF receptor anchors *Streptococcus pneumoniae* to activated human endothelial cells. In *Platelet-Activating Factor and Related Lipid Mediators 2* (pp. 89-94). Springer US.
18. UK National External Quality Assessment Scheme for Immunochemistry Working Group. (2003). National guidelines for analysis of cerebrospinal fluid for bilirubin in suspected subarachnoid haemorrhage. *Annals of Clinical Biochemistry*, 40(5), 481-488.
19. Beetham, R. (2004). Recommendations for CSF analysis in subarachnoid haemorrhage. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75(4), 528-528.
20. Chu, K., Hann, A., Greenslade, J., Williams, J., & Brown, A. (2014). Spectrophotometry or visual inspection to most reliably detect xanthochromia in subarachnoid hemorrhage: systematic review. *Annals of emergency medicine*, 64(3), 256-264.
21. Mehling, M., Kuhle, J., & Regeniter, A. (2008). 10 most commonly asked questions about cerebrospinal fluid characteristics in demyelinating disorders of the central nervous system. *The neurologist*, 14(1), 60-65.

22. Fishman, R. A. (1962). STUDIES OF THE TRANSPORT OF SUGARS BETWEEN BLOOD AND CEREBROSPINAL FLUID IN NORMAL STATES AND IN MENINGEAL CARCINOMATOSIS. *Transactions of the American Neurological Association*, 88, 114-118.
23. Huy, N. T., Thao, N. T., Diep, D. T., Kikuchi, M., Zamora, J., & Hirayama, K. (2010). Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis. *Critical Care*, 14(6), R240.
24. Sakushima, K., Hayashino, Y., Kawaguchi, T., Jackson, J. L., & Fukuhara, S. (2011). Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: a meta-analysis. *Journal of Infection*, 62(4), 255-262.
25. Monro, A. (1783). *Observations on the Structure and Functions of the Nervous System*.
26. Kellie G. An account of the appearance observed in the dissection of two of the individuals presumed to have perished in the storm of the third, and whose bodies were discovered in the vicinity of Leith on the morning of the 24th, November 1821; with some reflections on the pathology of the brain. *Trans Med Chir Soc (Edinburgh)* 1821- 1832; 1:84.
27. Friedman DI, Liu GT, Digre KB. (2013) Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology* 81:1159–1165.
28. Brodsky, M. C., & Vaphiades, M. (1998). Magnetic resonance imaging in pseudotumor cerebri. *Ophthalmology*, 105(9), 1686-1693.
29. Gibby, W. A., Cohen, M. S., Goldberg, H. I., & Sergott, R. C. (1993). Pseudotumor cerebri: CT findings and correlation with vision loss. *AJR. American journal of roentgenology*, 160(1), 143-146.
30. Jacobson, D. M., Karanjia, P. N., Olson, K. A., & Warner, J. J. (1990). Computed tomography ventricular size has no predictive value in diagnosing pseudotumor cerebri. *Neurology*, 40(9), 1454-1454.
31. Manfre, L., Lagalla, R., Mangiameli, A., Lupo, E., Gjufré, G., Ponte, F., & Cardinale, A. E. (1995). Idiopathic intracranial hypertension: orbital MRI. *Neuroradiology*, 37(6), 459-461.

32. Yuh, W. T., Zhu, M., Taoka, T., Quets, J. P., Maley, J. E., Muhonen, M. G., ... & Kardon, R. H. (2000). MR imaging of pituitary morphology in idiopathic intracranial hypertension. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 12(6), 808-813.
33. Degnan, A. J., & Levy, L. M. (2011). Pseudotumor cerebri: brief review of clinical syndrome and imaging findings. *American journal of neuroradiology*, 32(11), 1986-1993.
34. Hoffmann, J., Huppertz, H. J., Schmidt, C., Kunte, H., Harms, L., Klingebiel, R., & Wiener, E. (2013). Morphometric and volumetric MRI changes in idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia*, 33(13), 1075-1084.
35. Ridha, M. A., Saindane, A. M., Bruce, B. B., Riggeal, B. D., Kelly, L. P., Newman, N. J., & Biousse, V. (2013). MRI findings of elevated intracranial pressure in cerebral venous thrombosis versus idiopathic intracranial hypertension with transverse sinus stenosis. *Neuro-ophthalmology (Aeolus Press)*, 37(1), 1.
