



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Ankara İli 3. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**İDİYOPATİK İNTRAKRANİAL HİPERTANSİYONLU HASTALARDA
PROİNFLAMATUAR SİTOKİNLER İLE GÖRSEL UYARILMIŞ
POTANSİYELLER VE OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ BULGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ VE İDİYOPATİK İNTRAKRANİAL
HİPERTANSİYONLU HASTALARDA OLİGOKLONAL BAND VARLIĞININ
ARAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi
Dr. Şener Akyol

Ankara, 2016



T.C.SAĞLIK BAKANLIĞI
ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOĞİ KLİNİĞİ

İDİYOPATİK İNTRAKRANİAL HİPERTANSİYONLU HASTALARDA
PROİNFLAMATUAR SİTOKİNLER İLE GÖRSEL UYARILMIŞ
POTANSİYELLER VE OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ BULGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ VE İDİYOPATİK İNTRAKRANİAL
HİPERTANSİYONLU HASTALARDA OLİGOKLONAL BAND VARLIĞININ
ARAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi
Dr. Şener Akyol

Tez DanıŐmanı
Yrd.DoÇ.Dr.Şadiye GÜMÜŞYAYLA

Ankara, 2016



ÖNSÖZ

Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi'ndeki uzmanlık eğitimim süresince emeğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım saygıdeğer hocalarım Sayın Prof. Dr. Orhan DENİZ'e, Sayın Prof. Dr. Ömer ANLAR 'a ve tez çalışmam sırasında yardım ve desteklerini her daim yanımda hissettiğim değerli danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Şadiye GÜMÜŞYAYLA' ya, multidisipliner çalışmanın tüm zorluklarını kolayca aşmamı sağlayan Prof.Dr. Cibali AÇIKGÖZ, Doç.Dr.Serpil ERDOĞAN, Op. Dr. Mücella ARIKAN YORGUN ve Uzm.Dr. Fisun KIRCA'ya; çalışma sırasında zaman ve enerjilerini harcamaktan kaçınmayan Defne ÖZTÜRK ve tüm göz seksiyö çalışanları ile Aslı SERDAROĞLU ve Hatice Kübra YAZICI başta olmak üzere tüm mikrobiyoloji-biyokimya laboratuvarı çalışanlarına, eğitim süremi paylaştığım tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca ihtisas sürem boyunca eğitimime katkıda bulunan tüm hasta ve hasta yakınları ile bana her zaman destek olan BARKIN ailesine, varlığıyla hayatı daha anlamlı ve yaşanabilir kılan değerli eşim Elvan, ağabeyim Caner ve her iki anne-babama sonsuz teşekkürler...

Dr. Şener AKYOL



İÇİNDEKİLER

İçindekiler	i
Özet	ii
Simgeler ve kısaltmalar	vi
Tablolar	viii
Şekiller	ix
1. Giriş.....	1
2. Genel bilgiler.....	3
2.1 İdiyopatik intrakranial hipertansiyon	3
2.1.1 Tanım-Tarihçe	3
2.1.2 Epidemiyoloji.....	4
2.1.3 Patogenez	4
2.1.4 Klinik belirti ve bulgular.....	6
2.1.5 Tanı	8
2.1.6 Tedavi.....	14
2.2 Santral sinir sistemi immünolojisi.....	17
2.2.1 SSS immünolojisine genel bakış.....	17
2.2.2 BOS'ta SSS immünolojisinin değerlendirilmesi	25
2.2.3 İdiyopatik intrakranial hipertansiyonda immünite	26
2.2.4 İdiyopatik intrakranial hipertansiyonda immün yanıtın BOS bulguları ile değerlendirilmesi	30
2.3 OKT ve VEP	31
2.3.1 OKT genel prensipler	31
2.3.2 VEP genel prensipler	33
2.3.3 Klinik uygulamalarda OKT'nin yeri	36
2.3.4 Klinik uygulamalarda VEP'in yeri	37
2.3.5 İİH'nin tanı ve takibinde OKT ve VEP'in kullanımı	40
3. Gereç ve yöntem	41
4. Bulgular	45
5. Tartışma.....	67
6. Kaynaklar	80
7. Özgeçmiş.....	97

SİMGELER VE KISALTMALAR

BAFF	: B-hücreci aktive edici faktör
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CRP	: C-Reaktif protein
CCL	: Kemokin C-C motif ligand
CO₂	: Karbondioksit
CIS	: Klinik izole sendrom
CXCL	: Kemokin C-X-C motif ligand
DSA	: Digital subtraction angiography
EEG	: Elektroensefalografi
HGF	: Hepatocyte growth factor
H₂O	: Su
IgG	: Immunglobulin G
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
İİH	: İdiyopatik intrakranial hipertansiyon
KAI	: Karbonikanhidraz inhibitörü
KBB	: Kan beyin bariyeri
KIDP	: Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati
LP	: Lomber ponksiyon
LPS	: Lipopolisakkarit
MFS	: Modifiye Frisén skalası
MHC	: Major histokompatibilite kompleksi
MMP	: Matrix metalloproteinaz
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MS	: Multiple skleroz
NGF	: Nerve growth factor
OD	: Optik disk
OD-Total	: Tüm kadrantlardaki ortalama optik disk volümü
OD-S	: Üst kadrantdaki optik disk volümü

OD-N	: Nazal kadrındaki optik disk volümü
OD-I	: Alt kadrındaki optik disk volümü
OD-T	: Temporal kadrındaki optik disk volümü
OD-G	: Santral kadrındaki optik disk volümü
OKT	: Optik koherens tomografi
OKB	: Oligoklonal band
OSKF	: Optik sinir kılıf fenestrasyonu
PAI	: Plazminojen aktivatör inhibitörü
RSLT	: Retina sinir lifi tabakası
RSLTK	: Retina sinir lifi tabakası kalınlığı
RNFL	: Retinal nerve fiber layer
RSLTK-Ort.	: Tüm kadrındaki ortalama retina sinir lifi kalınlığı
RSLTK-T	: Temporal kadrındaki retina sinir lifi kalınlığı
RSLTK-TS	: Üst-Temporal kadrındaki retina sinir lifi kalınlığı
RSLTK-TI	: Alt Temporal kadrındaki retina sinir lifi kalınlığı
RSLTK-N	: Nazal kadrındaki retina sinir lifi kalınlığı
RSLTK-NS	: Üst- Nazal kadrındaki retina sinir lifi kalınlığı
RSLTK-NI	: Alt- Nazal kadrındaki retina sinir lifi kalınlığı
SSS	: Santral sinir sistemi
TNF	: Tümör nekroz faktör
VEP	: Görsel uyarılmış potansiyel
VLDL	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
11β-HSD1	: 11-beta hidroksisteroid dehidrogenaz-1

TABLULAR

Tablo 1 : Modifiye Frisén skalası

Tablo 2 : İntrakranial hipertansiyon için araştırılması gereken durumlar

Tablo 3 : İntrakranial hipertansiyon ile ilişkili ilaçlar

Tablo 4 : Grup ve cinsiyet dağılımı

Tablo 5 : Hasta ve kontrol grupları arasında IL-1 β , IL-6 ve TNF- α değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 6 : BKİ ile IL-1 β , IL-6 ve TNF- α değerleri arasında korelasyon analizi

Tablo 7 : BOS açılış basıncı ile IL-1 β , IL-6 ve TNF- α değerleri arasında korelasyon analizi

Tablo 8 : IL-1 β değeri ile OKT değerleri arasındaki korelasyon analizi (sağ göz)

Tablo 9 : IL-6 değeri ile OKT değerleri arasındaki korelasyon analizi (sağ göz)

Tablo 10 : TNF- α değeri ile OKT değerleri arasındaki korelasyon analizi (sağ göz)

Tablo 11 : IL-1 β değeri ile OKT değerleri arasındaki korelasyon analizi (sol göz)

Tablo 12 : IL-6 değeri ile OKT değerleri arasındaki korelasyon analizi (sol göz)

Tablo 13 : TNF- α değeri ile OKT değerleri arasındaki korelasyon analizi (sol göz)

Tablo 14 : Papilödem dereceleri ile IL-1 β , IL-6 ve TNF- α değerleri arasında korelasyon analizi

Tablo 15 : P100 dalga latansları ile IL-1 β , IL-6 ve TNF- α değerleri arasında korelasyon analizi

Tablo 16 : Hasta ve kontrol grubunda P100 dalga latansı değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 17 : Hasta ve kontrol grubunda sağ göz OKT değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 18 : Hasta ve kontrol grubunda sol göz OKT değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 19 : BKİ ile BOS açılış basıncı ve papilödem derecesi ile P100 dalga latansı arasındaki korelasyon analizi

Tablo 20 : Papilödem derecesi ile OKT değerleri arasında korelasyon analizi (sağ göz)

Tablo 21 : Papilödem derecesi ile OKT değerleri arasında korelasyon analizi (sol göz)

Tablo 22 : P100 dalga latansı ile OKT değerleri arasında korelasyon analizi (sağ göz)

Tablo 23 : P100 dalga latansı ile OKT değerleri arasında korelasyon analizi (sol göz)

ŞEKİLLER

- Şekil 1** : Modifiye Frisén skalasına göre evrenmiş fundus ve OKT görüntüleri
- Şekil 2** : Sitokin reseptör aileleri
- Şekil 3** : Lökosit migrasyon aşamaları
- Şekil 4** : Oligoklonal bandların BOS ve serumda bulunuş şekillerine göre tipleri
- Şekil 5** : Leptinin inflamasyondaki rolü
- Şekil 6** : Obezite-kronik inflamasyon ve 11 β -HSD1 ilişkisi
- Şekil 7** : OKT' nin şematik yapısı
- Şekil 8** : VEP teknikleri
- Şekil 9** : Farklı VEP teknikleri uygulanarak elde edilen dalga paternleri
- Şekil 10** : Patern-reversal ve elektrodların yerleşimi
- Şekil 11** : Normal formda bir VEP dalgası örneği
- Şekil 12** : Sağlıklı bir gönüllünün OKT ile tespit edilen RSLTK analizi
- Şekil 13** : Görme yollarının anatomisi
- Şekil 14** : a) Hasta ve kontrol gruplarında sağ toplam OD volümü karşılaştırması
b) Hasta ve kontrol gruplarında sağ nazal OD volümü karşılaştırılması
c) Hasta ve kontrol gruplarında sağ santral OD volümü karşılaştırılması
- Şekil 15** : Hasta ve kontrol grupları arasında sol superior OD volümü karşılaştırılması
- Şekil 16** : Hasta ve kontrol grupları arasında sol nazal OD volümü karşılaştırılması
- Şekil 17** : Hasta ve kontrol grupları arasında sol inferior OD volümü karşılaştırılması
- Şekil 18** : Hasta ve kontrol grupları arasında sol santral OD volümü karşılaştırılması

ÖZET

Amaç: İdiyopatik intrakranial hipertansiyon (İİH)' un patogenezinde rol oynadığı düşünülen immunolojik faktörleri ve idiyopatik intrakranial hipertansiyonlu hastalarda ortaya çıkabilecek göz bulgularını araştırmak ve bu hasta grubunda immunolojik faktörler ile göz bulguları arasında ilişki olup olmadığını incelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, İİH teşhis edilmiş 30 hasta ve 30 sağlıklı gönüllüde yapıldı. Papilödem mevcut olan hastalar çalışmaya dahil edildi ve papilödem derecelendirilmesi "*Modifiye Frisén skalası*" na göre yapıldı. Papilödem mevcut olan hasta grubundaki bireylere teşhis amaçlı lomber ponksiyon yapıldı. Hasta grubundaki beyin omurilik sıvısı (BOS) açılış basıncı değerleri kaydedildi; BOS'ta oligoklonal band (OKB) varlığı ve immunglobulin G (IgG) indeksi araştırıldı. Hasta ve kontrol grubunda yer alan tüm bireylerin periferik kan örneklerinde interlökin (IL)-1 β , IL-6 ve tümör nekroz faktör (TNF)- α düzeyleri çalışıldı. Hasta ve kontrol grubuna yer alan tüm bireylere patern görsel uyarılmış potansiyel (visual evoked potential=VEP) ve optik koherens tomografi (OKT) uygulandı. Patern VEP'te P100 dalga latansı; OKT'de ise retina sinir lifi tabakası kalınlığı (RSLTK), optik disk volümü ve makula kalınlığı değerleri kaydedildi.

Bulgular: Hasta ve kontrol grupları arasında proinflamatuvar sitokin düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Hasta grubunda yer alan 1 bireyde OKB varlığı saptandı. Hasta grubunda yer alan bireylerde sağ ve sol P100 dalga latans değerleri anlamlı olarak yüksek tespit edildi. Hasta ve kontrol grupları arasında OKT değerleri karşılaştırıldığında; hasta grubunda yer alan bireylerin sağ gözdeki toplam optik disk volümü ile nazal ve santral optik disk volümü değerleri; sol gözde ise superior, nazal ve santral optik disk volümü değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Çalışmaya katılan hasta bireylere ait sağ göz P100 dalga latansı değerleri ile temporal-inferior ve nazal-superior RSLTK arasında; sol göz P100 dalga latansı değerleri ile toplam RSLTK, nazal, nazal-superior, temporal-superior ve temporal-inferior ve santral kadranlardaki RSLTK arasında anlamlı ilişki saptandı. Proinflamatuvar IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeyleri ile VEP ve OKT bulguları arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuç: Ciddi görsel komplikasyonlara sebep olabilecek İİH'nin, erken teşhisinde objektif veriler sağlayan OKT'nin klinikte kullanımı önemlidir. Ayrıca fundoskopik

muayene ile rutin klinik kullanımdaki VEP sonucu elde edilen P100 dalga latanslarının titizlikle değerlendirilmesi gerekmektedir. İİH'li hastalarda OKB varlığı hastalık patogenezinde immünolojik bir zemini gösterebilir. Bununla birlikte proinflamatuvar parametrelerle göz bulguları arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik intrakranial hipertansiyon, oligoklonal band, proinflamatuvar sitokinler, optik koherens tomografi



SUMMARY

Objective: In this study, it was aimed to investigate visual symptoms which can be seen on the idiopathic intracranial hypertension (IIH) patients and immunological factors that were presumed play roles on IIH pathogenesis. Beside this, it was also aimed to examine whether there was a relationship between immunological factors and visual symptoms.

Material and Method: This study consist of 30 patients with diagnosed IIH and 30 healthy controls. The patients who have papilledema were taken to the study and papilledema was evaluated according to Modified Frisén scale. Lumbar puncture was done to diagnose to patients who has papilledema. Cerebrospinal fluid (CSF) opening pressure was noted in patient group; immunoglobulin G (IgG) index and presence of oligoclonal band (OCB) were investigated on CSF. Moreover, level of IL-1 β , IL-6 and TNF- α were examined in peripheral blood sample of all participants in the study. Visual evoked potentials (VEP) and optical coherence tomography (OCT) were implemented on all participants. P100 wave latency, retinal nerve fiber layer thickness (RNFLT), optic disc volume and macular thickness were noted.

Results: There were no significant differences between the proinflammatory cytokine level of patients and control group. The presence of OCB was found a patient. P100 wave latency elongation of the left and right eye on patient group were found significantly higher than healthy controls. When OCT parameters of patients and control group were compared; total, nasal and central optic disc volume on the right eye and superior, nasal and central optic disc volume on the left eye of patients were found significantly higher than control group. It was found significant relationship between P100 wave latency of right eye and temporalis-inferior and nasal-superior RNFLT of right eye. In addition to this, it was found significant relationship between P100 wave latency of left eye and total, nasal, nasal-superior, temporalis-superior, temporalis-inferior and central RNFLT. There were no significant relationship between IL-1 β , IL-6 and TNF- α levels and VEP and OCT parameters.

Conclusion: The clinical usage of OCT which provides objective data on early diagnosis of IIH that may lead to hazardous visual complications is important. Therefore, careful VEP assesment and fundoscopic examine are needed. Presence of OCB in IHH patients can be indicate that immunological factors may play important

role on IIH pathogenesis. Beside this; in our study, there were no relationship between proinflammatory cytokine levels and visual findings.

Keywords: Idiopathic intracranial hypertension, oligoclonal bands, proinflammatory cytokines, optical coherence tomography



1-GİRİŞ

İdiyopatik intrakranial hipertansiyon (İİH), beyinde yapısal bir lezyon veya beyin omurilik sıvısında anormal bulgu olmaksızın kafa içi basıncının yüksek olduğu durumlar olarak tanımlanmaktadır (1). Genel nüfustaki yaygınlığı 1/100.000, genç şişman kadınlarda 20/100.000 ve erkeklerde ise 0.3/100.000 olarak bildirilmiştir (2). Hastalık, hastaların %90' ından fazlasında başağrısı ve %10' undan fazlasında kalıcı görme kaybına sebep olması nedeniyle erken teşhisin oldukça önemli olduğu hastalıklardan biri olarak dikkat çekmektedir. Mamafih; 1800' lerden bu yana araştırılan bu hastalığın patogenezinin halen tam olarak ortaya koyulamayışı nedeniyle; etkin tedavi yöntemlerine ulaşımı zorlaştırmakta, bu nedenle hastalara semptomatik tedavi yoluyla faydalı olmaya çalışılmaktadır. Son yıllarda görüntüleme yöntemlerinin gelişimi ve medikal AR-GE çalışmalarındaki teknolojik atılımların artışıyla birlikte; etkin tedaviye ulaşabilmek amacıyla patogenez üzerinde oldukça yoğun çalışmalar yapılmakta; hastalık ile ilgili bilinmeyenler araştırmacılar arasında merak uyandırmaktadır.

İİH'nin patogenezinin ortaya koymak amacıyla günümüze kadar; serebral interstisyel sıvı ve kan volümü artışı ile intrakranial venöz basınç ve BOS basıncında artış mekanizmaları üzerinde durulmuş; son yıllarda ise hastalığın bilinen en önemli risk faktörlerinden birinin obezite olması da göz önünde bulundurularak; çalışmalar, obezite ve obezitenin bir sonucu olarak vücudun proinflamatuvar mekanizmalarına yönelmiştir (3,4). Bununla birlikte literatür tarandığında İİH'de proinflamatuvar mekanizmaların araştırıldığı pek az yayına rastlanmakta; mevcut yayınlar ise patogenez anlamında ortak bir görüş birliği ortaya koyamamaktadır.

Patogenezdeki bilinmeyenlerin yanısıra; klinikte görülen kalıcı görme kaybı gibi ciddi vizüel komplikasyonların varlığı; İİH hastalarında görüntüleme yöntemlerinin etkin bir şekilde kullanılması yoluyla erken teşhisin önemini artırmakta; araştırmacıları optik koherens tomografi (OKT) gibi görece daha yeni ve objektif sonuçlar veren metodlar üzerinde çalışmaya yöneltmektedir. 1990'lı yılların başında deneysel olarak kullanılmaya başlanan ve 1995 yılında klinik kullanıma giren OKT, retinada optik disk ve maküla gibi anatomik yapıların görüntülenmesinin yanısıra; retina sinir lifi, fotoreseptörler ve retina pigment epiteli gibi intraretinal bölgelerin incelenmesini de olanaklı kılmaktadır (5). Bununla birlikte OKT'nin non-invaziv bir yöntem olarak X-

ışını içermemesi ve kolay tekrarlanabilir olması, nörooftalmolojik hastalıklardaki önemini gitgide artırmaktadır.

Biz, idiyopatik intrakranial hipertansiyonlu hastalar ve sağlıklı kontrolleri içeren bu çalışmamızda; proinflamatuvar sitokinler ve oligoklonal band (OKB) varlığını araştırarak hastalık patogenezinin aydınlatılmasına; bununla birlikte görsel uyarılmış potansiyeller (visual evoked potential=VEP) ve OKT aracılığıyla oftalmolojik bulguları da değerlendirerek, hastalığın erken teşhisine ve olası komplikasyonlarıyla mücadeleye katkıda bulunmayı amaçladık.



2- GENEL BİLGİLER

2.1 İdiyopatik İntrakranial Hipertansiyon

2.1.1 Tanım-Tarihçe

İİH; beyinde yapısal bir lezyon veya beyin omurilik sıvısında anormal bulgu olmaksızın kafa içi basıncının yüksek olduğu durumlar olarak tanımlanmaktadır (1). İlk kez 1897’de Quincke, beyin omurilik sıvısı (BOS) dolaşım bozukluğuna bağlı artmış kafa içi basıncı ve papilödemden söz etmiş, bu duruma koroid pleksustan salgılanan aşırı sekresyonun sebep olduğunu düşünerek “seröz menenjit” terimini kullanmıştır (6). 1904 yılına gelindiğinde “psödötümör serebri” terimini literatüre kazandıran Nonne; bu durumun, intrakranial bir tümörü taklit ettiğini; fakat kafa içinde herhangi bir tümörün olmadığını düşünmüştür. Esasında; İİH kliniği ile ilgili bulgular 1880’lerden itibaren bilinmesine rağmen; yıllar içerisinde, görüntüleme metodlarının da gelişmesine paralel olarak, hastalığın kesin teşhisi ile ilgili önemli gelişmeler kaydedilmeye başlanmıştır. 1918 yılında ilk kez kullanıma giren ventrikülografi, hastalığın teşhisi ile ilgili adımların hızlanmasını sağlamıştır. Bandyopadhyay'ın (7) belirttiğine göre hastalık; Dandy ve ark.'nın (8) çalışmaları ile netlik kazanmaya başlamıştır. 1937 yılında Dandy ve ark. (8) yayınladıkları 22 vaka ile artmış BOS basıncı ve ventrikülografide normal ventriküler sistem birlikteliği göstererek, kafa içi basınç artışının, bozulan vazomotor kontrol sonucu vasküler yataktaki değişikliğe bağlı olduğunu iddia etmişler ve kısa bir süre önce güncellenen tanı kriterlerini belirlemişlerdir. 1955 yılında 95 papilödemli hastayı retrospektif olarak inceleyen Foley, iyi huylu olduğunu düşündüğü bu durumu "benign intrakranial hipertansiyon" olarak adlandırmış fakat 1980’lerde görme kaybının ciddi bir komplikasyon olabileceği anlaşıldıktan sonra “benign” kelimesi yerine “idiyopatik” terimi kullanılmaya başlanmıştır (9). Dandy kriterleri 1985’te Smith (*modifiye Dandy kriterleri*), 2002 de Friedman ve Jacobson ile en son 2013’te Friedman ve arkadaşları tarafından güncellenmiştir (10-11). Görülen o ki; 1800’lü yılların sonunda başlayan, İİH’yi tanımlama ve hastalığı aydınlatma çabaları, görüntüleme yöntemlerinin gelişimi ve hastalıklar ile ilgili oluşan güncel yaklaşımların artması ile ileri yıllarda bilinmeyenlerin de ortaya çıkmasına yardımcı olacaktır.

2.1.2 Epidemiyoloji

İİH her yaşta ortaya çıkmakla birlikte, yapılan çalışmalara bakıldığında, hastalığın genellikle üreme çağındaki genç kadınlarda daha fazla olduğu görülmektedir. İİH, sıklıkla 20-40 yaş arası obez kadınlarda görülme eğilimindedir. Genel nüfustaki yaygınlığı 1/100.000, genç şişman kadınlarda 20/100.000, erkeklerde 0.3/100.000 ve çocuklarda 1/100.000 olarak bildirilmiştir (2,12). Kadınlarda ve erkeklerde görülme sıklığı karşılaştırıldığında değişen oranlar karşımıza çıkmakla birlikte bildirilen olguların yaklaşık %90'ını kadınlar oluşturmaktadır (13). İİH' nin yıllık insidansı 100.000'de 0.9; bu rakam 15-44 yaş arasında 100.000' de 3.5, genç obez kadınlarda ise 100.000'de 19.3 olarak bildirilmiştir (2,12,13). Vaka kontrol çalışmaları, obezite ve son zamanlarda hızlı kilo alımının İİH gelişiminde önemli olduğunu göstermekte; dolayısıyla hastalığın risk faktörleri arasında obezite ve üreme çağındaki kadın cinsiyet bulunmaktadır (14). Genellikle orta yaş grubunda görülmesine rağmen pediatrik İİH hastaları da bildirilmekte ve pediatrik hasta grubunda genellikle kafa içi basınç artışına sebep olan bir etiyoloji bulunmaktadır (15).

2.1.3 Patogenez

Çeşitli mekanizmalar İİH'nin olası patogenezini açıklamak üzere öne sürülmüşse de hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemektedir. BOS basıncında artış, intrakranial venöz basınçta artış, araknoid villuslardan azalmış BOS emilimi, interstisyel sıvı volümünde veya serebral kan volümünde artıştan dolayı beyin volümünde artış ileri sürülen olası mekanizmalar arasındadır (3). Yapılan çalışmalara bakıldığında BOS basınç dinamiklerinin etyolojide rolü olduğu görülse de; son çalışmalar İİH'de sitokin düzeylerindeki değişiklikleri ve inflamatuvar mekanizmaların hastalığın oluşumuna katkısı olduğunu öne sürmektedir (3,4).

İdiyopatik intrakranial hipertansiyonun olası mekanizmalarını şu şekilde sıralamak mümkündür :

- 1) İnterstisyel sıvı volümünde artış
- 2) Serebral kan volümünde artış
- 3) BOS basıncında artış
- 4) İnttrakranial venöz basınçta artış
- 5) İnflamatuvar mekanizmalar

- 1) **İnterstisyel sıvı volümünde artış:** İİH'li hastaların manyetik rezonans görüntülemelerinde (MRG) subkortikal beyaz cevherde artmış su miktarı ve su difüzyonu ile indirekt olarak serebral ödem gösterilmiştir (16). Hastalığın patogenezi halen tam olarak ortaya koyulamadığından, meydana gelen serebral ödem sebepleri genelde tespit edilememektedir. Fakat; steroid kullanımı, anemi, hipoparatiroidizm, A vitamini eksikliği, obstruktif uyku apnesi, sistemik lupus eritematozis, Behçet hastalığı, renal yetmezlik ile tetrasiklinler, vitamin A analogları ve oral kontraseptifler gibi ilaçlar ve özellikle de obezite interstisyel sıvı volümünde artışa sebep olabilecek sekonder nedenler olarak sayılabilir (17).
- 2) **Serebral kan volümünde artış:** 1970'lerin sonunda anestezi altındaki İİH'li hastaların karotis arter kateterizasyonu ile yapılan 2 ayrı çalışma (18,19) serebral kan akımının arttığını ortaya koyarken; Hoşal (20), yapmış olduğu çalışma ile artmış serebral kan akımının, tromboze ven epitelinde kaynaklanan bir vazomotor refleks sonucu, dolaylı olarak geliştiğini belirtmiştir .
- 3) **BOS basıncında artış:** BOS basınç artışı için, esas olarak iki mekanizma öne sürülmüştür. Bunlar; artmış BOS üretimi ve azalmış BOS emilimidir. Bunlardan artmış BOS üretimi hipotezinden, yapılan ventrikül görüntüleme çalışmalarıyla uzaklaşmıştır. Bu çalışmalarda, BOS üretiminin fazla olması durumunda ventriküller ve subaraknoid boşluk arasında basınç farkı oluşması ve dolayısıyla ventriküllerin normalden daha geniş olması beklenir (21). Bu durum intraventriküller infüzyon yapılan hayvan çalışmalarında gözlenmiştir. Ancak İİH'li hastalarda görülen durum ventriküllerin genişlemesinin aksine; normal veya küçülmüş olmasıdır. Ayrıca serebral akuaduktustan BOS geçiş hızının normal olduğunun MRG ile gösterilmesi, normal miktarda BOS üretildiğini göstermektedir (22). Ayrıca BOS; esasen koroid pleksus hücrelerinde üretilir ve bu durumda koroid pleksus hücre boyutlarının artmış olması beklenir; ancak İİH'li hasta grubunda makroskobik veya mikroskobik düzeyde koroid pleksus hücre sayısı ve hacminde artış saptanmamıştır (23). Azalmış BOS emilimi; artmış BOS üretimi hipotezine nazaran daha fazla ilgi görmüş bir hipotezdir. Çünkü; yıllar içinde, görüntüleme metodlarının gelişmesiyle yapılan BOS akım çalışmalarında, İİH'li hastaların % 75'ten fazlasında artmış BOS akım direnci ve dolayısıyla azalmış BOS emilimini ortaya koyulmuştur (24).

- 4) ***Intrakranial venöz basınçta artış:*** Çeşitli sebeplerle artmış santral venöz akımdaki basınç, BOS emilimini bozmakta ve BOS basıncının dolaylı olarak artmasına yol açmaktadır. Skau ve ark.'nın (25) yaptığı çalışmada, İİH'li hastaların normal popülasyona göre venöz tromboza daha yatkın olduğunu gösterilmiştir. Aynı zamanda, akut süperatif otitis medianın intrakranial bir komplikasyonu olan “*otitik hidrosefalus*” da İİH'nin bir varyasyonu olarak kabul edilmekte; genel bir kural olmasa da bu hastalarda lateral sinüs trombozu sıklıkla bulunmaktadır (26). Bununla birlikte; izole venöz sinüs trombozlu hastaların 1/3'ünden fazlası, artmış kafa içi basınç semptomları ile başvurmaktadır ve bu vakaların çoğunda Bilgisayarlı tomografi (BT) normal olmakta; hatta MRG ve MR venografide bile sinüs trombozları görüntülenemeyebilmektedir (27). Bu nedenle, İİH ön tanısıyla araştırılan hastalarda sinüs ven trombozu ve otitik hidrosefalus da ayrıca değerlendirilmeli; hastalığın teşhis, takip ve tedavi aşamalarında MR ve MR venografi kullanılmalıdır (28).
- 5) ***İnflamatuvar mekanizmalar:*** Son dönemde İİH hastalarında patogenezi aydınlatmak amacıyla yapılan çalışmalar inflamatuvar mekanizmalar üzerinde yoğunlaşmakta; gerek adipokinler; gerekse endokrin disfonksiyon üzerinden obezite ve obezite ilişkili inflamatuvar mediatörler araştırılmaktadır (2,3,4,24,27-34). İİH hastaları, multiple skleroz (MS) hastaları ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı güncel bir çalışmada serum tümör nekroz faktör- alfa (TNF- α), İnterferon-gama (IFN- γ), İnterlökin (IL)-4, IL-10, IL-12 ve IL-17 konsantrasyonları karşılaştırılarak yüksek bulunmuş; aynı zamanda İİH hastalarında araştırılan OKB paternleri ile hem sistemik inflamasyon hem de intratekal inflamasyonun İİH patogenezinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (179). Benzeri şekilde İİH hastalarında; BOS'ta tespit edilen IL-2 ve IL-17 seviyeleri ile serum kemokin (C-C motif) ligand-2 (CCL-2) düzeylerinin sağlıklı kontrollere nazaran yüksek bulunması, İİH patogenezinde inflamatuvar mekanizmaların rolü olduğu iddiasını güçlendirmiştir (4,31,32).

2.1.4 Klinik belirti ve bulgular

İdiyopatik intrakranial hipertansiyonun başlıca belirtileri başağrısı, geçici bulanık görme, diplopi, görme kaybı ve pulsatil tinnitus; bulguları ise, papilödem, görme alan defekti ve 6. kranial sinir paralizisidir (34).

İlk ve en sık görülen belirti genellikle baş ağrısıdır. Sümer ve ark.'larının (35) araştırmasına göre; baş ağrısı, hastaların yaklaşık %93'ünde bulunmaktadır. Bu oran, daha güncel olan Binder ve ark.'larının (36) araştırması ile aynı oranları içermektedir. Ağrı, genellikle sabahları daha belirgin olup diffüz yayılım gösterir ve bazen retroorbital lokalizasyonla beraber göz hareketleri ile de ağrı oluşabilir. Valsalva manevrası kafa içi basıncı artıracığından baş ağrısında da artışa sebep olabilir. Baş ağrılarında bazen bulantı ve kusma eşlik edebildiğinden, İİH'li hastalarda yanlışlıkla migren tanısı koyularak tedaviyi yanlış yönlendirmemek gerekir.

İİH'li hastalarda ortaya çıkabilecek bir başka belirti de geçici bulanık görmedir. Optik sinir başındaki mikrosirkülasyonun geçici olarak bozulmasından kaynaklanan geçici bulanık görme, hastaların yaklaşık %75'inde bulunur (37). Ataklar; saniyeler içerisinde olup geçtiğinden ve gün içerisinde defalarca tekrarlayabileceğinden, geçici serebral iskemik ataklar ile karışabilir. Bu nedenle anamnez özellikleri ve risk faktörleri bakımından, hastalar dikkatlice sorgulanmalıdır.

İİH'li hastalarda kafa içi basıncında artış mevcuttur ve bu durum diplopiye sebep olabilir. Kafa içi basınç artışına sekonder olarak ortaya çıkan diplopi, abduzens sinirinin, baziller arterin transvers dalları ile komprese olmasının bir sonucu olup; İİH hastalarının %30'unda görülebilmektedir. Diplopinin, papilödem ve görme alanı değişiklikleri dışında tek nörolojik bulgu olduğu durumlara da rastlanabilmektedir (38).

İİH'nin en korkulan komplikasyonlarından biri olan görme kaybı, olguların %10-%25'inde kalıcı nitelik taşımaktadır (39,60). Hastalığın erken dönemlerinde ve akut fazında görme keskinliği normal olmakla birlikte; şayet görme kaybı varsa, genellikle santral görme kaybı şeklinde olup, uzun süren olgularda görme alanı defektlerinin yaygınlaşmasıyla birlikte gelişecektir. Bazı olgularda iskemik optik nöropatinin ilave olması, makulada ödem ve eksudanın oluşması, retinal veya koroidal kıvrımların gelişmesi erken dönemde dahi görme kaybına yol açabilir (40). Görme kaybı riskini arttıran faktörler; ilave kilo alımı, papilödemin çok belirgin olması ve atrofiye yol açması, subretinal hemorajilerin gelişmesi, ilk muayene esnasında ciddi görme kaybı mevcudiyeti ve sistemik hipertansiyonu içerir (14). Ancak semptomların süresi, papilödemin derecesi, intrakraniyal basıncın rekürren yükselmesi görme kaybı üzerinde etkili değildir (41).

