



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

PSÖDOTÜMÖR SEREBRİ (İDİYOPATİK İNTRAKRANİYAL
HİPERTANSİYON) DÜŞÜNÜLEN HASTALARDA ORTA SEREBRAL
ARTER PULSATİLİTE İNDEKSİ, RESİSTİF İNDEKSİ, PİK SİSTOLİK HIZ
VE ORTALAMA AKIM HIZININ TANI DEĞERİNİN ARAŞTIRILMASI

DR. ELİF UĞUR

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA

2021



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

PSÖDOTÜMÖR SEREBRİ (İDİOPATİK İNTRAKRANİYAL
HİPERTANSİYON) DÜŞÜNÜLEN HASTALARDA ORTA SEREBRAL
ARTER PULSATİLİTE İNDEKSİ, RESİSTİF İNDEKSİ, PİK SİSTOLİK HIZ
VE ORTALAMA AKIM HIZININ TANI DEĞERİNİN ARAŞTIRILMASI

DR. ELİF UĞUR

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi ALİ ÜNAL

ANTALYA

2021

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Bölümü'ndeki asistanlık görevimin sonuna gelmiş bulunmaktayım. Başta danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Ali Ünal olmak üzere, iyi bir nörolog yetiştirme çabası ile bizleri eğiten tüm hocalarıma, tez çalışmam süresince vaktini ve yardımını esirgemeyen Uzm. Dr. Tuğba Özel'e, aynı çalışma ortamında aynı zorlukları ve aynı güzel anıları paylaştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, bilgi ve tecrübesinden asistanlığım boyunca faydalandığım Tek. Mustafa Korkmaz'a, sevgili aileme, özellikle değerli desteklerinden dolayı Ersin Uğur ve Öznur İlgen'e teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	iv
Şekiller Dizini.....	vi
Çizelgeler Dizini.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KAFA İÇİ BASINÇ KAVRAMI VE FİZYOLOJİSİ.....	3
2.2. BEYİN OMURİLİK SIVISI DİNAMİKLERİ.....	6
2.3. İDİYOPATİK İNTRAKRANİYAL HİPERTANSİYON.....	12
2.4. SEREBROVASKÜLER ANATOMİ.....	23
2.5. TRANSKRANİYAL DOPPLER ULTRASON.....	28
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	41
4. BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇ.....	57
7. ÖZET.....	58
8. İNGİLİZCE ÖZET.....	60
9. KAYNAKLAR.....	62

SİMGELER VE KISALTMALAR

ASA	Anterior serebral arter
ANP	Atriyal natriüretik peptit
AVP	Arjinin vazopressin
BBT	Bilgisayarlı beyin tomografisi
BKİ	Boy-kilo indeksi
BOS	Beyin omurilik sıvısı
IIHTT	Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial
İKA	İnternal karotis arter
İİH	İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon
KİB	Kafa içi basınç
KKA	Ana karotis arter
LP	Lomber ponksiyon
MR	Manyetik rezonans
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MRV	Manyetik rezonans venografi
OAB	Ortalama arteriyel basınç
OCT	Optik koherens tomografi
OSA	Orta Serebral Arter
PSA	Posterior serebral arter
PI	Pulsatilite İndeksi
PaCO ₂	Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
PaO ₂	Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
PTS	Psödotümör Serebri
RI	Rezistif İndeks
SKA	Serebral kan akımı
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SPB	Serebral perfüzyon basıncı

SVR	Serebrovasküler rezistans
SVST	Serebral venöz sinüs trombozu
TKD	Transkraniyal Doppler
TKRD	Transkraniyal renk kodlu dupleks inceleme
V _{max}	Pik sistolik hız
V _{mean}	Ortalama akım hızı



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1. Serebral kan akımının PaCO ₂ , PaO ₂ ve OAB (Ortalama arteriyel basınç) ile ilişkisi.....	5
Şekil 2. BOS dolaşımı ve emilimi.....	9
Şekil 3. BOS'un araknoid granülasyonlardan venöz sinüse emilimi.....	10
Şekil 4. Fundoskopik muayenede papilödem derecelendirmesi.....	17
Şekil 5. Empty sella.....	19
Şekil 6. Perioptik subaraknoid mesafede genişleme.....	19
Şekil 7. Serebral arterler ve Willis poligonu.....	26
Şekil 8. Serebral venler ve venöz sinüsler.....	27
Şekil 9. Doppler spektrumu kardiyak döngünün yansıması.....	29
Şekil 10. Doppler spektromu akım hızlarının ölçümü.....	29
Şekil 11. Klasik TKD'de OSA incelemesi ekran görüntüsü.....	31
Şekil 12. TKRD incelemede OSA incelemesi ekran görüntüsü.....	32
Şekil 13. TKD ve TKRD uygulamasında en sık kullanılan transtemporal pencere, transorbital pencere, suboksipital akustik pencereler.....	33
Şekil 14. Akustik pencereler ve serebral arterlerin lokalizasyonu.....	34
Şekil 15. TKRD'de serebral arterlerin vizüalize edilmesi.....	36
Şekil 16. BOS açılış basıncı 58 cmsu olan hastanın OSA'den elde edilen TKRD spektral kaydı ve optik sinir kılıf ölçümü. PI 1.52, optik sinir kılıfı 8.4 mm ve genişlemiş.....	49
Şekil 17. BOS açılış basıncı 34 cmsu olan hastanın OSA'den elde edilen TKRD spektral kaydı ve optik sinir kılıf ölçümü. PI 1.18, optik sinir kılıfı 7.6 mm ve genişlemiş.....	50

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 1. BOS'un içeriği ve karakteristik özellikleri.....	6
Çizelge 2. Beyin omurilik sıvısının görevleri.....	7
Çizelge 3. Frisen skalasına göre papilödem derecelendirmesi.....	16
Çizelge 4. İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon tanı kriterleri.....	18
Çizelge 5. TKD inceleme için Vmean normal değerleri.....	31
Çizelge 6. Serebral arterlerin TKD inceleme özellikleri.....	35
Çizelge 7. Tanımlayıcı İstatistikler.....	43
Çizelge 8. Tanımlayıcı İstatistikler: Cinsiyet alt grupları ile.....	44
Çizelge 9. Katılımcılara ilişkin gözlemlenen bulgular.....	46
Çizelge 10. Tanımlayıcı İstatistikler: BOS Basınç alt grupları ile.....	47
Çizelge 11. Çalışmaya alınan hastaların TKRD ölçümleri.....	48
Çizelge 12. Kategorik gruplar arası ilişkiler.....	51
Çizelge 13. Korelasyon (r) Tablosu.....	52
Çizelge 14. Regresyon Tablosu: PI, RI, BOS Basınç, VKI, Ağrı Şiddeti multiple regresyon ile etkileşim etkisi.....	53

1. GİRİŞ

İdiopatik intrakranial hipertansiyon (İİH) ya da psödotümör serebri sendromu (PTS) birçok nörolojik ve sistemik durum nedeniyle ortaya çıkabilen ve tedavi edilmediği takdirde optik sinir hasarına neden olabilecek bir klinik durumdur. Optik sinir beynin uzantısıdır ve subaraknoid aralıkta, meningeal yapılar tarafından sarılı olarak bulunur. Kafa içerisinde meydana gelen basınç artışı bileşik kaplar kanunu gereği optik sinire dek uzanmakta ve optik sinir hasarına neden olmaktadır. Tanı, klinik olarak muayenede papil ödemi gösterilmesi ve görüntülemelerde buna neden olacak kitle etkisinin dışlanması ile konmaktadır. Lomber ponksiyon (LP) yapılarak beyin omurilik sıvı (BOS) basıncının artmış bulunması tanıyı kesinleştirmektedir. Bununla birlikte klinik ve görüntüleme olarak psödotümör serebri tanısı alan fakat BOS basıncının artmadığı vakalar da mevcuttur. Tedavi sonrası klinik muayene takipleri ile hastalar izlenmektedir. Lomber ponksiyon ile takip hem hasta konforu hem de girişimsel işlemin getireceği komplikasyonlar, sık tekrarın komplikasyon riskini arttırması nedeniyle tercih edilmemektedir.