36. Maralani, P. J., Hassanlou, M., Torres, C., Chakraborty, S., Kingstone, M., Patel, V., ... & Bussière, M. (2012). Accuracy of brain imaging in the diagnosis of idiopathic intracranial hypertension. *Clinical radiology*, 67(7), 656-663.
37. Kelly, L. P., Saindane, A. M., Bruce, B. B., Ridha, M. A., Riggeal, B. D., Newman, N. J., & Biousse, V. (2013). Does bilateral transverse cerebral venous sinus stenosis exist in patients without increased intracranial pressure?. *Clinical neurology and neurosurgery*, 115(8), 1215-1219.
38. Farb, R. I., Vanek, I., Scott, J. N., Mikulis, D. J., Willinsky, R. A., & Tomlinson, G. (2003). Idiopathic intracranial hypertension The prevalence and morphology of sinovenous stenosis. *Neurology*, 60(9), 1418-1424.
39. Riggeal, B. D., Bruce, B. B., Saindane, A. M., Ridha, M. A., Kelly, L. P., Newman, N. J., & Biousse, V. (2013). Clinical course of idiopathic intracranial hypertension with transverse sinus stenosis. *Neurology*, 80(3), 289-295.
40. Thurtell, M. J., Bruce, B. B., Newman, N. J., & Biousse, V. (2010). An update on idiopathic intracranial hypertension. *Reviews in neurological diseases*, 7, e56.
41. Friedman, D. I. (2001). Papilledema and pseudotumor cerebri. *Ophthalmology Clinics of North America*, 14(1), 129-47.

42. Avery, R. A., Shah, S. S., Licht, D. J., Seiden, J. A., Huh, J. W., Boswinkel, J., ... & Liu, G. T. (2010). Reference range for cerebrospinal fluid opening pressure in children. *New England Journal of Medicine*, 363(9), 891-893.
43. Whiteley, W., Al-Shahi, R., Warlow, C. P., Zeidler, M., & Lueck, C. J. (2006). CSF opening pressure: reference interval and the effect of body mass index. *Neurology*, 67(9), 1690-1691.
44. Wall, M., Kupersmith, M. J., Kieburz, K. D., Corbett, J. J., Feldon, S. E., Friedman, D. I., ... & McDermott, M. P. (2014). The idiopathic intracranial hypertension treatment trial: clinical profile at baseline. *JAMA neurology*, 71(6), 693-701.
45. Friedman, D. I. (2001). Papilledema and pseudotumor cerebri. *Ophthalmology Clinics of North America*, 14(1), 129-47.
46. Galvin, J. A., & Van Stavern, G. P. (2004). Clinical characterization of idiopathic intracranial hypertension at the Detroit Medical Center. *Journal of the neurological sciences*, 223(2), 157-160.
47. Celebisoy, N., Secil, Y., & Akyürekli, Ö. (2002). Pseudotumor cerebri: etiological factors, presenting features and prognosis in the western part of Turkey. *Acta neurologica scandinavica*, 106(6), 367-370.
48. Sylaja, P. N., Moosa, N. A., Radhakrishnan, K., Sarma, P. S., & Kumar, S. P. (2003). Differential diagnosis of patients with intracranial sinus venous thrombosis related isolated intracranial hypertension from those with idiopathic intracranial hypertension. *Journal of the neurological sciences*, 215(1), 9-12.
49. Durcan, P. J., Corbett, J. J., & Wall, M. (1988). The incidence of pseudotumor cerebri: population studies in Iowa and Louisiana. *Archives of Neurology*, 45(8), 875-877.
50. Radhakrishnan, K., Ahlskog, J. E., Cross, S. A., Kurland, L. T., & O'Fallon, W. M. (1993). Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri) descriptive epidemiology in Rochester, Minn, 1976 to 1990. *Archives of neurology*, 50(1), 78.
51. Bruce, B. B., Preechawat, P., Newman, N. J., Lynn, M. J., & Biousse, V. (2008). Racial differences in idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*, 70(11), 861-867.

52. Bruce, B. B., Kedar, S., Van Stavern, G. P., Monaghan, D., Acierno, M. D., Braswell, R. A., ... & Biousse, V. (2009). Idiopathic intracranial hypertension in men. *Neurology*, 72(4), 304-309.