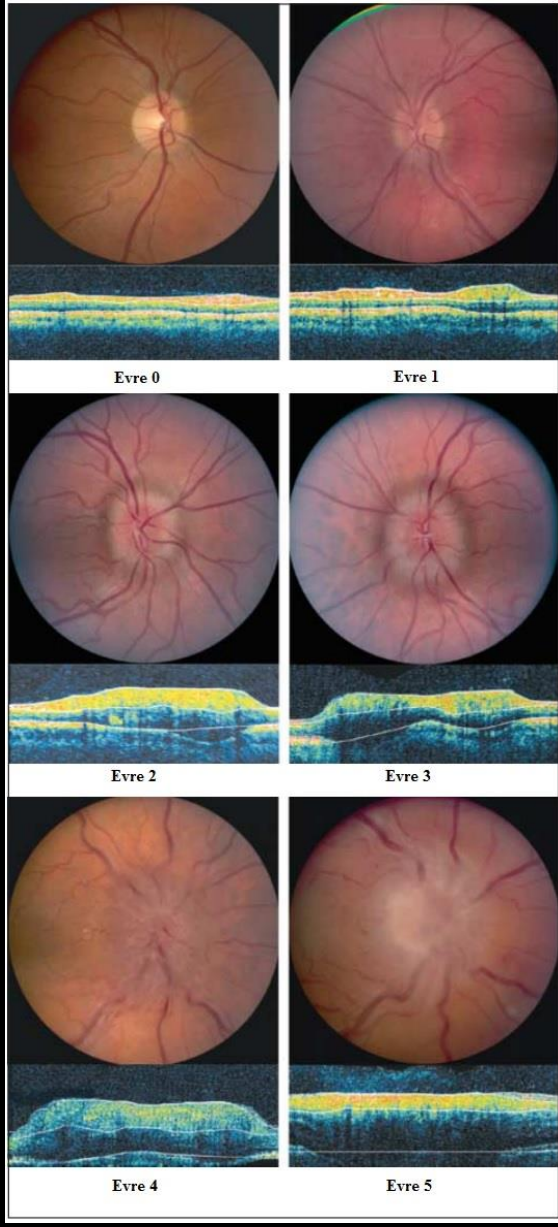
Pulsatil tinnitus da İİH hastalarında görülebilen belirtilerden biridir. Kafa içi basıncın artışıdan dolayı ortaya çıktığı düşünülen vasküler yada nonvasküler pulsatil tinnitus; çeşitli çalışmalarda farklı oranlarda bildirilmektedir. İİH'li hastalarda, Skau ve ark.'ları (42) tarafından yapılan bir çalışmada tek taraflı yada çift taraflı pulsatil tinnitus %65 oranında bulunurken; Wall ve ark.'ları (43) tarafından bu oran %60, Digre ve ark.'ları (44) tarafından ise %33 oranında bulunmuştur.

İİH'nin en önemli, kardinal bulgusu papilödemdir ve papilödem artan kafa içi basıncın oftalmolojik göstergesi olarak kabul edilebilir. Nadiren papilödemin olmadığı vakalar olmakla birlikte, bilateral olmayan papilödem vakalarına da rastlanabilmektedir (45). Papilödem "*Modifiye Frisen Skalası (MFS)*" na göre derecelendirilebilir (46). Bu skalaya göre papilödem şiddetine göre 5 evreye ayrılmıştır (**Tablo 1**). Papilödem erken dönemlerde, optik diskin üst ve alt kısımlardan başlar; sonrasında nazal ve sonunda temporal kısmı etkiler. BOS basıncının artışı, orbita içinde optik sinir kılıfına iletilir ve burada optik sinir aksonlarının gözden çıktığı lamina kribroza bölgesinde basıya uğrar. Artan bası ile aksoplasmik transport bozularak sinir başında ödem gelişimine sebep olur (47). Klinik tablo, fundoskopik muayene sırasında asemptomatik bir şekilde bulunan papilödem ile karakterize olabileceği gibi; peripapiller venöz konjesyonun, peripapiller ve retinal hemorajilerin, sinir lifi tabakası enfarktlerinin eklendiği bir tablo ile de karşı karşıya kalınabilir. Spontan venöz pulsasyon kaybı da tanısal anlamda hekime yardımcı olacaktır. Papilödem kronik ve atrofik evrede olmadığı müddetçe görme keskinliğini ve renk algılamasını etkilemez (47).

2.1.5 Tanı

İİH, 1800'lü yıllarından sonundan beri merak uyandıran ve incelenen bir hastalıktır. Yıllar içerisinde teşhis ve tedavinin yönlendirilebilmesi amacıyla çeşitli tanı kriterleri geliştirilmeye çalışılmış ve en son 2013'te Freidman ve ark. (11) tarafından tanı kriterlerinin güncellenmesi gündeme getirilerek, bazı kriterler önerilmiştir. Tanısal amaçlı kabul gören bu güncellemeye göre; "idiyopatik intrakranial hipertansiyon" için önerilen kesin tanı kriterleri; papilödem, kranial sinir anormallikleri dışında normal nörolojik muayene, normal içerikli BOS bulguları, yüksek BOS açılış basıncı (çocuklarda 280 mmH₂O'dan fazla veya sedatize edilmemiş çocuklar, obezler ve yetişkinlerde 250 mmH₂O'dan fazla) ve normal nörogörüntüleme bulguları olarak belirlenmiştir. Bu kriterleri karşılayabilmek için İİH hastalarında; iyi bir anamnez

alınması, tam fizik ve nörolojik muayene yapılması, intrakranial basınç artışının sekonder nedenlerinin dışlanması, oftalmolojik muayene, lomber ponksiyon ve nöroradyolojik görüntülemelerin tam ve eksiksiz bir şekilde yapılmış olması gerekir.

Tablo-1 Modifiye Frisén Skalası	
Evre 0: Normal optik disk	
Evre 1: Temporal disk sınırı normal, alttaki retina detaylarının izlenememesine neden olacak, temporalde izlenmeyen C şeklinde halo, normal retina sinir lifi görünümü	
Evre 2: Dairesel halo, nazal sınırda elevasyon, major damarlar izlenebiliyor	
Evre 3: Optik diskten çıkan major damarların en az 1 segmentte izlenememesi, daireysel halo, tüm sınırlarda elevasyon	
Evre 4: Elevasyon, disk sınırlarında silinme, diskten çıkan major damarların total olarak izlenememesi	
Evre 5: Disk üzerinde ve etrafındaki hiçbir major damarın izlenememesi	

Şekil 1- MFS'ye göre evrelenmiş fundus fotoğrafları ve her bir evreye ait OKT görüntüsü

Nörolojik muayenede; İİH hastalarının %30'unda abduzens paralizisi vardır. Papilödem ve görme alanı değişiklikleri dışında tek nörolojik bulgu budur (38). İİH hikayede ve klinik değerlendirmelerde kafa içi basınç artışına neden olacak herhangi bir sebep bulunamadığında düşünülmesi gerekir. Keza; bu klinik tabloya sebep olabilecek

altta yatan bir neden bulunduğunda, hastalığa sekonder intrakranial hipertansiyon adı verilir. Sekonder intrakranial hipertansiyon sebeplerini en sık sistemik hastalıklar ve ilaçlar oluşturmaktadır. Bu sebepler "**Tablo 2 ve 3**" te detaylı olarak gösterilmiştir (3). Bunların çoğu için ilişki kesinleşmemiş olmasına rağmen; bu sebeplerin ekartasyonu amacıyla etyolojiye yönelik olarak hemogram, sedimentasyon, biyokimya testleri yapılmalı; anemi olan hastalarda demir, demir bağlama kapasitesi bakılmalıdır. Venöz tromboz düşünülen vakalarda tromboza yatkınlık yönünden, antifosfolipid ve antikardiyolipin antikörleri, Anti nükleer antikör (ANA), Anti ds-DNA, tromboza eğilim yaratabilecek faktörler (*protein S, protein C, homosistein, antitrombin 3, faktör V Leiden mutasyonu gibi*) araştırılmalı, atipik vakalarda Lyme tarama testi yapılmalıdır (10). Kafa içi hipertansiyona yol açabilen sebepler arasında; yurdumuzda sık olarak görülebilen Behçet hastalığının da ayrıntılı şekilde araştırılması gerekir.

Oftalmolojik muayene; görme keskinliği, renkli görme düzeyi, pupilla refleksleri, göz hareketleri, papilödem ve spontan venöz pulsasyon kaybı açısından fundus muayenesi ve görme alanını içermelidir. Görme alanı, görme keskinliğinin aksine İİH hastalarında daha erken dönemde etkilenebileceğinden; İİH hastalarının tanı ve takibi açısından oldukça önemlidir. Peripapiller retina tabakasının elevasyonundan kaynaklanan fizyolojik kör nokta genişlemesi, görme alanında ilk bulgu olarak karşımıza çıkar. Bunu nazal step veya arkuat skotom gelişimi ve tedavi edilmemiş olgularda ciddi periferik daralma takip eder. Görme alanı ve görme keskinliği; oldukça önemli olmasına rağmen bazı vakalarda bu tetkikler normal olarak tespit edilmekte; yine aynı vakalarda patolojik VEP kayıtlarına rastlanabilmektedir (48). Bununla birlikte, güncel olarak yapılan bir çalışmada İİH hastalarının %96 sında OKT patolojisi bulunmasına rağmen; normal VEP kayıtları incelenmiştir (49). Dolayısıyla OKT'nin kullanılmaya başlamasıyla; klinik olarak görsel şikayetleri olmayan hastalarda görme keskinliği, görme alanı ve VEP sonuçları normal olmasına rağmen patolojik OKT sonuçları elde edilebilmekte ve bu sonuçlar; OKT'nin, İİH hastalarında rutin kullanıma girmesi açısından ümit vaad etmektedir.

İntrakranial basınç artışının kafa içindeki sekonder nedenlerini ekarte etmek için BT, MRG, Digital Subtraction Anjiyografi (DSA) gibi görüntüleme yöntemleri tercih edilebilir.

Tablo 2- İntrakranial hipertansiyon için araştırılması gereken durumlar

Venöz hipertansiyon
Serebral ven trombozu Superior vena cava sendromu Kor pulmonale Posterior fossa dural arteryovenöz malformasyonu
Metabolik sorunlar
Renal yetmezlik Diabetes mellitus Demir eksikliği anemisi Pernisyöz anemi Hiperkapni Galaktozemi Akçaağaç şurubu idrar hastalığı
Endokrinopatiler
Akromegali Pituiter adenom Cushing hastalığı Polikistik over sendromu Addison hastalığı Gebelik, menstruel düzensizlik ve oral kontraseptifler Hipertiroidizm ve hipotiroidizm Hipoparatiroidizm ve psödohipoparatiroidizm
Enfeksiyöz- immünolojik-neoplastik durumlar
Guillian-Barré sendromu Poliomyelit HIV Lyme hastalığı Koksakivirüs infeksiyonu Behçet hastalığı Sistemik lupus eritematozus Sarkoidoz Ülseratif kolit
Diğer
Kafa travması Obstrüktif uyku apnesi

Tablo 3- İntrakranial hipertansiyon ile ilişkili ilaçlar

Endokrin
Kortikosteroid geri çekilmesi Levonorgesterel Tamoksifen Büyüme hormonu Anabolik steroidler: danazol, stanozolol, testosteron
Antibiyotikler
Tetrasiklin ve benzerleri (minosiklin ve doksisisiklin gibi) Nalidiksik asit Nitrofurantoin
Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar
İndometazin Rofekoksib
Vitamin A
Retinol Retinoidler
Diğer
Lityum Amiodaron Bitki ve böcek zehirleri

İntrakranial venöz sistemin görüntülenmesinde DSA, halen altın standart görüntüleme yöntemi olmasına rağmen; invaziv olması ve gerek işlem sırasında; gerekse sonrasında bazı komplikasyonları içermesi nedeniyle geri planda tutulmaktadır. Aynı zamanda BT ve MRG de ortaya çıkan gelişmeler, bu noninvaziv teknikleri daha çok tercih edilir hale getirdiğinden, rutin uygulamada DSA tercih edilmemektedir (50).

BT, İİH tanısında kullanılabilir de; MRG, iyonizan radyasyon içermemesi, vasküler yapıların intravenöz kontrast uygulanmasına gerek olmaksızın görüntülenebilmesi, multiplanar görüntüler elde edilebilmesi, posterior fossa görüntülenmesinde artefakt oluşmaması ve yumuşak dokuların görüntülenmesindeki tartışılmaz üstünlüğü nedeniyle, görüntüleme yöntemleri arasında rutin uygulamaya geçmiştir.

İİH hastalarında tanıda yardımcı olabilecek nörogörüntüleme bulguları arasında dilate optik sinir kılıfları, boş sella ve nadiren "*Chiari I malformasyonu*" görülebilir. Boş sella kronik kafa içi basınç yüksekliğinin bir bulgusu olup, olguların %25'inde görülebilmektedir (13). Ayrıca; posterior skleral düzleşme, optik sinirlerin prelaminar boyanması, orbital optik sinirlerde vertikal kıvrımlı görünüm, perioptik subaraknoid

aralığın şişmesi ve optik sinir başı elevasyonu retrospektif MRG serilerinde saptanan bulgular olup; artmış intrakranyal basınç için duyarlı ve özgün kabul edilmektedir (51). Ventrikül boyutlarının küçülmesi ise tartışmalı bulgudur, ventriküller dar veya normal olabilir (52). İİH hastalarında MRG'nin yanı sıra MR venografi, olası venöz sinüs trombozunun tespitinde oldukça faydalıdır ve rutin olarak kullanılmalıdır. Hasta gebelik sonrası başvuruyorsa, oral kontraseptif kullanımı mevcutsa ya da koagülopati gibi tromboz riskini arttıracak bir faktör varsa; MR venografi daha fazla önem kazanır. Normal nöroradyolojik görüntüleme sonrasında BOS açılış basıncının tespiti ve BOS biyokimyasının belirlenmesi için LP yapılması gerekmektedir. Bazı özel durumlar dışında BOS lomber yoldan alınır. LP yapılırken küçük çocuklarda oturur pozisyon, yetişkin ve artmış KİBAS şüphesi olanlarda ise lateral dekübit pozisyonu tercih edilir. İçinde mandreni olan steril bir lomber ponksiyon iğnesi ile iki 'crista iliaca'yı birleştiren çizginin ortasında yer alan lomber 3-4 (L3-L4) aralığından girilir ve düzenek spinal subaraknoid aralığa yerleştirildikten sonra, BOS dışarı akıtılmadan hemen önce BOS basıncına bakılır. Bir miktar BOS akıtıldıktan sonra ölçülen basınç gerçek kafa içi basıncını yansıtmaz. İİH dışında; meningoensefalit ve subaraknoid kanama gibi patolojik durumlarda da BOS basıncı yükselebileceğinden, steril bir tüpe yeteri kadar BOS alınarak; biyokimyasal ve mikrobiyolojik tetkiklerin yapılabilmesi için, ilgili laboratuvara gönderilmelidir. LP iğnesi çekildikten sonra, ponksiyon yerine steril gazlı bez kapatılarak, hasta sırtüstü veya yüzükoyun 1-2 saat yatırılmalıdır (53). LP yapılacak bölgede cilt veya cilt altı enfeksiyon olması, beyin apsesi ve beyin tümörleri gibi beyinde yer kaplayan lezyonların olması, hastanın kanamaya yatkınlığı, ağır kalp ve solunum yetmezliği gibi hastalıklarının olması durumunda LP yapılmamalıdır. LP'nin en sık komplikasyonu birkaç gün içinde düzelen baş ağrısıdır ve bu nedenle hasta uyarılmalıdır. Gerekli ise; intravenöz hidrasyon sağlanarak, analjezik tedavi uygulanmalı; işlem sonrası günlük vizitlerde; fistülizasyon, hematoma ve enfektif durumlar açısından LP yeri kontrolleri mutlak suretle yapılmalıdır. Lateral dekübit pozisyonda normal bir kişide ölçülen BOS basıncı 80 ila 200 mm H₂O arasındadır. Bazı çalışmalarda normal popülasyonda 200-250 mmH₂O arası değerler ile karşılaşabileceği belirtilmiş ve bu oranın obez kişilerde % 25, obez olmayanlarda ise % 7 olduğu bildirilmiştir (54).

Teorik olarak bir tek lomber ponksiyonda normal basınç elde edilmesi olasıdır, bu nedenle anamnez özellikleri bakımından şüpheli olgularda basınç ölçümü tekrarlanmalıdır (51).

2.1.6 Tedavi

İİH; klinik olarak, asemptomatik bir klinik durumdan şiddetli başağrısı ve görme kaybına kadar geniş bir yelpazede seyretmektedir. Tek bir atak geçiren hastaların tedavisiz izlemleri yeterli olabilecek iken; bazı hastalarda ise ileri cerrahi uygulamalar dahi gerekebilir. Bu nedenle, İİH tedavisi hastanın belirti ve bulguların şiddetine göre özel olarak düzenlenmeli ve tedavide hastanın şikayetlerinin giderilerek, olası görme kaybının önlenmesi amaçlanmalıdır. Genel yaklaşım olarak minimal papilödem olan veya hafif semptomları olan hastalar; görme alanı, VEP ve OKT ile tedavisiz olarak takip edilebileceği gibi, görme keskinliğinde azalma ve görme alanı defektinin olduğu, orta veya ciddi papilödem varlığı ile başağrısının şiddetli olduğu durumlarda tedaviye başlanması önerilmektedir.

Hastanın semptomlarına ve hastalığın komplikasyonlarına göre İİH tedavisi; gözlem, ilaç tedavisi ve ileri vakalarda da cerrahi yaklaşımları içerebileceğinden; tedavinin, nörolog, diyetisyen, oftalmolog-nörooftalmolog ve beyin cerrahından oluşan bir ekip tarafından yönlendirilmesi uygun olacaktır.

Asemptomatik papilödem tespit edilmiş hastalarda öncelikli olarak, bulgulara sebep olabilecek bir ilaç kullanımı mevcutsa, ilgili hekimle görüşülerek ilacın kesilmesi önerilmelidir. Bununla birlikte; kilo alımının İİH gelişimindeki etkisinden dolayı, kilolu hastalarda diyetisyen eşliğinde vücut ağırlığının %5-10'unun verilmesi, belirti ve bulguların geri dönebilmesi açısından oldukça önemlidir (55). Asemptomatik olup, takibe alınan hasta grubuna, hastalığın olası komplikasyonları ile ilgili detaylı bilgi verilmeli ve takip sürecinin ne denli önemli olduğu dair iyi bir danışmanlık sağlanmalıdır.

Takip sürecinde, ilaç tedavisi öncesi papilödem bulgusu düzelen ancak başağrısı halen devam eden hastalarda eşlik edebilecek diğer başağrısı sebepleri dikkatlice sorgulanmalıdır. Bu hasta grubunda ağrı kesici aşırı kullanımının sorgulanması; hekimin bilgisi dışında kullanılan analjeziklerin ayda 10 günden fazla alınmasının, kendi başına kronik bir başağrısı nedeni olabileceği mutlaka hatırlanmalıdır. İİH'ye bağlı olduğu düşünülen olgularda, başağrısının semptomatik tedavisi için düşük dozda

trisiklik antidepresanlar ve kısa süreli olarak da nonstroidal antiinflamatuvar ilaçlar, kalsiyum kanal blokörleri, selektif serotonin geri alım inhibitörleri ve sodyum valproat kullanılabilir (44). İİH medikal tedavisindeki temel amaç; patogeneizde yer alan kafa içi basıncını düşürerek, hasta şikayetlerinin giderilmesi ile görme kaybının önlenmesi olduğundan; medikal tedaviye, görme keskinliğinde azalma ve görme alanı defekti ile orta-ciddi papil ödemi olan ve başağrısının semptomatik tedaviyle kontrol altına alınamadığı durumlarda başlanması önerilmektedir. Bu amaçla, öncelikli olarak tercih edilen ilaç grubu; koroid pleksuslardan BOS salınımını azaltarak, BOS basıncını düşüren karbonik anhidraz inhibitörleri (KAİ)'dir. KAİ'leri; BOS sekresyonu sırasında karbondioksit (CO₂) hidrasyonu için ihtiyaç duyulan karbonik anhidrazın blokajını sağlayarak; karbonik asidin H₂O ve CO₂'ye dehidrasyonunu engellemektedir. İdeal bir doz önerisi olmayıp; genellikle 0,5-1 gr/gün dozunda tedaviye başlanarak, hastanın belirti ve bulgularında gerilemeye faydalı olabilen, tolere edebilecek doza ulaşılan kadar artırılması önerilmektedir. Hastalar genellikle 3-4 gr/gün ve üstü dozlarda ilaç yan etkisi olarak; parmaklarda karıncalanma, dudak ve ağız bölgesinde uyuşukluklar, iştahsızlık, bulantı ve tat alma duyusunda bozulmalar tarif etmekte; hafif olgularda muz, kayısı, portakal suyu gibi potasyumdan zengin diyetler ile şiddetli yan etki durumlarında potasyum tabletleri, bu şikayetleri azaltabilmektedir. Periferik nöropati, metabolik asidoz, allerjik deri döküntüleri ve aplastik anemi gibi ciddi komplikasyon durumlarında ilacın hemen kesilmesi gerekmektedir. Migren ve epilepsi tedavisinde kullanılan, sodyum kanal blokajı yaparak glutamat reseptörlerine antagonistik etki gösteren bir ilaç olan topiramatin de zayıf bir karbonik anhidraz inhibitörü olması nedeniyle diazomide ilave olarak kullanılması tercih edilebilmektedir (15,56). Topiramat; kilo kaybı da yapması nedeniyle obez hastalarda ek yarar sağlanmakla birlikte; literatürde, topiramat kullanımına bağlı açlık kapanması, glokomu, lens-iris diyaframının öne yer değiştirmesi ve siliyer efüzyonla giden akut miyop olguları bildirilmiştir (57). Ayrıca İİH tedavisine KAİ'lere ek olarak idrar söktürücü etkisinden faydalanmak için furosemid tedavisi eklenebilmektedir. Furosemid (20-100 mg/gün) ayrıca koroid pleksuslardan BOS sekresyonunu da azaltmaktadır. Bu hastaların hiponatremi, hipokalemi ve hipokalsemi gibi elektrolit düzensizlikleri açısından takip edilmesi gerekmektedir. Literatürde somatostatin analogu olan oktreotidin, İİH tedavisinde faydalı olabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur (58). Kortikosteroidlerin

İİH tedavisindeki yeri tartışmalıdır. İİH tedavisinde zaman zaman kullanılabilirler de hem kullanılması hem de kesilmesi aynı hastalığa sebep olabilmektedir. Kortikosteroid tedavisi sistemik tromboz ve venöz staz yapabilmektedir (59). Kortikosteroidlerin, akut görme kaybı olan ciddi papilödem olgularında cerrahi öncesinde zaman kazanmak amacıyla veya asetazolamid tedavisine yanıt vermeyen olgularda cerrahi öncesinde düşünülmesi gerekmektedir.

Tıbbi tedaviye yanıt vermeyen İİH olgularında cerrahi tedaviler gündeme gelecektir. Cerrahi tedavinin amacı; optik sinir basısını ve lamina kribrozada basıncı azaltmaktır. Tekrarlayıcı ve boşaltıcı LP'ler, gerek BOS'un hızlıca yeniden üretilmesi; gerekse, hasta için rahatsız edici bir işlem olması sebebiyle tedavide önerilmemektedir. İİH'nin cerrahi tedavisinde lumboperitoneal ve ventriküloperitoneal (VP) şant uygulamaları, optik sinir kılıfı fenestrasyonu (OSKF), bariyatrik cerrahi, venöz sinüs stent uygulamaları ve özellikle "*Chiari malformasyonu*" olan hastalarda suboksipital dekompresyon seçenekler arasındadır (60). Lumboperitoneal ve ventriküloperitoneal şant cerrahisi, BOS akımının yönünü değiştiren yöntemlerdir. Sürekli ve rahatsız edici baş ağrısı olan hastalarda lumboperitoneal şant uygulanması tercih edilebilir; ancak bu uygulama, mekanik disfonksiyon (şant, valv veya tüp tıkanıklığı), enfeksiyon, lumbar radikülopati, fazla drenaj nedeniyle tonsiller herniasyon ve intrakranial hipotansiyon, kateter migrasyonu nedeniyle tekrar uygulama gibi komplikasyonları da beraberinde getirdiğinden, giderek daha az kullanılan bir tedavi yöntemi haline gelmiştir (61). Spinal anestezi altında uygulanması ve ekstrakraniyal bir işlem olması lumboperitoneal şantın tercih sebebi olmasını sağlayabilmektedir. VP şant uygulaması ise; ventriküllerin küçük olması nedeniyle uygulama zorluğu yarattığından, uzun yıllar geri planda tutulmuş; fakat, hem yapılan çalışmalarda ventrikül boyutlarının önceden düşünüldüğü kadar küçük olmaması, hem de cerrahi tekniklerin de gelişimiyle birlikte; stereotaktik ventriküloperitoneal şant yöntemlerinin uygulamaya girmesi nedeniyle son yıllarda tekrar tercih edilmeye başlanmıştır (62). Görme kaybı ve görme alanı bozulması gibi görsel bulguların ön planda olduğu hastalarda cerrahi yöntem olarak OSKF ve optik sinir kılıfı dekompresyonu tercih edilmektedir. Bu işlem optik sinirde globun hemen arkasından, dural ve araknoidal pencere açılması ile yapılmaktadır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte; optik sinir etrafındaki meninkslerde oluşan fibrozis ile optik sinir başına iletilen yüksek basıncın önlenmesi ve kronik fistülden sağlanan BOS

sızıntısı ile optik sinir başındaki basıncın azaltılması öne sürülen bir teoridir (63). Ayrıca bu yöntemle yalnızca optik sinir etrafındaki basınç değil, kafa içi basıncında da düşme sağlanmakta; hatta cerrahinin tek taraflı uygulandığı hastalarda ameliyat yapılmayan gözde dahi papilödem azaldığı bildirilmektedir (64). OSKF cerrahisinin komplikasyon oranı %4.8-45 ortalama %12.9 olarak bildirilmiştir (65). Bu komplikasyonlar arasında; ekstraoküler kaslar ve pupillada fonksiyon bozukluğu, vasküler oklüzyon, yeni görme alan defekti, orbital hemoraji, geçici körlük ve globun perforasyonu mevcuttur. Son yıllarda bariyatrik cerrahinin; papilödemde gerileme, başağrısı ve kulak çınlamasında azalma gibi olumlu sonuçları olacağı bildirilmekle birlikte, bu yöntem uygulanacak hastaların özellikle iyi seçilmiş İİH hastaları olması ve sistematik takipleri ile randomizasyonunun tam olarak yapılmamış olması nedeniyle güvenilirliği tartışmalıdır (66). Bununla birlikte pulmoner emboli, derin ven trombozu gibi potansiyel komplikasyonlar, bu yöntemi geri plana itmektedir. İİH patogenezinde yer alan venöz sinüslerde mikrotrombüslere bağlı stenozların yol açtığı intrakraniyal basınç artışı ve araknoid granülasyonlardaki BOS emiliminde bozulma, venöz sinüs stent uygulamalarını gündeme getirmiştir (67). Venöz sinüs stent uygulamasının bu olgularda etkili olabileceği öne sürülürken benzer şekilde kafa içi basınç artışına ikincil gelişen venöz sinüs lümenlerinin daraldığı olgularda ise tedavide yeri olmayacağı bildirilmektedir (68). Seçilecek cerrahi konusunda anlaşmaya varılmış kesin bir yöntem söz konusu değildir. Çünkü; her metodun kendine göre başarı oranları ve komplikasyon riskleri vardır. Bu nedenle karşılaştırmalı çalışmaların artması gerekmektedir; cerrahi vakaların tercihinde hasta seçimi oldukça önemli hale gelmektedir.

2.2 Santral sinir sistemi (SSS) immünolojisi

2.2.1 SSS immünolojisine genel bakış

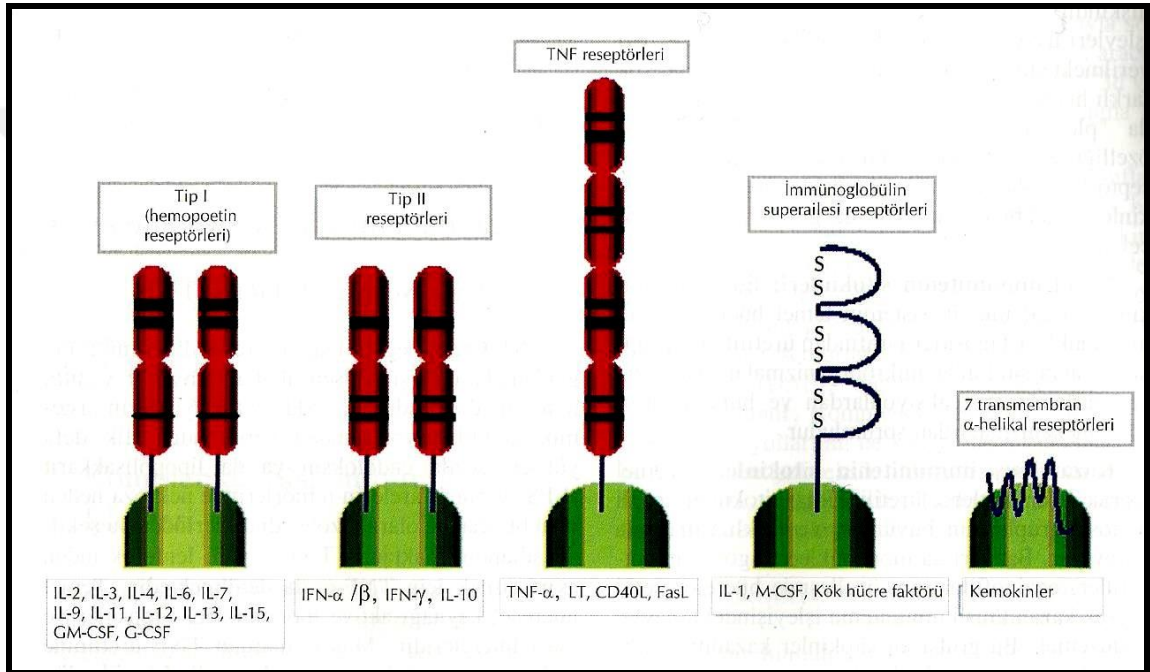
Konağın, kendisinden farklı yapıya sahip yabancı maddeleri algılayarak, yok etmek üzere harekete geçmesine “immünite (bağışıklık)” denir. İmmün sistemin fizyolojik işlevi, konağa zarar verme olasılığı olan yabancı mikroorganizmalar ile fiziksel ve kimyasal tehditlere karşı konağı korumak ve vücudun normal işleyişinin devamlılığını sağlamaktır. Bir başka deyişle, enfeksiyonları engelleyerek yerleşmelerini önlemek veya yerleşmiş enfeksiyonları ortadan kaldırmaktır (69). Enfeksiyonlara karşı savunma mekanizmaları iki fazda gerçekleşir. İlk koruyucu engel; hızla ve kısa sürede oluşup “doğal bağışıklık” olarak adlandırılırken; günler içerisinde ve daha yavaş olarak devreye

giren, hatırlanabilir bir yanıt oluşturan ve enfeksiyonlara karşı daha etkin bir savunma sağlayan engel “edinsel” bağışıklıktır (70). Deri ve mukozal epitel bariyerler, fagositik hücreler (nötrofiller, monosit/makrofajlar), doğal öldürücü hücreler, kompleman sistemi ve sitokinler “doğal bağışıklığın” elemanlarıdır. Diğer bir isimlendirmeyeyle “ölgül bağışıklık” olarak da bilinen edinsel bağışıklık ise “hümoral” ve “hücresele” olmak üzere iki kısımda incelenmektedir. Hümoral bağışıklıkta benzer yapıda proteinler olan ve “immünglobülin” olarak adlandırılan antikolar rol alırken; hücresele immün yanıtın temel hücreleri lenfositlerdir (71). Edinsel bağışıklığı doğal bağışıklıktan ayıran en temel iki farkı; yapısal olarak farklı antijenlere karşı belirgin bir spesifisite göstermeleri ve önceden karşılaştığı antijeni hatırlamaları; yani “bellek” özellikleridir (72).

Doğal immün sistem korumasında patojenlerin ilk karşılaştığı engel epitel bariyerlerdir. Şayet mikroorganizma; epitel bariyeri aşarak dolaşıma veya dokuya geçerse, devreye fagositer hücreler girmekte ve patojenler, fagositoz yeteneği olan bu hücreler tarafından saldırıya uğramaktadır. Santral sinir sisteminin fagositer hücrelerine "mikroglial hücreler" adı verilir ve hem periferik hem de santral sinir sisteminde görev alan glikoprotein yapılu düzenleyici moleküller olan sitokinler; bu fagositer hücrelerin olay yerine çağrılmasında ve inflamatuvar cevabın gelişmesinde oldukça önemli katkılar sağlamaktadırlar. Kandaki konsantrasyonları nanomolar düzeylerde olan bu moleküllerin çoğu, inflamasyon bölgesine göç eden monositler, makrofajlar, lenfositler ve nötrofiller tarafından salınmakla birlikte fibroblastlar, endotel hücreleri gibi non-inflamatuvar hücreler tarafından da salınarak; fibrozis, morfogenezis, hücre büyümesi ve aktivasyonu gibi önemli biyolojik süreçleri de düzenlerler (71).

İşlevlerine göre sitokinler; proinflamatuvar, antiinflamatuvar ve kemokinler olarak sınıflandırılabilirler (73). Fizyolojik koşullarda hücre trafiğinde görevli sitokinler ve kemokinler genellikle belirli dokularda sabit düzeyde ve sürekli olarak üretilirken; enfeksiyon gibi fizyolojik dengenin bozulmasına neden olan durumlarda savunma mekanizmalarını uyararak immün yanıtın oluşumuna katkıda bulunurlar (74). Oluşan immün yanıtların sonlandırılması aşamasında ise antiinflamatuvar etkili, doku homeostazını sağlayan, büyüme faktörü olarak görev yapan sitokinler ağırlık kazanmaktadır (75,76). Bir hücrenin herhangi bir sitokin tarafından ne derecede etkileneceği, o sitokinin lokal konsantrasyonuna, karşıt etkili moleküllerin ortamdaki varlığına ve hedef hücre yüzeyindeki ölgül reseptörlerin düzeyine bağlıdır. Sitokinler

ve reseptörleri arasındaki bağlanma afinitesi oldukça yüksek olduğundan, çok düşük konsantrasyonlardaki sitokinler bile reseptörleri ile bağlanarak etkilerini gösterebilirler (74). Genellikle pek çok farklı sitokin benzer işlevleri üstlenebileceği gibi, aynı sitokin pek çok farklı hücre üzerindeki etkileri farklı da olabilir. Sitokinlerin bu özelliği, özel reseptörleri üzerinden gen aktivasyonu yaparak göstermeleri ve aynı sitokin için farklı hücrelerin farklı reseptörler bulundurmasından kaynaklanmaktadır. Sitokin reseptörleri ekstraselüler aminoasit dizilimleri ve korunmuş yapısal bölgelerine göre beş aile altında incelenir (şekil 2).