Transkraniyal Doppler (TKD) invaziv olmayan ve ultra ses ile beyin bazal arterlerindeki kan akımını değerlendirebilen bir inceleme yöntemidir. Kafa içi basınç (KİB) artışlarında beyin bazal arterlerinde pulsatilite indeksinde (PI) artma, diyastol sonu akım hızında azalma ve spesifik Doppler spektral değişiklikleri gösterilebilmektedir. Kafa içi basınç artışı ve bu değerlerin arteriyel kan basıncını geçmesi sonrasında ortaya çıkan serebral sirkulatuar arrestle niteli beyin ölümünde TKD incelemesinde spesifik akım formları izlenir ve beyin ölümü tespitinde destekleyici test olarak rutinde kullanılmaktadır. Klinik ve yoğun bakımda beyin ölümü için değerlendirdiğimiz, henüz TKD incelemede beyin ölümü ile uyumlu dalga formlarının gelişmeyen hastalarda, sadece KİB artışı ile ilgili spektral, akım hızı ve PI değişiklikleri olduğu rutin incelemeler sırasında dikkatimizi çekmiştir. Bu hastalarda KİB monitörizasyonu olmadığı için dalga formlarının ve akım hızı değişikliklerinin hangi basınç değerinden sonra ortaya çıktığı bilinmemektedir. Bu durum, akla İİH hastalarının tanınmasında TKD kullanımı ve kafa içi basıncı değerine göre TKD değişiklikleri olup olmadığı

sorusunu getirmektedir. Bu tarz bir ilişki saptanması invaziv olmayan bir testin tanı ve tedavi takibi açısından kullanılması imkanını sağlayacaktır.

Bu çalışmanın amacı İİH düşünülen hastalarda orta serebral arter; pulsatilite indeksi (PI), rezistif indeksi (RI), pik sistolik hızı (Vmax) ve ortalama akım hızını (Vmean) değerlendirmek ve bu hasta grubunda bu değerlerin tanı ve BOS basıncı ile olan ilişkisini ortaya koymaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. KAFA İÇİ BASINÇ KAVRAMI VE FİZYOLOJİSİ

Kafatası, doğumda sutura ve fontanellerle kapalı bir yapıdır. Büyüme ve gelişmeyle birlikte sütür ve fontanellerin kapanmasıyla genişlemeyen, hacmi sabit bir yapı haline gelir. İntrakraniyal içeriğin yaklaşık olarak %80 serebral parankim, %10 BOS ve %10 da serebral kan ile doldurulmaktadır. KİB bu üç yapının etkileşmesiyle oluşur. Normal aralığı erişkinlerde 10-20 mmHg, çocuklarda 3-7 mmHg ve yeni doğanda 1.5-6 mmHg'dir[1]. Fizyolojik koşullarda KİB sabit ve düzenli olup, BOS üretim hacmi, BOS emilimindeki direnç ve intrakraniyal boşluktaki venöz basınç olmak üzere üç faktöre bağlıdır.

KİB pozisyonla değişebilir (ayakta azalırken veya yatar pozisyonda artmaktadır), ayrıca sistemik kan basıncı ve nefes alıp vermeyle dalgalanmaktadır. Valsalva manevrası (öksürme, ıkınma gibi), intratorasik veya intraabdominal basıncı artırarak juguler venlerin ve epidural venöz pleksusun basıncını dolayısıyla KİB'i artırır. Bu manevralarla KİB'in artması, serebral venlerde kapakçık olmadığını düşündürmektedir[1].

Serebral kan hacmi KİB'i direkt olarak etkilerken, serebral kan akımı (SKA) serebral otonöregülasyon mekanizmaları üzerinden indirekt olarak KİB'i etkiler[1]. Normal durumlarda bu değişiklikler BOS'un lomber sisternaya geçişi ile hemen kompanse edilirken, bu tampon mekanizmaları yetersiz olduğunda ise KİB artacağından SKA azalır ve serebral perfüzyon basıncı (SPB) düşer.

BOS hacmi arttığında, ilk aşamada, SKA azaldığı için toplam hacim sabit kalır ve İKB değişmez. İkinci aşamada bu mekanizma yetersiz kaldığından toplam hacim artar. Son aşamada ise, düzenleyici sistemler görev yapamadığından, hacimdeki en küçük değişiklik dahi KİB'de belirgin artışa neden olur[2]. KİB'in kronik olarak arttığı durumlarda tabloya ekstraselüler suyun, hatta glial hücre ve nöronların kaybı sonucu oluşan parankim değişiklikleri de eklenebilir[1].

Monro-Kellie doktrini

Intrakraniyal hacim, toplamı sabit kalacak şekilde, serebral parankim (%80), BOS (%10) ve kan (%10) olmak üzere üç kompartmandan oluşmaktadır. Patolojik koşullarda bu kompartmanlardan birinin hacmi artabilir veya 4. kompartman eklenebilir (tümör veya hematoma gibi kitle etkisi yapan lezyon gibi) ve bunun sonucunda diğer kompartmanlardan en az biri KİB'i dengelemek için küçülür.

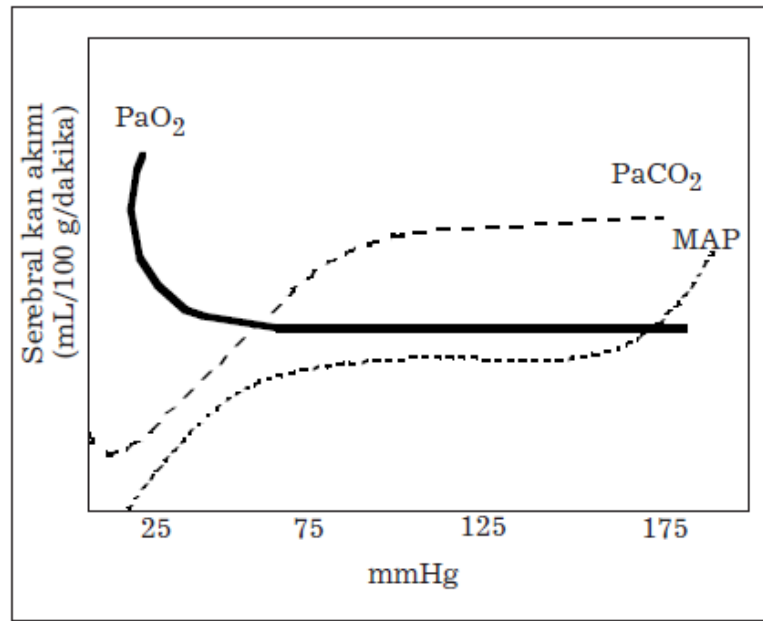
Yavaş büyüyen serebral lezyonlarda ekstraselüler suyun, glial hücre ve nöronların kaybıyla birlikte parankimde şekil değişikliği ve deformasyon görülür. Bu parankim değişikliği sonucunda artmış KİB dengelenir. Bu durum, serebral atrofinin görüldüğü yaşlı hastalarda serebral kitle etkisinin gençlere göre daha iyi tolere edilmesini açıklamaktadır[1]. Ancak parankim değişiklikleri ani KİB yüksekliğini tolere edemez, bu durumda BOS ve serebral kan hacmi basınç hacmini dengelemek için değişiklik gösterir. Ana kompensatuar mekanizma, BOS'un perimedüller subarahnoid boşluğa kaçmasıdır. Vasküler kompartmanın kompensasyon görevi ise ileri aşamada, juguler drenajla kanın kafatası dışına yer değiştirmesiyle olur.