53. Ball AK, Clarke CE. (2006) Idiopathic intracranial hypertension. *Lancet Neurol.* 5:433–442.
54. Kesler, A., Kliper, E., Shenkerman, G., & Stern, N. (2010). Idiopathic intracranial hypertension is associated with lower body adiposity. *Ophthalmology*, 117(1), 169-174.
55. Daniels, A. B., Liu, G. T., Volpe, N. J., Galetta, S. L., Moster, M. L., Newman, N. J., ... & Acierno, M. D. (2007). Profiles of obesity, weight gain, and quality of life in idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). *American journal of ophthalmology*, 143(4), 635-641.
56. Rangwala, L. M., & Liu, G. T. (2007). Pediatric idiopathic intracranial hypertension. *Survey of ophthalmology*, 52(6), 597-617.
57. Bruce, B. B., Kedar, S., Van Stavern, G. P., Corbett, J. J., Newman, N. J., & Biousse, V. (2010). Atypical idiopathic intracranial hypertension Normal BMI and older patients. *Neurology*, 74(22), 1827-1832.
58. Cinciripini, G. S., Donahue, S., & Borchert, M. S. (1999). Idiopathic intracranial hypertension in prepubertal pediatric patients: characteristics, treatment, and outcome. *American journal of ophthalmology*, 127(2), 178-182.
59. Corbett, J. J., Savino, P. J., Thompson, H. S., Kansu, T., Schatz, N. J., Orr, L. S., & Hopson, D. (1982). Visual loss in pseudotumor cerebri: follow-up of 57 patients from five to 41 years and a profile of 14 patients with permanent severe visual loss. *Archives of neurology*, 39(8), 461-474.
60. Digre KB, Corbett JJ. (1988) Pseudotumor cerebri in men. *Arch Neurol.* 45: 866–872.
61. Wall, M., & GEORGE, D. (1991). Idiopathic intracranial hypertension. *Brain*, 114(1), 155-180.
62. Kesler, A., Goldhammer, Y., & Gadoth, N. (2001). Do men with pseudotumor cerebri share the same characteristics as women? A retrospective review of 141 cases. *Journal of neuro-ophthalmology*, 21(1), 15-17.

63. Mrejen, S., Vignal, C., Bruce, B. B., Gineys, R., Audren, F., Preechawat, P., ... & Bousser, M. G. (2009). Idiopathic intracranial hypertension: a comparison between French and North-American white patients. *Revue neurologique*, 165(6), 542-548.
64. Corbett JJ. Familial idiopathic intracranial hypertension. (2008) *J Neuroophthalmol*. 28:337–347.
65. Libien, J., & Blaner, W. S. (2007). Retinol and retinol-binding protein in cerebrospinal fluid: can vitamin A take the “idiopathic” out of idiopathic intracranial hypertension?. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 27(4), 253-257.
66. Tabassi, A., Salmasi, A. H., & Jalali, M. (2005). Serum and CSF vitamin A concentrations in idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*, 64(11), 1893-1896.
67. Warner, J. E., Larson, A. J., Bhosale, P., Digre, K. B., Henley, C., Alder, S. C., ... & Bernstein, P. S. (2007). Retinol-binding protein and retinol analysis in cerebrospinal fluid and serum of patients with and without idiopathic intracranial hypertension. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 27(4), 258-262.
68. Ooi, L. Y., Walker, B. R., Bodkin, P. A., & Whittle, I. R. (2008). Idiopathic intracranial hypertension: can studies of obesity provide the key to understanding pathogenesis?. *British journal of neurosurgery*, 22(2), 187-194.
69. Wozniak, S. E., Gee, L. L., Wachtel, M. S., & Frezza, E. E. (2009). Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Digestive diseases and sciences*, 54(9), 1847-1856.
70. Kesler, A., Kliper, E., Shenkerman, G., & Stern, N. (2010). Idiopathic intracranial hypertension is associated with lower body adiposity. *Ophthalmology*, 117(1), 169-174.
71. Sugerman, H. J., DeMaria, E. J., Felton, W. 3., Nakatsuka, M., & Sismanis, A. (1997). Increased intra-abdominal pressure and cardiac filling pressures in obesity-associated pseudotumor cerebri. *Neurology*, 49(2), 507-511.