Şekil 2- Sitokin reseptör aileleri (73)

Sitokinler temel biyolojik etkilerine göre; doğal immünite sitokinleri, hematopoezi uyaran sitokinler ve kazanılmış immünite sitokinleri olmak üzere 3 alt grupta incelenebilir. Doğal immün yanıtta görevli sitokinlerin çoğu makrofajlar tarafından sentezlenir. TNF, IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, IL-15 ve IL-18 doğal immünite de görevli sitokinlerdir (73). Bunlar arasında doğal immün yanıtta etkili proinflamatuvar sitokinlerden en önemlileri IL-1 ve TNF-α'dır (71). IL-1 ve TNF-α; endotel hücrelerinde aktivasyona yol açarak adezyon moleküllerinin sunumunu uyarır ve başlangıçta nötrofiller, bunu takiben monositler ve lenfositlerin inflamasyon bölgesine göçüne yardımcı olur. İlk kez, lipopolisakkarit (LPS) verilen farelere ait tümörlerde

nekroza neden olduktan sonra izole edilmesinden ismini alan TNF; gram (-) bakterilere ve diğer mikroorganizmalara karşı gelişen akut inflamatuvar yanıtın temel mediatörüdür ve ciddi enfeksiyonların sistemik komplikasyonlarından sorumludur. Temel hücresel kaynağı, aktive mononükleer fagositler ve mast hücreleridir. TNF'nin temel fizyolojik işlevi, nötrofilleri ve monositleri enfeksiyon alanına toplamak ve mikroorganizmaları yok etmek üzere bu hücreleri aktive etmektir. TNF bu görevini; endotelial hücreler ve makrofajlar üzerinden kemokin adı verilen sitokinler aracılığıyla yerine getirir. TNF aynı zamanda kendi işlevlerine büyük ölçüde benzer işlevleri olan ve mononükleer fagositik hücrelerden salgılanan IL-1 salınımını da uyarır. TNF' in endotel ve lökositler üzerindeki bu etkileri lokal inflamatuvar yanıt için oldukça önemlidir. Eğer yeterli TNF düzeyi sağlanamazsa enfeksiyonun sınırlandırılması mümkün olamayabileceği gibi; ciddi enfeksiyon durumlarda fazla miktarda TNF üretimi de sistemik, klinik ve patolojik bozukluklara neden olabilir. Bu durumun en tehlikeli örneği; ciddi gram (-) sepsiste karşılaşılan vasküler kollaps ile damar içi koagülasyonun eşlik ettiği septik şoktur (73). Temel fonksiyonu TNF'ye benzeyen IL-1' in ise hücresel kaynağı, aktive mononükleer hücrelerdir. IL-1' in üretimi LPS gibi bakteriyel ürünler ve TNF aracılığıyla olur. IL-1 in biyolojik etkileri üretilen sitokinin yoğunluğuyla yakından ilişkilidir. Düşük konsantrasyonlarda lokal inflamasyon mediatörü gibi davranırken; yüksek konsantrasyonlarda kan dolaşımına katılarak endokrin etkiler gösterir. TNF gibi ateş yüksekliğine, akut faz proteinlerinin sentezine ve kaşeksiye yol açar. TNF'den farklı olarak; çok yüksek konsantrasyonlarda dahi septik şoka ve apoptotik hücre ölümüne neden olmaz (77). TNF ve IL-1 gibi sitokinlere yanıt olarak mononükleer fagositler, vasküler endotelial hücreler ve fibroblastlardan IL-6 üretimi sağlanabilir. IL-6 hepatositlerden, akut faz proteinlerinin salınımını artırır; proinflamatuvar etki göstermek suretiyle doğal bağışıklıkta yer aldığı gibi; antikor üreten hücrelere farklılaşmış B lenfositlerde büyümeyi uyarması nedeniyle de kazanılmış immünette de görev almaktadır. Doğal immün reaksiyonların ve hücresel immüntenin homeostazında makrofajlardan salınan, TNF ve IL-12 üretimini inhibe ederek antiinflamatuvar etkinlik gösteren IL-10; antijen sunucu hücreler tarafından T hücrelerine antijen sunulurken üretilen ve doğal öldürücü hücreleri ile T lenfositlerinin rol aldığı immün yanıtı başlatarak hücre içi mikroorganizmaların yok edilmesine yardımcı olan IL-12; viral enfeksiyonlarda erken yanıt olarak doğal öldürücü hücrelerin proliferasyonunu sağlayan

IL-15 ve sinerjistik etki göstererek doğal öldürücü hücreler ve T hücreleri tarafından INF- γ uyarılmasını sağlayan IL-18, doğal immünyetede görevli diğer sitokinlerdir (73).

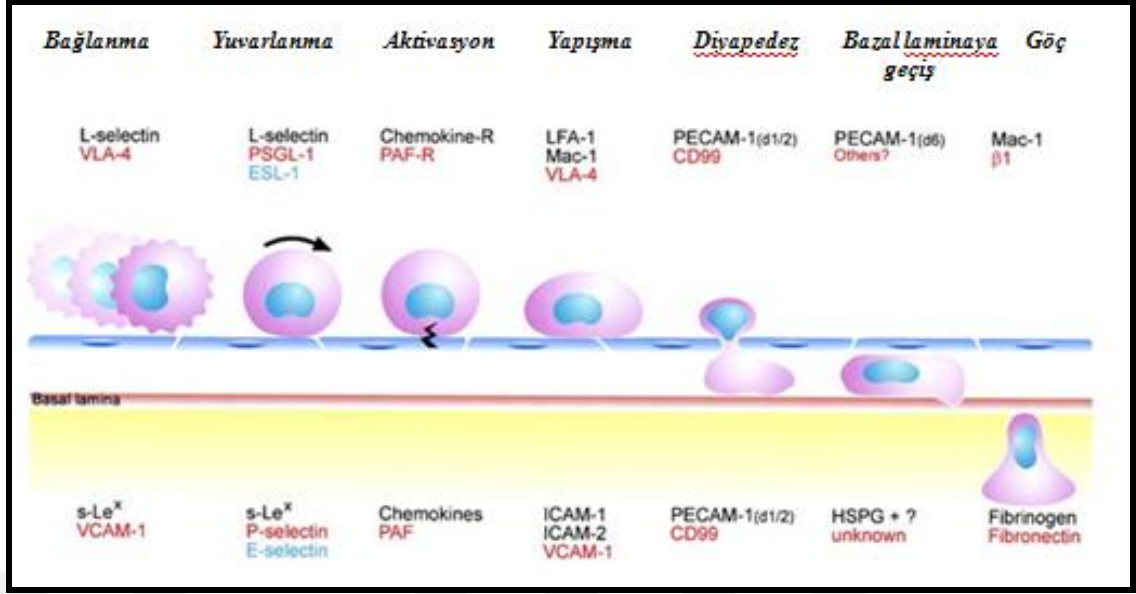
Periferik ortamda bağışıklık sistemine ait hücrelerin davranışı ile santral sinir sistemindeki davranışlarından oldukça farklıdır. Çünkü beyin; işlevi gereği, vücudun yüksek derecede koruma altına almış olduğu bir organdır. Kafatası gibi kompakt bir kemik yapı ve zarlar ile kan beyin bariyeri (KBB) ve BOS gibi etkenlerin bulunması, bu koruma ağını desteklemektedir. Ayrıca; KBB ve BOS, beyin için bu destek sistemini yürüten ve bunun yanında immün hücrelerin saldırgan olma potansiyelini de kontrol eden bir işleve sahiptir. Yıllardır, gerek beyinde lenfatik sistemin olmayışı, gerekse kan beyin bariyeri ve onun temel ögesi olan endotelin sıkı sınırı nedeniyle, immün hücrelerin sağlıklı beyinden uzak tutulduğu görüşü hakimdi (78). Fakat son yıllarda, hasar aracılı inflamasyon hücreleri ve inflamasyon reaksiyonu kavramları değişerek; immün sistem ve nöral sistemin, sadece hasar durumuna bağlı olmayan ikili ilişkilere sahip olduğu görüşü önem kazanmaktadır (79). Halen; her ne kadar görevleri tam olarak netleşmemiş olsa da, dolaşımdaki immün hücrelerin sağlıklı beyne de devamlı girip çıktıkları, bir bakıma devriye görevi üstlendikleri birçok çalışma ile gösterilmiştir (80-84). Bununla birlikte; diğer organlardaki gibi lenfatikleri olmasa da santral sinir sisteminde; intersitisyel sıvının BOS'a boşalması ve santral sinir sisteminden kaynaklanan çözülebilir antijenlerin, yine BOS aracılığıyla, derin servikal lenf nodlarına taşınması; bu görevi ile BOS'u, periferdeki bir lenfatik ağına işlevini görmekte olduğu fikrine yaklaştırmıştır (83). Sağlıklı santral sinir sistemi parankimi, yüksek derecede özelleşmiş doku makrofajları olan "parankimal mikroglial hücrelerini" barındırır ve bu hücreler, varlıklarını kemik iliğinden bağımsız sürdürmeleri nedeniyle periferik monosit ve makrofajlardan farklı davranmaktadır. Ayrıca; parankimal mikroglial hücreler, inflamasyon durumunda belirginleştirdikleri major histokompatibilite kompleks (MHC) sınıf II ve "*Cluster of differentiation 40*" (CD40) gibi bazı yüzey molekülleri taşımaları dolayısıyla da periferdekilerden ayrılmaktadır (85-89). Normal koşullarda santral sinir sisteminde mikroglia hücrelerinin istirahat durumunda oldukları, tehlike sinyalleri açısından mikro çevreyi durmaksızın gözden geçirdikleri ve gereğinde hızlıca cevap oluşturdukları düşünülmektedir (90-92). Mikroglial hücrelerin antijen sunma kapasiteleri de mevcut olup; aktivasyonları sonrasında değişik sitokin ve kemokin C-X-C motif ligand-10 (CXCL10), CCL-1, CCL-2, ve CCL-5 gibi kemokinler salgıladıkları

bilinmektedir. Santral sinir sisteminde sitokinler; immünolojik ve nöroendokrin çeşitli görevler üstlenirler. Periferdekine benzer olarak santral sinir sisteminde de IL-1, IL-6 ve TNF- α proinflamatuvar özellikte olup, erken dönem immün cevabın oluşumuna katkı sağlarlar. Beyindeki inflamatuvar sitokinlerin bazal üretimi düşük düzeylerde olup; ancak farklı uyarılarla tetiklenebilir. Sinir sistemi dışında gelişen immün cevaba benzer şekilde sitokinler, diğer sitokinlerin üretimini stimüle edebilirler ve bağışıklıkta görevli hücrelerin, beyne göçüne neden olurlar. Bunların ayrıca neovaskülarizasyonu uyardıkları ve santral sinir sistemindeki en yoğun glial hücre toplulukları olan astrositleri aktive ettikleri de bilinmektedir (93,94). Astrositler, “Toll-like reseptörler, nükleotid bağlayan oligomerizasyon parçası” gibi doğal immünitede yer alan bir grup reseptör taşımakta olup; uyarıldıklarında; CXCL-10, CCL-2, IL-6 ve B-hücresi aktive edici faktör (BAFF) gibi çözünebilir mediatörler salgılayarak lokal doğal immün cevap oluşumunda rol oynarlar (95). Astrositler beyin homeostazisi ve nöronal fonksiyonlar açısından da önemli hücrelerdir. Santral sinir sistemi parankimine immün hücrelerin geçişini kısıtlayan kan damarlarının etrafındaki “*glia limitans*” ı oluştururlar. Diğer beyin hücrelerinin aksine astrositler, reseptör aracılı apoptoz yoluyla ölüme dirençlidirler. Bu durum; inflamatuvar olaylara engel olabilmek için iyi donanmış olduklarının göstergesidir (96,97). Santral sinir sisteminin, bu parankimal savunma hücreleri dışındaki diğer myeloid hücre grupları da mevcuttur. Bunlar; meningeal ve koroid pleksus epipleksus hücreleri ile perivasküler ve ventriküler makrofajlardır. Bu hücreler parankim dışı olsa da; BOS dolaşım yolları içinde akıcıdır ve devamlılıklarını kan kökenli monositlerden alırlar. Meninksler ve koroid pleksus; makrofaj ve dendritik hücre yönünden zengin yapılardır. Bu hücrelerin BOS’u; patojenlerin, doku artıklarının ve tümör hücrelerinin varlığı açısından taradıkları ileri sürülmektedir. Antijenle bağlanmasından sonra, bu hücreler BOS’a, oradan da derin servikal lenf nodlarına girerler ve antijen sunumunu sağlarlar (98,99). Perivasküler makrofaj ya da perivasküler mikroglia olarak da isimlendirilen hücreler ise; küçük ve orta kalınlıktaki damarların çevresinde bulunurlar (100). Sürekli olarak kemik iliğinden takviye edilen bu hücreler; KBB’de endositik ve fagositik aktivite yoluyla adeta bir bekçi olarak görev yaparlar (101). Perivasküler makrofajlar, KBB’den lenfositlerin geçişlerine yardımcı olmakla birlikte, aktive T hücrelerinin santral sinir sistemi parankimine invaze olmasını kolaylaştırarak edinsel bağışıklığa da katkıda bulunmuş olurlar (102). CD4 hücrelerdeki

aktivasyon durumuna göre lenfositler ya ikincil lenfoid dokulara ya da santral sinir sistemine doğru yönelirler. Santral sinir sistemine yönelen lenfositlerin santral sinir sistemi içine girişi; koroid pleksus üzerinden, subaraknoid alan üzerinden veya parankimal perivasküler alan üzerinden olmak suretiyle 3 farklı yol ile gerçekleşebilir (103). İlk iki geçiş şekli fizyolojik koşullarla ilişkili iken, üçüncü durum sadece inflamatuvar olaylarda ortaya çıkmaktadır (104). Santral sinir sistemi içine hücre göçünde rol oynayan belirleyici faktörler yeterince bilinmese de; lökositlerin doku içine geçişinin farklı adımlarda gerçekleştiği bilinmektedir. Bu adımlarda rol oynayan faktörler sırasıyla; selektinler ve ligandları, kemokinler ve kemokin reseptörleri, integrinler ve hücre adezyon molekülleri, matrix metalloproteinazlar (MMP) ve bunların doku inhibitörleridir. Lökosit ve endotel hücresi arasındaki ilk temas bağlanma aşaması olup “tethering” olarak isimlendirilir. Ardından “rolling” aşamasında hücrenin endotel üzerinde yuvarlanma fazı gelir. Lökosit göçünün başlangıç evresini oluşturan bu reaksiyonlar selektin ve selektin ligandları arasındaki etkileşim sonucunda ortaya çıkar. Takip eden evrede, kemotaktik faktörler lökosit yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak, integrinlerin aktivasyonunu tetiklerler. İntegrinlerle, hücre adezyon moleküllerinin etkileşimleri sonucunda, lökositler endotele sıkıca yapışır ve ardından endoteli geçerek migrasyonlarını gerçekleştirirler (**şekil 3**).

T hücrelerinin vasküler endotel yarıkları arasından koroid pleksus stromasına, oradan koroid pleksus epitelini sınırına ve sonunda BOS aracılığıyla subaraknoid bölgeye ulaşımında ise; “*Certain Chemokine Receptors 4 (CCR4), CCR5 ve CCR6*” gibi lökosit antijen alt gruplarının da desteği bulunmaktadır (103,104).

Santral sinir sistemine birçok aşamadan geçerek ulaşan lenfositleri iki yol izlemektedir. Bu lenfositler ya devriye görevini yürüterek, spesifik antijenleri ile karşılaşılırsa immün cevaba katılacaklar; ya da antijen ile karşılaşmama durumunda dolaşımdaki hücre havuzuna geri döneceklerdir. Son birkaç yılda, santral sinir sisteminin farklı yapısı nedeniyle, antijenlere karşı gelişen edinsel bağışıklık cevaplarının periferde oluşturulduğu ve sonrasında beyne T hafıza hücrelerince aktarıldığı düşüncesi de şekillenmeye başlamıştır.



Şekil 3-Lökosit migrasyon aşamaları (105)

Bu düşünce, T hafıza hücrelerinin; beyni, subaraknoid alan ve BOS üzerinden sürekli takip altında bulundurması da etkili olmuştur. CD4 T hücrelerinin %3 ila 10'unu oluşturan özel bir T hücre grubu ise T regülatuar hücrelerdir. Bu hücreler, Foxp3 transkripsiyon faktörünü eksprese ederler ve *in vivo* olarak çeşitli immün yanıtları inhibe ederler. CD25 ve foxp3 transkripsiyon faktörü ekspresyonu ile karakterize olan T regülatuar hücrelerinin; santral sinir sistemi inflamasyonunun ortaya çıkması ve remisyonu üzerindeki etkileri ile terapötik açıdan rolleri üzerinde yoğun çalışmalar halen sürdürülmektedir. Son veriler; CD4+ CD25+ foxp3+ T regülatuar hücrelerin deneysel otoimmün ensefalomyelit sırasında, hem sekonder lenfoid organlarda, hem de inflamasyon gösteren santral sinir sisteminde görev aldıklarını göstermektedir (106). T hücreleriyle karşılaştırıldığında; rolü hakkındaki bilgilerimizin daha kısıtlı olduğu diğer lenfosit grubu B hücreleridir. B hücrelerinin de, T hücreleri gibi santral sinir sistemi içinde antijenleri arama yetenekleri olduğu, antijene karşı oligoklonal IgG sentezledikleri ve yüzeylerindeki immünglobülinlere bağlanan antijenler için çok güçlü antijen sunma fonksiyonuna sahip oldukları gösterilmiştir (107). Antijen sunumunda beyin ve spinal kordun; özellikle perivasküler alanları, anahtar rol oynayan bir kompartman niteliğindedir. Makrofaj, dendritik hücre ve B hücreleri gibi hematopoetik kökenli antijen sunan hücrelerin bu boşluklarda yerleşerek, santral sinir sistemi otoimmün hastalıklarının başlatılması ve devam etmesinde önemli roller üstlendikleri düşünülmektedir.

Tüm bu immün denetleme işleminin sıkıca yönetilmesindeki amaç; yerel ihtiyaçları saptamak ve herhangi bir patojen varlığını ya da doku hasarını acilen tespit etmektir (108). Bu durum oldukça ileri haberleşme sistemlerinin varlığını ve birbirleriyle iki yönlü sıkı bir iletişimi gerektirmektedir. Bağışıklık sisteminin sinir sistemi ile temel bağlantısı, sempatik ve parasempatik sinirler aracılığıyla lenfoid organlarda sağlanmaktadır. Asetilkolin, norepinefrin, vazoaaktif intestinal peptid, P maddesi ve histamin gibi nörotransmitterler; santral sinir sisteminde birçok görevde bulunmakla birlikte, immün aktiviteyi düzenlemede de önemli görevler üstlenmektedirler. Kortikotropin salıverici faktör, leptin ve alfa-melanosit uyarıcı hormon gibi nöroendokrin hormonların, santral sinir sistemindeki bağışıklıkta sitokin dengesini ayarlamaları ve bununla birlikte immün sistemin de vücut ısısı, uyku ve beslenme gibi davranışlarda düzenleyici rol oynaması, bağışıklık sisteminin sinir sistemi ile iş birliği içinde çalıştığının açıkça göstergeleridir. Santral sinir sistemindeki hümorale ve hücresele bağışıklık cevapları; primer hormonal merkez, hipotalamo-pitüiter-adrenal aks gibi nöroendokrin yapılar ve lenfoid organların direkt sempatik innervasyonu gibi nöronal yollar ile parasempatik sinir sisteminin immünosupresif etkileri aracılığıyla da kontrol edilmektedir. Moleküler düzeyde ise hormonlar, nörotransmitterler, nöropeptidler, sitokinler ile onların reseptörleri, nöroimmün ağı oluşturan aynı ailenin parçalarıdır (109). Dolayısıyla santral sinir sisteminin endokrin ve nöral yapıları ile bağışıklık sistemi farklı düzeylerde de olsa daima irtibat halindedir.

2.2.2 BOS'ta SSS immünolojisinin değerlendirilmesi

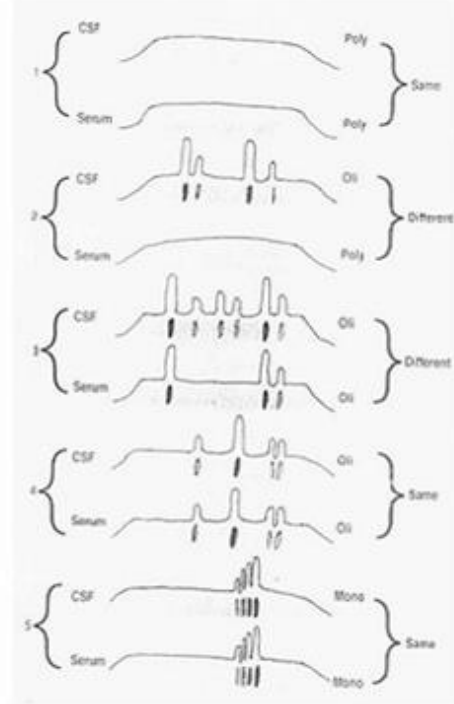
BOS; ventriküller ile subaraknoid mesafeyi dolduran, kaya suyu gibi berrak ve renksiz bir sıvıdır. Erişkinde dakikada 0,3–0,4 ml salgılanmakta olan BOS üretim miktarı sabit olup; günlük yaklaşık 500 ml kadardır. Lateral ventriküller içerisinde oluşan BOS; foramen Monro aracılığıyla 3. ventriküle; akuaduktus Sylvii aracılığıyla 4.ventriküle ve foramen Magendi ve Luschka'lar ile de sistemlere ve sonrasında servikal subaraknoid aralığa geçmektedir. BOS, beyin volüm regülasyonu için önemli bir ozmolit kaynağı olup; ekstrasellüler aralıkta iyon değişimi için tampon görevi görmektedir. Bununla birlikte; serotonin ve dopamin yıkım ürünlerinin koroid pleksuslar yoluyla absorbe edilmesi ve araknoid villuslar tarafından temizlenmesi göz önünde bulundurularak; BOS'un temizleme fonksiyonunda görev aldığı da bilinmektedir (110).

Lomber yoldan alınan BOS proteini %45 mg'ın altında; glukoz düzeyi ise eş zamanlı alınan periferik kan gukozu seviyesinin yaklaşık 2/3'ü kadardır (111). BOS'ta fizyolojik olarak mononükleer hücre hakimiyeti olup, herhangi bir anda 150.000 ile 750.000 arasında hücre bulunabilmektedir. Bu hücrelerin yaklaşık %90'ı edinsel bağışıklığın temel hücreleri olan T lenfositlerdir (73). BOS'ta naif T hücrelerin sayısı oldukça az olup; CD4+ T hücreler, CD8+T hücrelerin 3,5 katı kadardır. BOS'taki CD4+ T hücrelerinin çoğu hem santral hem efektör hafıza hücreleri olarak şekillenmiştir. BOS CD4+ T hücreleri periferdekilere göre farklı bir yerleşimde olduğundan ve buradaki ihtiyaçlara göre davranacağından; periferdeki hafıza T hücrelerinin yüzey molekülleri ve fenotiplerinden farklılıklar taşımaktadırlar. Bu hipotezler, BOS'taki T hücrelerinin büyük bölümünün santral bellek fenotipinde (CD45RO, CCR7, L-selektin ve CD27 eksprese eden hücreler) hücreler olduğunun gösterilmesi ile desteklenmiştir (112-114). B hücrelerinin ise santral sinir sistemi içinde gelişen immün cevaptaki rolü, intratekal immünglobülin sentezinin saptanması ile daha net olarak ortaya koyulmaya başlanmıştır. İmmünglobülin sentezinin klonal olarak ortaya çıkması halinde “*oligoklonal bantlar*”dan söz edilebilir ve bu bantlar, serumda ve BOS'ta bulunuş şekillerine göre 5 tipe ayrılmıştır (115) (**şekil 4a,4b**).

Santral sinir sisteminin immün reaksiyonlarında, bellek B hücrelerinin ana rolü olduğu düşünülmektedir. Bu düşüncenin oluşmasında; bellek B hücreleri yüzeylerinde, artmış düzeyde CD80 ve CD86 kostimülatuar moleküllerinin eksprese edilmesi; antijen sunumunda ve selektif olarak CCR1, CCR2 ve CCR4 düzeylerinde artışta rol oynadıklarının tespiti temel oluşturmuştur (112). Bununla birlikte bellek B hücreleri yine; çok sayıda sitokini de üretebilme yeteneğine sahiptir (116).

2.2.3 İdiyopatik intrakranial hipertansiyonda immünite

Santral sinir sisteminde periferdekine benzer şekilde IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın proinflatuar özellikte olduğu ve erken dönem immün cevabın oluşumuna katkı sağladığı; ayrıca neovaskülarizasyonu uyararak, santral sinir sistemindeki en yoğun glial hücre toplulukları olan astrositleri aktive ettikleri bilinmektedir. Bu görüş; patogenezi halen tam bir açıklığı kavuşturulamamış idiyopatik intrakranial hipertansiyon için yeni bir çalışma alanı yaratmış ve son yıllarda çalışmacıların inflamatuvar mekanizmalara yönelmesinde önemli bir rol oynamıştır.

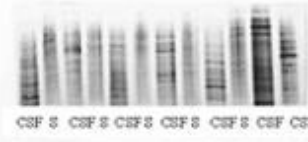


Şekil 4a-İdealize serum ve BOS izoelektrik fokuslama paternleri. Farklı BOS/Serum paternleri lokal IgG sentezini belirtmekte. (Poly: Poliklonal Oli: Oligoklonal Mono: Monoklonal)

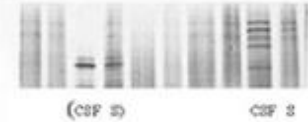
Tip 1



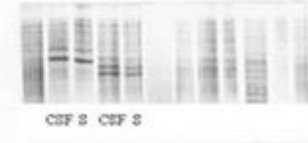
Tip 2



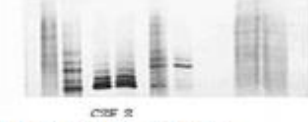
Tip 3



Tip 4



Tip 5



Şekil 4b-IEF-PAGE ve direkt jel immünoafiksasyon+ gümüş boyama ile gösterilen BOS ve serum oligoklonal IgG paternleri

Tip 1: Normal BOS

Tip 2: BOS'a sınırlı oligoklonal IgG (MS gibi hastalıklar)

Tip 3: BOS'ta oligoklonal IgG ile BOS ve serumda ek eşlenmiş bantlar (MS, santral sinir sistemi enfeksiyonları, nörosarkoidoz gibi hastalıklar)

Tip 4: BOS ve serumda eşlenmiş bantlar (Guillain Barré sendromu gibi hastalıklar)

Tip 5: BOS ve serumda monoklonal IgG bandı

Şekil 4- Oligoklonal bantların BOS ve serumda bulunuş şekillerine göre tipleri (115)

Bu görüşün gelişmesine katkı sağlayan diğer bir durum; İİH'nin bilinen en güçlü risk faktörlerinden birinin obezite olması ve adipoz dokunun, IL-1,IL-6 ve TNF- α gibi birçok proinflamatuvar sitokinin sentezinde önemli bir etken olarak göze çarpması olmuştur (3,117-118).

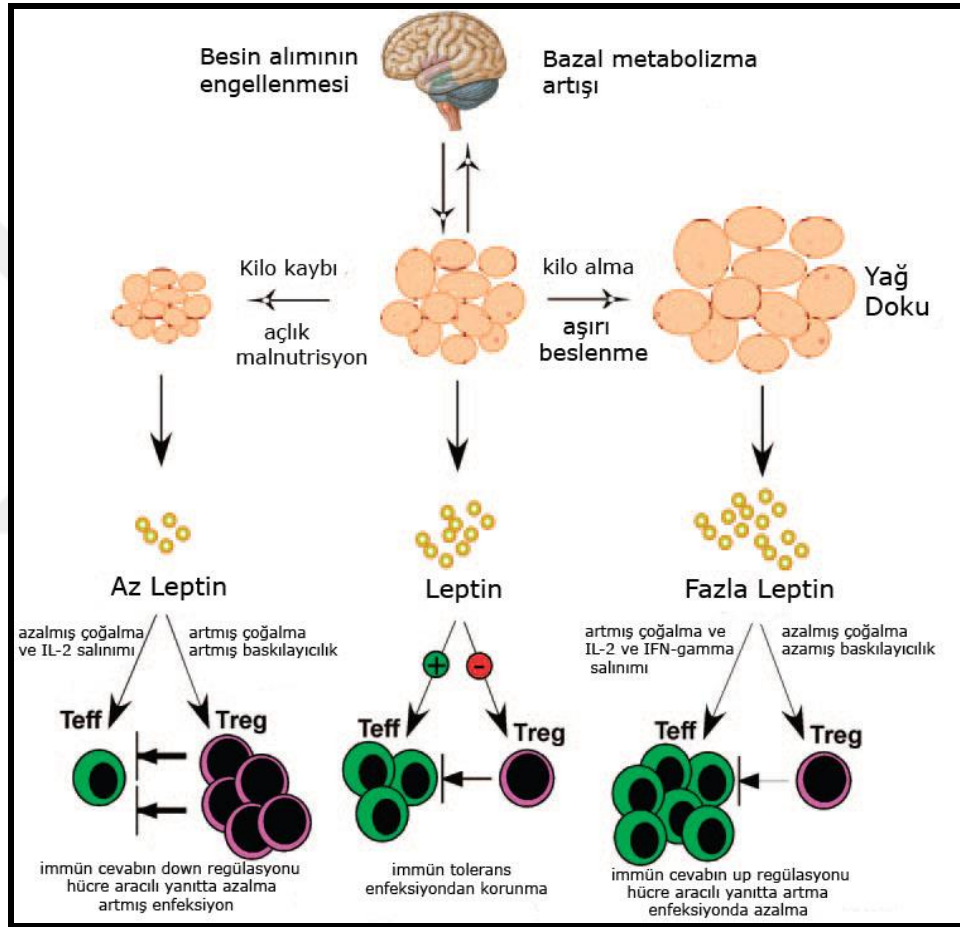
Önceleri hakim olan, adipoz dokunun santral obezite yoluyla karın içi basıncı ve dolaylı olarak kafa içi basıncı artırdığı düşüncesi; yıllar içerisinde önemini yitirmiştir. Çünkü bilinmektedir ki; İİH için temel risk faktörlerinden biri kadın cinsiyettir. Santral obezite ise erkek cinsiyette daha fazla görülmektedir. Bu nedenle araştırmacılar; adipoz dokunun mekanik etkisinden uzaklaşmış; organizmanın temel enerji deposu ve dolayısıyla mobilizasyonunun önemli kaynaklarından biri olması nedeniyle, adipozit

fizyolojisi ve metabolizması üzerine çalışmaya yönelmişlerdir. Bu konuda yapılan birçok çalışma literatüre geçerek, yeni araştırmaların ilgi odağı haline gelmiştir.

BOS, serum ve adipoz dokuda yapılan in vivo ve in vitro çalışmalar; obezitenin kronik inflamasyon ve anormal proinflamatuvar sitokin profili ile ilişkili olduğunu göstermiştir. (119-122). Bir endokrin organ olarak kabul edildiğinde adipoz doku; inflamatuvar mediatörlerin ve sitokinlerin üretimini uyaran makrofajların salınımına sebep olmakta ve inflamatuvar yanıtın oluşumu için zemin hazırlamaktadır. Dolayısıyla gerek makrofajlarlar üzerinden; gerekse direk etkisiyle çok çeşitli hormonların, kemokinlerin ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımına katkıda bulunmaktadır (123). Bu temel sitokinler arasında; IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , CCL-2, *hepatocyte growth factor* (HGF), *nerve growth factor* (NGF) ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) yer almaktadır (3).

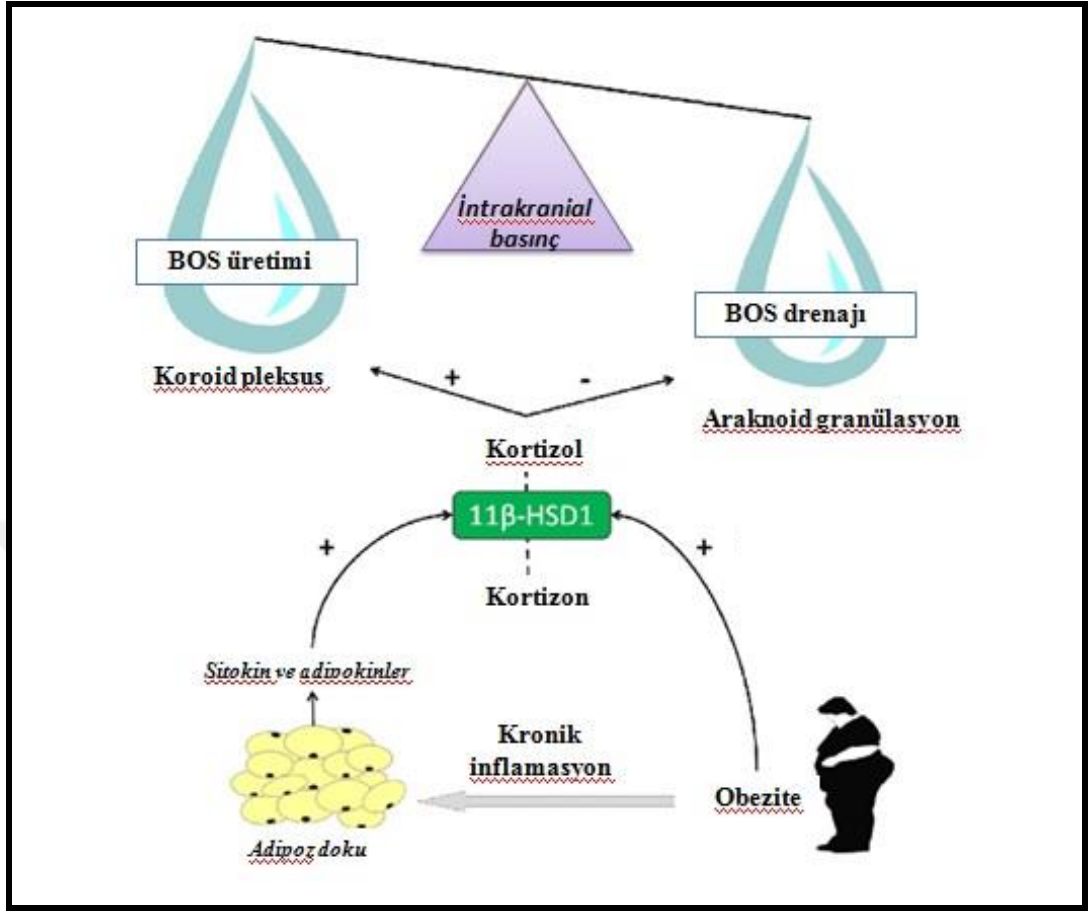
Adipoz dokunun proinflamatuvar sitokinler üzerinde etkisi olduğu gibi; TNF- α gibi çeşitli sitokinlerin de adipozit metabolizması üzerine önemli metabolik etkileri mevcuttur (124). TNF- α uygulanan sıçanlar ve insanlarda serum trigliserit ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) düzeylerinin yükseldiği; iştah ve gastrointestinal fonksiyonların arttığı görülmüş ve bu durum lipoprotein lipaz aktivitesinin düşüşü ve hepatik lipogenezin artışına bağlanmıştır (125). Enerji dengesi ve yağ metabolizması ile TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin ilişkisini inceleyen başka çalışmalarda ise lokal kompleman yolundaki regülasyonun obezlerde bozulmuş olduğu gösterilmiştir (126,127). Bununla birlikte visseral adipozitler başta olmak üzere; adipoz dokudan sekrete edilen adipokin, sitokin ve büyüme faktörlerinin birçoğu da obezite ile ilişkili bulunmuş olup; yalnızca periferel etkilerle değil; santral etkiler üzerinden de obezitenin hem nedenlerinden biri hem de bir sonucu olarak göze çarpmaktadır. Örneğin insanda 7. kromozomda lokalize “ob” geni tarafından kodlanan leptinin; santral enerji depolarındaki değişikliklerle ilgili sinyaller oluşturarak besin alımı ve enerji tüketimini düzenleyen bir hormon olarak gösterildiği; immün ve endokrin sistemin bağlantılarında da rolü olduğunu gösteren pek çok çalışma mevcuttur (128-131). Leptin, immün ve endokrin sistem için ortak olan önemli bir mediyatör olup; özellikle bağışıklık sisteminde; C-reaktif protein (CRP), IL-1 ve IL-6 ile birlikte, erken bir akut faz reaktanı olarak işlev görür. İnflamasyon, sepsis ve ateş sırasında yüksek miktarlarda üretilir ve TNF ve IL-1 gibi diğer inflamatuvar mediatörlerce indüklenebilir. Son birkaç yılda,

metabolizmada yer alan bir dizi molekülün aynı zamanda immün yanıtın düzenlenmesinde de rolü olduğu ortaya çıkmıştır. Bu bağlamda, adiposit kaynaklı bir hormon olan leptinin, bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde normal olduğu kadar patolojik koşullarda da etkili olduğu gösterilmiştir. Nitekim leptin üretiminin azaldığı koşulların enfeksiyonlara eğilimi artırdığı; artmış leptin sekresyonu, proinflamatuvar ve patojenik sitokinlerin de immün reaksiyonlar ile ilişkili olabileceği iddia edilmiştir (131) (Şekil 5).