Serebral Kan Akımı

Beyin kardiyak output'un %15-25'ini alır. 100 gr beyin dokusunun serebral kan akımı 50 ml/dk'dır. SKA, serebral metabolik hız ve oksijen tüketimine bağlıdır. Serebrovasküler rezistans (SVR) otoregülasyonla ilişkili, SPB de SKA ile ilişkili kavramlardır. SPB, ortalama arteriyel basınç (OAB) ve KİB'in matematiksel farkını ifade eder[2].

Serebral otoregülasyon mekanizmaları, serebrovasküler rezistansı değiştirerek (vazodilatasyon veya vazokonstriksiyon) SKA'yı beyin metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak en uygun düzeyde tutmaya çalışır. Serebral otoregülasyon büyük oranda parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO_2) ve OAB'ye bağlı olarak düzenlenir. Parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO_2), adenozin, pH vb. faktörler daha düşük oranda etkilidir. Bu nedenle artmış metabolik ihtiyaçla birlikte PaCO_2

arttığında SVR azalır (vazodilatasyon) ve SKA artar. Tam tersine, azalmış metabolik ihtiyaçta ise PaCO₂ azalır ve vazokonstriksiyon gelişir. Normotansif koşullarda, PaCO₂'nin her 1 mmHg değişiminde SKA'nın yaklaşık %4 değişiklik gösterdiği tahmin edilmektedir. OAB'de ani düşme ve yükselmelere karşı da serebral oksijenlenmeyi korumak üzere benzer bir mekanizma mevcuttur. Ancak bu otoregülatör mekanizmaların sınırları aşıldığında SKA tamamen OAB bağımlı hale gelir[3].



Şekil 1 : Serebral kan akımının PaCO₂, PaO₂ ve OAB (İngilizce kısaltma MAP) ile ilişkisi [4]

Serebral Perfüzyon Basıncı

SPB serebral nöral yapılarda yeterli metabolik fonksiyonların sağlanabilmesi için gerekli perfüzyon basıncıdır ve OAB'den KİB'in çıkartılması sonucu ortaya çıkarılması ile elde edilir ($SPB = OAB - KİB$). SPB'nin 60-70 mmHg üzerinde olması erişkinler için güvenli sınır olarak kabul edilmektedir. 50 mmHg altında olması SKA'da ciddi düşüşü ve serebral iskemi riskini doğurur. Çocuklar için

kesin değer olmamakla beraber yeni doęanlarda beynin düşük SPB'yi daha iyi tolere ettiği bilinmektedir. [2, 5]

2.2.1 BEYİN OMURİLİK SIVISI DİNAMİKLERİ

BOS içeriği ve görevleri

BOS, berrak ve renksiz bir sıvı olup kan plazması ile benzer düzeyde inorganik tuzlar içerir. BOS'un dansite ve viskozitesi suya yakındır, protein içeriği plazma protein miktarından düşüktür[6]. Glukoz düzeyi kan glukozunun yaklaşık yarısıdır ve çok az miktarda protein ve hücre içerir. Hücre olarak yalnızca lenfosit görülür ve mm^3 'te 0-3 hücre görülebilir (Çizelge 1). BOS basıncı belirgin şekilde sabit tutulur. Lateral dekubit pozisyonda lomber ponksiyonla ölçülen BOS basıncı 60-150 mm su'dur. Bu basınç egzersiz, öksürme, internal juguler venlere bası uygulama gibi durumlarda artabilir.

Çizelge 1. BOS'un içeriği ve karakteristik özellikleri

Görünüm	Renksiz ve berrak
Hacim	150 ml
Üretim hızı	0.5 ml/dk
Basınç (lateral dekubit pozisyonda LP ile)	60-150 mm su
İçerik	
Protein	15-45 mg/100 ml
Glukoz	50-85 mg/100 ml
Klor	720-750 mg/100 ml
Hücre sayısı	0-3 lenfosit/ mm^3

Beyin omurilik sıvısı (BOS), serebral ventrikülleri, kraniyal ve spinal subaraknoid mesafeyi doldurarak merkezi sinir sistemi ve çevresel kemik yapılar arasında travmaya karşı koruyucu işlev görür. Beyin dansitesi BOS'a göre hafif düzeyde yüksek olduğundan mekanik kaldırma kuvveti ve destek yapısı oluşturur.

Kan ve sinir dokusu ile yakın ilişkide olması nedeniyle bu dokular için bir rezervuar ve kompensatuar yapı görevi görür. Örneğin beyin veya kanın hacmi arttığında BOS hacmi azalır. Ayrıca BOS'un sinir dokusunun beslenmesinde ve nöronal metabolizma ürünlerinin temizlenmesinde aktif rol oynadığı, epifiz bezi sekresyonlarının da 3. ventriküldeki BOS aracılığıyla hipofiz bezine ulaşarak bezin çalışmasını etkilediği düşünülmektedir (Çizelge 2) [7].

Çizelge 2. Beyin omurilik sıvısının görevleri

1- Tampon oluşturma ve mekanik travmadan koruma
2- Beyin için mekanik kaldırma kuvveti ve destek oluşturma
3- Rezervuar oluşturma ve kafatası içeriğinin regülasyonuna yardımcı olma
4- SSS'nin beslenmesinde rol alma
5- SSS metabolitlerinin temizlenmesi
6- Epifiz bezi sekresyonlarının hipofize ulaşması için yolak

Beyin Omurilik Sıvısının (BOS) Üretimi

Kişilerarası varyasyonlar olmakla birlikte erişkinlerde yaklaşık BOS hacmi, 125 ml kraniyal ve spinal subaraknoid mesafede, 25 ml ventriküllerde olmak üzere toplam 150 ml olduğu hesaplanmıştır [6]. BOS üretimi günlük 400-600 ml 'dir (kişiler arası ve ölçüm tekniğine göre değişkenlik gösterir). BOS üretim hızı 0.5 ml/dk olup ortalama 5 saatte bir yenilenir. BOS'un %60-75'i ventriküllerin koroid pleksuslarında üretilir. Az bir kısmı ise ventriküllerdeki ependimal hücrelerden ve beyin dokusundaki perivasküler boşluklardan kaynaklanır.