72. Farb, R. I., Vanek, I., Scott, J. N., Mikulis, D. J., Willinsky, R. A., & Tomlinson, G. (2003). Idiopathic intracranial hypertension The prevalence and morphology of sinovenous stenosis. *Neurology*, 60(9), 1418-1424.

73. Degnan, A. J., & Levy, L. M. (2011). Pseudotumor cerebri: brief review of clinical syndrome and imaging findings. *American journal of neuroradiology*, 32(11), 1986-1993.
74. Rohr, A. C., Riedel, C., Fruehauf, M. C., van Baalen, A., Bartsch, T., Hedderich, J., ... & Jansen, O. (2011). MR imaging findings in patients with secondary intracranial hypertension. *American Journal of Neuroradiology*, 32(6), 1021-1029.
75. Connor, S. E. J., Siddiqui, M. A., Stewart, V. R., & O'Flynn, E. A. M. (2008). The relationship of transverse sinus stenosis to bony groove dimensions provides an insight into the aetiology of idiopathic intracranial hypertension. *Neuroradiology*, 50(12), 999-1004.
76. Strydom, M. A., Briers, N., Bosman, M. C., & Steyn, S. (2010). The anatomical basis of venographic filling defects of the transverse sinus. *Clinical Anatomy*, 23(2), 153-159.
77. Bateman, G. A., Stevens, S. A., & Stimpson, J. (2009). A mathematical model of idiopathic intracranial hypertension incorporating increased arterial inflow and variable venous outflow collapsibility: clinical article. *Journal of neurosurgery*, 110(3), 446-456.
78. Sander, K., Poppert, H., Etgen, T., Hemmer, B., & Sander, D. (2011). Dynamics of intracranial venous flow patterns in patients with idiopathic intracranial hypertension. *European neurology*, 66(6), 334-338.
79. Rohr, A., Bindeballe, J., Riedel, C., van Baalen, A., Bartsch, T., Doerner, L., & Jansen, O. (2012). The entire dural sinus tree is compressed in patients with idiopathic intracranial hypertension: a longitudinal, volumetric magnetic resonance imaging study. *Neuroradiology*, 54(1), 25-33.
80. Ahmed, R., Friedman, D. I., & Halmagyi, G. M. (2011). Stenting of the transverse sinuses in idiopathic intracranial hypertension. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 31(4), 374-380.
81. Albuquerque, F. C., Dashti, S. R., Hu, Y. C., Newman, C. B., Teleb, M., McDougall, C. G., & Rekate, H. L. (2011). Intracranial venous sinus stenting for benign intracranial hypertension: clinical indications, technique, and preliminary results. *World neurosurgery*, 75(5), 648-652.

82. Farb, R. I., Vanek, I., Scott, J. N., Mikulis, D. J., Willinsky, R. A., & Tomlinson, G. (2003). Idiopathic intracranial hypertension The prevalence and morphology of sinovenous stenosis. *Neurology*, 60(9), 1418-1424.
83. Kesler, A., Kliper, E., Assayag, E. B., Zwang, E., Deutsch, V., Martinowitz, U., ... & Berliner, S. (2010). Thrombophilic factors in idiopathic intracranial hypertension: a report of 51 patients and a meta-analysis. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 21(4), 328-333.
84. Hannerz, J., Antovic, J. P., Blombäck, M., Edman, G., Khademi, M., & Piehl, F. (2011). Inflammatory and haemostatic markers in idiopathic intracranial hypertension. *Journal of internal medicine*, 270(5), 496-499.
85. Sussman, J., Leach, M., Greaves, M., Malia, R., & Davies-Jones, G. A. (1997). Potentially prothrombotic abnormalities of coagulation in benign intracranial hypertension. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 62(3), 229-233.
86. Glueck, C. J., Iyengar, S., Goldenberg, N., Smith, L. S., & Wang, P. (2003). Idiopathic intracranial hypertension: associations with coagulation disorders and polycystic-ovary syndrome. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 142(1), 35-45.
87. Glueck, C. J., Aregawi, D., Goldenberg, N., Golnik, K. C., Sieve, L., & Wang, P. (2005). Idiopathic intracranial hypertension, polycystic-ovary syndrome, and thrombophilia. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 145(2), 72-82.