Şekil 5-Leptinin inflamasyondaki rolü (131)

Son zamanlarda, İİH'nin; obezite, anormal inflamasyon ve adipozit kaynaklı sitokinlerce indüklenen 11-beta hidroksterooid dehidrogenaz-1 (11 β -HSD1) aktivitesi nedeniyle de ortaya çıkan bir durum olduğu düşüncesi de oluşmaya başlamıştır (3,133) (Şekil 6). Bu hususta çalışmacılar; 11 β -HSD1' in çok çeşitli dokularca üretilmesine rağmen; öncelikli olarak, lokal kortizol aktivitesinde ve hepatik glukoneogenezde artış ile birlikte adipozit farklılaşmasındaki indükleme rolünün önemine vurgu yapmaktadır (132).



Şekil 6-Obezite-kronik inflamasyon ve 11β-HSD1 ilişkisi (3)

11β-HSD1 aktivitesinin İİH hastalarında incelendiği diğer birçok çalışmada da; 11β-HSD1 aktivitesinin IL-1β, IL-6, TNF-α gibi proinflamatuvar sitokinler ve adipokinlerce düzenlendiği bildirilmiş; obezitenin indüklediği proinflamatuvar sitokin ve adipokin disregülasyonunun, 11β-HSD1 aktivitesini artırarak anormal glukokortikoid metabolizması üzerinden İİH'ye yol açabileceği iddia edilmektedir (133-135).

2.2.4 İİH'de immün yanıtın BOS bulguları ile değerlendirilmesi

Yatar durumda, lomber yoldan alınan beyin omurilik sıvısının basıncı 80-200 mm H₂O arasında değişir. Beyin omurilik sıvısı basıncına subaraknoid aralığa girildikten hemen sonra, bakılmalıdır. Bir miktar BOS akıtıldıktan sonra ölçülen basınç gerçek kafa içi basıncını yansıtmaz. İİH'dekine benzer şekilde meningoensefalit, subaraknoid kanama gibi patolojik durumlarda da BOS basıncı yükselir.

Beyin omurilik sıvısının immünolojik incelemeleri için en sık kullanılan yöntem intratekal aralıkta IgG üretiminin ölçülmesidir. Bu ölçüm kantitatif ve kalitatif olmak üzere iki şekilde yapılabilir. Kantitatif ölçüm yaparken BOS IgG düzeyi pek çok farklı yöntem ile ölçülebilir; ancak yapılması gereken şey, aynı yöntemle BOS albümin düzeyinin de ölçülmesidir. Bu yolla IgG indeksi hesaplanabilir ve BOS'ta belirlenen IgG düzeyinin kan beyin bariyeri bozulması ile kandan mı geldiği yoksa intratekal üretim nedeniyle mi arttığı anlaşılabilir. BOS IgG indeksi= (BOS IgG/Serum IgG) / (BOS albümin/Serum albümin) formülü ile hesaplanır ve normalde 0.70'den küçük olmalıdır. Pek çok enfeksiyöz ve inflamatuvar SSS hastalığında BOS IgG indeksi artar. Kalitatif ölçümde ise: eşzamanlı BOS ve serum elektroforezinde, yalnızca BOS'ta IgG bölgesinde ikiden fazla sayıda IgG bandının gösterilmesi durumunda intratekal oligoklonal IgG sentezinden söz edilir. Bu, multipl skleroz tanısında yararlanılan önemli bir inceleme yöntemidir. Diğer enfeksiyöz ve inflamatuvar SSS hastalıklarında saptanabilirse de, band paterninin değişmeden sebat etmesi multiple skleroz için tipiktir. Bunların dışında, BOS'ta diğer immünglobulin düzeylerinin ölçümü ve immünelektroforez ile monoklonal immünglobulin artışlarının saptanması da olasıdır; ayrıca spesifik antijenlere karşı antikorların saptanması ve titrasyonu da yapılabilir (53).

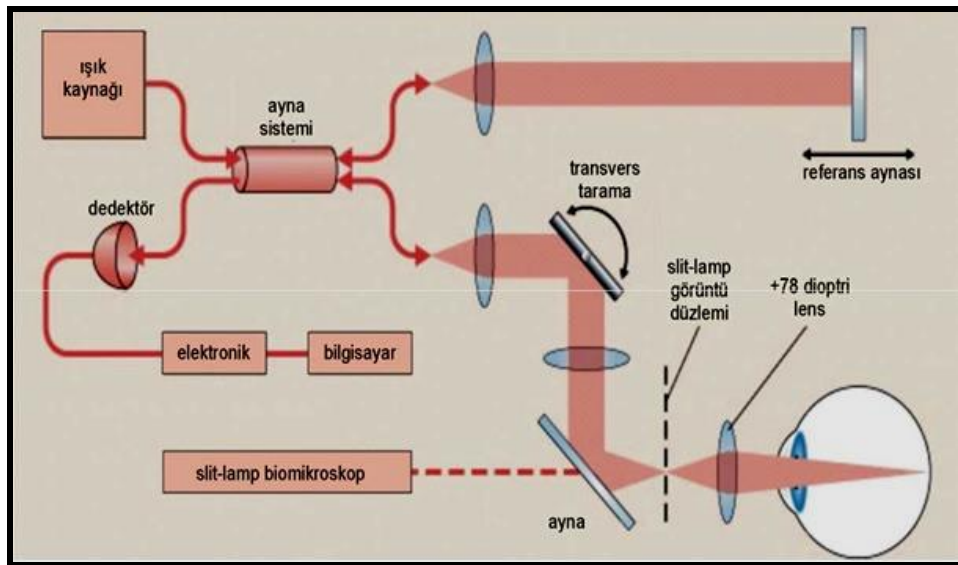
2.3 OKT ve VEP

2.3.1. OKT Genel Prensipler

OKT; biyolojik doku katmanlarını, mikron düzeyinde yüksek çözünürlükte kesitler olarak görüntüleyen, yeni bir tıbbi görüntüleme yöntemidir (136). Dokulara gönderilen ve farklı doku katmanlarından geri yansıyan infrared ışığın yansıma gecikme zamanını ve şiddetini ölçerek, dokuların ve patolojilerinin yüksek çözünürlükte kesit görüntülerinin alınmasını sağlar (137).

OKT çalışma prensibi olarak B-scan ultrasonografiye benzer ancak görüntü oluşturmada dokunun akustik yerine optik geri yansıtma özelliklerini kullanır (138). Görüntü almak için B-scan ultrasonografide ses kullanılırken, OKT'de koherent ışık kullanılmaktadır. Kullanılan bu ışık düşük koherensli (eşvreli) bir interferometre aracılığıyla geriye yansıtılır ve koherent ışığın dalga derinlik çözünürlüğü ölçülür (139). Buradaki koherent ışık terimi, lazer ışığı gibi tek dalga boyundaki ışığı tanımlamaktadır. Parsiyel koherent ışık ise kısa bir aralıkta farklı dalga boyundaki ışın demetini içermektedir (136). OKT'de kullanılan parsiyel koherent ışık, superluminesent diod

laser (SLD) cihazından sağlanan yaklaşık 840 nm'lik bir kızılötesi ışığın ikiye ayrılmasını ve dönen ışıklarına birleşmesini sağlar. Bir ışın referans kola yönlendirilerek çevirici referans ayna tarafından yansıtılır. Geri yansıtılan ışınlar, ışın ayırıcıda birleşir ve dedektöre yönlendirilerek dokunun yansıtıcılık derecesiyle orantılı bir girişim sinyali oluşur (139) (**Şekil 7**). Bu sinyallerin işlenmesi ile oluşturulan tomografi kesitleri iki boyutlu olarak ve retina yapılarının yansıtıcılık özelliklerine göre farklı renklendirilmiş şekilde görüntülenir (140). Dolayısıyla ultrasonografide görüntünün ekosundan bahsedilirken, OKT'de reflektivite; yani yansıtıcılık söz konusudur. Işığı geriye güçlü bir biçimde yansıtan dokular OKT'de güçlü ışık sinyali verirler ve hiperreflektif olarak değerlendirilirken; ışığı geriye yansıtma özelliği düşük olan dokular hiporeflektif olarak değerlendirilirler. Retina sinir lif tabakası da hiperreflektiviteye sahip olduğu için OKT'de sınırları ve kalınlığı güvenilir bir şekilde saptanabilmektedir. OKT'de görüntüler B-mod ultrasonda olduğu gibi gri tonlarında elde edilebildiği gibi, maviden kırmızıya gökkuşağı tonlarında yalancı bir renklendirme yapılarak da verilebilir. Yalancı renklendirme ile doku katmanları uzman tarafından birbirinden daha iyi ayırt edilebilmektedir (141). Burada hiperreflektif dokular (retina sinir lifi tabakası, retina pigment epiteli, fotoreseptör tabakası gibi) kırmızı renk ile; hiporeflektif (vitreus, retina dış nükleer tabakası gibi) veya ışığı absorbe eden dokular (kan damarları, hemoraji gibi) ise mavi-siyah renk tonları ile yansıtılmaktadır. Reflektivitesi bu iki uç nokta arasında yer alan doku katmanları ise kırmızı ile mavi arasındaki diğer gökkuşağı renkleriyle ifade edilmektedirler (142).



Şekil 7: OKT nin şematik yapısı (143)

2.3.2 VEP Genel Prensipler

Dokuların uyarılması sonucunda ortaya çıkan ve ekstrasellüler yapılardan kaynaklanan elektriksel sinyaller uyarılmış potansiyeller olarak tanımlanır. Dışarıdan verilen uyarılarla zaman ilişkisi içinde olan aktivite değişimlerinin kaydedilmesi, santral sinir sistemindeki duyu yollarının iletimi hakkında bilgi sağlar. Verilen uyarı; uyarılan hücrelerin, ekstrasellüler alanında bulunan pozitif yüklü iyonların intrasellüler alana doğru akımını sağlar ve böylece elektriksel çift kutup oluşur. Uyarı, pratikte kayıpsız olarak uyarılabilen membranlar üzerinden iletilir. Korteksin komplike yapısı, nöronal elemanların çokluğu ile uyarıcı ve inhibe edici sistemlerdeki bilgilerin çok boyutlu yayılımı, kortikal uyarılmış potansiyellerin oluşumunu belirler. Potansiyel akımdaki belirleyici jeneratörler post-sinaptik potansiyeller olup, elde edilen potansiyellerin oluşumunda aksiyon potansiyellerinin görevi yoktur (144).

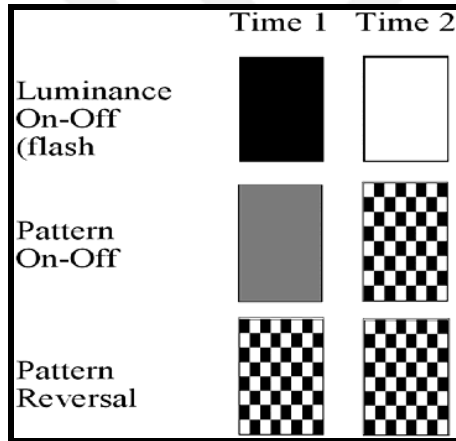
Sinir sisteminin farklı düzeylerinden kaynaklanan potansiyeller çok küçük voltaj değerlerine sahip olup, beyin aktivitesinin ve kendilerinden çok daha kuvvetli elektromanyetik parazitlerin arasında kaybolurlar. Bu sorun; elde edilmeye çalışılan uyarılmış potansiyellerin, devam eden elektroensefalografi (EEG) aktivitesi ve diğer elektriksel gürültüden kendilerini ayıran, averajlama yöntemi kullanılarak ortadan kaldırılmaya çalışılır. Bunu sağlayabilmek için; birbiriyle aynı, seri uyarana cevap olarak ortaya çıkan eş zamanlı beyin ve spinal kord yanıtlarını averajlayarak, ilgisiz gürültünün kaybolmasını sağlamak için tipik olarak tekrar tekrar uyarı vermek gerekmektedir. Böylece dışarıdan uygulanan sinyale göre zamansal açıdan rastgele nitelik taşıyan EEG dalgaları silinirken, uyararla zamansal ilişki içinde olan uyarılmış potansiyeller kayıt trasesi üzerinde belirginleşir. Bu amaçla birbirini izleyen en az iki averajlama yapılması gerekir. (145)

Uyarılmış potansiyelleri tespit etmekteki amaç; potansiyellerin uyarana zamansal uzaklığını (latans), sinir sisteminin farklı yapılarından kaynaklanan potansiyeller arasındaki latans farklarını ve söz konusu potansiyellerin genlik değerlerini ölçmektir. Bu değerlerin normal birey gruplarından elde edilenlere oranla belirgin farklılık göstermesi ya da aynı hastanın sağ ve sol tarafları arasında farklı oluşu santral sinir sisteminde söz konusu uyarı taşıyan yollarda iletimin aksadığını gösterebilir. Uyarının iletilmesindeki bozukluklar; latans uzaması, amplitüd azalması ve desenkronizasyon defektleri ile ortaya çıkarlar (146).

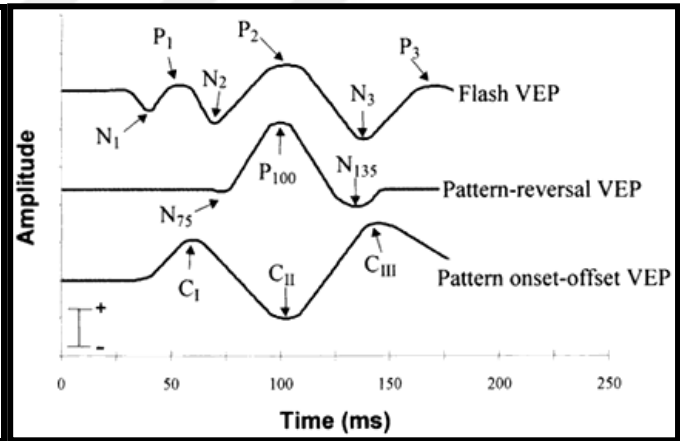
Klinik pratikte en çok kullanılan uyarılmış potansiyeller; görsel uyarılmış potansiyeller (visual evoked potential=VEP), somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller ve beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyellerdir.

VEP; vizüel korteksin uygun uyarılara cevabıdır. Bu cevap retinadan başlayarak görme korteksine kadar uzanan görme yollarındaki afferent uyarı akışının, görme korteksinde yarattığı potansiyeli yansıtır. Bu potansiyel 100 veya daha fazla uyarana cevabın oksipital skalp elektrotları ile kaydedilip averajlanması ile elde edilir (147).

3 ayrı VEP tekniği vardır. Bunlar; uyarıcı ışığın rengi, uyarı sıklığı ve parlaklığı değiştirilerek uygulanan Flaş VEP; siyah-beyaz kutular yer değiştirilerek uygulanan patern reversal ve belli bir süre görünüp kaybolma şeklinde olan patern onset-offsettir. (148) (şekil 8-9).



Şekil 8- VEP teknikleri



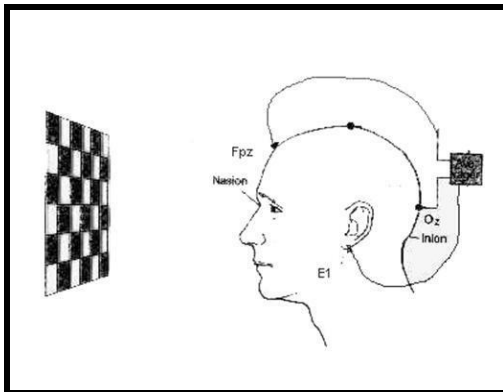
Şekil 9- Farklı VEP teknikleri uygulanarak elde edilen dalga paternleri

Flaş VEP, kooperasyonu kısıtlı olan; koma hastaları, psikiyatrik hastalar, genel anestezi verildiği durumlar ile bebekler ve görmesi çok zayıf olan kişilerde kullanılır. Bu nedenle de kullanım alanı sınırlıdır (146). Patern VEP görme düzeyi ile orantılı olduğundan diğer tekniklere oranla daha hassastır (148). Dolayısıyla, VEP'te en sık kullanılan uyarım şekli "patern reversal" dır. Patern reversal tekniği kullanılarak elde edilmeye çalışılan bir VEP kaydı için; elektrodlar, amplifikatör sistem, filtre edici bir düzen, averaj bilgisayarı ve uyarı materyali gereklidir. Bu yöntem hastaya yaklaşık 1 metre uzakta bulunan bir ekran aracılığıyla sağlanır. Kayda başlamadan hemen önce, kafa derisi alkolle temizlenir; deri, yağ ve ölü deri dokusundan temizlendikten sonra yüzey elektrodları yerleştirilir. Elektrod direncini düşürmek için jel kullanılabilir.

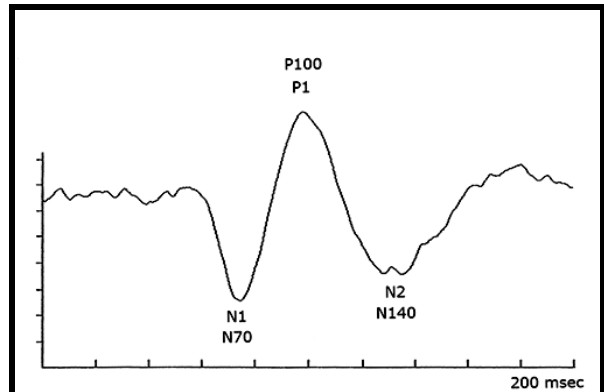
gibi subkutan yerleştirilen iğne elektrodlar da kullanılabilir. Rutin klinik uygulamada unipolar bir iletici tavsiye edilir. Aktif elektrot orta hatta, protuberensia oksipitalisin (inion) 2-3 cm üzerine, inaktif elektrot ise 10-20 EEG kayıt sistemine göre Cz noktasına konur (**Şekil 10**). Aktif elektrod nöral sinyalleri toplarken; inaktif elektrod ise nöral potansiyeller haricindeki tüm potansiyelleri toplar (149).

VEP’te elde edilen potansiyeller geçici ve sabit olmak üzere iki türdür. Geçici potansiyeller; uyarılar arasında belli bir süre bırakılarak beynin tekrar istirahat haline geçmesine izin verildiği durumlarda üretilirken; sabit potansiyeller, uyarılar arasındaki sıklığın, beynin tekrar istirahat durumuna geçmesine izin vermeyecek kadar yoğun uygulandığı durumda üretilir. (150)

VEP’ler 5-10 mikrovolt amplitüde elde edilir ve esas komponenti derin bir pozitif dalgadır. Bu dalga şekli retinotopik olarak organize olmuş oksipital korteksin farklı alanlarında, aynı anda oluşturulan birçok dalga formunun toplamından oluşur ve bu dalganın tepesi, uyarıdan yaklaşık 100 milisaniye sonra oluştuğu için “P100 dalgası” adını alır. Bu dalgadan önce ve sonra daha küçük amplitüdü 2 negatif dalga bulunur. Bunlar negatif olmaları ve uyarıdan yaklaşık 70 milisaniye ve 140 milisaniye sonra oluştuklarından N70 ve N140 olarak adlandırılırlar (**Şekil 11**). P100 pratikte en sık kullanılan komponenttir. Her iki gözden alınan VEP’ler patolojik olmayan durumlarda; şekil, latans ve amplitüd olarak birbirlerine çok benzediklerinden dalga konfigürasyonlarının ayrı ayrı patolojik olup olmamalarının yanısıra her iki gözden elde edilen sonuçların birbirleriyle karşılaştırılması da ayrıca önem taşır (151).



Şekil 10- Patern-reversal ve elektrodların yerleşimi



Şekil 11- Patern-reversal kullanılarak tek bir görsel alandan elde edilmiş normal formda bir VEP dalgası

Patern VEP'te siyah karelerin beyaza, beyaz karelerin siyaha dönme hızının 4 saniyeden daha yüksek oluşu, latansda uzamaya sebep olabilir. Yine patern VEP'te kontrast düzeylerindeki azalma, latansda uzama ve genlikte azalmaya neden olabilir. Bu nedenle kareler arası zıtlık ve kare sınırlarının keskinliği, standardizasyonu sağlamak adına oldukça önemlidir. Patern VEP fiksasyona bağımlıdır ve fiksasyon bozukluğu da genlikte azalmaya neden olur. Şayet; Flaş VEP uygulanıyorsa; Flaş VEP'te normal sınırlar içerisinde uyaran yoğunluğunu arttırmak genlikte artmaya ve latansta düşmeye neden olacaktır. Bu faktörler teknik ile ilgili VEP'i etkileyen faktörlerdendir. Hastaya ait faktörlerden ise; yaşlılık önemli bir değişkendir. 60 yaşından sonra P100 latansının artması nedeniyle; yaşlı hastalarda elde edilen uyarılmış potansiyeller, kendi yaş grubundaki normal değerler dikkate alınarak değerlendirilmelidir. Her iki cinsiyet arasında, kadınlarda erkeklere kıyasla P100 latansı daha kısa olmasına rağmen, bu fark bahsedilmeyecek kadar küçüktür ve bu nedenle dikkate alınmayabilir. Pupil çapı da elde edilecek uyarılmış potansiyellerde değişiklik meydana getirebilir. Artmış pupil çapı, uyaran şiddetindeki artış ile aynı etkiye sahiptir.

VEP'in değerlendirilmesindeki esas, her iki gözün ayrı olarak uyarılması ile elde edilen P100 bileşeninin latansının ölçülmesidir. Her bir göz için P100 latansı ölçüldükten sonra, iki göz arasındaki P100 latans farkı tanımlanır. Bu değerlerin, laboratuvarın normal değerleri ile karşılaştırılması, cevabın normal veya anormal olarak yorumlanmasına imkan sağlar.

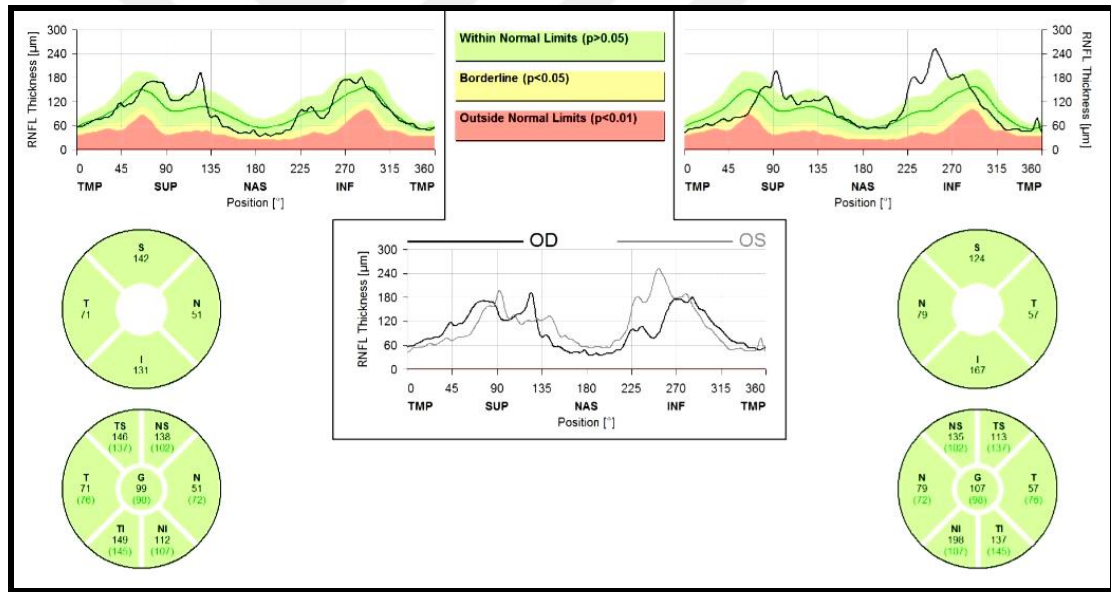
2.3.3 Klinik Uygulamalarda OKT'nin yeri

1990'lı yılların başında deneysel olarak kullanılmaya başlanan ve 1995 yılında klinik kullanıma giren OKT, retina optik disk ve maküla gibi anatomik yerlerin görüntülenmesinin yanında; retina sinir lifi, fotoreseptörler ve retina pigment epiteli gibi intraretinal yapıların incelenmesini de olanaklı kılar (5). OKT tarama protokolleri, makula ve optik disk gibi özel retina bölgeleri hakkında güvenilir bilgi verirken, RSLT'nin inferior, nazal ve temporal kadrantların ayrı ayrı kalınlıklarının kantitatif olarak ölçümünü de sağlar. Retina sinir lifi tabakası (RSLT) ölçümüyle superior, nazal, inferior ve temporal kadrantların ayrı ayrı kalınlıkları grafiksel olarak numerik formatta sunulur. OKT'nin retina sinir lifi tabakası kalınlığı (RSLTK) analizi çıktısında bulunan değerler, sağlıklı popülasyonun normal değerleri ile kıyaslanır ve hastanın yaşına göre normalden ne kadar sapma gösterdiği renklere göre grafikte sunulur. Beyaz ve yeşil bantlar normal,

sarı sınır değer, kırmızı ise anormal değeri gösterir (Şekil 12). Toplumun % 5'i beyaz, % 90'ı yeşil, % 4'ü sarı ve % 1'i kırmızı bantta yer alır (139).

RSLT' nin, afferent görme yollarının en proksimalinde olması ve bu tabakanın kalınlığındaki değişimlerin, optik sinirin aksonal bütünlüğü hakkında da bilgi vermesi nedeniyle; başta koryoretinal patolojiler olmak üzere, nörooftalmolojik hastalıkların tanı ve takibinde de OKT'nin değeri gitgide artırmaktadır (152).

Literatürde nonarteritik anterior iskemik nöropati, santral retinal ven oklüzyonu, optik nörit, multiple skleroz, optik disk drusenleri gibi papilödeme yol açabilecek birçok durum ile retina dekolmanı, diyabetik retinopati, yaşa bağlı makula dejeneransı ile glokomun tanı ve takibinde optik OKT ile yapılmış birçok çalışma mevcuttur (153-155). İİH'de de optik disk kabarıklığının arttığı ve RSLTK'nin araştırıldığı birçok çalışma yer almaktadır (156-172).



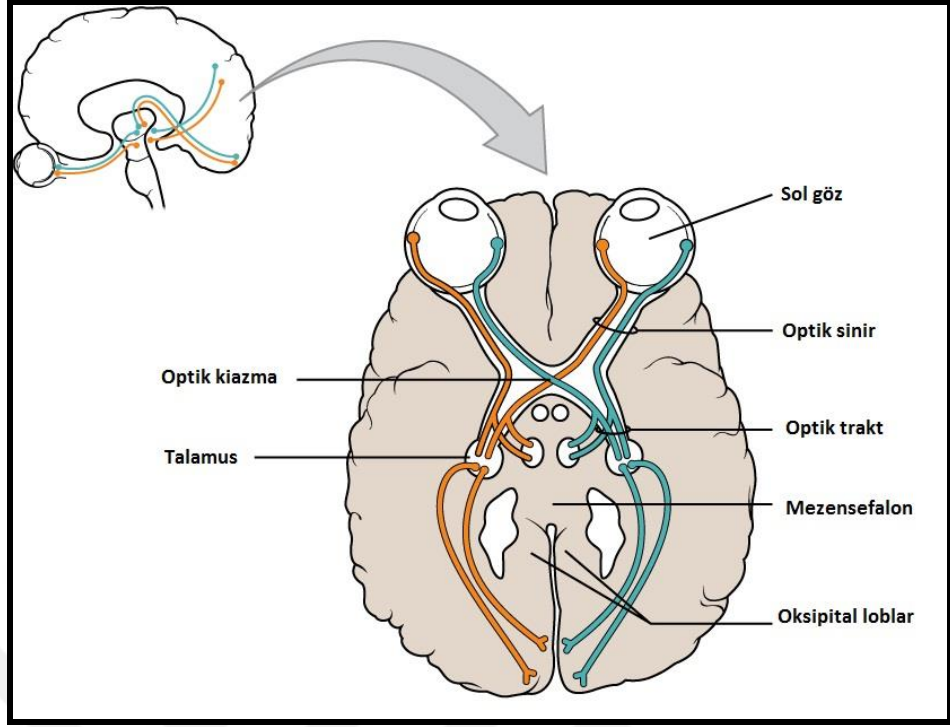
Şekil 12- Sağlıklı bir gönüllünün OKT ile alınan RSLTK analizi

2.3.4 Klinik Uygulamalarda VEP'in yeri

VEP'ler, ön görsel yollarındaki lezyonları göstermekte oldukça duyarlıdır. Hatta VEP'lerin optik sinir lezyonlarını göstermede, MRG yöntemine oranla daha duyarlı ve daha ucuz olduğunu, normal bir VEP incelemesinin; hastada, optik sinir-kiazma lezyonu olasılığını hemen hemen ekarte ettirebildiğini söyleyebiliriz. Fakat aynı duyarlılık, retrokiazmatik lezyonlar için geçerli olmadığından; bu lezyonlara ilişkin VEP uygulama özelliklerinin daha iyi bilinmesi gerekir (145). Çünkü; optik kiazma'nın ön tarafında

bulunan tek taraflı lateralize lezyonlarda, her iki gözden alınan uyarılmış potansiyellerin farklılığı ile tanıya gidilir. Oysa optik kiazmanın arkasındaki lezyonlarda, her iki gözden elde edilen yanıtlarda da değişiklikler görülür. Bu tür durumlarda lateralizasyon bilgisi yeterli olamayacağından, görme alanı yarılarını ayrı ayrı uyarmak gerekir. Böylece başın arka kısmına yerleştirilen elektrodlar aracılığı ile elde edilen yanıtlardaki patolojik değişiklikler, homonim veya heteronim asimetri şeklinde kayıtlanır. Dolayısıyla görme yollarındaki posterior lezyonların gösterilebilmesi için parietookspital bölgede en az 5 elektrodun bulunması gerekir (151). Bununla birlikte, klinik uygulamadaki uyarılmış potansiyellerin; esasında, nörolojik muayenenin bir uzantısı olarak değerlendirilmesi daha doğrudur. Diğer tüm nörolojik bulgularda olduğu gibi, uyarılmış potansiyeller de nörolojik bir lezyonun etiolojisinden ziyade, lezyonun varlığı ve yerinin gösterilmesinde klinisyene yardımcı olur. Bu nedenle, uyarılmış potansiyellerin en faydalı olduğu durumlar; klinik olarak sessiz bir anormalliğin tespit edilmesine yönelik, şüpheli lezyonların aydınlatmasının istendiği durumlardır (146).

Her bir optik sinir, orbita içinde posteromedial bir yönelim ile ilerledikten sonra, optik kanal yolu ile kafatası boşluğuna girer. Burada karşı eşi ile birleşen iki optik sinir, optik kiazmayı oluştururlar. Optik kiazmada, retinanın medial yarımından gelen lifler çaprazlaşarak, lateral yarımından kaynak alan lifler ise çaprazlaşmadan kesintisiz bir şekilde ilerlerler (**Şekil 13**) (164). Görme yollarının bu organizasyonu nedeniyle, tam alan monooküler uyarmı ile elde edilen P100 latansında tek taraflı uzama, aynı tarafta optik kiazmanın önünde yer alan bir lezyona işaret eder. Optik kiazmanın önünde ya da arkasında yerleşmiş bilateral lezyonlar veya kiazma lezyonları ise; P100'de, her iki gözün ayrı ayrı uyarmı ile gösterilebilen, bilateral uzamaya neden olur. Unilateral hemisferik lezyonlarda, sağlam yarı alanın katkısı nedeniyle; elde edilen P100 latansı değişmez; ancak cevabın skalp topografisindeki değişikliği dikkat çeker (146).



Şekil 13-Görme Yollarının Anatomisi

Daha detaylı inceleyecek olursak; herhangi bir anterior görme yolu lezyonunda, görsel uyarı potansiyellerinde ortaya çıkabilecek başlıca anormallikleri şöyle özetleyebiliriz. Örneğin; MS gibi demiyelinizan bir hastalıkta optik sinirdeki bir sessiz plak, P100'ün latansında aşırı derecede uzamaya sebep olabilir. Amplitüd küçülmesi ise daha çok ön görme yollarının kompressif lezyonlarında görülür. Özellikle lateralize bir beyin tümöründe iki tarafın uyarımı ile elde edilen P100 amplitüdünün karşılaştırılması önem taşır. Çeşitli kırma kusurları, ambliopi, katarakt ve retinopati gibi durumlarda amplitüd küçülebilir; hatta bazen hastanın patern-reversal ekranı üzerine dikkatinin azalması bile amplitüdü etkileyebilir. Bu nedenle amplitüd değerlendirmesi yapılırken çok dikkatli olmak gerekir. Dalganın morfolojik değişimleri olarak da N75'in yitimi ve P100'ün tabanının genişlemesi söz konusu olabilir. (151)

VEP'lerin başlıca klinik kullanım alanları; optik nörit, optik sinir atrofi, iskemik optik nöropati, papilödem, optik sinir drusenleri gibi optik sinir hastalıklarının değerlendirilmesi; glaukom, ambliopi, subjektif görme bozuklukları, diplopi ve diğer binoküler görme bozuklukları; görme alanı defektleri, renkli görme bozuklukları, gece körlüğü gibi görme bozukluklarının değerlendirilmesi, multiple sklerozun tanı ve takibi; optik sinir gliomu, menenjiom, kraniyofarenjiom, pitüiter tümörler, dev anevrizmalar gibi optik sinir basısı yapan durumlar, retinal pigment epitelini içeren distrofilerin

değerlendirilmesi ile konversiyon bozukluklarının tanımlanması ve takibi, Friedreich ataksisi ve diğer herediter ataksiler, Charcot-Marie-Tooth hastalığı, nörosifiliz, Leber'in herediter optik atrofisi, lökodistrofiler, pernisiyöz anemi, endokrin orbitopatiler, diyabet, alkolizm, fenilketonüri ve post-konküzyon sendromları olarak sayılabilir (145,165).