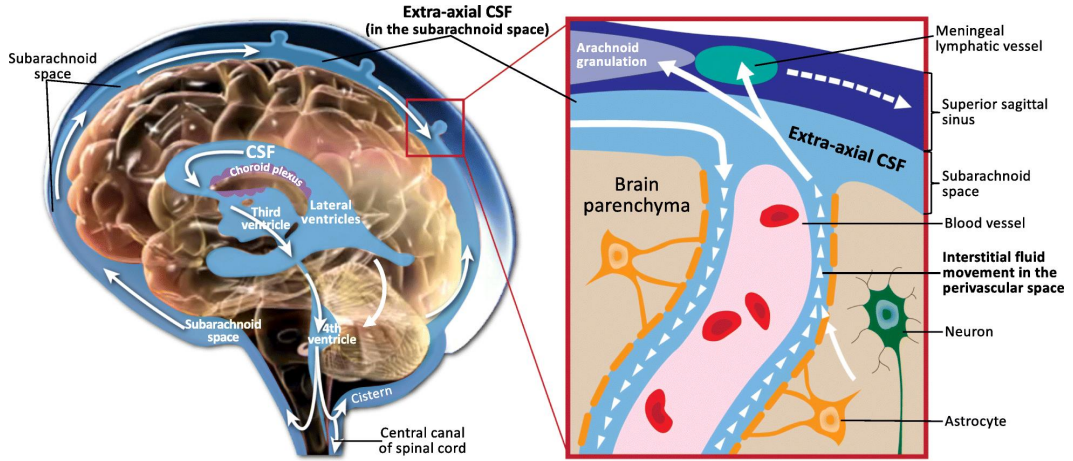
Koroid pleksuslar çok katlı bir yapıdır. Her katlantıda ependimanın kuboid epiteliyle çevrili vasküler bağ dokusu vardır. Epitel hücrelerinin yüzeyinde mikrovilluslar bulunur ve bu hücreler büyük moleküllerin geçmesine imkan veren fenestralar içerir. Koroid pleksuslar BOS'u aktif transportla salgılar ve bu durum küçük bir basınç gradienti oluşturur. Aynı zamanda BOS'taki metabolitleri de

kana aktif sekresyonla taşır. BOS'ta K^+ , Ca^{+2} , Mg^{+2} , HCO_3^- ve glukozun plazmadan düşük olması da aktif transport ile açıklanmaktadır[7].

BOS'un koroidal sekresyonu 2 aşamalıdır. İlk aşamada plazmadan basınç gradienti doğrultusunda koroidal intersitisyel aralığa pasif filtrasyon gerçekleşir. İkinci aşamada ise koroidal epitelin karşısına, intersitisyel aralıktan ventriküler lümene aktif transport ile iyon geçişi olur. Koroidal epitelde karbonik anhidraz enzimi ve taşıyıcı proteinler bulunur. Sitoplazmik karbonik anhidraz, su ve CO_2 nin H^+ ve HCO_3^- e dönüşümünü katalize eder. Koroidal hücrelerin bazolateral membranında bulunan taşıyıcı proteinler ise H^+ ve HCO_3^- iyonlarını Na^+ ve Cl^- iyonları ile değiştirir. Apikal membrandaki ATP bağımlı iyon pompaları ise HCO_3^- , K^+ , Na^+ ve Cl^- iyonlarını ventriküler lümene atar. Bu pompaların oluşturduğu osmotik gradient sonucunda apikal membrandaki akuaporin 1 kanalları ile suyun transportu gerçekleşir. Apikal membrandaki $NaK2Cl$ kotransporter, her iki yöne iyon taşınmasını sağlayarak BOS'un salgılanması ve içeriğinin düzenlenmesine katkıda bulunur[8]. BOS üretimi basınca bağlı değildir ve geri emilim mekanizmaları tıkalı olsa bile BOS üretimi devam eder[7, 9].

BOS dolaşımı

Foramen Magendi ve foramen Luschka'lar 4. Ventrikülü prepontin bölgede subaraknoid boşluğa bağlar. Subaraknoid boşlukta BOS serebellomeduller sisterna ve pontin sisternalara geçer ve yukarı ilerleyerek serebrumun inferior yüzündeki tentorium cerebellinin tentoriyal çentiğine ulaşır. Sonra serebral arter pulsasyonlarının da yardımı ile serebral hemisferlerin lateral yüzüne geçer. BOS'un bir kısmı inferiora ilerleyerek spinal kord ve kauda ekuinadaki subaraknoid boşluğa ulaşır ve burada sonlanır. BOS'un spinal kanaldaki dolaşımı spinal arter pulsasyonları, vertebraların hareketi, solunum, öksürük ve vücut pozisyonunun değişmesi ile sağlanır. BOS yalnızca beyin ve spinal kordun ependimal ve pial yüzeylerinde bulunmaz. Kan damarları boyunca sinir dokusuna da penetre olur.



Şekil 2. BOS dolaşımı ve emilimi [10]

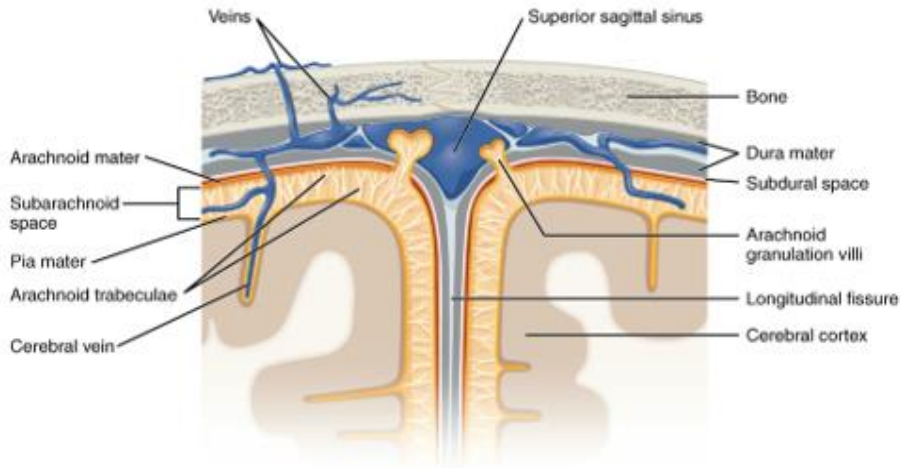
BOS'un lateral ventriküllerden başlayan pulsatil bir akım dinamiği vardır. Ventriküler boşluk içinde üretildiği bölgelerden emildiği bölgelere doğru tek yönlü rostrokaudal akımla, subaraknoid boşlukta ise çok yönlü şekilde ilerler. Bu akım koroidal arterlerin pulsasyonu ile korelasyon gösterir[6]. Görüntüleme çalışmalarında bu pulsatil akıma kardiyak siklusun neden olduğu gösterilmiştir[11]. Buna ek olarak BOS, sistolde kraniyal subaraknoid mesafeden spinal subaraknoid boşluğa, diastolde ise tam tersi yöne doğru akar. Aqueductus cerebri BOS osilasyonlarında solunumun etkisi de gösterilmiştir[12, 13].