88. Digre, K. B., Bruce, B. B., McDermott, M. P., Galetta, K. M., Balcer, L. J., Wall, M., ... & Kieburtz, K. (2015). Quality of life in idiopathic intracranial hypertension at diagnosis IHH Treatment Trial results. *Neurology*, 84(24), 2449-2456.
89. Strominger, M. B., Weiss, G. B., & Mehler, M. F. (1992). Asymptomatic unilateral papilledema in pseudotumor cerebri. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 12(4), 238-241.
90. Weig, S. G. (2002). Asymptomatic idiopathic intracranial hypertension in young children. *Journal of child neurology*, 17(3), 239-241.
91. Bruce, B. B., Newman, N. J., & Biousse, V. (2006). Ophthalmoparesis in idiopathic intracranial hypertension. *American journal of ophthalmology*, 142(5), 878-880.

92. Tan, H. (2010). Bilateral oculomotor palsy secondary to pseudotumor cerebri. *Pediatric neurology*, 42(2), 141-142.
93. Thapa, R., & Mukherjee, S. (2008). Transient bilateral oculomotor palsy in pseudotumor cerebri. *Journal of child neurology*, 23(5), 580-581.
94. Lee, A. G. (1995). Fourth nerve palsy in pseudotumor cerebri. *Strabismus*, 3(2), 57-59.
95. Speer, C., Pearlman, J., Phillips, P. H., Cooney, M., & Repka, M. X. (1999). Fourth cranial nerve palsy in pediatric patients with pseudotumor cerebri. *American journal of ophthalmology*, 127(2), 236-237.
96. Baker, R. S., & Buncic, J. R. (1985). Vertical ocular motility disturbance in pseudotumor cerebri. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 5(1), 41-44.
97. Rudnick, E., & Sismanis, A. (2005). Pulsatile tinnitus and spontaneous cerebrospinal fluid rhinorrhea: indicators of benign intracranial hypertension syndrome. *Otology & Neurotology*, 26(2), 166-168.
98. Kearsey, C., Fernando, P., Benamer, H. T., & Buch, H. (2010). Seventh nerve palsy as a false localizing sign in benign intracranial hypertension. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 103(10), 412-414.
99. Round, R., & Keane, J. R. (1988). The minor symptoms of increased intracranial pressure 101 patients with benign intracranial hypertension. *Neurology*, 38(9), 1461-1461.
100. Kuensting, L. L. (2003). A 15-year-old with blurred vision, nausea, back pain, and abdominal pain. *Journal of Emergency Nursing*, 29(2), 171-173.
101. Thurtell, M. J., Newman, N. J., & Biousse, V. (2010). Visual loss without papilledema in idiopathic intracranial hypertension. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 30(1), 96-98.
102. Peng, K. P., Fuh, J. L., & Wang, S. J. (2012). High-pressure headaches: idiopathic intracranial hypertension and its mimics. *Nature Reviews Neurology*, 8(12), 700-710.
103. Chang, Y. C. C., Alperin, N., Bagci, A. M., Lee, S. H., Rosa, P. R., Giovanni, G., & Lam, B. L. (2015). Relationship Between Optic Nerve Protrusion Measured by OCT and MRI and Papilledema Severity Optic NP Measured by

- OCT, MRI, and Papilledema Severity. *Investigative ophthalmology & visual science*, 56(4), 2297-2302.
104. Sibony, P. A., Kupersmith, M. J., Feldon, S. E., Wang, J. K., & Garvin, M. (2015). Retinal and Choroidal Folds in Papilledema Papilledema Folds. *Investigative ophthalmology & visual science*, 56(10), 5670-5680.
 105. Hainline, C., Rucker, J. C., & Balcer, L. J. (2016). Current concepts in pseudotumor cerebri. *Current opinion in neurology*, 29(1), 84-93.
 106. Rangwala, L. M., & Liu, G. T. (2007). Pediatric idiopathic intracranial hypertension. *Survey of ophthalmology*, 52(6), 597-617.
 107. Jacks, A. S., & Miller, N. R. (2003). Spontaneous retinal venous pulsation: aetiology and significance. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(1), 7-9.