2.3.5 İİH'nin tanı ve takibinde OKT ve VEP'in kullanımı

İİH'nin en önemli, kardinal bulgusu papilödemdir ve papilödem artan kafa içi basıncın oftalmolojik göstergesi olarak kabul edilebilir. Optik disk, RSLT ve retinal ganglion hücre tabakası, papilödemden etkilenen önemli görsel anatomik yapılar olup bu yapıların klinik takibi; İİH'nin olası görsel komplikasyonları nedeniyle oldukça önemlidir. İİH hastalarının %10-25'inde görme kaybı kalıcı nitelik taşımakta olduğundan, olası görsel komplikasyonların en erken dönemde tespit edilmesi; gerek klinik takiplerin sıklığı, gerekse tedavi etkinliğinin değerlendirilebilmesi açısından oldukça önem taşımaktadır. OKT'nin klinik kullanıma girmesi ve öncesinde de kullanılmakta olan VEP ile eş zamanlı olarak kullanılmaya başlanması, İİH'li hastaların klinik takibini eskiye nazaran çok daha kolaylaştırmıştır (156,157). Papilödem, hastalığın ilk dönemlerinde VEP'te tespit edilen P100 dalga latansında uzamaya sebep olmakla birlikte; RSLT ve optik sinir fonksiyonunu bozmamakta, papilödemin düzelmesi halinde de optik sinir ve RSLTK'deki değişiklikler düzelmektedir (158). Oysaki hastalığın ilerleyen evrelerinde papilödem kronik hale gelmekte RSLT üzerindeki basınç sebebiyle iskemik semptomların gelişmesine sebep olabilmektedir. Bu nedenle erken teşhis ve tedavinin yönlendirilmesi açısından VEP ve OKT'nin korele olarak klinik kullanımda olması günden güne daha da önem kazanmakta; literatürde de papilödemin elektrofizyolojik ve anatomik olarak teşhis ve takibinde VEP ve OKT'nin önemini belirten birçok çalışma bulunmaktadır (156-165).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; 2015 Temmuz ile 2016 Temmuz tarihleri arasında, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi nöroloji kliniğinde yatarak tedavi görmekte olan veya nöroloji polikliniğine başvuran, çalışmaya katılmayı kabul etmiş, "*Modifiye Dandy Kriterleri*"ne göre kesin İİH teşhis edilmiş, belirlenen çalışmaya dahil edilme ölçütlerini karşılayan; 20-60 yaş aralığında 28'i kadın 2'si erkek, 30 hasta ve bilinen nörolojik ve sistemik hastalığı olmayan, çalışmaya katılmayı kabul etmiş 20-60 yaş aralığında 28'i kadın 2'si erkek 30 sağlıklı gönüllüde yapıldı. Çalışmaya alınan tüm hastalara ve sağlıklı gönüllülere, çalışma ile ilgili bilgi verilerek yazılı onayları alındı. Çalışma protokolü Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (21.10.2016/207) .

Bu çalışmaya Modifiye Dandy kriterlerine göre “kesin idiyopatik intrakranial hipertansiyon” teşhis edilmiş olan 18-60 yaş aralığındaki araştırmaya katılmayı kabul etmiş olan hastalar ile benzer yaş ve cinsiyetteki sağlıklı bireyler dahil edildi. Sağlıklı kontrol grubu için araştırmaya alma ölçütleri; 18 ile 60 yaş arasında olmak, bilgilendirme sonrası araştırmaya katılmayı kabul etmiş olmak, normal OKT ve VEP bulgularına sahip olmak, takipte malignansi, sistemik hastalık ve başkaca bilinen nörolojik hastalığı olmamak olarak belirlendi. Hasta grubu için araştırmadan dışlanma ölçütleri; takipte malignansi, sistemik hastalık ve başkaca bilinen nörolojik hastalığı olmak, okuler hastalığı ve görmeyi etkileyebilecek sistemik hastalığı olmak, bilinen inflamatuvar sistemik hastalığı olmak, sekonder intrakranial hipertansiyona yol açabilecek sinüs ven trombozu, anemi, uyku apne sendromu, Guillian-Barré sendromu; antibiyotik, non-steroidal antienflamatuvar, vitamin A, lityum, simetidın gibi ilaçların kullanımı, BOS'ta hiperproteinemiye veya hücre artışına yol açabilecek spinal kord tümörü veya malign menenjit gibi hastalıkları olmak olarak belirlendi. Sağlıklı kontrol grubu için araştırmadan dışlanma ölçütleri ise; kendi rızasıyla araştırmaya katılmayı kabul etmemek ve 18 yaşından küçük, 60 yaşından büyük olmak olarak belirlendi.

Çalışmaya alınan her hastada ayrıntılı anamnez, fizik ve nörolojik muayene, rutin kan ve İİH etyolojisine yönelik kan testleri incelemeleri, kranial MRG ve kranial MR venografi incelemeleri yapıldı. Kranial MR venografi, dural sinüs trombozlarını veya stenozunu dışlamak için kullanıldı. Çalışmaya alınan tüm hastaların beden kitle indeksi (BKİ) hesaplandı.

Tüm olgular Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz polikliğinde tam bir oftalmolojik muayeneden geçirildi. Göz dibi muayenesi: pupillalar % 1 tropikamid ile dilate edilmesi ardından; +78 diyoptrilik asferik lens ile yapıldı. Çalışmaya; papilödem mevcut olan hastalar dahil edildi ve papilödem derecelendirilmesi deneyimli bir nörooftalmolog tarafından "*Modifiye Frisén skalası*" na göre yapıldı.

Hasta grubunda yer alan tüm bireylerde İİH tanısı LP ile doğrulandı. Tüm hastalardan LP öncesi bilgilendirilmiş onam formu alındı. LP yapılabilmesi için hasta, lateral dekubitus pozisyonunda dizleri karına doğru fleksiyona getirilerek yatırıldı. LP iğnesi iki 'crista iliaca'yı birleştiren çizginin ortasında yer alan L3-L4 aralığından girilmek suretiyle; spinal subaraknoid aralığa yerleştirildi ve BOS basıncı ölçüldü. BOS basıncı 250 mmH₂O değerinden yüksek olan; BOS biyokimyası ve mikroskopik incelemesi normal olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Tanı amacıyla yapılan LP sonrası alınan BOS örneği; jel elektroforezi yöntemi ile OKB araştırması ve tiplendirmesi amacıyla "*Interlab-Microjel, Technohealth; 0707240*" cihazında çalışıldı.

Hasta ve kontrol grubunda yer alan tüm bireylerden periferik kanda IL-1 β , IL-6 ve TNF- α proinflatuar sitokin düzeylerini tespit etmek için periferik kan örneği alındı. Proinflatuar sitokinlerin çalışılabilmesi amacıyla alınan periferik kan örnekleri bekletilmeden, itina ile biyokimya laboratuvarına ulaştırıldı. "*Allegra 2IR centrifuge Beckman Coulter, AGD00C003, Germany*" sanrifüj cihazında 4000 devirde 10 dakika boyunca sanrifüj edildikten sonra iki adet 1,5 ml eppendorf tüpüne alınarak; "*Sanyo Lfc free, 10010006, Japan*" cihazında -80 C'de analiz gününe kadar saklandı. Serum IL-1 β -EASIA (*Diasource Immunoassay S.A, KAP1211, Belgium*), IL-6-EASIA (*Diasource Immunoassay S.A, KAP1261, Belgium*), TNF- α -EASIA (*Diasource Immunoassay S.A,KAP1751,Belgium*) düzeyleri, "DS Automated ELISA System, 1DXC-1175, USA" cihazında çalışıldı.

Hasta ve kontrol grubuna yer alan tüm bireylerden patern VEP kaydı elde edildi. Patern VEP kaydı için "*Alpine Biomed Aps, 1413, Denmark*" cihazı kullanıldı. Aktif elektrod oksipital kemikte "*protuberentia occipitalis eksterna*"nın 2 cm üzerine, referans elektrod alında saçlı deri sınırına, toprak elektrodu kulak memesine yerleştirildi. Hasta 1 metre önünde bulunan ekrandaki hareketli satranç tahtası şeklindeki desenlerin ortasında bulunan fiksasyon noktasına bakarken oksipital kortekste ortaya çıkan elektriksel potansiyeller kaydedildi. Patern VEP uygulanan hastalarda; P100 latansı ve P100

amplitüd parametreleri değerlendirilmeye alındı. 2 Hz frekansında pVEP kaydı yapıldı. Kullanılan desen büyüklüğü 0.3° ve kontrast Michelson sabitine göre % 99 idi. Kapak ya da çevresel artefaktlar % 5'in üzerine çıktığında kayıtlar tekrarlandı. Hastanın fiksasyon noktasına baktığı tecrübeli elektrofizyoloji teknisyeni ve deneyimli bir klinik elektrofizyolog tarafından yakından takip edildi. Hastanın teste uyumu yanı sıra sonuçları etkileyebilecek davranışları, pupil çapı ve yaş parametreleri; elektrofizyoloji teknisyeni ve deneyimli bir klinik elektrofizyolog tarafından rapor edildi ve ihtiyaç görülmesi halinde tekrar çekildi. Patern VEP uygulanırken hastanın refraksiyon kusuru olup olmadığı sorgulandı. Şayet refraksiyon kusuru mevcut ise; refraksiyon kusuru derecesine uygun gözlük takılması sureti ile işlem uygulandı ve kaydedildi. P100 latansı yaş aralığına göre; normal değerlerin üzerinde olan, dalga formasyonu bozuk, interpike latans farkları 6 ms'den fazla olan, amplitüd değerleri 4 µV altında olan ve her iki göz arasında % 50'den fazla amplitüd farklılıkları olanlar patolojik kabul edildi. Patern VEP testi deneyimli bir klinik elektrofizyolog tarafından raporlandı.

Hasta ve kontrol grubunda yer alan tüm bireylerde RSLTK, optik disk volümü ve makula kalınlığı ölçümleri Spectral OCT (*Heidelberg Engineering Spectral OCT, Germany*) cihazı kullanılarak yapıldı. Görüntü alınmadan önce hastaların pupillaları %1 tropikamid ile dilate edildi. RSLTK ölçümleri; santrali optik diskin 1,73 mm çapındaki çevresini kapsayacak şekilde ortalama kalınlık ile nazal , nazal-superior (NS), nazal-inferior (NI), temporal (T), temporal-superior (TS) ve temporal-inferior (TI) ve santral (G) kadranlardaki değerlerin ölçümü alınarak gerçekleştirilmiştir. Optik disk volümü ölçümleri cihazın otomatik modunda optik sinir başına santralize edilerek; toplam volüm ile santral, superior, nazal, inferior ve temporal kadranlarda kaydedildi. Makula kalınlığı analizi 1mm, 3mm ve 6mm'lik alanlarda ETDRS 1, 2, 3, 45 aralıklarla grid paternde santrali foveaya fikse edilecek şekilde kadranlara göre değerlendirilerek toplam makuler kalınlık ile superior, nazal, inferior, temporal kadranlar ve fovea değerleri kaydedildi.

İstatistiksel Analizler

Çalışmada yer alan yaş ve OKT değerleri gibi değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermediği belirlenen değişkenlerin ve kesikli değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde ortanca Çeyreklikler Arası Genişlik – ÇAG, (Interquartile Range - IQR) kullanıldı.

Normal dağılım gösteren değişkenlere ait ortalama standart sapma (Ort±SS) değerleri verildi.

Kategorik değişkenlere (cinsiyet, grup) sayı (n) ve yüzde (%) dağılımı verildi. Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet değişkeni Ki Kare Karşılaştırma testi ile test edildi. Aynı şekilde hasta ve kontrol grupları arasında IL-1 β , IL-6, TNF- α değerleri, sağ ve sol P100 dalga latanslarının farklılık gösterip göstermediği Mann Whitney U non parametrik testi ile sınıandı. Sağ ve sol göz için ayrı ayrı hasta ve kontrol grupları arasında OKT değerlerinin farklılık gösterip göstermediği Mann Whitney U non parametrik testi ile sınıandı.

Sadece hasta grupları seçilerek; IL-1 β , IL-6, TNF- α değerlerinin BKİ ve BOS açılış basıncı ile arasında korelasyon analizi yapıldı ve spearman rho katsayıları hesaplandı. Bireylere ait IL-1 β , IL-6, TNF- α değerleri ile sağ ve sol gözde değerlendirilen OKT parametreleri, sağ ve sol göz papilödem dereceleri ve sağ ve sol gözün P100 dalga latansı değerleri arasında korelasyon analizi yapıldı ve spearman rho katsayıları hesaplandı. BKİ ile papilödem derecesi arasında korelasyon analizi yapıldı ve spearman rho katsayıları hesaplandı. Aynı şekilde sadece hasta grupları seçilerek sağ ve sol göz için ayrı ayrı papilödem derecesi ile OKT değerleri arasında korelasyon analizi yapıldı ve spearman rho katsayıları hesaplandı. Hasta grupları seçilerek sağ ve sol göz için ayrı ayrı P100 dalga latansı değerleri ile OKT değerleri arasında korelasyon analizi yapıldı ve spearman rho katsayıları hesaplandı. Anlamlı çıkan değişkenlere ait Box plot grafikleri çizildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanıldı.

4-BULGULAR

Çalışmaya katılan bireylerin 30'u hasta (%50), 30'u kontrol grubunda yer almaktadır. Bireylerin % 93.3'ü kadın olup, % 6.7'si erkektir. Hasta bireylere ait yaş ortalaması 39 ± 11.8 , kontrol grubunda yer alan bireylerin yaş ortalaması $41 \pm 11,3'$ tür. Yaş ve cinsiyet açısından hasta ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.615$) (**Tablo 4**).

Tablo 4. Grup ve cinsiyet dağılımı

	Grup		Test İstatistiği
	Hasta	Kontrol	p
n (%)	30 (50.0)	30 (50.0)	
Yaş (ortalama)	$39 \pm 11,8$	$41 \pm 11,3$	0,65

*Sadece sayı ve yüzde değerleri verilmiştir.

Çalışmamızda yer alan hasta grubundaki bireylerin BKİ ortalaması $31,4 \pm 6,27$ kg/m², BOS açılış basıncı ortalaması $33,8 \pm 7,7$ cmH₂O; ortalama hastalık süresi $16,1 \pm 25,1$ ay olarak tespit edildi.

Çalışmamızda hasta grubunda yer alan bireylerin %96,6' sında (29 hasta) "*OKB Tip 1 patern*", %3,4'ünde (1 hasta) ise "*OKB Tip 2 patern*" tespit edilmiş; çalışmamızdaki hasta grubunun ortalama IgG indeksi $0,40 \pm 0,07$ olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda, hasta grubunda yer alan bireylerin IL-1 β değerleri ortancası 12976.45 pg/ml (ÇAG=990.12), kontrol grubunda yer alan bireylerin IL-1 β değerleri ortancası pg/ml 11373.28 (ÇAG=3646.21)'dir. Hasta grubunda yer alan bireylerin IL-1 β değerleri ortancası kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0.051$) (**Tablo 5**).

Çalışmada, hasta grubunda yer alan bireylerin IL-6 değerleri ortancası 1807.71 pg/m (ÇAG=2304.57), kontrol grubunda yer alan bireylerin IL-6 değerleri ortancası 1842.82 pg/m (ÇAG= 3427.22)'dur. Hasta ve kontrol grupları arasında IL-6 değerleri açısından anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0.647$) (**Tablo 5**).

Çalışmada, hasta grubunda yer alan bireylerin TNF- α değerleri ortancaları 7.30 pg/ml (ÇAG=15.02), kontrol grubunda yer alan bireylerin TNF- α değerleri ortancaları 8.40 pg/ml (ÇAG=10.55)'dir. Hasta ve kontrol grupları arasında TNF- α değerleri açısından anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0.433) (**Tablo 5**).

Tablo 5. Hasta ve kontrol grupları arasında IL-1 β , IL-6 ve TNF- α değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Grup		Test İstatistiği	
	Hasta Ortanca (ÇAG)	Kontrol Ortanca (ÇAG)	Z	p
IL-1β	12976.45 pg/ml (990.12)	11373.28 pg/ml (3646.21)	1.952	0.051
IL-6	1807.71 pg/ml (2304.57)	1842.82 pg/ml (3427.22)	0.458	0.647
TNF-α	7.30 pg/ml (15.02)	8.40 pg/ml (10.55)	0.784	0.433

*Mann Whitney U non-parametrik testi uygulanmıştır.

Çalışmada hasta grubunda yer alan bireylerin BKİ ve IL-1 β , BKİ ve IL-6, BKİ ve TNF- α değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla; p=0.776, p=0.465, p=0.765) (**Tablo 6**).

Tablo 6. BKİ ile IL-1 β , IL-6 ve TNF- α değerleri arasında korelasyon analizi

Değişkenler	Spearman Rho Katsayısı	P
BKİ - IL-1β	0.054	0.776
BKİ - IL-6	0.139	0.465
BKİ - TNF-α	0.057	0.765

Çalışmamızda hasta grubunda yer alan bireylerin BOS açılış basıncı ve IL-1 β , BOS açılış basıncı ve IL-6, BOS açılış basıncı ve TNF- α değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla; p=0.880, p=0.941, p=0.488) (**Tablo 7**).

Tablo 7. BOS açılış basıncı ile IL-1 β , IL-6 ve TNF- α değerleri arasında korelasyon analizi

Değişkenler	Spearman Rho Katsayısı	P
BOS açılış basıncı - IL-1β	-0.029	0.880
BOS açılış basıncı - IL-6	0.014	0,941
BOS açılış basıncı - TNF-α	0.132	0,488

Çalışmada yer alan bireylerin IL-1 β , IL-6 ve TNF- α ile sağ ve sol göz OKT değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 8, 9, 10, 11, 12, 13).

Tablo 8. IL-1 β konsantrasyonu ile OKT değerleri arasındaki korelasyon analizi (sağ göz)

Değişkenler	Spearman Rho Katsayısı	P
IL-1 β - Ortalama RSLTK	-0.057	0.664
IL-1 β - Nazal RSLTK	-0.016	0.906
IL-1 β - Nazal-superior RSLTK	0.012	0.929
IL-1 β - Nazal-inferior RSLTK	0.160	0.221
IL-1 β - Temporal RSLTK	-0.008	0.950
IL-1 β - Temporal-superior RSLTK	0.040	0.763
IL-1 β - Temporal-inferior RSLTK	-0.154	0.240
IL-1 β - Santral RSLTK	-0.050	0.702
IL-1 β - Toplam optik disk volümü	0.133	0.311
IL-1 β - Superior optik disk volümü	0.039	0.767
IL-1 β - Nazal optik disk volümü	-0.104	0.428
IL-1 β - Inferior optik disk volümü	0.219	0.093
IL-1 β - Temporal optik disk volümü	-0.167	0.203
IL-1 β - Santral optik disk volümü	-0.146	0.266
IL-1 β - Toplam makula kalınlığı	-0.221	0.090
IL-1 β - Superior makula kalınlığı	-0.147	0.263
IL-1 β - Nazal makula kalınlığı	-0.121	0.357
IL-1 β - Inferior makula kalınlığı	-0.116	0.376
IL-1 β - Temporal makula kalınlığı	-0.053	0.686
IL-1 β - Fovea kalınlığı	-0.057	0.664

Çalışmada yer alan bireylerin sağ göz papilödem derecesi ile IL-1 β , IL-6 ve TNF- α değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla; p=0.484, p=0,965, p=1,000) (Tablo 14).

Çalışmada yer alan bireylerin sol göz papilödem derecesi ile IL-1 β , IL-6 ve TNF- α değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla; p=0,227, p=0.416, p=0.351) (Tablo 14).

Tablo 9. IL-6 konsantrasyonu ile OKT değerleri arasındaki korelasyon analizi (sağ göz)

Değişkenler	Spearman Rho Katsayısı	P
IL-6 - Ortalama RSLTK	0.072	0.586
IL-6 - Nazal RSLTK	-0.113	0.389
IL-6 - Nazal-superior RSLTK	0.011	0.932
IL-6 - Nazal-inferior RSLTK	0.032	0.809
IL-6 - Temporal RSLTK	0.188	0.150
IL-6 - Temporal-superior RSLTK	0.046	0.725
IL-6 - Temporal-inferior RSLTK	0.094	0.475
IL-6 - Santral RSLTK	0.050	0.704
IL-6 - Toplam optik disk volümü	-0.026	0.842
IL-6 - Superior optik disk volümü	-0.050	0.706
IL-6 - Nazal optik disk volümü	-0.138	0.295
IL-6 - Inferior optik disk volümü	0.164	0.211
IL-6 - Temporal optik disk volümü	0.012	0.928
IL-6 - Santral optik disk volümü	-0.014	0.914
IL-6 - Toplam makula kalınlığı	0.032	0.810
IL-6 - Superior makula kalınlığı	-0.022	0.870
IL-6 - Nazal makula kalınlığı	0.031	0.813
IL-6 - Inferior makula kalınlığı	0.083	0.527
IL-6 - Temporal makula kalınlığı	-0.095	0.470
IL-6 - Fovea kalınlığı	0.072	0.586

Çalışmada yer alan bireylerin sağ P100 dalga latansları ile IL-1 β , IL-6, TNF- α değerleri arasında ve sol P100 dalga latansları ile IL-1 β , IL-6, TNF- α değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla; p=0.305, p=0.431, p=0.364, p=0.357, p=0.608, p=0.983) (Tablo 15).

Tablo 10. TNF- α konsantrasyonu ile OKT değerleri arasındaki korelasyon analizi (sağ göz)

Değişkenler	Spearman Rho Katsayısı	P
TNF- α - Ortalama RSLTK	0.192	0.141
TNF- α - Nazal RSLTK	0.092	0.483
TNF- α - Nazal-superior RSLTK	0.199	0.127
TNF- α - Nazal-inferior RSLTK	0.144	0.274
TNF- α - Temporal RSLTK	0.016	0.902
TNF- α - Temporal-superior RSLTK	0.007	0.960
TNF- α - Temporal-inferior RSLTK	0.146	0.265
TNF- α - Santral RSLTK	0.194	0.138
TNF- α - Toplam optik disk volümü	-0.057	0.666
TNF- α - Superior optik disk volümü	-0.110	0.405
TNF- α - Nazal optik disk volümü	0.149	0.254
TNF- α - Inferior optik disk volümü	-0.048	0.714
TNF- α - Temporal optik disk volümü	-0.003	0.982
TNF- α - Santral optik disk volümü	-0.153	0.245
TNF- α - Toplam makula kalınlığı	-0.112	0.394
TNF- α - Superior makula kalınlığı	-0.011	0.936
TNF- α - Nazal makula kalınlığı	-0.120	0.363
TNF- α - Inferior makula kalınlığı	-0.172	0.190
TNF- α - Temporal makula kalınlığı	-0.205	0.116
TNF- α - Fovea kalınlığı	0.192	0.141

Tablo 11. IL-1 β konsantrasyonu ile OKT değerleri arasındaki korelasyon analizi (sol göz)

Değişkenler	Spearman Rho Katsayısı	P
IL-1β - Ortalama RSLTK	0.087	0.646
IL-1β - Nazal RSLTK	0.199	0.292
IL-1β - Nazal-superior RSLTK	0.201	0.286
IL-1β - Nazal-inferior RSLTK	0.197	0.296
IL-1β - Temporal RSLTK	-0.052	0.784
IL-1β - Temporal-superior RSLTK	0.180	0.341
IL-1β - Temporal-inferior RSLTK	0.150	0.428
IL-1β - Santral RSLTK	0.114	0.547
IL-1β - Toplam optik disk volümü	0.058	0.763
IL-1β - Superior optik disk volümü	0.076	0.690
IL-1β - Nazal optik disk volümü	0.115	0.547
IL-1β - Inferior optik disk volümü	0.113	0.554
IL-1β - Temporal optik disk volümü	0.013	0.947
IL-1β - Santral optik disk volümü	0.095	0.617
IL-1β - Toplam makula kalınlığı	0.006	0.974
IL-1β - Superior makula kalınlığı	-0.038	0.844
IL-1β - Nazal makula kalınlığı	-0.053	0.781
IL-1β - Inferior makula kalınlığı	-0.036	0.851
IL-1β - Temporal makula kalınlığı	-0.042	0.827
IL-1β - Fovea kalınlığı	0.103	0.590

Tablo 12. IL-6 konsantrasyonu ile OKT değerleri arasındaki korelasyon analizi (sol göz)

Değişkenler	Spearman Rho Katsayısı	P
IL-6 - Ortalama RSLTK	0.116	0.378
IL-6 - Nazal RSLTK	-0.008	0.953
IL-6 - Nazal-superior RSLTK	0.029	0.829
IL-6 - Nazal-inferior RSLTK	0.051	0.700
IL-6 - Temporal RSLTK	0.200	0.125
IL-6 - Temporal-superior RSLTK	0.125	0.339
IL-6 - Temporal-inferior RSLTK	0.189	0.149
IL-6 - Santral RSLTK	0.098	0.455
IL-6 - Toplam optik disk volümü	0.125	0.341
IL-6 - Superior optik disk volümü	0.120	0.362
IL-6 - Nazal optik disk volümü	0.030	0.818
IL-6 - Inferior optik disk volümü	0.076	0.562
IL-6 - Temporal optik disk volümü	0.146	0.267
IL-6 - Santral optik disk volümü	0.145	0.269
IL-6 - Toplam makula kalınlığı	0.047	0.722
IL-6 - Superior makula kalınlığı	0.081	0.540
IL-6 - Nazal makula kalınlığı	0.102	0.439
IL-6 - Inferior makula kalınlığı	0.075	0.567
IL-6 - Temporal makula kalınlığı	0.138	0.293
IL-6 - Fovea kalınlığı	0.116	0.378

Tablo 13. TNF- α konsantrasyonu ile OKT değerleri arasındaki korelasyon analizi (sol göz)

Değişkenler	Spearman Rho Katsayısı	P
TNF-α - Ortalama RSLTK	0.060	0.651
TNF-α - Nazal RSLTK	0.029	0.825
TNF-α - Nazal-superior RSLTK	0.037	0.782
TNF-α - Nazal-inferior RSLTK	0.035	0.792
TNF-α - Temporal RSLTK	-0.004	0.974
TNF-α - Temporal-superior RSLTK	0.156	0.234
TNF-α - Temporal-inferior RSLTK	0.143	0.277
TNF-α - Santral RSLTK	0.110	0.402
TNF-α - Toplam optik disk volümü	-0.019	0.885
TNF-α - Superior optik disk volümü	0.065	0.624
TNF-α - Nazal optik disk volümü	0.081	0.537
TNF-α - Inferior optik disk volümü	-0.011	0.934
TNF-α - Temporal optik disk volümü	-0.026	0.845
TNF-α - Santral optik disk volümü	-0.026	0.845
TNF-α - Toplam makula kalınlığı	-0.106	0.420
TNF-α - Superior makula kalınlığı	-0.065	0.621
TNF-α - Nazal makula kalınlığı	-0.027	0.840
TNF-α - Inferior makula kalınlığı	-0.040	0.763
TNF-α - Temporal makula kalınlığı	-0.163	0.212
TNF-α - Fovea kalınlığı	-0.165	0.209

Çalışmada hasta grubunda yer alan bireylerin sağ P100 dalga latansı ortancası 105.30 msn (ÇAG=7.78), kontrol grubunda yer alan bireylerin ise sağ P100 dalga latansı ortancası 103.60 msn (ÇAG=8.68)'dir. Hasta grubunda sağ P100 dalga latansı ortancası kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (**Tablo 16**).

Tablo 14. Papilödem dereceleri ile IL-1 β , IL-6 ve TNF- α değerleri arasında korelasyon analizi

Değişkenler	Spearman Rho Katsayısı	P
SAĞ GÖZ		
Papilödem derecesi - IL-1 β	0.133	0.484
Papilödem derecesi - IL-6	-0.008	0.965
Papilödem derecesi - TNF- α	<0.001	1.000
SOL GÖZ		
Papilödem derecesi - IL-1 β	0.227	0.227
Papilödem derecesi - IL-6	-0.154	0.416
Papilödem derecesi - TNF- α	0.177	0.351

Çalışmada hasta grubunda yer alan bireylerin sol P100 dalga latansı ortancası 107.85 msn (ÇAG=9.08), kontrol grubunda yer alan bireylerin ise sol P100 dalga latansı ortancası 103.50 msn (ÇAG=8.72)'dir. Hasta grubunda sol P100 dalga latansı ortancası kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (**Tablo 16**).

Tablo 15. P100 dalga latansları ile IL-1 β , IL-6 ve TNF- α değerleri arasında korelasyon analizi

Değişkenler	Spearman Rho Katsayısı	P
SAĞ GÖZ		
P100 dalga latansı - IL-1 β	0.135	0.305
P100 dalga latansı - IL-6	0.104	0.431
P100 dalga latansı - TNF- α	-0.119	0.364
SOL GÖZ		
P100 dalga latansı - IL-1 β	0.121	0.357
P100 dalga latansı - IL-6	0.068	0.608
P100 dalga latansı - TNF- α	0.003	0.983

Tablo 16. Hasta ve kontrol grubunda P100 dalga latansı değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Grup		Test İstatistiği	
	Hasta Ortanca (ÇAG)	Kontrol Ortanca (ÇAG)	Z	p
P100 (sağ)	105.30 msn (7.78)	103.60 msn (8.68)	2.026	0.043
P100 (sol)	107.85 msn (9.08)	103.50 msn (8.72)	2.255	0.024

*Mann Whitney U non testi ile Ki Kare Karşılaştırma testi uygulanmıştır.

Çalışmamızda hasta grubunda yer alan bireylerin sağ gözde ortalama RSLTK ortancası 120.92 μm (ÇAG=36.03), kontrol grubunda yer alan bireylerin sağ gözde ortalama RSLTK ortancası 111.85 μm (ÇAG=12.46)'dir. Hasta ve kontrol grupları arasında sağ gözdeki ortalama RSLTK istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratmamıştır (p=0.169). Hasta bireylerin sağ nazal RSLTK ortancası 88.00 μm (ÇAG=48.50), kontrol grubunda yer alan bireylerin sağ nazal RSLTK ortancası 76.00 μm (ÇAG=18.00)'dir. Hasta ve kontrol grupları arasında sağ nazal RSLTK istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0.211). Hasta bireylerin sağ nazal-superior RSLTK ortancası 115.50 μm (ÇAG=50.25), kontrol grubunda yer alan bireylerin sağ nazal-superior RSLTK ortancası 108.00 μm (ÇAG=27.75)'dir. Hasta ve kontrol grupları arasında sağ nazal-superior RSLTK istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0.367). Hasta bireylerin sağ nazal-inferior RSLTK ortancası 130.00 μm (ÇAG=50.00), kontrol grubunda yer alan bireylerin sağ nazal-inferior RSLTK ortancası 120.00 μm (ÇAG=40.50)'dir. Hasta ve kontrol grupları arasında sağ nazal-inferior RSLTK istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0.451). Hasta bireylerin sağ temporal RSLTK ortancası 76.50 μm (ÇAG=20.25), kontrol grubunda yer alan bireylerin sağ temporal RSLTK ortancası 72.50 μm (ÇAG=15.25)'dir. Hasta ve kontrol grupları arasında sağ temporal RSLTK istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0.143). Hasta bireylerin sağ temporal-superior RSLTK ortancası 153.50 μm (ÇAG=78.25), kontrol grubunda yer alan bireylerin sağ temporal-superior RSLTK ortancası 146.50 μm (ÇAG=24.75)'dir. Hasta ve kontrol grupları arasında sağ temporal-superior RSLTK istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0.287).

Hasta bireylerin sağ temporal-inferior RSLTK ortancası 156.00 μm (ÇAG=67.00), kontrol grubunda yer alan bireylerin sağ temporal-inferior RSLTK ortancası 148.50 μm (ÇAG=28.00)'dir. Hasta ve kontrol grupları arasında sağ temporal-inferior RSLTK

istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0.511$). Hasta bireylerin sağ santral RSLTK ortancası $112.00 \mu\text{m}$ ($\text{ÇAG}=32.25$), kontrol grubunda yer alan bireylerin sağ santral RSLTK ortancası $104.00 \mu\text{m}$ ($\text{ÇAG}=11.50$)'dir. Hasta ve kontrol grupları arasında sağ santral RSLTK istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0.158$) (**Tablo 17**).

Çalışmamızdaki hasta bireylerin sağ toplam optik disk volüm ortancası 0.77 mm^3 ($\text{ÇAG}=0.22$), kontrol grubunda yer alan bireylerin sağ toplam optik disk volüm ortancası 0.71 mm^3 ($\text{ÇAG}=0.07$)'tür. Hasta grubunda sağ toplam optik disk volüm değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0.010$). Hasta grubunda yer alan bireylerin sağ superior optik disk volüm ortancası 1.19 mm^3 ($\text{ÇAG}=0.34$), kontrol grubunda yer alan bireylerin sağ superior optik disk volüm ortancası 1.15 mm^3 ($\text{ÇAG}=0.11$)'tür. Hasta ve kontrol gruplarının sağ superior optik disk volümü değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.214$). Hasta grubunda yer alan bireylerin sağ nazal optik disk volümü ortancası 1.32 mm^3 ($\text{ÇAG}=0.56$), kontrol grubunda yer alan bireylerin sağ nazal optik disk ortancası 1.14 mm^3 ($\text{ÇAG}=0.14$)'tür. Hasta grubunda sağ nazal optik disk volüm değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0.003$). Hasta grubunda yer alan bireylerin sağ inferior optik disk volüm ortancası 0.26 mm^3 ($\text{ÇAG}=0.10$), kontrol grubunda yer alan bireylerin sağ inferior optik disk volüm ortancası 0.22 mm^3 ($\text{ÇAG}=0.03$)'tür. Hasta ve kontrol gruplarının sağ inferior optik disk volümü değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.717$). Hasta grubunda yer alan bireylerin sağ temporal optik disk volüm ortancası 0.47 mm^3 ($\text{ÇAG}=0.06$), kontrol grubunda yer alan bireylerin sağ temporal optik disk volüm ortancası 0.50 mm^3 ($\text{ÇAG}=0.06$)'tür. Hasta ve kontrol gruplarının sağ temporal optik disk volümü değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.088$). Çalışmada yer alan hasta bireylerin sağ santral optik disk volümü ortancası 0.26 mm^3 ($\text{ÇAG}=0.10$), kontrol grubunda yer alan bireylerin sağ santral optik disk volümü ortancası 0.22 mm^3 ($\text{ÇAG}=0.03$)'dür. Hasta grubunda sağ santral optik disk volüm değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$) (**Tablo 17**).