BOS, yukarıda da belirtildiği gibi, majör olarak koroid pleksus epitel hücrelerinden salgılanmakta olup, her iki lateral ventrikülden interventriküler foramenlerle 3. Ventriküle ve 3. Ventrikülden, ince bir tübüler kanal olan aqueductus sylvius ile dördüncü ventriküle geçer. Aquaduktal akım güçlü bir pulsatilité gösterir[14].

BOS emilimi

BOS, dural venöz sinüslerdeki (özellikle superior sagittal sinüste) araknoid villuslardan emilir. Araknoid villuslar gruplaşarak araknoid granulasyonları oluşturur. Her araknoid villus dura materi bölen divertiküler bir yapıdadır. Her araknoid divertikül ince bir hücre tabakası ve bunun dışında venöz sinüs endoteli ile örtülüdür. Araknoid granulasyonların sayısı ve büyüklüğü yaşla artar ve ileri yaşla birlikte kalsifiye olabilirler.

BOS basıncı, venöz sinüste sıvı basıncını aştığında BOS emilimi gerçekleşir. Araknoid villus endotelindeki ince tubüller BOS'un subaraknoid boşluktan venöz sinüs lümenine geçmesini sağlar. Venöz basınç yükselip BOS basıncını aştığında villusların uçlarında oluşan basınç tubülleri kapatır. Araknoid villustaki bu kapakçık sistemi ile kanın subaraknoid boşluğa geri kaçması engellenmiş olur. BOS'un bir kısmının direkt subaraknoid boşluktan serebral venlere emildiği, bir kısmının ise kraniyal ve spinal bölgelerdeki perinöral lenfatiklere sızdığı düşünülmektedir. Koroid pleksuslardan BOS üretimi sabit olduğundan, araknoid villuslardan emilim hızı BOS basıncını kontrol eder[7].



Şekil 3. BOS'un araknoid granulasyonlardan venöz sinüse emilimi [15]

Subaraknoid boşluğun uzantıları

Subaraknoid boşluk, optik sinir etrafında, göz küresinin arka kısmına doğru uzanım gösterir ve göz küresinde pia ve araknoid sklera ile birleşir. Retinanın santral arter ve veni, subaraknoid boşluğun bu uzantısını çaprazlayarak optik sinire girer. Bu nedenle BOS basıncı yükseldiğinde santral retinal arter, ven optik sinir komprese olabilir. Diğer kraniyal sinirlerin çevresinde de küçük subaraknoid boşluk uzantıları vardır. Bu bölgelerde subaraknoid boşluk, perinöral lenfatiklerle etkileşimdedir. Subaraknoid boşluk ayrıca serebral ve spinal arter ve venlerin sinir dokusuna penetre olduğu yerlere de uzanım gösterir ancak bu bölgede pia mater hemen kan damarının dış yüzüyle birleştiğinden aralık kapanmış olur[7].

BOS sekresyonu ve içeriğinin düzenlenmesi

BOS dolaşımının düzenlenmesi serebral homeostasisten sorumlu dinamik bir süreçtir. Koroid pleksusların kolinerjik, adrenerjik, serotonerjik ve peptiderjik otonomik inervasyonu vardır. Sempatik sinir sistemi BOS sekresyonunu azaltır, kolinerjik sistem ise artırır. Otonomik sinir sistemi, BOS sekresyonunun sirkadian değişimlerinden sorumludur[6]. Enzimler ve membran taşıyıcıları humoral düzenlenmeden sorumludur. Asit baz bozuklukları, karbonik anhidrazın, akuaporinlerin ve NaK2Cl kotransporter gibi membran taşıyıcı proteinlerin aktivitesini değiştirir. Koroid epitel yüzeyinde bulunan dopamin, serotonin, melatonin, atriyal natriüretik peptit (ANP) ve arjinin vazopressin (AVP) gibi monoaminler ve nöropeptitler de BOS üretimini etkiler. ANP ve AVP, BOS üretimini azaltır. ANP, akuaporin 1 kanalları üzerinde etkilidir. Loop diüretikleri ve karbonik anhidraz inhibitörleri, BOS üretim döngüsünü enzimler üzerinden etki göstererek azaltır[6].

KİB'in artması kan beyin bariyerine karşı basınç gradientini düşürür, böylece plazma filtrasyonu azalır. Ancak başlangıç aşamasında adaptasyon mekanizmaları ile bu durum hızla düzeltilir.

2.3. İDİYOPATİK İNTRAKRANİYAL HİPERTANSİYON

İİH, kafa içi basınç artışı ile karakterize, genellikle doğurganlık çağındaki obez kadınlarda görülen bir hastalıktır. İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon ilk olarak bir Alman klinisyen olan Quincke tarafından 1890’larda ‘seröz menenjit’ olarak tanımlanmıştır. Daha sonra psödötümör serebri terimi kullanılmaya başlanmış ve 1950’lerde hastalık benign intrakraniyal hipertansiyon adını almıştır. Kalıcı görme kaybı (%10-25), yaşam kalitesini düşüren kronik baş ağrısı gibi önemli morbiditelere yol açması nedeniyle ‘benign’ tanımlaması kaldırılarak idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon olarak isimlendirilmiştir. Ancak günümüzde her iki isimlendirme de birbirinin yerine kullanılmaktadır[16].

Friedman ve ark. Bazı hastalarda tanımlanabilir sekonder neden de bulunabildiğinden hastalığa psödötümör serebri sendromu denmesini önermiştir. Ayrıca hastaları primer PTSS (tanımlanabilir neden bulunmayan) ve sekonder PTSS (tanımlanabilir neden bulunan) olarak iki gruba ayırmayı önermiştir[17]. İİH terimi genellikle sekonder nedenin dışlandığı ilk grup hastalarda kullanılmaktadır.

Sekonder nedenler arasında antibiyotik kullanımı (tetrasiklin ve türevleri, nalidiksik asit ve sulfonamidler), vitamin A ve retinoidlerin aşırı alımı, anemi, Addison hastalığı, SLE, kronik steroid kullananlarda çekilme, polikistik over sendromu, obstrüktif uyku apne sendromu bildirilmiştir[16]. Bu klinik durumların KİB artışına neden olmasının mekanizması halen net değildir.

Epidemiyoloji

Obezitenin tüm dünyada artış göstermesi nedeniyle hastalık prevalansı da artmaktadır. İİH genel popülasyonda 100,000 de 0.9, 15-44 yaş arası kadınlarda 100,000 de 3.5, 20-44 yaş arası olan ve ideal vücut ağırlığının %20 üstünde olan kadınlarda 100,000’de 19.3 oranda görülür. Puberte öncesi kadın-erkek oranı benzer olmakla birlikte puberteden sonra kadınlarda erkeklere göre sıklığı 9 kat daha fazladır. Hastalık 45 yaş üstündeki kişilerde nadiren görülür.