 108. Jonas, J. B. (2003). The effect of optic disk edema on spontaneous venous pulsations. *American journal of ophthalmology*, 136(6), 1196..
 109. McKee, H. D. R., & Ahad, M. A. (2004). Spontaneous retinal venous pulsations can be present with a swollen optic disc. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75(6), 941-941.
 110. Sinclair, A. J., Burdon, M. A., Nightingale, P. G., Ball, A. K., Good, P., Matthews, T. D., ... & Walker, E. A. (2010). Low energy diet and intracranial pressure in women with idiopathic intracranial hypertension: prospective cohort study. *Bmj*, 341, c2701.
 111. Wong, R., Madill, S. A., Pandey, P., & Riordan-Eva, P. (2007). Idiopathic intracranial hypertension: the association between weight loss and the requirement for systemic treatment. *BMC ophthalmology*, 7(1), 1.
 112. Horton JC. (2014) Acetazolamide for pseudotumor cerebri: evidence from the NORDIC trial. *JAMA*. 311:1618-1619.
 113. NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group Writing Committee, Wall M, McDermott MP, Kieburtz KD, Corbett JJ, Feldon SE, Friedman DI, Katz DM, Keltner JL, Schron EB, Kupersmith MJ. (2014) Effect of acetazolamide on visual function in patients with idiopathic intracranial hypertension and mild visual loss: the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *JAMA* 311:1641-1651.

114. Lee AG, Pless M, Falardeau J, (2005) The use of acetazolamide in idiopathic intracranial hypertension during pregnancy. *Am J Ophthalmol.* 139:855–859.
115. Falardeau, J., Lobb, B. M., Golden, S., Maxfield, S. D., & Tanne, E. (2013). The use of acetazolamide during pregnancy in intracranial hypertension patients. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 33(1), 9-12.
116. Tawil R, Moxley RT 3rd, Griggs RC. (1993) Acetazolamide-induced nephrolithiasis: implications for treatment of neuromuscular disorders. *Neurology.* 43: 1105–1106.
117. Celebisoy N, Gökçay F, Sirin H, Akyürekli O. (2007) Treatment of idiopathic intracranial hypertension: topiramate vs acetazolamide, an open-label study. *Acta Neurol Scand.* 116:322–327.
118. Schoeman, J. F. (1994). Childhood pseudotumor cerebri: clinical and intracranial pressure response to acetazolamide and furosemide treatment in a case series. *Journal of child neurology*, 9(2), 130-134.
119. Liu, G. T., Kay, M. D., Bienfang, D. C., & Schatz, N. J. (1994). Pseudotumor cerebri associated with corticosteroid withdrawal in inflammatory bowel disease. *American journal of ophthalmology*, 117(3), 352-357.
120. Neville, B. G. R., & Wilson, J. (1970). Benign intracranial hypertension following corticosteroid withdrawal in childhood. *Br Med J*, 3(5722), 554-556.
121. Liu, G. T., Glaser, J. S., & Schatz, N. J. (1994). High-dose methylprednisolone and acetazolamide for visual loss in pseudotumor cerebri. *American journal of ophthalmology*, 118(1), 88-96.
122. De Simone, R., Marano, E., Fiorillo, C., Briganti, F., Di Salle, F., Volpe, A., & Bonavita, V. (2005). Sudden re-opening of collapsed transverse sinuses and longstanding clinical remission after a single lumbar puncture in a case of idiopathic intracranial hypertension. Pathogenetic implications. *Neurological Sciences*, 25(6), 342-344.
123. Fridley J, Foroozan R, Sherman V (2011) Bariatric surgery for the treatment of idiopathic intracranial hypertension. *J Neurosurg.* 114: 34–39.
124. Chandrasekaran, S., McCluskey, P., Minassian, D., & Assaad, N. (2006). Visual outcomes for optic nerve sheath fenestration in pseudotumour cerebri and related conditions. *Clinical & experimental ophthalmology*, 34(7), 661-665.

125. Johnston, I., Besser, M., & Morgan, M. K. (1988). Cerebrospinal fluid diversion in the treatment of benign intracranial hypertension. *Journal of neurosurgery*, 69(2), 195-202.
126. Rosenberg ML, Corbett JJ, Smith C (1993) Cerebrospinal fluid diversion procedures in pseudotumor cerebri. *Neurology*. 43: 1071–1072.