Hasta grubunda yer alan bireylerin sağ toplam makula kalınlığı ortancası $312.45 \mu\text{m}$ ($\text{ÇAG}=25.80$), kontrol grubunda yer alan bireylerin sağ toplam makula kalınlığı ortancası $311.50 \mu\text{m}$ ($\text{ÇAG}=14.77$)'dir. Hasta ve kontrol gruplarının sağ toplam makula kalınlığı

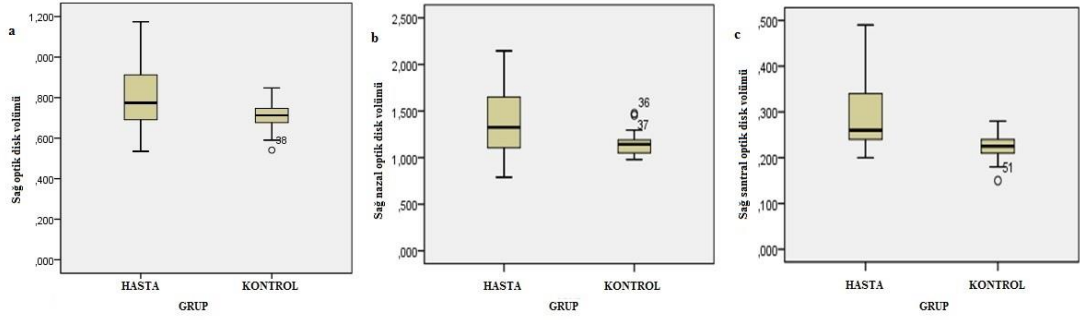
arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.647$). Hasta grubunda yer alan bireylerin sağ superior makula kalınlığı ortancası $330.25 \mu\text{m}$ ($\text{ÇAG}=25.87$), kontrol grubunda yer alan bireylerin sağ superior makula kalınlığı ortancası $328.75 \mu\text{m}$ ($\text{ÇAG}=14.62$)'dir. Hasta ve kontrol gruplarının sağ superior makula kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.496$). Hasta grubunda yer alan bireylerin sağ nazal makula kalınlığı ortancası $335.75 \mu\text{m}$ ($\text{ÇAG}=30.00$), kontrol grubunda yer alan bireylerin sağ nazal makula kalınlığı ortancası $331.75 \mu\text{m}$ ($\text{ÇAG}=20.75$)'dir. Hasta ve kontrol gruplarının sağ nazal makula kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.496$). Hasta grubunda yer alan bireylerin sağ inferior makula kalınlığı ortancası $324.50 \mu\text{m}$ ($\text{ÇAG}=28.00$), kontrol grubunda yer alan bireylerin sağ inferior makula kalınlığı ortancası $325.00 \mu\text{m}$ ($\text{ÇAG}=13.87$)'dir. Hasta ve kontrol gruplarının sağ inferior makula kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.779$). Hasta grubunda yer alan bireylerin sağ temporal makula kalınlığı ortancası $306.25 \mu\text{m}$ ($\text{ÇAG}=17.50$), kontrol grubunda yer alan bireylerin sağ temporal makula kalınlığı ortancası $306.25 \mu\text{m}$ ($\text{ÇAG}=13.37$)'dir. Hasta ve kontrol gruplarının sağ temporal makula kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.717$). Hasta grubunda yer alan bireylerin sağ fovea kalınlığı ortancası $266.50 \mu\text{m}$ ($\text{ÇAG}=26.50$), kontrol grubunda yer alan bireylerin sağ fovea kalınlığı ortancası $265.00 \mu\text{m}$ ($\text{ÇAG}=25.25$)'dir. Hasta ve kontrol gruplarının sağ fovea kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.258$) (**Tablo 17**).

Çalışmamızda hasta grubunda yer alan bireylerin sol gözde ortalama RSLTK ortancası $115.21 \mu\text{m}$ ($\text{ÇAG}=44.35$), kontrol grubunda yer alan bireylerin sol gözde ortalama RSLTK ortancası $110.07 \mu\text{m}$ ($\text{ÇAG}=12.17$)'dir. Hasta ve kontrol grupları arasında sol gözdeki ortalama RSLTK istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratmamıştır ($p=0.375$). Hasta bireylerin sol nazal RSLTK ortancası $139.00 \mu\text{m}$ ($\text{ÇAG}=61.25$), kontrol grubunda yer alan bireylerin sol nazal RSLTK ortancası $142.00 \mu\text{m}$ ($\text{ÇAG}=16.50$)'dir. Hasta ve kontrol grupları arasında sol nazal RSLTK istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0.684$). Hasta bireylerin sol nazal-superior RSLTK ortancası $115.00 \mu\text{m}$ ($\text{ÇAG}=38.00$), kontrol grubunda yer alan bireylerin sol nazal-superior RSLT kalınlığı ortancası $120.50 \mu\text{m}$ ($\text{ÇAG}=20.00$)'dir. Hasta ve kontrol grupları arasında sol nazal-superior RSLTK istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0.663$).

Tablo 17. Hasta ve kontrol grubunda OKT değerlerinin karşılaştırılması (sağ göz)

Değişkenler	Grup		Test İstatistiği	
	Hasta Ortanca (ÇAG)	Kontrol Ortanca (ÇAG)	Z	P
Ortalama RSLTK	120.92 µm (36.03)	111.85 µm (12.46)	1.375	0.169
Nazal RSLTK	88.00 µm (48.50)	76.00 µm (18.00)	1.250	0.211
Nazal-superior RSLTK	115.50 µm (50.25)	108.00 µm (27.75)	0.902	0.367
Nazal-inferior RSLTK	130.00 µm (50.00)	120.00 µm (40.50)	0.754	0.451
Temporal RSLTK	76.50 µm (20.25)	72.50 µm (15.25)	1.465	0.143
Temporal-superior RSLTK	153.50 µm (78.25)	146.50 µm (24.75)	1.065	0.287
Temporal-inferior RSLTK	156.00 µm (67.00)	148.50 µm (28.00)	0.658	0.511
Santral RSLTK	112.00 µm (32.25)	104.00 µm (11.50)	1.413	0.158
Toplam optik disk volümü	0.77 mm ³ (0.22)	0.71 mm ³ (0.07)	2.565	0.010
Superior optik disk volümü	1.19 mm ³ (0.34)	1.15 mm ³ (0.11)	1.242	0.214
Nazal optik disk volümü	1.32 mm ³ (0.56)	1.14 mm ³ (0.14)	2.965	0.003
Inferior optik disk volümü	0.26 mm ³ (0.10)	0.22 mm ³ (0.03)	0.363	0.717
Temporal optik disk volümü	0.47 mm ³ (0.06)	0.50 mm ³ (0.06)	1.707	0.088
Santral optik disk volümü	0.26 mm ³ (0.10)	0.22 mm ³ (0.03)	4.111	<0.001
Toplam makula kalınlığı	312.45 µm (25.80)	311.50 µm (14.77)	0.458	0.647
Superior makula kalınlığı	330.25 µm (25.87)	328.75 µm (14.62)	0.237	0.813
Nazal makula kalınlığı	335.75 µm (30.00)	331.75 µm (20.75)	0.680	0.496
Inferior makula kalınlığı	324.50 µm (28.00)	325.00 µm (13.87)	0.281	0.779
Temporal makula kalınlığı	306.25 µm (17.50)	306.25 µm (13.37)	0.362	0.717
Fovea kalınlığı	266.50 µm (26.50)	265.00 µm (25.25)	1.132	0.258

*Mann Whitney U non parametrik testi uygulanmıştır.



Şekil 14- a) Hasta ve kontrol gruplarında sağ toplam optik disk volümü karşılaştırması
b) Hasta ve kontrol gruplarında sağ nazal optik disk volümü karşılaştırılması
c) Hasta ve kontrol gruplarında sağ santral optik disk volümü karşılaştırılması

Hasta bireylerin sol nazal-inferior RSLTK ortancası 130.00 μm ($\text{ÇAG}=42.25$), kontrol grubunda yer alan bireylerin sol nazal-inferior RSLTK ortancası 73.50 μm ($\text{ÇAG}=21.00$)'dir. Hasta ve kontrol grupları arasında sol nazal-inferior RSLTK istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0.367$). Hasta bireylerin sol temporal RSLTK ortancası 130.50 μm ($\text{ÇAG}=97.50$), kontrol grubunda yer alan bireylerin sol temporal RSLTK ortancası 118.00 μm ($\text{ÇAG}=31.00$)'dir. Hasta ve kontrol grupları arasında sol temporal RSLTK istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0.311$). Hasta bireylerin sol temporal-superior RSLTK ortancası 141.00 μm ($\text{ÇAG}=74.75$), kontrol grubunda yer alan bireylerin sol temporal-superior RSLTK ortancası 146.00 μm ($\text{ÇAG}=26.75$)'dir. Hasta ve kontrol grupları arasında sol temporal-superior RSLTK istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0.894$). Hasta bireylerin sol temporal-inferior RSLTK ortancası 72.00 μm ($\text{ÇAG}=25.75$), kontrol grubunda yer alan bireylerin sol temporal-inferior RSLTK ortancası 71.00 μm ($\text{ÇAG}=15.75$)'dir. Hasta ve kontrol grupları arasında sol temporal-inferior RSLTK istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0.947$). Hasta bireylerin sol santral RSLTK ortancası 107.00 μm ($\text{ÇAG}=38.75$), kontrol grubunda yer alan bireylerin sol santral RSLTK ortancası 103.00 μm ($\text{ÇAG}=10.75$)'dir. Hasta ve kontrol grupları arasında sol santral RSLTK istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0.359$) (**Tablo 18**).

Çalışmamızdaki hasta bireylerin sol toplam optik disk volüm ortancası 0.79 mm^3 ($\text{ÇAG}=0.23$), kontrol grubunda yer alan bireylerin sol toplam optik disk volüm ortancası 0.71 mm^3 ($\text{ÇAG}=0.05$)'tür. Hasta ve kontrol grupları arasında sol toplam optik disk volümü değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratmamıştır ($p=0.092$). Hasta

grubunda yer alan bireylerin sol superior optik disk volümü ortancası 1.31 mm³ (ÇAG=0.42), kontrol grubunda yer alan bireylerin ilgili parametre ortancası 1.15 mm³ (ÇAG=0.10)'tür. Hasta grubunda sol superior optik disk volümü kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0.047). Hasta grubunda yer alan bireylerin sol nazal optik disk volümü ortancası 1.30 (ÇAG=0.42), kontrol grubunda yer alan bireylerin ilgili parametre ortancası 1.13 (ÇAG=0.10)'dur. Hasta grubunda sol nazal optik disk volümü kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0.001). Bireylerden hasta grubunda yer alanların sol inferior optik disk volümü ortancası 0.52 (ÇAG=0.10), kontrol grubunda yer alanların sol inferior optik disk volümü 0.54 (ÇAG=0.04)'dür. Hasta grubunda sol inferior optik disk volümü kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0.004). Hasta grubunda yer alan bireylerin sol temporal optik disk volüm ortancası 0.47 mm³ (ÇAG=0.06), kontrol grubunda yer alan bireylerin sol temporal optik disk volüm ortancası 0.50 mm³ (ÇAG=0.06)'tür. Hasta ve kontrol gruplarının sol temporal optik disk volümü değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.105). Çalışmada yer alan hasta bireylerin sol santral optik disk volümü ortancası 0.26 mm³ (ÇAG=0.07), kontrol grubunda yer alan bireylerin sol santral optik disk volümü ortancası 0.23 mm³ (ÇAG=0.03)'dür. Hasta grubunda sol santral optik disk volümü kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0.004) (**Tablo 18**).

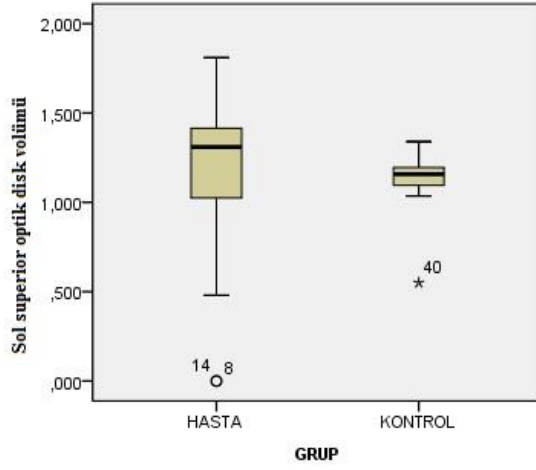
Çalışmamızda hasta grubunda yer alan bireylerin BKİ ve BOS açılış basıncı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (**Tablo 19**).

Çalışmamızda hasta grubunda yer alan bireylerin sağ papilödem derecesi ve sağ P100 dalga latansı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamamıştır (p=0.060). Aynı şekilde yine hasta grubunda yer alan bireylerin sol papilödem derecesi ve sol P100 dalga latansı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (sırasıyla; p=0.818, p=0.170). (**Tablo 19**).

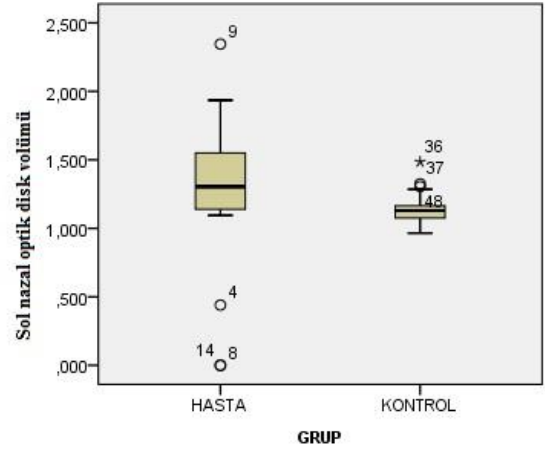
Tablo 18. Hasta ve kontrol grubunda OKT değerlerinin karşılaştırılması (sol göz)

Değişkenler	Grup		Test İstatistiği	
	Hasta Ortanca (ÇAG)	Kontrol Ortanca(ÇAG)	Z	p
Ortalama RSLTK	115.21 µm (44.35)	110.07 µm (12.17)	0.887	0.375
Nazal RSLTK	139.00 µm (61.25)	142.00 µm (16.50)	0.407	0.684
Nazal-superior RSLTK	115.00 µm (38.00)	120.50 µm (20.00)	0.436	0.663
Nazal-inferior RSLTK	79.00 µm (42.25)	73.50 µm (21.00)	0.902	0.367
Temporal RSLTK	130.50 µm (97.50)	118.00 µm (31.00)	1.013	0.311
Temporal-superior RSLTK	141.00 µm (74.75)	146.00 µm (26.75)	0.133	0.894
Temporal-inferior RSLTK	72.00 µm (25.75)	71.00 µm (15.75)	0.067	0.947
Santral RSLTK	107.00 µm (38.75)	103.00 µm (10.75)	0.917	0.359
Toplam optik disk volümü	0.79 mm ³ (0.23)	0.71 mm ³ (0.05)	1.686	0.092
Superior optik disk volümü	1.31 mm ³ (0.42)	1.15 mm ³ (0.10)	1.989	0.047
Nazal optik disk volümü	1.30 mm ³ (0.42)	1.13 mm ³ (0.10)	3.372	0.001
Inferior optik disk volümü	0.52 mm ³ (0.10)	0.54 mm ³ (0.04)	2.912	0.004
Temporal optik disk volümü	0.47 mm ³ (0.06)	0.50 mm ³ (0.06)	1.620	0.105
Santral optik disk volümü	0.26 mm ³ (0.07)	0.23 mm ³ (0.03)	2.912	0.004
Toplam makula kalınlığı	308.20 µm (24.65)	311.62 µm (17.32)	0.636	0.525
Superior makula kalınlığı	326.75 µm (29.12)	328.75 µm (15.87)	0.044	0.965
Nazal makula kalınlığı	330.50 µm (26.87)	331.50 µm (21.62)	0.421	0.673
Inferior makula kalınlığı	324.25 µm (26.75)	324.25 µm (13.62)	0.791	0.429
Temporal makula kalınlığı	304.50 µm (26.25)	304.75 µm (17.75)	1.035	0.301
Fovea kalınlığı	259.50 µm (26.00)	260.00 µm (28.00)	0.362	0.717

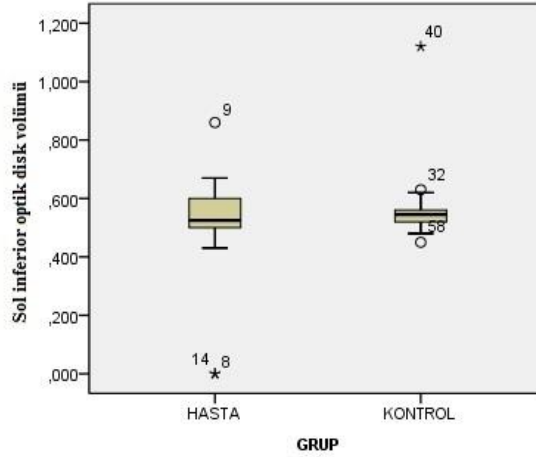
**Mann Whitney U non parametrik testi uygulanmıştır.*



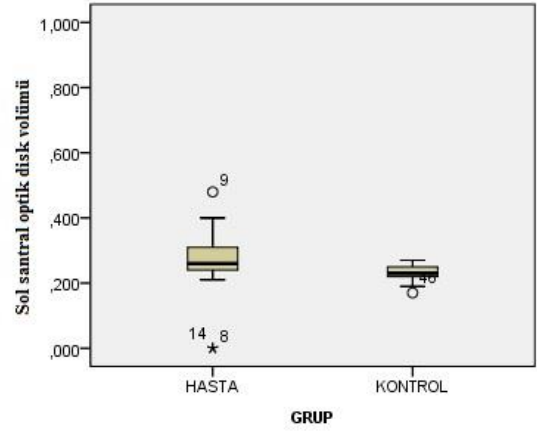
Şekil 15. Hasta ve kontrol grupları arasında sol superior optik disk volümü karşılaştırılması



Şekil 16. Hasta ve kontrol grupları arasında sol nazal optik disk volümü karşılaştırılması



Şekil 17. Hasta ve kontrol grupları arasında sol inferior optik disk volümü karşılaştırılması



Şekil 18. Hasta ve kontrol grupları arasında sol santral optik disk volümü karşılaştırılması

Tablo 19. BKİ ile BOS açılış basıncı ve papilödem derecesi ile P100 dalga latansı arasındaki korelasyon analizi

Değişkenler	Spearman Rho Katsayısı	p
BKİ - BOS açılış basıncı	0.044	0.818
Sağ papilödem derecesi- Sağ P100 dalga latansı	0.348	0.060
Sol papilödem derecesi- Sol P100 dalga latansı	0.267	0.170

Çalışmada yer alan bireylerin sağ gözleri dikkate alınarak yapılan korelasyon analizinde papilödem derecesi ile OKT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (**Tablo 20**). Çalışmada yer alan bireylerin sol gözleri dikkate alınarak yapılan korelasyon analizinde papilödem derecesi ile OKT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (**Tablo 21**).

Çalışmaya katılan hasta bireylere ait sağ göz P100 dalga latansı değerleri ile temporal-inferior RSLTK arasında negatif yönlü, doğrusal, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (rho:-0.365; p=0.047). Hasta bireylere ait sağ göz P100 dalga latansı değerleri ile nazal-superior RSLTK arasında negatif yönlü, doğrusal, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (rho:-0.432; p=0.017) (**Tablo 22**).

Çalışmaya katılan hasta bireylere ait sol göz P100 dalga latansı değerleri ile toplam RSLTK arasında negatif yönlü, doğrusal, orta derecede ve istatistiksel olarak da anlamlı ilişki saptanmıştır (rho:-0.453; p=0.012). Hasta bireylere ait sol göz P100 dalga latansı değerleri ile temporal-superior RSLTK arasında negatif yönlü, doğrusal, orta derecede ve istatistiksel olarak da anlamlı ilişki saptanmıştır (rho:-0.617; p<0.001).

Araştırmaya katılan hasta bireylere ait sol göz P100 dalga latansı değerleri ile nazal-superior RSLTK arasında negatif yönlü, doğrusal, orta derecede ve istatistiksel olarak da anlamlı ilişki saptanmıştır (rho:-0.586; p=0.001). Araştırmaya katılan hasta bireylere ait sol göz P100 dalga latansı değerleri ile nazal RSLTK arasında negatif yönlü, doğrusal, zayıf derecede ve istatistiksel olarak da anlamlı ilişki saptanmıştır (rho:-0.380; p=0.038). Çalışmaya katılan hasta bireylere ait sol göz P100 dalga latansı değerleri ile temporal-inferior RSLTK arasında negatif yönlü, doğrusal, zayıf derecede ve istatistiksel olarak da anlamlı ilişki saptanmıştır (rho:-0.384; p=0.036). Hasta bireylere ait sol göz P100 dalga latansı değerleri ile santral RSLTK arasında negatif yönlü, doğrusal, orta derecede ve istatistiksel olarak da anlamlı ilişki saptanmıştır (rho:-0.445; p=0.014) (**Tablo 23**).

Tablo 20. Papilödem derecesi ile OKT değerleri arasında korelasyon analizi (sağ göz)

Değişkenler	Spearman Rho Katsayısı	P
Papilödem derecesi-Ortalama RSLTK	0.088	0.645
Papilödem derecesi-Nazal RSLTK	0.133	0.484
Papilödem derecesi-Nazal-superior RSLTK	-0.035	0.854
Papilödem derecesi-Nazal-inferior RSLTK	-0.020	0.918
Papilödem derecesi-Temporal RSLTK	-0.018	0.924
Papilödem derecesi-Temporal-superior RSLTK	0.151	0.425
Papilödem derecesi-Temporal-inferior RSLTK	0.100	0.598
Papilödem derecesi-Santral RSLTK	0.089	0.638
Papilödem derecesi-Toplam optik disk volümü	0.153	0.420
Papilödem derecesi-Superior optik disk volümü	0.205	0.277
Papilödem derecesi-Nazal optik disk volümü	0.271	0.148
Papilödem derecesi-Inferior optik disk volümü	0.077	0.686
Papilödem derecesi-Temporal optik disk volümü	0.048	0.800
Papilödem derecesi-Santral optik disk volümü	0.209	0.267
Papilödem derecesi-Toplam makula kalınlığı	-0.250	0.183
Papilödem derecesi-Superior makula kalınlığı	-0.158	0.405
Papilödem derecesi-Nazal makula kalınlığı	-0.151	0.427
Papilödem derecesi-Inferior makula kalınlığı	-0.153	0.421
Papilödem derecesi-Temporal makula kalınlığı	-0.261	0.164
Papilödem derecesi-Fovea kalınlığı	-0.298	0.109

Tablo 21. Papilödem derecesi ile OKT değerleri arasında korelasyon analizi (sol göz)

Değişkenler	Spearman Rho Katsayısı	P
Papilödem derecesi-Ortalama RSLTK	-0.142	0.456
Papilödem derecesi-Nazal RSLTK	-0.150	0.428
Papilödem derecesi-Nazal-superior RSLTK	-0.243	0.195
Papilödem derecesi-Nazal-inferior RSLTK	-0.214	0.256
Papilödem derecesi-Temporal RSLTK	-0.065	0.733
Papilödem derecesi-Temporal-inferior RSLTK	-0.011	0.955
Papilödem derecesi-Temporal-superior RSLTK	-0.078	0.683
Papilödem derecesi-Santral RSLTK	-0.143	0.451
Papilödem derecesi-Toplam optik disk volümü	-0.068	0.721
Papilödem derecesi-Superior optik disk volümü	-0.077	0.686
Papilödem derecesi-Nazal optik disk volümü	0.094	0.620
Papilödem derecesi-Inferior optik disk volümü	-0.081	0.671
Papilödem derecesi-Temporal optik disk volüm	-0.276	0.140
Papilödem derecesi-Santral optik disk volümü	0.080	0.676
Papilödem derecesi-Toplam makula kalınlığı	-0.246	0.190
Papilödem derecesi-Superior makula kalınlığı	-0.195	0.302
Papilödem derecesi-Nazal makula kalınlığı	-0.220	0.243
Papilödem derecesi-Inferior makula kalınlığı	-0.217	0.250
Papilödem derecesi-Temporal makula kalınlığı	-0.264	0.159
Papilödem derecesi-Fovea kalınlığı	0.006	0.977

Tablo 22. P100 dalga latansı ile OKT değerleri arasında korelasyon analizi (sağ göz)

Değişkenler	Spearman Rho Katsayısı	P
P100 dalga latansı-Ortalama RSLTK	-0.302	0.105
P100 dalga latansı -Nazal RSLTK	-0.073	0.701
P100 dalga latansı -Nazal-superior RSLTK	-0.432	0.017
P100 dalga latansı -Nazal-inferior RSLTK	0.059	0.758
P100 dalga latansı -Temporal RSLTK	-0.181	0.339
P100 dalga latansı -Temporal-superior RSLTK	-0.335	0.071
P100 dalga latansı -Temporal-inferior RSLTK	-0.365	0.047
P100 dalga latansı -Santral RSLTK	-0.237	0.208
P100 dalga latansı -Toplam optik disk volümü	0.067	0.725
P100 dalga latansı -Superior optik disk volümü	0.048	0.802
P100 dalga latansı -Nazal optik disk volümü	-0.130	0.494
P100 dalga latansı -Inferior optik disk volümü	-0.031	0.870
P100 dalga latansı -Temporal optik disk volüm	0.056	0.767
P100 dalga latansı -Santral optik disk volümü	0.331	0.074
P100 dalga latansı -Toplam makula kalınlığı	-0.027	0.889
P100 dalga latansı -Superior makula kalınlığı	-0.071	0.710
P100 dalga latansı -Nazal makula kalınlığı	0.016	0.931
P100 dalga latansı -Inferior makula kalınlığı	-0.092	0.628
P100 dalga latansı -Temporal makula kalınlığı	-0.029	0.881
P100 dalga latansı -Fovea kalınlığı	0.217	0.248

Tablo 23. P100 dalga latansı ile OKT değerleri arasında korelasyon analizi (Sol göz)

Değişkenler	Spearman Rho Katsayısı	P
P100 dalga latansı- Ortalama RSLTK	-0.453	0.012
P100 dalga latansı -Nazal RSLTK	-0.380	0.038
P100 dalga latansı -Nazal-superior RSLTK	-0.586	0.001
P100 dalga latansı -Nazal-inferior RSLTK	-0.212	0.261
P100 dalga latansı -Temporal RSLTK	-0.384	0.036
P100 dalga latansı -Temporal-superior RSLTK	-0.617	<0.001
P100 dalga latansı -Temporal-inferior RSLTK	-0.384	0.036
P100 dalga latansı -Santral RSLTK	-0.445	0.014
P100 dalga latansı -Toplam optik disk volümü	-0.049	0.795
P100 dalga latansı -Superior optik disk volümü	-0.084	0.658
P100 dalga latansı -Nazal optik disk volümü	-0.203	0.282
P100 dalga latansı -Inferior optik disk volümü	-0.289	0.121
P100 dalga latansı -Temporal optik disk volüm	-0.014	0.942
P100 dalga latansı - Santral optik disk volümü	0.025	0.894
P100 dalga latansı -Toplam makula kalınlığı	-0.157	0.408
P100 dalga latansı -Superior makula kalınlığı	-0.197	0.296
P100 dalga latansı -Nazal makula kalınlığı	-0.132	0.487
P100 dalga latansı -Inferior makula kalınlığı	-0.196	0.299
P100 dalga latansı -Temporal makula kalınlığı	-0.161	0.395
P100 dalga latansı -Fovea kalınlığı	0.152	0.422

5- TARTIŞMA

İİH, yapısal bir neden olmaksızın BOS basıncının artışı ile karakterize klinik bir durumdur (1). Hastalık genelde genç ve obez kadınlarda yaygın olup; hastalarda başağrısı, görme bozuklukları gibi semptom ve papil stazı gibi intrakranial basınç artışına sekonder bulgular mevcuttur. Laboratuvar teşhisi, hemen daima BOS biyokimyasının normal; basıncının ise artmış olarak tespit edilmesi ile konulur. Nörogörüntüleme temel olarak intrakranial basınç artışına neden olabilecek sekonder nedenleri dışlamak amacıyla yapılır (11). Kronik bir hastalık olması nedeniyle hastaların uzun süreli takip edilmeleri gerekmektedir (31). Birçok araştırmacı İİH hastalarının teşhis, takip ve tedavisinde, inaviz olmayan ve daha duyarlı metodlar üzerinde çalışmaktadır (166,167).

Genel nüfustaki yaygınlığı 1/100.000 olarak bildirilen İİH, genç obez kadınlarda görülme eğilimindedir. Birçok çalışmada İİH'nin başlangıç yaşı 11 ile 58 arasında rapor edilmiştir (2,12-15). Çalışmamızda hasta grubundaki yaş ortalaması $39,2 \pm 11,8$ olarak bulundu ve yaş ortalaması benzer çalışmalarda bildirilen yaş ortalamaları ile uyumluydu. Çalışmamızdaki bireylerin %93.3'ü kadın olup, konu ile ilgili güncel literatürle uyumlu olarak tespit edildi.

İİH'de genellikle ilk olarak ve en sık görülen belirti başağrısıdır. Başağrısının, İİH hastalarının yaklaşık %92'sinde bulunduğu görülmüştür (34-36). Bizim çalışmamızda hastaların tümünde başağrısı mevcut olup; Visual Analog Skalası (VAS) ile değerlendirilen başağrısı şiddeti tüm hastalarda ortalama $7 \pm 0,9$ olarak tespit edildi.

Obezite, İİH'ye yatkınlık oluşturan faktörlerdendir (29,66). Obezitenin tanımlanmasında birden fazla yöntem bulunmakla birlikte tüm dünyada kullanılan en yaygın olarak kullanılan beden kitle indeksi olarak da bilinen *Quetelet* indeksidir. "Beden kitle indeksi= ağırlık (kg)/ boy² (m²)" formülü ile hesaplanmakta; 30 kg/ m² üzerinde tespit edilen bireyler obez sınıfında yer almaktadır (168). Dünyada obezitenin epidemik olarak artmasıyla İİH'nin insidans ve prevalansı artmakta; İİH'nin, genç şişman kadın nüfusundaki sıklığı 20/100.000 olarak bilinmektedir (2,12,13). Santral obezitenin intraabdominal basıncı artırarak pelvik ve kardiyak basınç artışına neden olduğu, bunun da venöz dönüşü engellediği; böylece intrakranial venöz basıncı artırmak suretiyle intrakraniyal basınç artışına yol açtığı düşünülmektedir (10). Radhakrishnan ve ark. (169) İİH'li hastalarının %74'ünün, Durcan ve ark. (170) %69' unun,

Büyükoyuncu ve ark. (171) ise %76.1' inin obez olduğunu bildirmişlerdir. Dikici ve ark.'nın (172) yaptığı çalışmada bu oranı %60,9' du. Çalışmamızda 30 hastanın ortalama BKİ $31,4 \pm 6,2$ kg/m^2 olarak tespit edildi ve hastaların %53,3'ü obezdi. Obezitenin İİH'ye yatkınlık oluşturan önemli faktörlerden biri olduğu bilinmekte olduğundan, çalışmamızda; BKİ ile BOS açılış basıncı arasındaki ilişki incelendi. Hasta grubunda yer alan bireylerin BKİ ve BOS açılış basıncı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki söz konusu değildi. Benzeri şekilde; Corbett ve Mehta (173), obez olan ve olmayan hastalar arasında BOS açılış basınçlarını karşılaştırmışlar ve anlamlı bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Mosek ve ark. (174) ise İİH'li kadın hastaların BOS açılış basıncının daha yüksek bulunduğunu ve bunun muhtemelen obeziteye bağlı olduğunu ifade etmişlerdir. İİH hastalığına genel olarak bakıldığında; gerek obezitenin güçlü bir risk faktörü olarak bilinmesi; gerekse kilo kaybı ile semptomların gerilemesi nedeniyle; BKİ üzerinde durulan, daha geniş katımlı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

İİH, patogenezi halen tam olarak ortaya koyulamayan hastalıklardan biri olmakla birlikte bugüne kadar yapılan çalışmalar; kafa içi basınç ve volüm artışına sebep olabilecek mekanizmalar üzerinde yoğunlaşmıştır. Son yıllarda; hastalığın bilinen en önemli risk faktörlerinden birinin obezite olması nedeniyle çalışmalar; obezite ve obezitenin bir sonucu olarak vücudun proinflatuar mekanizmalarına yönelmiştir (3,4). İnflamasyon kaskadına bakıldığında periferdekine benzer şekilde santral sinir sisteminde de IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin proinflatuar kısımda yer aldığı ve KBB'nin en temel hücre grubu olan astrositleri aktive ettikleri bilinmektedir (175). KBB, birçok açıdan olduğu gibi; immün olarak da özellikli bir yapıya sahip olan SSS'ni sıkı bir bariyer olarak korumaktadır. Bu bariyer, yapısal bütünlüğünü korusa dahi; prostaglandinler ve transporterler aracılığıyla temel koruyucu özelliklerini yitirebilmekte; hatta sıkı bağlantılarının bozulması, endotelial hasar, glikokaliks yapısının degradasyonu, "glia limitans"ın yıkılması ve astrosital değişiklikler sebebiyle de yapısal bütünlüğünü kaybedebilmektedir (175). KBB bütünlüğünün doğrudan yada dolaylı olarak gösterilebileceği çeşitli yöntemler mevcuttur (176). Biz çalışmamızda; İİH'li hastalarda KBB defekti sonucu oluşmuş olabilecek santral inflamatuvar yanıtı veya benzeri şekilde, olası bir sistemik inflamatuvar yanıt sonucu oluşmuş olabilecek KBB defektini gösterebilmek amacıyla; klinikte sıkça kullanılan ve görece daha kolay

ulaşılabilen OKB tespiti ve IgG indeksi hesaplama yöntemlerini kullanmayı tercih ettik. Literatür tarandığında; IgG indeksinin ve OKB varlığının İİH'li hastalarda araştırıldığı çok az sayıda çalışmayla karşılaştık. Mevcut çalışmaların çoğu da az sayıda örneklem içeren vaka bildirimleriydi. Bu çalışmalara ilham kaynağı olanlardan ilki; 1990 yılında McLean ve ark. (177) tarafından yapılmıştır. Nörolojik hastalığı olan 1007 katılımcıda; BOS'ta lokal IgG sentezini saptayan kalitatif (izoelektrik fokuslama yöntemi) ve kantitatif (IgG indeksi hesaplama) iki yöntem karşılaştırılmış; 9 İİH hastasının 4'ünde kantitatif ölçümler pozitif saptanmasına rağmen kalitatif yöntemler istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Bu çalışmadan esinlenerek 1995 yılında İnshasi ve ark.'nın (178) yaptığı çalışmada ise; önceki çalışmaya benzer sonuçlar bulunmuş; 11 İİH'li hastanın 2'sinde IgG indeksi yüksek saptanmasına rağmen; bu sonuçlar, izoelektrik fokuslama yöntemiyle doğrulanamamıştır. Araştırmacılar tarafından bu çelişkili durum; IgG indeksini belirleyen faktörün yalnızca BOS IgG düzeyi olmaması; BOS ve serum albumini ile serum IgG düzeylerindeki patolojilerin de IgG indeksini etkileyebileceği düşüncesi ile açıklanmıştır. Bizim çalışmamızda hem OKB varlığı aranmış hem de IgG indeksleri hesaplanmış olup; bir hastada BOS'ta oligoklonal IgG bandı saptanmasına rağmen, IgG indeksi 0,46 olarak tespit edilmiştir. Altıokka-Uzun ve ark. (179) tarafından; 26 İİH hastasındaki BOS oligoklonal IgG bandları ve serum sitokin düzeylerini araştıran güncel bir çalışmada ise; 8 İİH hastasında OKB varlığı saptanmıştır. Bununla birlikte araştırmacılar; OKB varlığı saptanan bu hastaların sadece 2' sinde OKB varlığına sebep olabilecek ek hastalık mevcut olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmadakinin aksine; bizim çalışmamızdaki İİH hastalarının hiçbirinde ek hastalık mevcut değildi. Çalışmamızdaki OKB ve IgG indeksindeki genel sonuçlara bakıldığında 29 hastada "*OKB Tip 1 patern*" (%96,6) , 1 hastada ise "*OKB Tip 2 patern*" (%3,4) tespit edilmiş; ortalama IgG indeksi $0,40 \pm 0,07$ olarak bulunmuştur. Yalnızca 1 hastada OKB varlığı saptamamız, İİH'nin patogenezinde santral sinir sistemine ait izole bir inflamatuvar yanıt olup olmadığının bir göstergesi olarak değerlendirilebileceği hakkında bize fikir vermez. Bunun için daha büyük serilere ihtiyaç vardır. Bununla birlikte; KBB'nin bütünlüğünü ve santral sinir sisteminde inflamatuvar yanıtı gösterebilecek yegâne yöntemin; OKB ve IgG indeksi araştırmaları olduğunu düşünmek ve santral sinir sisteminin karmaşık inflamatuvar yanıtlarını sadece bu iki test üzerinden değerlendirmek pek de akıllıca görünmemektedir. Bu nedenle; İİH hastalarında, yaygın

inflamatuar yanıtlar dışında, doku düzeyindeki lokal inflamatuvar yanıtların da değerlendirilebildiği daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda, santral sinir sistemindeki inflamatuvar araştırmalarımıza ek olarak serumda IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi sitokin düzeyleri de araştırıldı. Bu sitokinlerden IL-1 β ve TNF- α 'nın; adezyon moleküllerindeki sunumu uyarmaları; nötrofil, monosit ve lenfositlerin de inflamatuvar alana ulaşımını sağlamaları bakımından doğal immüitenin en önemli elemanları olduğu bilinmektedir (71,73). TNF- α , aynı zamanda IL-1 salınımını da uyararak pozitif feedback etki göstermekte; IL-1 üretimine yanıt olarak da endotel hücreler ve mononükleer fagositlerden IL-6 salınımına da katkı sağlamaktadır (73). IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar stokinlerin en önemli özellikleri, inflamasyona yanıt olarak ortaya çıkan en erken mediatörler olmalarıdır ki; bu özellikleri lokal inflamatuvar yanıtlar açısından oldukça önem taşımaktadır (73,77).