Yıllık insidans ülkelere göre değişkenlik göstermekte ve sekonder nedenleri de içermektedir. Bu nedenle idiyopatik form için net olarak tanımlanmış istatistiksel veriler bulunmamaktadır. Son yıllarda insidansın artması, obezitenin yaygınlaşmasına ve hastalığa tanı konma oranının artmasına bağlı olduğu düşünülmektedir [18]

Patofizyoloji

İİH'nin patogenezi halen tam olarak bilinmemektedir. BOS mekaniğinin değişmesine yol açan üç temel teori öne sürülmektedir: BOS aşırı üretimi, BOS çıkış yolu obstrüksiyonu ve artmış venöz sinüs basıncı[19-21]. Ancak BOS aşırı salgılamasının genellikle hidrosefali ile beraber görülmesi bu mekanizmadan uzaklaştırmaktadır. BOS emiliminde bozulma hem BOS çıkış yolu tıkanmasından hem de venöz sinüsler ile subaraknoid boşluk arası basınç farkının düşmesinden kaynaklanabilir. İzotop infüzyonu yapılan çalışmalarda İİH hastalarında BOS klirensinde gecikme izlenmiştir[21].

İİH'de KİB'in artışı, kronik bir süreçte, optik sinir papillası ve görme yolağının diğer bölümlerini etkiler. Erken dönemde venöz pulsasyonların kaybı ve papilödem gelişimi hastada herhangi bir yakınmaya neden olmayıp görme keskinliğini etkilemeyebilir. Tedavisiz vakalarda ise zaman içerisinde papilödem, optik atrofiye kadar ilerleyebilir. Papillada gözlenen anormallikler dışında optik sinirin miyelinli retrobulber segmentinde de mikro düzeyde yapısal değişiklikler meydana gelir. Santral görme ve görme keskinliğinin bozulması genellikle aşamalı olarak, fulminant vakalarda ise ani şekilde olabilir.

İİH hastalarında yapılan çalışmalarda, dominant sinüste veya bilateral olarak transvers-sigmoid sinüs bileşkesinde darlık olduğu gösterilmiştir. Bu darlığın sinüs duvar anormalliğine bağlı veya artmış KİB nedeniyle dışardan kompresyona bağlı olabileceği düşünülmüştür[22]. Bu durum venöz hipertansiyon ile sonuçlanır ve bu da BOS emilimini bozar. Ancak venöz basınç artışının KİB artışının nedeni mi sonucu mu olduğu net değildir[22, 23]. Bu konu, venöz sinüs stentlemesinin etkinliği ile ilgili çalışmaların yapılmasına neden olmuştur.

Hastalık doğurganlık çağındaki obez kadınlarda daha sık görüldüğü için hormonal ve metabolik faktörlerin de mekanizmada rol aldığı düşünülmektedir. Kilo artışı ve obezite, artmış boy-kilo indeksi (BKİ), vaka kontrollü çalışmalarda gösterilebilen tek risk faktörüdür. Vücut ağırlığının %5-15 oranında artması, İİH gelişmesi ve tekrarı için risk oluşturmaktadır. Tekrar kilo alındığında İİH tekrar riski %15-38 olarak bildirilmiştir[16].

Obezite ve PKOS ile ilişkilendirilen aldosteron aşırı üretiminin, koroid pleksusların mineralokortikoid reseptörleri üzerinden BOS üretimini etkilediği düşünülmektedir. Obstrüktif uyku apne sendromunda hiperkapni, hipoksi ve serebral vazodilatasyona bağlı kafa içi basınç artışı ve buna bağlı baş ağrıları görülebilir. Bu sendrom ile İİH'nin özellikle erkeklerde birlikt görülebildiği ile ilgili vaka serileri mevcuttur. Östrojen ve Vitamin A (retinol), yağ dokusunun artışı ile artmakta olup böylelikle BOS emilimini bozdukları düşünülmektedir. Vitamin A metabolizma bozukluklarının mı yoksa toksik metabolitlerinin mi KİB artışına neden olduğu bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda İİH hastalarının bazılarında serum retinol ve retinol bağlayıcı proteinde, BOS retinol düzeyinde artış gösterilmiştir. İİH'nin sıklıkla gençlerde görülmesi ise BOS üretiminin yaşla birlikte azalmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Hastalık ile ilgili gösterilebilmiş genetik bir özellik bulunmamaktadır. Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial (IIHTT) çalışmasında, 165 hastadan 95'inin kromozomal DNA analizi yapılarak cinsiyet, BKİ ve ırk (kişinin ifadesine dayalı) 95 kontrol ile karşılaştırılmıştır. Toplamda 301 908 tek nükleotid polimorfizmi ve güçlü ilişki bulunmuş ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır[24].

Klinik Prezantasyon

İİH'nin klinik prezantasyonu çeşitli şekillerde olabilir. Sık görülen semptomlar baş ağrısı, boyun ağrısı, görme kaybı, pulsatil tinnitus, geçici görme kayıpları, binoküler horizontal diplopidir.

Baş ağrısı, İİH'nin en sık görülen semptomu olup hastaların büyük çoğunluğunda izlenir. Baş ağrısı oldukça farklı niteliklerde olup ayırt edici karakteristik bir özelliği yoktur. Ancak genel olarak sürekli, basınç yapar tarzda, bifrontal veya retrookülerdir. Eşlik eden boyun ağrısı, sırt ağrısı ve radiküler ağrı olabilir. Tek taraflı, bulantı ve fotofobinin eşlik ettiği migren karakterli ağrılar görülebilir veya eş zamanlı migren baş ağrısı öyküsü olabilir. Bu hastalarda kronik baş ağrısına bağlı olarak ilaç kötüye kullanımı ve buna bağlı baş ağrısı da görülebilmektedir[16].

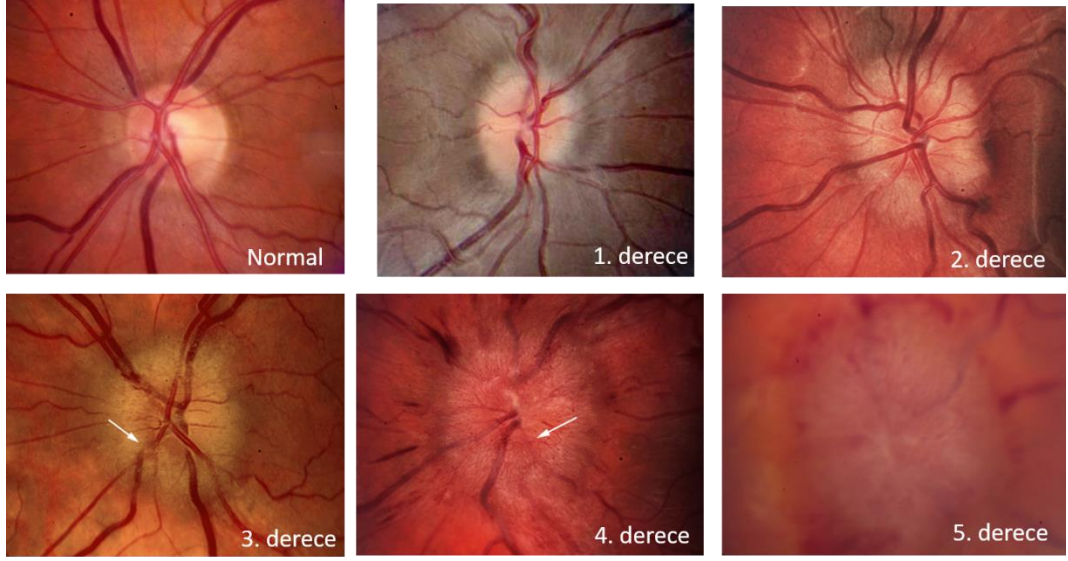
Göz bulgularından olan geçici görme kayıpları genellikle postural değişiklikler ile oluşur ve bir dakikadan kısa sürede tamamen düzelir. Bunun, papilödeme bağlı optik sinirin geçici iskemisinden kaynaklandığı düşünülmekte olup İİH'ye spesifik değildir [25]. Binoküler diplopi, uni/bilateral 6. Sinir felcinden kaynaklanır ve genellikle tedavi ile düzelmektedir.