127. Eggenberger, E. R., Miller, N. R., & Vitale, S. (1996). Lumboperitoneal shunt for the treatment of pseudotumor cerebri. *Neurology*, 46(6), 1524-1530.
128. Burgett, R. A., Purvin, V. A., & Kawasaki, A. (1997). Lumboperitoneal shunting for pseudotumor cerebri. *Neurology*, 49(3), 734-739.
129. Maher, C. O., Garrity, J. A., & Meyer, F. B. (2001). Refractory idiopathic intracranial hypertension treated with stereotactically planned ventriculoperitoneal shunt placement. *Neurosurgical focus*, 10(2), 1-4.
130. Bynke, G., Zemack, G., Bynke, H., & Romner, B. (2004). Ventriculoperitoneal shunting for idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*, 63(7), 1314-1316.
131. McGirt, M. J., Woodworth, G., Thomas, G., Miller, N., Williams, M., & Rigamonti, D. (2004). Cerebrospinal fluid shunt placement for pseudotumor cerebri-associated intractable headache: predictors of treatment response and an analysis of long-term outcomes. *Journal of neurosurgery*, 101(4), 627-632.
132. Farb, R. I., Vanek, I., Scott, J. N., Mikulis, D. J., Willinsky, R. A., & Tomlinson, G. (2003). Idiopathic intracranial hypertension The prevalence and morphology of sinovenous stenosis. *Neurology*, 60(9), 1418-1424.
133. King, J. O., Mitchell, P. J., Thomson, K. R., & Tress, B. M. (2002). Manometry combined with cervical puncture in idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*, 58(1), 26-30.
134. Higgins, J. N. P., & Pickard, J. D. (2004). Lateral sinus stenoses in idiopathic intracranial hypertension resolving after CSF diversion. *Neurology*, 62(10), 1907-1908.
135. Bateman, G. A., Stevens, S. A., & Stimpson, J. (2009). A mathematical model of idiopathic intracranial hypertension incorporating increased arterial inflow and variable venous outflow collapsibility: clinical article. *Journal of neurosurgery*, 110(3), 446-456.

136. Owler, B. K., Parker, G., Halmagyi, G. M., Dunne, V. G., Grinnell, V., McDowell, D., & Besser, M. (2003). Pseudotumor cerebri syndrome: venous sinus obstruction and its treatment with stent placement. *Journal of neurosurgery*, 98(5), 1045-1055.
137. Higgins, J. N. P., Cousins, C., Owler, B. K., Sarkies, N., & Pickard, J. D. (2003). Idiopathic intracranial hypertension: 12 cases treated by venous sinus stenting. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(12), 1662-1666.
138. Owler, B. K., Parker, G., Halmagyi, G. M., Johnston, I. H., Besser, M., Pickard, J. D., & Higgins, J. N. (2005). Cranial venous outflow obstruction and pseudotumor cerebri syndrome. In *Advances and technical standards in neurosurgery* (pp. 107-174). Springer Vienna.
139. Donnet, A., Metellus, P., Levrier, O., Mekkaoui, C., Fuentes, S., Dufour, H., ... & Grisoli, F. (2008). Endovascular treatment of idiopathic intracranial hypertension Clinical and radiologic outcome of 10 consecutive patients. *Neurology*, 70(8), 641-647.
140. Bussiere, M., Falero, R., Nicolle, D., Proulx, A., Patel, V., & Pelz, D. (2010). Unilateral transverse sinus stenting of patients with idiopathic intracranial hypertension. *American Journal of Neuroradiology*, 31(4), 645-650.
141. Ahmed, R. M., Wilkinson, M., Parker, G. D., Thurtell, M. J., Macdonald, J., McCluskey, P. J., ... & Halmagyi, G. M. (2011). Transverse sinus stenting for idiopathic intracranial hypertension: a review of 52 patients and of model predictions. *American Journal of Neuroradiology*, 32(8), 1408-1414.
142. Bath, P. M. W., & Butterworth, R. J. (1996). Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 7(2), 157-161.
143. Martin JF, Trowbridge EA. Platelet heterogeneity: biology and pathology. London: Springer-Verlag 1990:205-26.
144. Corash, L., Tan, H., & Gralnick, H. R. (1977). Heterogeneity of human whole blood platelet subpopulations. I. Relationship between buoyant density, cell volume, and ultrastructure. *Blood*, 49(1), 71-87.