Literatürde; proinflamatuvar sitokinlerin hem serum hem de BOS'ta araştırıldığı çalışmalara rastlamak mümkündür. Bu araştırmalar; genel olarak, obez farelerde ve ardından da obez insanlarda; TNF- α ekspresyonunun artmış olarak gösterilmesiyle başlamış, teknolojik ilerlemelere paralel olarak, *in-vivo* ve *in-vitro* yapılan ek çalışmalarla günümüze kadar ulaşılmıştır. Literatür tarandığında proinflamatuvar sitokinlerin obezite çerçevesinde birçok hastalıkta araştırıldığı görülmektedir. Bu çalışmalar genel olarak serum ve BOS leptin düzeyleri çerçevesinde yapılmakta ve birbirinden oldukça farklı sonuçları içermektedir. Bununla birlikte; bu çalışmalar arasında proinflamatuvar mekanizmaların İİH'de araştırıldığı pek az yayına rastlanmaktadır. Samancı ve ark. (180) tarafından yapılan bir çalışmada bazı sitokinler ile adipokin düzeyleri ve BKİ arasında ilişki olup olmadığı incelenmiş; bu parametreler arasında bir ilişki bulunamamasına rağmen, IL-1 β düzeyleri İİH'li hasta grubunda sağlıklı kişilere göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Dhungana ve ark. (31) tarafından, İİH'li 8 hastanın ve aynı sayıdaki kontrollerin serum ve BOS örneklerindeki leptin, CCL-2 ve IL-1a düzeyleri araştırılmış; yalnızca BOS CCL-2 düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Benzeri araştırma; Ball ve ark. (181) tarafından da yapılmış; kontroller ile kıyaslandığında BOS leptin düzeyleri anlamlı olarak yüksek bildirilmiştir. Çalışmalarına daha fazla sayıda hasta dahil eden Edwards ve ark. (182); İİH, MS, Klinik izole sendrom (KİS) ve kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (KİDP)'yi içeren 46 hastanın BOS örneklerinde; IL-4, IL-10, IL-17 ve IFN- γ

araştırmışlardır. İİH ve demiyelinizan hastalıklar olarak iki gruba ayırdıkları 46 hastanın 11'ini içeren İİH grubundaki BOS IL-17 düzeyinin, demiyelinizan gruptakilere (MS, KİS, KİDP) göre anlamlı olarak yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte antiinflamatuvar özellikte olan IL-10' un ise; yine İİH hastalarında anlamlı olarak düşük düzeylerde bulunması, araştırmacılar arasında ilgi uyandırmıştır. Bu araştırmalardan farklı olarak İİH hastalarında çalışmamıza benzer parametrelerin araştırıldığı Ball A.K (183) tarafından yayınlanan tez çalışmasında; hem serum, hem de BOS'ta IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeyleri araştırılmış; serum örneklerinde IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeyleri normal sınırlarda saptanmasına rağmen; IL-1 β ve TNF- α ' ya BOS örneklerinde hiç rastlanmamış; IL-6 ise hastaların BOS örneklerinin %86'sında normal düzeylerde tespit edilmiştir. 14 İİH hastası ve aynı sayıda kontrollerin BOS örneklerinde IL-6 ve IL-10 düzeylerinin karşılaştırıldığı Kenilani ve ark.'nın (184) çalışmasında ise; IL-6 düzeyi anlamlı olarak yüksek tespit edilmiş, IL-10 düzeyinde ise anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda bu araştırmalara benzer parametreler BOS'un saklama koşullarındaki teknik zorluklar sebebiyle BOS örneklerinde çalışılmamış; hasta ve kontrol gruplarında serum IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu sitokinler arasında yalnızca serum IL-1 β düzeyi hasta grubunda yüksek bulunmuş; fakat istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

İİH'li hastalarda en sık bildirilen vizüel semptomlar kör nokta genişlemesi, görme alanında konsantrik daralma ve inferior nazal görme alan kaybıdır (38-40). Bu hastalarda %5 ile %30'unda mevcut olan görme kayıpları, progresif bir bozulmayla kalıcı hale gelebilir. Bununla birlikte; İİH'nin başlıca morbidite nedeni de görme kaybıdır (39,40). Hastaların çoğu, akut papilödem ile başvururken; bir kısmı kronik ve atrofik bir fundoskopik tablo ile karşımıza çıkabilir. Bu evreye ulaşmış hastalarda optik disk atrofisine ikincil görme kaybı gelişmesi kaçınılmaz olduğundan, hastaların akut papilödem döneminde tespit edilmesi oldukça önemlidir. Papilödem kafa içi basınç artışının en önemli ve kardinal belirtilerinden olup; artan BOS basıncının optik kanal aracılığı ile orbita içindeki optik sinir kılıfına iletilmesi ve sinir aksonlarının lamina kribrozada basıya uğraması nedeniyle aksoplazmik transportun bozularak sinir başında ödem gelişmesi sonucunda oluşur (47). Nadiren papilödemin olmadığı vakalar olmakla beraber, asimetrik gelişim gösteren papilödem vakaları da görülebilmektedir. Bizim çalışmamızda hastaların tamamında her iki gözde de papilödem mevcut olup; Modifiye

Frisén skalasına göre sınıflandırılan papilödem derecesinin hasta grubundaki ortalaması sağ gözde $2\pm 0,9$ sol gözde ise $2,4\pm 1,1$ olarak tespit edildi. Çalışmamızda 2 hastanın sol gözünde optik atrofi mevcuttu.

VEP, görme fonksiyonunun değerlendirilmesi için uzun yıllardır kullanılan duyarlı ve non-invaziv bir yöntemdir (185,186). Literatür incelendiğinde İİH'li hastalardaki VEP değerlerini normal sağlıklı kontrol grubun VEP değerleri ile kıyaslayan birçok araştırmaya rastlanmaktadır. Bu çalışmalar artmış intrakranial basıncın vizüel sistem üzerindeki etkilerine dayandırılarak planlanmıştır. Optik sinirin üzerindeki periferik basınç artışı demiyelinizasyona yol açarak VEP dalga latansında uzamaya yol açabilir (185). Sorensen ve ark. (187) başvuru esnasında 13 hasta ve 20 sağlıklı gönüllünün P100 latanslarını incelemiş; İİH'li hastaların P100 latanslarını 99 ± 7.3 msn, sağlıklı gönüllülerin P100 latanslarını ise 94 ± 2.7 ms bulmuşlar ve bu hastaların %30.7 sinde anlamlı olarak anormal P100 latansları bildirmişlerdir. Literatürdeki İİH'li hastaların P100 latanslarına baktığımızda, ilk tanı hastaların izlendiği Hamzeii-Moghadam ve ark.larının (188) 30 hasta ile yaptığı çalışmalarında, 24'ünün en az bir gözünde görme alanı defekti olup ortalama P100 latansları 115.7 ± 65.2 msn olarak tespit edilmişti. 6 hastada görme alanı normal olup ortalama P100 latansları 107.30 ± 1.57 msn tespit edildi. Süreda ve ark. (189), İİH'li hastaların %25'inde VEP anormallikleri ve uzamış ortalama P100 latansları olduğunu, Falsini ve ark. (190) ise; İİH'li 10 hastanın %55'inde VEP anormallikleri göstermişlerdir. 2014 Ekim ayında yayınlanan El Habashy ve ark.'nın (191) çalışmasında ise; %63.3'lük VEP anomalisi ile bugüne kadar rastlanan en yüksek değer ortaya koyulmuştur. Bizim çalışmamızda hasta grubunda saptanan sağ P100 dalga latansı değerleri ortalaması $108,4\pm 8,9$ msn, sol P100 dalga latansı değerleri ortalaması $110,1\pm 12,8$ msn olarak tespit edildi. Hasta ve kontrol grupları arasında P100 dalga latans değerleri karşılaştırıldığında hem sağ hem de sol göz değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Hasta grubunda yer alan bireylerin sağ ve sol göz P100 dalga latansı ölçümleri, sağlıklı gruba nazaran daha yüksek olarak tespit edildi ($P<0.05$). Çalışmamızdaki P100 dalga latans değeri konu ile ilgili literatürle benzerlik göstermekteydi ve İİH hastalarında VEP anormalliğine işaret eden çalışmaları desteklemekteydi. Bizim çalışmamızdaki hastalarda, ilk tanı sırasında %50'sinin en az 1 gözünde P100 dalga latansında uzama tespit edildi. Bu durum; optik sinir üzerindeki basıncın, demiyelinizasyona yol açtığı düşüncesini desteklemektedir. Bu değer, konu ile

ilgili literatürdeki şu ana kadar belirtilen ilk tanılı hastalardaki VEP patolojilerinden daha yüksekti. Çalışmamızdaki yüksekliğin sebebinin, hastaların kafa içi basınç artışına maruziyet süresinin bilinmemesi ve bu sürenin diğer çalışmalardaki hasta grubuna nazaran daha uzun süre olabileceğinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda VEP patolojisiyle papilödem ilişkisini inceledik. Bu konuda literatürde Digre ve ark. (44) ile Kesler ve ark. (185) tarafından yapılan çalışmalara rastlanmakla birlikte; Modifiye Frisén sklasına göre derecelenmiş papilödem evresi ile P100 dalga latansının karşılaştırıldığı bir çalışma yer almamaktaydı. Bizim çalışmamızda hasta grubunda yer alan bireylerin sağ papilödem derecesi ve sağ P100 dalga latansı değerleri ve sol papilödem derecesi ve sol P100 dalga latansı değerleri karşılaştırıldı; fakat istatistiksel olarak anlamlı bir veriye ulaşılamadı. Bunun nedeni Modifiye Frisén skalasının klinik olarak papilödem derecesini saptamada önemli yararlar sağlamasına rağmen, derecelendirme sistemindeki bazı kısıtlılıklar olabilir. Bu derecelendirme sistemi; optik sinir üzerinde hem klinik hem de elektrofizyolojik olarak önemli etkilere sahip olabilecek venöz staz, hiperemi, hemoraji ve enfarktlar gibi diskteki vasküler değişiklikleri hesap etmediği gibi; uzamış basınç artışının irreversible sonucu olan optik atrofiyi de sınıflama sistemi içerisine dahil etmez (46). Bununla birlikte; çalışmamız, Modifiye Frisén sklasına göre derecelenmiş papilödem evresi ile P100 dalga latansının karşılaştırıldığı ilk çalışma olması bakımından önem taşımakta; benzeri değerlerin karşılaştırıldığı daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

OKT, retina sinir lifi tabakasının kalınlığını non-invaziv olarak ölçebilen; kolay tekrarlanan ve nörooftalmolojik hastalıklardaki önemi gitgide artan bir görüntüleme yöntemidir (148). Yüksek aksiyel çözünürlüğü sayesinde dokuya zarar vermeden, kesitsel görüntü elde edilmesine olanak sağlar ve bu nedenle noninvaziv doku biyopsisi olarak da tanımlanır (149). OKT; retinada, optik disk ve makula gibi anatomik yapıların yanısıra, retina sinir lifleri, fotoreseptörler ve retina pigment epiteli gibi intraretinal yapıların da incelenmesini sağlar. Nonarteritik anterior iskemik nöropati, santral retinal ven oklüzyonu, optik disk drusenleri gibi papilödeme yol açabilecek birçok durum ile optik nörit, multiple skleroz, retina dekolmanı, diyabetik retinopati, yaşa bağlı makula dejeneresansı ve glokom gibi hastalıkların tanı ve takibinde, OKT ile ilgili birçok çalışma yapılmaktadır (168-172). Bununla birlikte OKT, son yıllarda İİH'de de sıklıkla tercih edilir bir yöntem olarak dikkat çekmektedir. Bu nedenle; yaptığımız

çalışmada İİH'li hastalarda OKT ile RSLTK'leri, optik disk volümlerini ve makula kalınlıklarını araştırdık. Biz; çalışmamızda, hasta grubunda hem sağ hem de sol gözde ortalama, nazal, nazal-superior, nazal-inferior, temporal, temporal-superior, temporal-inferior ve santral RSLTK sağlıklı kontrollere göre farklı bulmadık. Literatürde; İİH hastalarında OKT' yi içeren non-invaziv görüntüleme yöntemlerinin karşılaştırıldığı, LP öncesi ve sonrası değerlerin ölçüldüğü, tedavi etkinliğinin değerlendirildiği, her iki göz arasında RSLTK farklılıklarına dikkat çekildiği birçok çalışmaya rastlamak mümkündür. Nitekim makuladaki RSTLK'nin sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığı Afonso ve ark. (192) tarafından yapılan çalışmada; İİH hastalarında RSLTK'nin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir. Bu çalışmada total RSLTK değerlendirilmiş ve RSLT' nin diğer kadrantlardaki değerlendirilmesi yapılmamıştır. Bizim çalışmamıza benzer şekilde tasarlanan Skau ve ark.'nın (193) çalışmasında ise; 41 İİH hastası ile sağlıklı kontrollerin RSLTK'lerinin temporal, superior, nazal ve inferior kadrantlarda karşılaştırılarak; benzeri sonuçlar bulunmuş ve ek olarak; hastalardaki RSLTK'nin, papilödemin yaygınlığı ile korele olarak tüm kadrantlarda azaldığı bildirilmiştir. Fakat bu çalışmalar; gerek RSLTK'nin yalnızca 4 kadranda değerlendirilerek sağ göz ile sol gözün ortalama değerlerinin alınması; gerekse, makula kalınlığı ile optik disk volümlerinin çalışmaya dahil edilmemesi gibi bazı sınırlılıklar taşımaktadır. Ahuja ve ark. (194) ise yaptıkları çalışmada İİH'li hastalarda 4 kadranda RSLTK'yi sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Yine Rebolleda ve ark. (195) tarafından yapılan çalışmada ortalama RSLTK'yi ve her 4 kadranda ölçülen RSLTK'yi sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulmuşlardır. El-Dairi ve ark.'nın (196) İİH'li çocuk hastalarda yaptıkları bir çalışmada, ortalama RSLTK sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş; fakat RSLTK ile ilgili bulgular ayrı ayrı kadrantlarda değerlendirildiğinde farklı sonuçlar elde edilmiştir. Biz ise RSLTK'yi ölçtüğümüz 7 kadranda İİH hastaları ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark bulmadık. Kaufold ve ark. (197) da yaptıkları çalışmada; bizimle benzer olarak, ortalama RSLTK'yi sağlıklı kontrollere göre farklı bulmadılar. Elde edilen bu farklı sonuçların tümü, bu hastalıkta RSLTK'nin birçok faktör tarafından etkilendiğini göstermektedir. Bunlardan bir tanesi BOS basıncındaki farklılıklardır ki; yapılan prospektif bir çalışma, çeşitli yöntemlerle BOS basıncı azaltılırken RSLTK'deki düzelmeyi göstermiştir (195). Gözlenen bu düzelme teorimizi desteklemektedir. Ayrıca

OKT tekniği, İİH' li hastalarda anatomik olarak optik sinirdeki aksonal hasarı tek başına değerlendirmede yetersiz olabilir. Diğer bir açıdan bakıldığında; aksonal hasar, bu hastalıkta zaman içerisinde gelişen bir antitedir. Bizim hastalarımızın hastalık süresinin kısa olması ve yetersiz takip süresi de sonuçlarımızda anlamlı fark elde edilememesini açıklayabilir. Şüphesiz ki; bu konuda çok daha geniş popülasyonda uzun süreli takip ile RSLTK'yi gözlemleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

Biz, yaptığımız çalışmada ikinci olarak OKT ile İİH'li hastalarda toplam, superior, nazal, inferior, temporal ve santral optik disk volümlerini değerlendirdik. İİH'li hastalarda sağ gözde toplam, nazal ve santral optik disk volümünü kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulduk. Superior ve inferior kadranslarda ise optik disk volümü İİH'li hasta grubunda daha yüksek olmasına rağmen bu farklılık istatistikel olarak anlamlı değildi. Sol gözde OKT ile yaptığımız optik disk volümü incelemesinde ise superior, nazal ve santral kadranslardaki optik disk volümü sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Kaufold ve ark. (197) da yaptıkları çalışmada optik sinir başı volümünü sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek buldular. Ayrıca aynı çalışmada ortalama RSLTK'yi de kontrollere göre etkilenmemiş olarak saptadılar. Bu sonuçlar bizim çalışmamız ile uyumlu olmakla beraber optik disk volümündeki artışın, İİH'de optik sinirde meydana gelen marjinal değişikliklerin ilk basamağı olduğu görüşünü de desteklemektedir (197). Ayrıca çalışmamızda her iki gözde ortak olarak saptanan; nazal kadransdaki RSLTK'nin azalması ve nazal optik disk volüm artışının istatistiksel olarak anlamlı çıkması; gerek klinik çalışmalar; gerekse Frisén skalasındaki derecelendirme sistemiyle de örtüşmektedir. Çünkü bilinmektedir ki; İİH hastalarında optik disk kabarıklığı, özellikle nazal kadranslardan başlayarak diğer kadranslara yayılmaktadır (38-40). Bu durumun histolojisi ile ilgili olarak Mikelberg ve ark. (198) tarafından yapılan çalışmada; RSLT' deki sinir aksonları sayısının kadranslar arasında çeşitli miktarlarda dağıldığı ve bu dağılımın özellikle nazal kadranda daha fazla olduğu bildirilmiştir. İİH patofizyolojisine bakıldığında da; aksonal akımdaki bloğun, fazla miktarda sinir lifi içeren bölgelerde daha fazla olacağı ve bu bölgelerdeki RSLTK'nin daha erken etkileneceği düşüncesi çalışmamızdaki sonuçlarla da örtüşmektedir. Ancak literatür incelendiğinde İİH'li hastalarda optik disk volümü ile yapılmış çok sınırlı sayıda çalışma bulunduğu görülmektedir ve optik diski 5 kadrana ayırarak ayrı ayrı volüm ölçümünün yapıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu açıdan

çalışmamız değerli ve önemlidir. Bununla birlikte; optik disk şeklinin kişiler arasında dikkate değer şekilde farklılıklar gösterdiği göz önünde bulundurulduğunda, bu konuda yapılacak geniş popülasyonlu ek çalışmalar gerekmektedir.

Yaptığımız çalışmada biz; makulanın toplam kalınlığına ilaveten superior, nazal, inferior ve temporal kadranlar ile foveadaki kalınlığı hem sağ hem de sol gözde sağlıklı kontroller ile kıyasladık ve anlamlı fark tespit etmedik. Monteiro ve ark. (199) tedavi edilmiş İİH hastalarında makula kalınlıklarını incelemiş ve bu hastalarda ortalama makuler kalınlığın yanı sıra makulayı superior iç, temporal iç, inferior iç, nazal iç, superior dış, temporal dış, inferior dış ve nazal dış kadran olarak 8 kadrana ayırarak; sadece temporal dış ve nazal dış kadrandaki makula kalınlığını kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha ince bulmuşlardır. Waisbourd ve ark. (200) yaptıkları çalışmada; optik diskte ılımlı elevasyonu olan ve belirgin papilödemli olan İİH hastalarını iki ayrı grup halinde incelemiş ve makuler kalınlığın tespiti için farklı bir yöntem kullanmışlardır. Çalışmada makula; öncelikli olarak santral, iç ve dış olarak üç bölüme, sonrasında da iç ve dış makula kendi içinde nazal, inferior, temporal ve superior kadran olarak dört bölüme ayrılmış; ılımlı elevasyonu olan ve belirgin papilödemli olan iki ayrı grup arasında, santral makula kalınlığı ve dış makulanın dört kadranı arasında anlamlı farklılık tespit edilmezken; belirgin papilödemli olan grupta iç makulanın nazal, temporal ve superior kadransında anlamlı bir kalınlık artışı tespit edilmiştir (200). Tüm bu veriler incelendiğinde bu konuda yapılmış çalışmalarda farklı sonuçlara rastlanmaktadır. Çünkü; makula kalınlığının değerlendirilmesinde de karışıklığa yol açan bazı faktörler vardır. Bu faktörler; özellikle, hastalık süresi ve intrakranial basınç artışının hızını içermektedir. Hastalık süresinin kısalığı ve basınç artışının hızlı olması, makuler ödem ve hemorajilerden ötürü, OKT ile ölçülen kalınlığın objektivitesini etkilemekle birlikte; makula kalınlığının ölçümü sırasında da, makuler alandaki sinir lifi tabakasını dışlayamaz (199). Tüm bu veriler ve hastalık süremiz bir arada düşünüldüğünde; çalışmamızdaki makula kalınlığının gruplar arasında farklı bulunmayışı bu sınırlılıkların bir sonucu olabilir.

Çalışmamızda; OKT sonucunda elde edilen RSLTK, optik disk volümü ve makula kalınlıkları, P100 dalga latans değerleri ile de kıyaslanmıştır. Sonuçlarımıza bakıldığında; sağ göze ait P100 dalga latansındaki uzama ile sağ gözdeki superior-nazal bölgenin RSLTK ve inferior-temporal kadrandaki RSLTK'deki azalma anlamlı olarak

korele bulunmuştur (sırasıyla $p= 0,017$; $p=0,047$). Sol gözün RSLTK'lerine bakıldığında ise inferior-nazal kadrındaki RSLTK dışındaki tüm kadranda; RSLTK'nin P100 dalga latansındaki uzama ile uyumlu ve anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. Görme yollarının anatomisine bakıldığında RSLT'de bulunan hücre grubunun ön görsel yolların başlangıcını oluşturduğu ve bu bölgenin olası patolojilerinde P100 dalga latansı uzamasının, optik yollardaki anatomik durum ile açıklanabileceğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte P100 dalga latanslarındaki uzamanın sağa nazaran solda daha fazla RSLT kadranda korele bulunması; sol gözdeki papilödem derecesinin sağ ile kıyaslandığında daha fazla olmasıyla açıklanabilir. Bu düşünceden yola çıkılarak papilödem derecesi ile OKT değerleri arasında karşılaştırma yapıldığında; hem sağ hem de sol gözdeki papilödem derecesi ile OKT değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Esasında; tespit edilen bu durum göstermektedir ki; papilödem derecesi salt intrakranyal, yahut salt göze ait patolojilerin şiddeti ile ilgili olmayıp; bireysel orbital faktörlerin de etkili olduğu bir süreç içerisinde değerlendirilmelidir. Alasil ve ark. (201) tarafından yapılan çalışmada da kişisel sinir lifi dağılımlarında farklar olduğu ve bu nedenle optik sinir başı görüntüsünün her zaman kurala uygun dağılım göstermeyeceği bildirilmiştir. Tüm bu sonuçlardan yola çıkılarak çalışmamızda papilödem derecesi ile OKT değerlerinin korele bulunmaması; fundoskopik muayeneyi OKT'ye göre yahut OKT'yi fundoskopik muayeneye göre daha değerli kılmamaktadır. Şüphesiz ki; OKT ile kıyaslandığında, fundoskopik muayenenin subjektif ve kalitatif bir yöntem olması gibi dezavantajları olmasına rağmen, kolay ulaşılabilir cihazlarla yapılması ve hızlı değerlendirilebilir olması gibi avantajları da mevcuttur. Bu açıdan bakıldığında nörooftalmolojik olarak objektif veriler sağlayan OKT'nin klinik kullanımında yer alması oldukça önem taşımaktadır. Bununla birlikte sonuçlarımız; İİH hastalarında OKT'de patolojik olmayan sonuçlar elde edilse dahi; hastalarda papilödem olabileceğine, bu açıdan bakıldığında da fundoskopik muayenenin titizlikle yapılmasının önemine dikkat çekmektedir. Diğer bir açıdan bakıldığında; çalışmamız; hasta ve sağlıklı grupların hem sağ hem de sol göz RSLTK'lerini, makula kalınlıklarını ve optik disk volümlerini ayrı ayrı değerlendirerek superior ve inferior kadrancı nazal ve temporal bölümlere ayırmış, böylece incelemeyi daha hassas hale getirmiştir. Bu durumun bir sonucu olarak; tek göz ele alındığında elde edilen 17 kadrana; ortalama RSLTK, toplam makula kalınlığı ve toplam optik disk volümü değerleri de eklenmiş ve

toplamda 20 parametre; ilgili gözün sağlıklı kontrolleri, hasta grubunda yer alan bireylerin ise P100 dalga latansları ve papilödem dereceleriyle kıyaslanmıştır. Bu açıdan bakıldığında çalışmamız, literatürde OKT kullanılarak, böylesine ayrıntılı incelemeye olanak sağlayan ilk çalışma olması itibari ile önem taşımaktadır.

Çalışmamızın amaçlarından biri de; literatürde ilk kez, İİH'li hastalarda proinflamatuvar sitokin düzeylerini araştırmak suretiyle tespit edilen sistemik inflamatuvar yanıt ile göz bulguları arasında bir ilişki olup olmadığını incelemektir. Bu nedenle hasta grubundaki serum IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeylerinin; BKİ ve BOS açılış basıncına ek olarak; sağ ve sol gözde ayrı ayrı olmak üzere papilödem dereceleri, P100 dalga latansları ve OKT değerleri ile korelasyon analizleri yapılmış; parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızdaki bu sonuçlar; kalıcı görme kaybına dahi yol açabilecek komplikasyonları barındıran İİH gibi bir hastalıkta; IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeyleri ile papilödem dereceleri, VEP ve OKT gibi vizüel ipuçlar doğurabilecek tekniklerin karşılaştırıldığı ilk çalışma olması bakımından oldukça önemlidir. Bununla birlikte araştırmamızdaki IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeyleri sistemik inflamatuvar yanıtın göstergeleri olup; bu sitokinler doku düzeyinde hasara yol açacak kritik düzeye ulaşmamış ve vizüel sistemleri henüz etkilememiş olabilir. Çünkü; bir hücrenin herhangi bir sitokin tarafından ne derecede etkileneceği, o sitokinin lokal konsantrasyonuna, karşıt etkili moleküllerin ortamdaki varlığına ve hedef hücre yüzeyindeki özgül reseptörlerin düzeyine bağlıdır (74). Bu nedenle sistemik inflamatuvar göstergeler; literatürden de gözlendiği üzere; araştırmacılar açısından yanıltıcı gibi görünmektedir. Nitekim Altıokka-Uzun ve ark. (179) tarafından yapılan bir çalışmada, İİH'li hastalardaki OKB varlığı saptanan hasta yüzdesini, bizim çalışmamıza göre daha yüksek bulmuş olmalarına rağmen; onlar da yaptıkları çalışmada OKB varlığı ve vizyon kaybı arasında bir ilişki bulamamışlardır. Çalışmamız bundan sonra yapılabilecek benzeri araştırmalar adına; İİH hastalarında lokal inflamatuvar yanıtların ve özellikle vizüel dokular düzeyindeki sitokinlerin tespit edilebilmesinin faydalı olabileceğini telkin etmektedir.

Görülmektedir ki; literatürde sayıca az da olsa, İİH'li hastalarda proinflamatuvar sitokinlerin araştırıldığı patogeneze çalışmaları olmakla birlikte; araştırmacıların birçoğu, patogeneze anlamında ortak bir görüş birliği ortaya koyamamaktadır. Bu konsensusun sağlanamamasındaki en büyük etken; hem SSS'deki immün mekanizmaların

karmaşıklığı, hem de sitokinlerin kompleks yapıları ile biyolojik çeşitlilikleri olabilir. Bu nedenle hem serumda; hem de BOS'ta proinflamatuvar sitokin düzeylerini araştıran, bununla birlikte sistemik inflamatuvar yanıtlarla sınırlı kalmayıp; daha hassas sonuçlar verebilecek lokal inflamatuvar yanıtlara da yönelen birçok çalışmaya ihtiyaç vardır.



6-KAYNAKLAR

1. Rowland P.Lewis. Merrit's textbook of Neurology, 11th ed 2005: 360-364.
2. Markey, K. A., Mollan, S. P., Jensen, R. H., & Sinclair, A. J. Understanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management, and future directions. *The Lancet Neurology* 2016, 15(1):78-91.
3. Sinclair AJ, Ball AK, Burdon MA, et al. Exploring the pathogenesis of IIH: An inflammatory perspective. *J Neuroimmunol* 2008; 201–202: 212–220.
4. Edwards LJ, Sharrack B, Ismail A, et al. Increased levels of interleukins 2 and 17 in the cerebrospinal fluid of patients with idiopathic intracranial hypertension. *Am J Clin Exp Immunol* 2013; 2: 234–244.
5. Yalınkılıç MY. Primer açık açılı glokom ve oküler hipertansiyon hastalarında makuler OCT bulguları ve retina sinir lifi kalınlıklarının (RNFL) karşılaştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi. Diyarbakır: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi ,2014.
6. Quincke H. Meningitis serosa. *Samml Klin Vortr, Leipzig* 67; *Inn Med* 23:655, 1893.
7. Bandyopadhyay S. Pseudotumor cerebri, *Arch. Neurol.*2001;58:1699-1701
8. Dandy WE (October 1937). "Intracranial pressure without brain tumor - diagnosis and treatment". *Annals of Surgery* 106 (4): 492–513.
9. Foley J. Benign forms of intracranial hypertension "toxic and otitic" hydrocephalus. *Brain.* 1955;78:1–41.
10. Friedman DI, Jacobson DM. Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 2002, 59 (10): 1492–1495.
11. Friedman DI, Liu GT, Digre KB. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology* 2013; 81: 1159–1165.
12. Kansu T. Papilödem ve İdyopatik İntrakraniyal Hipertansiyon (Pödotümör Serebri). *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006, 2(14):8-11.
13. Aksu Y. İdiopatik İntrakraniyal Hipertansiyonlu Hastalarda MR Venografi bulguları. Tıpta Uzmanlık Tezi. Kayseri: Erciyes Üniversitesi, 2012.
14. Friedman DI, Jacobson DM. Idiopathic intracranial hypertension. *J Neuroophthalmol* 2004; 24:138-45.
15. Mallery, R. M., Friedman, D. I., & Liu, G. T. (2014). Headache and the pseudotumor cerebri syndrome. *Current pain and headache reports*, 18(9), 1-8.

16. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby P. Editörler Türkçe Çeviri: Ertaş M, Akman-Demir G. Klinik Uygulamada başağrısı İkinci Baskı, Yelkovan yayıncılık, İstanbul, 2004.
17. 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.
18. Raichle ME, Grubb RL Jr, Phelps ME, Gado MH, Caronna JJ. Cerebralhemodynamics and metabolism in pseudotumor cerebri. *Ann Neurol* 1978; 4: 104-11
19. Mathew NT, Meyer JS, Ott EO. Increased cerebral blood volume in benignintracranial hypertension. *Neurology* 1975; 25: 646–9.
20. N. Hoşal, Pseudotumor cerebri, Turkish National Otorhinolaryngology CongressProceedings, 1969:132-6.
21. Weisberg LA. Computed tomography in benign intracranial hypertension. *Neurology* 1985;35: 1075-8.
22. Ogungbo B, Roy D, Gholkar A, Mendelow AD. Endovascular stenting of the transverse sinüs in a patient presenting with benign intracranial hypertension. *Br J Neurosurg.* 2003;17: 565-8.
23. Mollan, S. P., Ali, F., Hassan-Smith, G., Botfield, H., Friedman, D. I., & Sinclair, A. J. (2016). Evolving evidence in adult idiopathic intracranial hypertension: pathophysiology and management. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, jnnp-2015.
24. Grzybowski, D.M., Katz, S.E., Criden, M.R., Mouser, J.G., 2007. The role of vitamin A and its CSF metabolites in supporting a novel mechanism of idiopathic intracranial hypertension. *Cerebrospinal Fluid Res.* 4, 44.
25. Skau M, Brennum J, Gjerris F et al. What is new about idiopathic intracranial hypertension? An updated review of mechanism and treatment. *Cephalalgia* 2006;26: 384–399.
26. Hainline, C., Rucker, J. C., & Balcer, L. J. (2016). Current concepts in pseudotumor cerebri. *Current opinion in neurology*, 29(1), 84-93.