Papilödem hastalığının temel klinik özelliklerinden olup Frisen skalası ile derecelendirilir (Çizelge 3). Hastalık ilerledikçe görme alanında kayıplar olmakta tedavi edilmemesi durumunda optik atrofi ve körlükle sonuçlanmaktadır. Perimetre, görme fonksiyonlarını değerlendirmede en kullanışlı testtir. Bir çalışmada, 50 hastanın perimetre ile prospektif analizinde, en sık görme alanı defektleri olarak kör noktada genişleme, nazal defektler ve genel baskılanma saptanmıştır[26]. IIHTT çalışmasında en sık görme alanı defekti, lokalize sinir lif demeti defekti (%60) ve daha sık olarak parsiyel arkuat anormallik ile birlikte genişlemiş kör noktaydı. Çalışmalara göre inferior görme alanı kayıpları süperiordan daha fazla olarak tespit edilmiştir [27-30].

Pulsatil tinnitus hastaların yaklaşık %60'ında görülür[28, 27]. Genellikle uğultu veya nabız atışı şeklinde tarif edilir, uni/bilateral olabilir.

Çizelge 3. Frisen skalasına göre papilödem derecelendirmesi

Derece 0: Normal optik disk veya disk değil ama ödem / şişme yok A.Retinal sinir liflerinin nazal, superior ve inferior kutuplarda, optik sinir çapı ile ters orantılı şekilde belirgin olması B.Radial sinir liflerinde tortiosite olmaksızın çizgilenmeler olması
Derece 1: Minimal A.Zamansal olarak ince ve grimsi hale gelen ve altta yatan retina ayrıntılarını gizleyen C-şekilli halo B.Normal radial sinir lifi çizgilenmelerinin bozulması C.Diskin temporal sınırı normal
Derece 2: Düşük derece A.Dairesel halo B.Nazal sınırda elevasyon C.Ana damarlarda tıkanıklık yok
Derece 3: Orta A.Diskten ayrılan ana damarların en az bir segmentinde tıkanıklık B.Dairesel halo C.Tüm sınırlarda elevasyon D.Halo- düzensiz saçaklanma ve parmaksı çıkıntılarla birlikte
Derece 4: Belirgin A.Ana kan damarlarından birinin diskte tam tıkanık olması B.Tüm sinir başında elevasyon C.Sinir sınırlarında total tıkanıklık D.Tam halo
Derece 5: Ağır A.Diskteki tüm damarların parsiyel tıkanıklığı ve diskteki en az bir damarın total tıkanıklığı



Şekil 4. Fundoskopik muayenede papilödem derecelendirmesi

Tanısı

İİH tanı kriterleri ilk olarak Dandy tarafından 1937’de önerilmiştir[31]. İİH ile ilgili bilgiler arttıkça bu kriterler değiştirilmiş ve son revizyon, 2013 te Friedman ve ark. tarafından yapılmıştır[17]. Son revizyon sonrası tanı kriterleri aşağıda çizelge 3 olarak listelenmiştir.

Çizelge 4. İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon tanı kriterleri [17]

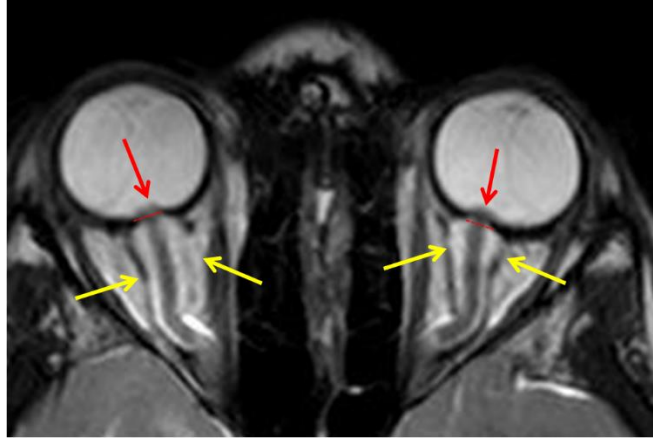
a- Papilödem
b- Kraniyal sinir anormallikleri dışında normal nörolojik muayene
c- Görüntülemelerde beyin parankiminin normal olması; hidrosefali, yer kaplayıcı lezyon, tipik hastalarda anormal meningeal tutulum olmaması
d- BOS içeriğinin normal olması
e- Lomber ponksiyonda BOS açılış basıncının artmış olması (uygun şekilde yapılmış LP’de erişkinlerde 250 mmsu, çocuklarda 280 mmsu üstünde olması)
a-e kriterlerini karşılayan hastalarda İİH kesin tanısı konulabilir. a-d kriterlerini karşılayan ancak BOS açılış basıncı belirtilen kriterlerin altında olan hastalara muhtemel İİH denilebilir.

Drusen, retinal pigment epitelinin altında biriken ekstraselüler kalıntılarla meydana gelen oluşumdur. Optik disk druseni papilödemi taklit edebilir. Oftalmik ultrason ve optik koherens tomografi (OCT), papilödemi psödöpapilödemden ayırt etmek için kullanılır. Floresan anjiyografi de gerçek papilödemde disk akımını doğrulamak için kullanılabilir Papilödem sınıflaması için modifiye Frisen skalası kullanılmakla birlikte günümüzde papilödem kantitatif değerlendirmesi için genellikle OCT kullanılmaktadır. OCT, optik sinir ve retinal yapıları mikron düzeyinde tomografik kesitler olarak görüntüleyen bir yöntemdir. Dokulara gönderilen ve farklı doku katmanlarından geri yansıyan kızılötesi ışığın (infrared) yansıma gecikme zamanını ve şiddetini ölçerek, dokuların yüksek çözünürlükte görüntülenmesini sağlar. İİH hastalarında OCT bulguları olan peripapiller retinal sinir lifi tabakasındaki değişiklikler ve optik sinir başının hacmi, papilödem derecesi ile korelasyon göstermektedir [30].

İİH düşünülen her hastaya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmalı ve beyin parankiminin normal olduğu, hidrosefali, yer kaplayıcı lezyon, anormal meningeal tutulum olmadığı gösterilmelidir. İİH hastalarında kraniyal MRG bulgusu olarak empty sella, globun posteriorunda düzleşme, perioptik subaraknoid mesafede genişleme, optik sinirde tortiosite artışı ve transvers sinüs stenoza görülebilir[17].



Şekil 5. Empty sella



Şekil 6. Perioptik

subaraknoid mesafede genişleme

Serebral venöz sinüs trombozunun (SVST) İİH ile çok benzer bir klinik prezentasyonu vardır. Bu nedenle hastalara MR venografi (MRV) yapılarak SVST dışlanmalıdır. Ancak İİH tanısında her hastada MRV kullanımının gerekliliği ile ilgili tartışmalar mevcuttur[32]. SVST sık bir patoloji olmadığından yalnızca tipik prezantasyon olmayan olgularda (obez olmayan hasta, prepubertal dönem, erkek hasta, medikal tedaviye rağmen progresif görme kaybı olan hastalarda, OKS kullanımı olup sigara içen SVST açısından yüksek riskli hastalarda) yapılması önerilmektedir.