145. Thompson, C. B., Eaton, K. A., Princiotta, S. M., Rushin, C. A., & Valeri, C. R. (1982). Size dependent platelet subpopulations: relationship of platelet volume

- to ultrastructure, enzymatic activity, and function. *British journal of haematology*, 50(3), 509-519.
146. Trowbridge, E. A., & Martin, J. F. (1987). The platelet volume distribution: a signature of the prethrombotic state in coronary heart disease?. *Thrombosis and haemostasis*, 58(2), 714-717.
 147. Varol, E., Icli, A., Kocyigit, S., Erdogan, D., Ozaydin, M., & Dogan, A. (2012). Effect of smoking cessation on mean platelet volume. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 1076029612436675.
 148. Pathansali, R., Smith, N., & Bath, P. (2001). Altered megakaryocyte–platelet haemostatic axis in hypercholesterolaemia. *Platelets*, 12(5), 292-297.
 149. Zuberi, B. F., Akhtar, N., & Afsar, S. (2008). Comparison of mean platelet volume in patients with diabetes mellitus, impaired fasting glucose and non-diabetic subjects. *Singapore medical journal*, 49(2), 114.
 150. Varol, E., Icli, A., Kocyigit, S., Erdogan, D., Ozaydin, M., & Dogan, A. (2012). Effect of smoking cessation on mean platelet volume. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 1076029612436675.
 151. Balcik OS, Bilen S, Ulusoy EK, Akdeniz D, Uysal S, Ikizek M, Ak F, Kosar A. (2013). Thrombopoietin and mean platelet volume in patients with ischemic stroke. *Clin Appl Thromb Hemost.*; 19(1):92-5.
 152. Akgul, O., Uyarel, H., Pusuroglu, H., Gul, M., Isiksacan, N., Turen, S., ... & Baycan, O. F. (2013). Prognostic value of elevated mean platelet volume in patients undergoing primary angioplasty for ST-elevation myocardial infarction. *Acta cardiologica*, 68(3), 307-314.
 153. Kesler, A., Ellis, M. H., Reshef, T., Kott, E., & Gadoth, N. (2000). Idiopathic intracranial hypertension and anticardiolipin antibodies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 68(3), 379-380.
 154. De Lucia, D., Napolitano, M., Di Micco, P., Niglio, A., & Fontanella, A. (2006). Benign intracranial hypertension associated to blood coagulation derangements. *Thrombosis journal*, 4(1), 21.
 155. Pollak, L., Zohar, E., Glovinsky, Y., & Huna-Baron, R. (2015). The laboratory profile in idiopathic intracranial hypertension. *Neurological Sciences*, 36(7), 1189-1195.

156. Esack, A., Thompson, G., & Burmester, H. (1989). Benign intracranial hypertension and essential thrombocythaemia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 52(7), 914.
157. Mitchell, D., Fisher, J., Irving, D., Gazzard, B. G., & Guiloff, R. J. (1986). Lateral sinus thrombosis and intracranial hypertension in essential thrombocythaemia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 49(2), 218.
158. Williams, M. W., & Vishwanath, M. (2011). Intracranial hypertension: was it really idiopathic?. *BMJ case reports*, 2011, bcr0820103274.
159. Clara L. Afonso, Aley Talans, Mário Luiz Ribeiro Monteiro Factors affecting visual loss and visual recovery in patients with pseudotumor cerebri syndrome *Arg Bras oftalmol* 2015 May-Jun;78(3):175-9.
160. Hoffmann, J., Schmidt, C., Kunte, H., Klingebiel, R., Harms, L., Huppertz, H. J., & Wiener, E. (2014). Volumetric assessment of optic nerve sheath and hypophysis in idiopathic intracranial hypertension. *American Journal of Neuroradiology*, 35(3), 513-518.
161. Padhye, L. V. Van Stavern, G. P., Sharma, A., Viets, R., Huecker, J. B., & Gordon, M. O. (2013). Association between visual parameters and neuroimaging features of idiopathic intracranial hypertension. *Journal of the neurological sciences*, 332(1), 80-85.