27. BK, Parker G, Halmagyi GM et al. Pseudotumor cerebri syndrome: venous sinusobstruction and its treatment with stent placement. *J Neurosurg* 2003;98: 1045-1055.
28. Unal O.F. , Sennaroğlu L., Saatçi I.. Otitic hydrocephalus: Role of radiology for diagnosis *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2005; 69,897-901.
29. Andrews, L.E., Liu, G. T., & Ko, M. W. (2014). Idiopathic intracranial hypertension and obesity. *Hormone Research in Pediatrics*, 81(4), 217-225.
30. 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.
31. Dhungana, S., Sharrack, B., & Woodroffe, N. (2009). Cytokines and chemokines in idiopathic intracranial hypertension. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 49(2), 282-285.
32. Dhungana, S., Sharrack, B., & Woodroffe, N. (2010). Idiopathic intracranial hypertension. *Acta Neurologica Scandinavica*, 121(2), 71-82.
33. Almarzouqi, S. J., Morgan, M. L., & Lee, A. G. (2015). Idiopathic intracranial hypertension in the Middle East: A growing concern. *Saudi Journal of Ophthalmology*, 29(1), 26-31.
34. Julayanont, P., Karukote, A., Ruthirago, D., Panikkath, D., & Panikkath, R. (2016). Idiopathic intracranial hypertension: ongoing clinical challenges and future prospects. *Journal of pain research*, 9, 87.
35. Sümer M., Öztekin M.F., Öztekin N., Özbakır Ş., Pseudotumor Cerebri: Clinical Signs, Treatment and Prognosis. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 1996, 16:427-429
36. Binder, D.K., Horton, J.C., Lawton, M.T., McDermott, M.W., 2004. Idiopathic intracranial hypertension. *Neurosurgery*. 54, 538-551.
37. Friedman, D.I., 2008. Pseudotumor cerebri presenting as headache. *Expert. Rev. Neurother*.8, 397-407.
38. Atabay Ç., Kansu T., Nöro-Oftalmoloji. İn: *Altıncı Sinirin Altı Sendromu*, Hacettepe Üniversitesi Yayınları B-34, 1993; 6:82.

39. Öge EA, Baykan B. İn: Kafa İçi Basıncı Değişiklikleri; İdiyopatik İntrakranyal Hipertansiyon. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Nöroloji, 2.baskı, Nobel Tıp Kitabevleri 2011;20:218.
40. Gedik Ş., Bakbak B., Köktekir EB., İdiyopatik İntrakranial Hipertansiyona Güncel Yaklaşım. Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2011;29:5.
41. Rush, J.A., 1980. Pseudotumor cerebri: clinical profile and visual outcome in 63 patients. Mayo. Clin. Proc. 55, 541-546.
42. Skau, M., Sander, B., Milea, D., & Jensen, R. (2011). Disease activity in idiopathic intracranial hypertension: a 3-month follow-up study. Journal of neurology, 258(2), 277-283.
43. Wall, M., & George, D. (1991). Idiopathic intracranial hypertension. Brain, 114(1), 155-180.
44. Digre, K. B., Nakamoto, B. K., Warner, J. E., Langeberg, W. J., Baggaley, S. K., & Katz, B. J. (2009). A comparison of idiopathic intracranial hypertension with and without papilledema. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 49(2), 185-193.
45. Killer, H.E., Jaggi, G.P., Flammer, J., Miller, N.R., Huber, A.R., Mironov, A., 2007. Cerebrospinal Dynamics between the intracranial and the subarachnoid space of the optic nerve: is it always bidirectional? Brain. 130, 514-520.
46. Sinclair, A. J., Burdon, M. A., Nightingale, P. G., Matthews, T. D., Jacks, A., Lawden, M., ... & Ball, A. K. (2012). Rating papilloedema: an evaluation of the Frisén classification in idiopathic intracranial hypertension. Journal of neurology, 259(7), 1406-1412.
47. James F. Acheson. Idiopathic intracranial hypertension and visual function. British Medical Bulletin 2006;79-80: 233-44.
48. Hamamcı M. İdiyopatik İntrakraniyal Hipertansiyonda VEP'in (görsel uyarılmış potansiyel) Tanı ve Erken Prognozdeki Yeri. Tıpta Uzmanlık Tezi. Van: Yüzüncü Yıl Üniversitesi, 2014.
49. Hız F, Turan C, Özpınar A, Sakar E. İdiyopatik intrakranial hipertansiyonda optik koherens tomografi korelasyonu. 51.Ulusal Nöroloji Kongresi, 2015.

50. Liang L, Korogi Y, Sugahara T, Onomichi M, Shigematsu Y, Yang D, Kitajima M, Hiai Y, Takahashi M. Evaluation of the intracranial dural sinuses with a 30 contrast enhanced MP-RAGE sequence: prospective comparison with 2D-TOF MR venography and digital subtraction angiography. *Am J Neuroradiol.* 2001, 22(3):481-92
51. Ball AK, Clarke CE. Idiopathic intracranial hypertension. *Lancet Neurol* 2006;5: 433-442.
52. Farb RI, Vanek I, Scott JN, et al. Idiopathic intracranial hypertension. The prevalence and morphology of sinovenous stenosis. *Neurology* 2003;60: 1418-24.
53. EJ Thompson. *Proteins of the cerebrospinal fluid.* Elsevier, London, 2005.
54. Corbett JJ, Mehta MP. Cerebrospinal fluid pressure in normal obese subjects and patients with pseudotumor cerebri. *Neurology* 1983; 33: 1386-8.
55. Wong, R., Madil, S.A., Pandey, P., Riordan-Eva, P., 2007. Idiopathic intracranial hypertension: The association between weight loss and the requirement for systemic treatment. *BMC. Ophthalmol.* 7, 15.
56. Çelebisoy, N., Gökçay, F., Şirin, H., Akyürekli, O., 2007. Treatment of idiopathic intracranial hypertension: topiramate vs acetazolamide, an open-label study. *Acta. Neurol. Scand.* 116, 322-327.
57. Boentert, M., Aretz, H., Ludemann, P., 2003. Acute myopia and angle-closure glaucoma induced by topiramate. *Neurolog.* 61, 1306.
58. Panagopoulos, G.N., Deftereos, S.N., Tagarsi, G., Gryllia, M., Kounadi, T., Karamani, O., Panagiotidis, D., Koutiola-Pappa, E., Karageorgiou, C.E., Piadites, G., 2008. Octerotide: A therapeutic option for idiopathic intracranial hypertension. *Neurol. Neurophysiol. Neurosci.* 10, 1.
59. Stanbury, R.M., Graham, E.M., 1998. Systemic corticosteroid therapy--side effects and their management. *Br. J. Ophthalmol.* 82, 704-708.
60. Mathews, M.K., Sergott, R.C., Savino, P.J., 2003. Pseudotumor cerebri. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 14, 364-70.
61. McGirt MJ, Woodworth G, Thomas G, Miller N, Williams M, Rigamonti D. Cerebrospinal fluid shunt placement for pseudotumor cerebri-associated intractable headache: Predictors of treatment response and an analysis of long-term outcomes. *J Neurosurg* 2004;101:627-32.

62. Bynke G, Zemack G, Bynke H, Romner B. Ventriculoperitoneal shunting for idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 2004;63:1314-6.
63. Yazıcı, Z., Yazıcı, B., Tuncel, E., 2007. Findings of magnetic resonance imaging after optic nerve sheath decompression in patients with idiopathic intracranial hypertension. *Am. J. Ophthalmol.* 144, 429-435.
64. Sergott, R.C., Savino, P.J., Bosley, T.M., 1998. Modified optic nerve sheath decompression provides long-term visual improvement for pseudotumor cerebri. *Arch. Ophthalmol.* 106,1384-1390.
65. Acheson JF. Optic nerve disorders: Role of canal and nerve sheath decompression surgery. *Eye* 2004;18:1169-74.
66. Sugerman, H.J., Felton, W.L.3rd., Salvant, J.B. Jr., Sismanis, A., Kellum, J.M., 1995. Effects of surgically induced weight loss on idiopathic intracranial hypertension in morbid obesity. *Neurol.* 45, 1655-1659.
67. Donnet, A., Metellus, P., Levrier, O., Mekkaoui, C., Fuentes, S., Dufour, H., Conrath, J., Grisoli, F., 2008. Endovascular treatment of idiopathic intracranial hypertension: clinical and radiologic outcome of 10 consecutive patients. *Neurol.* 70, 641-647.
68. Rohr, A., Dörner, L., Stingele, R., Buhl, R., Alfke, K., Jansen, O., 2007. Reversibility of venous sinus obstruction in idiopathic intracranial hypertension. *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* 28, 656-659.
69. Şengül A. Hücreyel İmmün Yanıt. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics* 2008;1(2):19-22
70. Akbulut H. Hümmoral İmmün Yanıt ve Antikorlar. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics* 2008;1(2):6-13
71. Karabudak, R.(2013) Temel ve Klinik Nöroimmunoloji (1.Baskı). Edinsel İmmünite. s.19-85
72. US department of health and human services national institutes of health. Understanding the immune system: how it works. NIH publication no. 03-5423, 2003.p.1-57.
73. Erol Ç. İç Hastalıkları, İmmün Sistemin Tanıtımı, Ankara, MN Medikal& Nobel Tıp Kitabevi 2008; 3277-3336.

74. Cannon, J.G. Inflammatory Cytokines in Nonpathological States. *News in Physiological Sciences*. 15,298-303
75. Abbas AK and Lichtman AH. *Basic immunology: Functions and disorders of the immune system*. 2nd ed. Philadelphia, PA: W. B. Saunders Co, Updated edition 2006-2007.
76. Gouwy, M et al. Synergy in cytokine and chemokine networks amplifies the inflammatory response. *Cytokine and Growth Factor Reviews*. 16,561-80
77. Greaney AJ, Leppla SH, Moayeri M. "Bacterial Exotoxins and the Inflammasome." *Front Immunol*. 2015 Nov 10;6:570.
78. Carson MJ, Dose JM, Melchior B, Schmid CD and Ploix CC. CNS immune privilege: hiding in plain sight. *Immunol Rev*. 2006 October;213: 48-65.
79. *Nature Neuroscience* Editorial (2012). Focus on neuro-immune interactions. *Nature Neuroscience* 15:1096-1101
80. Hickey WF (1999). Leukocyte traffic in the central nervous system: the participants and their role. *Seminars in Immunology* 11:125-137.
81. Prendergast CT, Anderton SM (2009). Immune cell entry to central nervous system: current understanding and prospective therapeutic targets. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets* 9:315-327.
82. Ousmann SS, Kubers P (2012). Immune surveillance in the central nervous system. *Nature Neuroscience* 15:1096-1101
83. Ransohoff RM, Engelhardt B (2012). The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system. *Nature Reviews Immunology* 12:623-635.
84. Wraith DC, Nicholson LB (2012). The adaptive immune system in diseases of the central nervous system. *The Journal of Clinical Investigation* 122:1172-1179.
85. Ajami B, Bennett JL, Krieger C, Tetzlaff W, Rossi FM (2007). Local self-renewal can sustain CNS microglia maintenance and function throughout adult life. *Nature Neuroscience* 10:1538-1543.
86. Ajami B, Bennett JL, Krieger C, McNagny KM, Rossi FM (2011). Infiltrating monocytes trigger EAE progression, but do not contribute to the resident microglia pool. *Nature Neuroscience* 14:1142-1149.

87. Ransohoff RM, Perry VH (2009). Microglial physiology: unique stimuli, specialized responses. *Annual Review of Immunology* 27:119-145.
88. Ginhoux F et al (2010). Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science (New York, NY)* 330:841-845.
89. Ransohoff RM, Cardona AE (2010). The myeloid cells of the central nervous system parenchyma. *Nature* 468:253-262.
90. Kreutzberg GW. Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. *Trends Neurosci* 1996;19:312-8.
91. Streit WJ. Microglia as neuroprotective, immunocompetent cells of the CNS. *Glia* 2002; 40:133-9.
92. Mrass P, Weninger W. Immune cell migration as a means to control immune privilege: lessons from the CNS and tumors. *Immunological Reviews* 2006; 213: 195-212.
93. Schultzberg M, Lindberg C, Aronsson AF, Hjorth E, Spulber SD, Oprica M. Inflammation in the nervous system- Physiological and pathophysiological aspects. *Physiology & Behavior* 2007;92:121-8.
94. Giulian D, Li J, Li X, George J, Rutecki PA. The impact of microglia derived cytokines upon gliosis in the CNS. *Dev Neurosci* 1994;16:128-36.
95. Farina C, Aloisi F, Meinl E. Astrocytes are active players in cerebral innate immunity. *Trends in immunology* 2007;28(3):138-45.
96. Dong, Y. and Benveniste, E. Immune function of astrocytes. *Glia* 2001;36:180-90.
97. Song, JH, Bellail A, Tse MC, Yong VW, Hao C. Human astrocytes are resistant to Fas ligand and tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand-induced apoptosis. *J.Neurosci.*2006; 26: 3299-308.
98. Engelhardt B, Ransohoff RM. The ins and outs of T-lymphocyte trafficking to the CNS: anatomical sites and molecular mechanisms. *Trends Immunol* 2005; 26: 485-95.
99. Hatterer E, Davoust N, Didier-Bazes M, Vuillat C, Malcus C, Belin MF, et al. How to drain without lymphatics? Dendritic cells migrate from the cerebrospinal fluid to the B-cell follicles of cervical lymph nodes. *Blood* 2006;107: 806-12

100. Mrass P, Weninger W. Immune cell migration as a means to control immune privilege: lessons from the CNS and tumors. *Immunological Reviews* 2006; 213: 195-212.
101. Williams K, Alvarez X, Lackner AA. Central nervous system perivascular cells are immunoregulatory cells that connect the CNS with the peripheral immune system. *Glia* 2001;36: 156-64.
102. Agrawal S, Anderson P, Durbeej M, van Rooijen N, Ivars F, Opdenakker G, et al. Dystroglycan is selectively cleaved at the parenchymal basement membrane at sites of leukocytes extravasation in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med* 2006; 203: 1007-19.
103. Ransohoff RM, Kivisakk P, Kidd G (2003). Three or more routes for leukocyte migration into the central nervous system. *Nature Reviews Immunology* 3:569-581.
104. Altıntaş A, Tavşanlı EM, Esen F (2009). Santral ve Periferik Sinir Sisteminin İmmün Özellikleri ve Kan-Beyin Bariyeri. *Turkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2009; 2(4):1-7
105. Muller, W. A. (2002). Leukocyte-endothelial cell interactions in the inflammatory response. *Laboratory investigation*, 82(5), 521-534.
106. Anderton SM and Liblau RS. Regulatory T cells in the control of inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *Current Opinion in Neurology* 2008;21:248-54.
107. Thompson EJ and Keir G. Laboratory investigation of cerebrospinal fluid proteins. *Ann Clin Biochem* 1990;27:425-435.
108. Engelhardt B, Ransohoff RM (2012). Capture, crawl, cross: the T cell code to breach the bloo-brain barriers. *Trends in Immunology* 33:579-589.
109. Wrona D (2006). Neural-immune interactions. An integrative view of the bidirectional relationship between the brain and immune systems. *Journal of Neuroimmunology* 172:38-58.
110. Begsneider M. Evolving concepts of cerebrospinal fluid physiology *Neurosurgery Clinics of North America* 2001; 36: 632-638.
111. Youmans JR: *Neurological surgery*. Canada, WB Saunders Co., pp. 423-435, 1992.

112. Pedemonte E, Mancardi G, Giunti D, Corcione A, Benvenuto F, Pistoia V et al. Mechanism of the adaptive immune response inside the central nervous system during inflammatory and autoimmune diseases. *Pharmacology & Therapeutics* 2006; 111:555-66.
113. Giunti D, Borsellino G, Benelli R, Marchese M, Capello E, Valle MT, et al. Phenotypic and functional analysis of T cells homing into the CSF of subjects with inflammatory diseases of the CNS. *J Leukoc Biol* 2003;73:584-90.
114. Kivisakk P, Mahad DJ, Callahan MK, Sikora K, Trebst C, Tucky B, et al. Expression of CCR7 in multiple sclerosis: implications for CNS immunity. *Ann Neurol* 2004;55:627-38.
115. Zeman A, McLean B, Keir G, et al. The significance of serum oligoclonal bands in neurological diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 32–35.
116. Meinel E, Krumbholz M and Hohlfeld R. B Lineage cells in the inflammatory central nervous system environment: migration, maintenance, local antibody production, and therapeutic modulation. *Ann Neurol* 2006; 59:880-92.
117. Vozarova, B., Weyer, C., Hanson, K., Tataranni, P. A., Bogardus, C., & Pratley, R. (2001). Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. *Obesity research*, 9(7), 414-417.
118. Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S., & Spiegelman, B. M. (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 259(5091), 87-91.
119. Straczkowski, M., Dzienis-Straczkowska, S., Stêpieñ, A., Kowalska, I., Szelachowska, M., & Kinalska, I. (2002). Plasma interleukin-8 concentrations are increased in obese subjects and related to fat mass and tumor necrosis factor- α system. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(10), 4602-4606.
120. Dandona, P., Weinstock, R., Thusu, K., Abdel-Rahman, E., Aljada, A., & Wadden, T. (1998). Tumor necrosis factor- α in sera of obese patients: fall with weight loss. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(8), 2907-2910.
121. Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Yannakoulia, M., Chrysohoou, C., & Stefanadis, C. (2005). The implication of obesity and central fat on markers of chronic inflammation: The ATTICA study. *Atherosclerosis*, 183(2), 308-315.

122. Straczkowski, M., Kowalska, I., Nikolajuk, A., Adamska, A., Karolczuk-Zarachowicz, M., Karczewska-Kupczewska, M., Gorska, M. (2006). Plasma levels of soluble tumor necrosis factor- α receptors are related to total and LDL-cholesterol in lean, but not in obese subjects. *Cardiovascular diabetology*, 5(1), 14.
123. Weisberg, S. P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R. L., & Ferrante, A. W. (2003). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of clinical investigation*, 112(12), 1796-1808.
124. Plata-Salaman, C. R. (1989). Immunomodulators and feeding regulation: a humoral link between the immune and nervous systems. *Brain, behavior, and immunity*, 3(3), 193-213.
125. Cook, K. S., Groves, D. L., Min, H. Y., & Spiegelman, B. M. (1985). A developmentally regulated mRNA from 3T3 adipocytes encodes a novel serine protease homologue. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 82(19), 6480-6484.
126. Flier, J. S., Cook, K. S., Usher, P., & Spiegelman, B. M. (1987). Severely impaired adipin expression in genetic and acquired obesity. *Science*, 237(4813), 405-408.
127. Choy, L. N., Rosen, B. S., & Spiegelman, B. M. (1992). Adipsin and an endogenous pathway of complement from adipose cells. *Journal of Biological Chemistry*, 267(18), 12736-12741.
128. Landman, R. E., Puder, J. J., Xiao, E., Freda, P. U., Ferin, M., Wardlaw, S. L. (2003) Endotoxin stimulates leptin in the human and nonhuman primate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 1285–1291.
129. Orbak, Z., Ertekin, V., Akay, F., Ozkan, B., Ors, R. (2003). Serum leptin levels in neonatal septicemia. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 16, 727–731
130. Friedman, J. M., Halaas, J. L. (1998) Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 395, 763–770.
131. Matarese, G., Procaccini, C., & De Rosa, V. (2008). The intricate interface between immune and metabolic regulation: a role for leptin in the pathogenesis of multiple sclerosis?. *Journal of leukocyte biology*, 84(4), 893-899.
132. Tomlinson, J. W., Walker, E. A., Bujalska, I. J., Draper, N., Lavery, G. G., Cooper, M. S., Stewart, P. M. (2004). 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a tissue-specific regulator of glucocorticoid response. *Endocrine reviews*, 25(5), 831-866.

133. Li, X., Lindquist, S., Chen, R., Myrnäs, T., Angsten, G., Olsson, T., & Hernell, O. (2007). Depot-specific messenger RNA expression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and leptin in adipose tissue of children and adults. *International journal of obesity*, 31(5), 820-828.
134. Stewart, P. M., & Tomlinson, J. W. (2002). Cortisol, 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and central obesity. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 13(3), 94-96.
135. Tomlinson, J. W., & Stewart, P. M. (2005). Mechanisms of disease: selective inhibition of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 as a novel treatment for the metabolic syndrome. *Nature Reviews Endocrinology*, 1(2), 92-99.
136. Polat OA. Primer açık açılı glokom tanısında spectralis OCT, Zeiss Cirrus OCT ve HRT' nin yeri ve birbirleriyle korelasyonu. Tıpta Uzmanlık Tezi. Kayseri: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi ,2014.
137. Ali Aydın AHB. Optik Koherens Tomografinin Glokomda Yeri. Glokom-Katarakt. 2007; 2:77-82.
138. Deniz O, Atmaca LS (2001). Optik Koherens Tomografi. Türkiye Klinikleri Oftalmoloji 2001, 10:34-40
139. Cengiz E. Multiple Skleroz hastalarında optik koherens tomografi (OKT) ve görsel uyarılmış potansiyeller (GUP) bulguları. Tıpta Uzmanlık Tezi. Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi ,2014.
140. Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, Lin CP, Huang D, Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG. Micrometer-scale resolution imaging of the eye in vivo with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1994 ;112: 1584-9.
141. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS, Izatt JA, Swanson EA, FujimotoJG. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1995 ; 102: 217-29.
142. Fercher AF, Hitzenberger CK, Drexler W, Kamp G, Sattmann H. In vivo optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1993; 116: 113-4.
143. Puliafito CA, Hee MR, Shuman JS, Fujimoto JG. Optical Coherence Tomography of Ocular Diseases. Boston, Slack 1996;36:289-356.

144. Picton, T.W., Taylor, M.J., Durieux-Smith, A.: Brainstem Auditory Evoked Potentials in Pediatrics. In: Electrodiagnosis in Clinical Neurology, 3rd Edition, (Ed) Aminoff, M.J., New York, Churchill Livingstone 1992, 537-569.
145. Öge EA, Baykan B. İn: Klinik Nörofizyoloji İncelemeleri Uyandırılmış Potansiyeller. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Nöroloji, 2.baskı, Nobel Tıp Kitabevleri 2011;19:143.
146. Bradley WG , Daroff RB, Fenichel GM, Kaynak S(ed). İn:Klinik Nörofizyoloji Elektroensefalografi ve Uyarılmış Potansiyeller . Neurology İn Clinical Practice . 2008;35:455.
147. Sokol S: Visually evoked potentials: Theory, techniques and clinical applications. Surv Ophthalmol 21:18-44, 1976.
148. O'Dwyer PA. Kansu T. Torun N. Nöro-Oftalmoloji El Kitabı. 1.baskı. Ankara. Güneş Tıp Kitabevi . 2008;343-352
149. Chiappa KH: Evoked Potentials in Clinical Medicine 3rd.Edition.1997. p.31-93
150. Skarf B, Glaser J.S, Trick, G.L, et al. Neuro-ophthalmologic Examination: The Visual Sensory system. In: Tasmand W, Jaeger E.A. Duane's Clinical Ophthalmology. Volume 2 Chapter 2, 2002.
151. Ertekin C. Sentral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik ed Ertekin C. pp. 730-731, Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri, İzmir, 2006.
152. Yurtoğullar ŞÇ. Multiple sklerozlu hastalarda beyin atrofisi, kognisyon ve optik koherans tomografi ilişkisinin sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi. Bursa: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi ,2010.
153. Savini G, Bellusci C, Carbonelli M, et al.: Detection and quantification of retinal nerve fiber layer thickness in optic disc edema using stratus OCT. Arch Ophthalmol. 2006;124:1111-1117.
154. Danesh-Meyer H, Savino PJ, Spaeth GL, et al.: Comparison of arteritis and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathies with the Heidelberg Retina Tomograph. Ophthalmology. 2005;112:1104-1112.
155. Contreras I, Noval S, Rebolleda G, et al.: Follow-up of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy with optic coherence tomography. Ophthalmology. 2007;114:2338-2344

156. Karam EZ, Hedges TR.: Optical coherence tomography of retinal nerve fibre layer in mild papilloedema and pseudopapilloedema: Br J Ophthalmol. 2005;89:294-298.
157. Hamurcu M, Sarıcaoğlu MS, Koca S, Ekicier S, Karakurt A. Visual evoked potential and optical coherence tomography in pseudotumor cerebri. Research. 2015;2:1476
158. Yaman A, Ayhan Z, Gezer S. Psödötümör Serebrili Hastalarda Optik Sinir ve Globun Yapısal Değişikliklerinin Değerlendirilmesi.MN Oftalmoloji. 2007;14:192-5.
159. Mumcuoğlu T, Erdurman C, Durukan AK. Optik koherens tomografi prensipleri ve uygulamadaki yenilikler. T Oft Gaz. 2008;38:168-75.
160. Heidary G, Rizzo J. Use of optical coherence tomography to evaluate papilledema and pseudopapilledema. Semin Ophthalmol. 2010;25:198-205 pubmed publisher
161. Menke M, Feye G, Trempe C. OCT measurements in patients with optic disc edema. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005;46:3807-11 pubmed
162. Ophir A, Karatas M, Ramirez J, Inzelberg R. OCT and chronic papilledema. Ophthalmology. 2005;112:2238 pubmed
163. İbrahimov E, Selver ÖB, Öztürk AT at al. Evaluation of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Swollen Optic Disc. Ret-Vit. 2010;18:154-58.
164. Yıldırım M.: Sinir Sistemindeki İletici yollar, Temel Nöroanatomi: 15:240-244, Nobel Tıp Kitabevleri,2000.
165. 113th Texas Optmetric Association Annual Convention feb 21-24, 2013, Growing Your Practice with Electrodiagnostic Testing Handouts. Craig Thomas, OD.
166. Sánchez-Tocino H, Bringas R, Iglesias D, et al. [Utility of optic coherence tomography (OCT) in the follow-up of idiopathic intracranial hypertension in childhood] Spanish [Abstract]. Arch Soc Esp Oftalmol 2006; 81(7): 383-90
167. Rebolleda G, Muñoz-Negrete FJ. Follow-up of mild papilledema in idiopathic intracranial hypertension with optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009; 50(11): 5197-200.
168. WHO, E. C. (2004). Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. Lancet (London, England), 363(9403), 157.
169. Radhakrishnan K, Ahlskog JE, Cross SA, Kurland LT, O'Fallon WM. Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). Descriptive epidemiology in Rochester, Minn,1976 to 1990. Arch Neurol 1993;50(1),78-80

170. Durcan FJ, Corbett JJ, Wall M. The incidence of pseudotumor cerebri. Population studies in Iowa and Louisiana. *Arch Neurol* 1988;45: 875-7.
171. Büyükkonyuncu N, Balcı K, Asil T. İdyopatik İntrakranial Hipertansiyon: Klinik, Laboratuvar Özellikleri ve Prognoz. *Trakya Univ Tıp Fak Derg* 2006;23(2):84-87
172. Dikici S, Bahadır A, Kocaman G, Özdem Ş. İntrakranial Hipertansiyonlu Olguların Değerlendirilmesi. *Düzce Tıp Dergisi* 2012; 14(2): 37-40.
173. Corbett JJ, Mehta MP. Cerebrospinal fluid pressure in normal obese subjects and patients with pseudotumor cerebri. *Neurology* 1983; 33: 1386-8.
174. Mosek A, O'Fallon WM, Swanson JW. The relation of the CSF pressure to the body mass index. Presented at the 1999 annual meeting of the Israel Neurological Association.
175. Varatharaj, A., & Galea, I. (2016). The blood-brain barrier in systemic inflammation. *Brain, behavior, and immunity*.)
176. Marchi, N., Cavaglia, M., Fazio, V., Bhudia, S., Hallene, K., & Janigro, D. (2004). Peripheral markers of blood-brain barrier damage. *Clinica Chimica Acta*, 342(1),1-12.)
177. McLean, B. N., Miller, D., & Thompson, E. J. (1995). Oligoclonal banding of IgG in CSF, blood-brain barrier function, and MRI findings in patients with sarcoidosis, systemic lupus erythematosus, and Behcet's disease involving the nervous system. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 58(5), 548-554.)
178. Inshasi, J. S., Gledhill, R. F., Keir, G., & Thompson, E. J. (1995). Intrathecal synthesis of IgG in benign intracranial hypertension: a re-examination. *Journal of neurology*, 242(9), 593-595.)
179. Altıokka-Uzun, G., Tüzün, E., Ekizoğlu, E., Ulusoy, C., Yentür, S., Kürtüncü, M., & Baykan, B. (2015). Oligoclonal bands and increased cytokine levels in idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia*, 0333102415570762.)
180. Samancı, B., Samancı, Y., Tüzün, E., Altıokka-Uzun, G., Ekizoğlu, E., İçöz, S., & Baykan, B. (2016). Evidence for potential involvement of pro-inflammatory adipokines in the pathogenesis of idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia*, 0333102416650705.

181. Ball AK, Sinclair AJ, Curnow SJ, et al. Elevated cerebrospinalfluid (CSF) leptin in idiopathic intracranial hypertension (IIH): evidence for hypothalamic leptin resistance? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70:863-869.
182. Edwards, L., & Constantinescu, C. (2010). Cytokines in idiopathic intracranial hypertension CSF. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 50(2), 323-325.
183. Ball A.K. Idiopathic intracranial hypertension. A thesis submitted to the University of Birmingham for the degree of doctor of medicine. Birmingham, 2009.
184. Kenilani, H. R., ReihaniKermani, H., Faramarzi, M. S. G., Ansari, M., & Ghafarinejad, A. (2008). Cerebrospinal fluid concentration of Interleukin-6 and interleukin-10 in idiopathic intracranial hypertension. *J. Med. Sci*, 8(2), 205-208.
185. Kesler A, Vakhapova V, Korczyn AD and Drory VE. Visual evoked potentials in idiopathic intracranial hypertension. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111(5): 433-6.
186. Jeon J, Oh S, Kyung S. Assessment of visual disability using visual evoked potentials. *BMC Ophthalmology* 2012; 12: 36.
187. Sorensen PS, Trojaborg W, Gjerris F and Krogsaa B. Visual evoked potentials in pseudotumor cerebri. *Arch Neurol* 1985; 42(2): 150-3.
188. Hamzeii-Moghadam A, Seifaddini R, Hamzei E and Khanjani N. Comparison of Visual Evoked Potentials and Perimetry Changes in Patients with Idiopathic Intracranial Hypertension. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences* 2014.
189. Sureda B, Alberca R, Boza F. [Visual evoked potentials in benign intracranial hypertension] Spanish [Abstract]. *Neurologia* 1991; 6(7): 242-6.
190. Falsini B, Tamburrelli C, Porciatti V, et al. Pattern electroretinograms and visual evoked potentials in idiopathic intracranial hypertension. *Ophthalmologica* 2010; 205(4): 194-203.
191. El Habashy H, El Gohary A, M. Azmy R, I. Hegazy M, S. Elsanabary Z, A. Tawfeek A Multifocal Visual Evoked Potential in Idiopathic Intracranial Hypertension. *Egypt J Neurol Psychiat Neurosurg*. 2014; 51(4): 477- 482.
192. Afonso, C. L., Raza, A. S., Kreuz, A. C., Hokazono, K., Cunha, L. P., Oyamada, M. K., & Monteiro, M. L. Relationship Between Pattern Electroretinogram, Frequency-Domain OCT, and Automated Perimetry in Chronic Papilledema From Pseudotumor Cerebri Syndrome PERG and OCT Relationship in Pseudotumor Cerebri. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2015; 56(6), 3656-3665.

193. Skau, M., Yri, H., Sander, B., Gerds, T. A., Milea, D., & Jensen, R. Diagnostic value of optical coherence tomography for intracranial pressure in idiopathic intracranial hypertension. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2013; 251(2), 567-574.
194. Ahuja, S., Anand, D., Dutta, T. K., Kumar, V. R., & Kar, S. S. (2015). Retinal nerve fiber layer thickness analysis in cases of papilledema using optical coherence tomography—A case control study. *Clinical neurology and neurosurgery*, 136, 95-99.
195. Rebolleda, G., & Muñoz-Negrete, F. J. (2009). Follow-up of mild papilledema in idiopathic intracranial hypertension with optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science*, 50(11), 5197-5200.
196. El-Dairi, M. A., Holgado, S., O'Donnell, T., Buckley, E. G., Asrani, S., & Freedman, S. F. (2007). Optical coherence tomography as a tool for monitoring pediatric pseudotumor cerebri. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 11(6), 564-570.
197. Kaufhold, F., Kadas, E. M., Schmidt, C., Kunte, H., Hoffmann, J., Zimmermann, H., Paul, F. (2012). Optic nerve head quantification in idiopathic intracranial hypertension by spectral domain OCT. *Plos One*, 7(5), e36965.
198. Mikelberg, Frederick S., et al. "The normal human optic nerve: axon count and axon diameter distribution." *Ophthalmology*. 1989: 1325-1328.
199. Monteiro, M. L. R., & Afonso, C. L. (2014). Macular thickness measurements with frequency domain-OCT for quantification of axonal loss in chronic papilledema from pseudotumor cerebri syndrome. *Eye*, 28(4), 390-398.
200. Waisbourd, M., Leibovitch, I., Goldenberg, D., & Kesler, A. (2011). OCT assessment of morphological changes of the optic nerve head and macula in idiopathic intracranial hypertension. *Clinical neurology and neurosurgery*, 113(10), 839-843.
201. Alasil, T., Wang, K., Keane, P. A., Lee, H., Baniyasi, N., de Boer, J. F., & Chen, T. C. (2013). Analysis of normal retinal nerve fiber layer thickness by age, sex, and race using spectral domain optical coherence tomography. *Journal of glaucoma*, 22(7), 532-541.

7-ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Kayseri’de doğdum. İlk öğrenimimi Suluova Şeker İlköğretim Okulu ve Amasya Bahçeleriçi İlköğretim Okulu'nda, lise öğrenimi Amasya Fen Lisesi’nde tamamladım. 2011 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden mezun oldum. 2011 yılında Amasya Merkez Toplum Sağlığı Merkezi, Amasya Kızılca Köyü Sağlık Ocağı ve Taşova Esençay Sağlık Ocağı'nda görev yaptım. 2012 yılında Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde uzmanlık eğitimime başladım. Halen bu bölümde eğitimime devam etmekteyim.