LP ile BOS açılış basıncının ölçülmesi ve BOS incelemesi kesin tanı için gereklidir. BOS açılış basıncının erişkinlerde 250 mm su üzerinde, çocuk ve adolesanlarda 280 mm su üzerinde olması (çocuk obez ise ve sedatize değilse 250 mm su) [17, 18] ve beraberinde BOS incelemesinin normal olması tanı koydurucudur. Doğru ölçüm için LP, lateral dekübit pozisyonda ve hastanın bacakları flask durumunda iken yapılmalıdır[18].

Tedavisi

Tedavinin temel hedefi görmenin korunması ve özellikle baş ağrısı olmak üzere semptomların iyileştirilmesidir. Klinik bulguların ağırlığına ve süresine göre

değişmekle birlikte yaklaşık ayda bir yapılan kontrol muayenelerde hastanın görme keskinliği, görme alanı, fundus muayenesi değerlendirilerek optik disk fotoğrafları kayıtlanmalıdır.

Tedaviyi standardize etmek için rehberler olmadığından en iyi terapötik yaklaşımın ne olduğu ile ilgili görüş birliği yoktur[33]. Tedavi yaklaşımı tetikleyen faktörlerin yönetimi, medikal ve cerrahi tedaviler başlıkları şeklinde özetlenebilir.

1. Tetikleyici faktörlerin yönetimi

Obezite ve kilo artışı İİH için önemli risk faktörleri olduğundan dolayı kilo verme, tedavide önemli yer tutmaktadır. Bu durum ilk olarak 1974'te Newborg tarafından gösterilmiş olup düşük kalorili pirinç diyeti ve sıvı kısıtlaması ile 9 hastada papilödemde düzelme gözlenmiştir[34]. Vücut ağırlığının %6 azalmasının görme fonksiyonlar ve papilödem derecesinde düzelmeye yol açtığı gösterilmiştir[35]. Bu veriden hareketle Sinclair ve ark. 20 hastada prospektif bir kohort çalışması yapmış, hastalara 3 ay boyunca aşırı kısıtlanmış kalori kontrollü diyet verilmiş ve diyet sonrası KİB'de anlamlı oranda düşüş, baş ağrısı skoru, papilödemde, ayrıca tinnitus, diplopi ve geçici görme kayıplarında anlamlı azalma izlendiği, bu sonuçların 3 aylık takipte de aynı olduğu bildirilmiştir[36]. Obstrüktif uyku apnesinin varlığının ve tedavi edilmesinin İİH'nin hastalık seyrinde nasıl etkisi olduğu bilinmemektedir. Ancak tetrasiklin ve retinoid türevlerinin kesilmesi ile klinik düzelmenin sağlandığı olgular mevcuttur.

2. Medikal tedavi

İİH tedavisinde temel hedefler görmenin korunması ve semptomların (özellikle baş ağrısının) azalmasıdır. Bu amaçla migren profilaksisinde kullanılan ajanlar kullanılabilir. Ancak valproat, trisiklik antidepresanlar gibi kilo alımına neden olabilecek ilaçlar başlandığında düşük dozda tutulmalı ve hastalar bu açıdan yakın takip edilmelidir. Bu hasta grubunda analjezik kötüye kullanım baş ağrıları ve ilaç çekilme baş ağrıları da sık gözlenmektedir.

Semptomların ve görme kaybının şiddeti, akut kötüleşme olması acil tedavi gereksinimi oluşturur. Yüksek dereceli papilödem ve makuler ödem olması, görme ile ilgili prognozun kötü olduğuna işaret eder.

Asetazolamid, potent bir karbonik anhidraz inhibitörü olup ilk kez 1970’lerde Lubow ve Kuhr tarafından İİH hastalarında kullanılarak etkili olduğu görülmüştür[37]. Günde 1-4 gr dozunda başlanmalıdır. Parestezi, letarji, tat duyusunda değişme doz kısıtlayabilen yan etkilerdir. Asetazolamid ve kilo vermenin tedavideki etkinliğini ölçen ilk büyük, çok merkezli çalışma olan IIHTT çalışmasında[38], orta derecede görme bozukluğu olan İİH hastalarında hem asetazolamid hem düşük sodyumlu diyetin tedavide kanıt 1 düzeyinde etkili olduğu, asetazolamidin 4gr/gün’e kadar iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Ancak bu çalışma orta dereceli görme kaybı olan belirli bir grupta yapıldığından asemptomatik veya hafif etkilenmesi olan hastalarda aynı etkinliğin olup olmadığı net değildir.

Spironolakton, furosemid, klortalidon gibi diüretikler de daha önce İİH tedavisinde kullanılmıştır ancak KİB’i düşürmede etkinlikleri tartışmalıdır. Asetazolamid ve furosemid ile birlikte hipokalemi görülebildiğinden hastaların serum elektrolit düzeyleri takip edilmelidir.

Topiramet, ek tedavide veya asetazolamide alternatif olarak kullanılabilir. Aynı zamanda migren profilaksisinde kullanılması, iştahı azaltarak kilo verilmesine katkı sağlaması, zayıf karbonik anhidraz inhibitörü etkisinin olması ilacın avantajlarıdır. 40 İİH hastasında yapılan prospektif bir çalışmada topiramet 100-150 mg ve asetazolamid 1000-1500 mg’ın etkinlikleri karşılaştırılarak, her iki tedavinin görme fonksiyonlarını iyileştirdiği ve iki tedavi arasında anlamlı fark bulunmadığı, ayrıca topiramet grubunda belirgin kilo kaybının olduğu bildirilmiştir [39].

3. Cerrahi tedavi

Cerrahi tedavi için belirlenmiş kesin endikasyonlar yoktur. Ancak optimal medikal tedaviye rağmen hızlı veya progresif görme kaybı olan hastalarda,

medikal tedavi başarısız olduğunda cerrahi düşünülmelidir. İİH vakalarının %10'u medikal tedaviye dirençlidir[28]. Cerrahi prosedürler, optik sinir kılıf fenestrasyonu, şant yerleştirilmesi, venöz sinüs stentleme ve bariatrik cerrahidir.

Optik sinir kılıf fenestrasyonu

Superomedial göz kapağı insizyonu ile optik siniri medial (primer) veya lateralden delmeye dayalı bir yöntemdir. BOS basıncını bir pencere oluşturarak azaltmak için uygulanır. Konu ile ilgili en geniş çaplı çalışmalardan birinde 331 hastaya ve 578 göze fenestrasyon operasyonu yapılmış, progresif görme kaybı olan vakaların (236 hasta ve 455 göz) %94.4'ünde (%95.9 gözde) görmenin düzeldiği veya stabil kaldığı bildirilmiştir[40]. Satti ve ark.nın metaanalizinde[41] optik sinir fenestrasyonu yapılan 712 hastanın %59'unda görmede düzelme, %44'ünde baş ağrısında düzelme, %80'inde papilödemde azalma ve %1.5 komplikasyon oranı bildirilmiştir. Unilateral fenestrasyonun her iki gözde papilödemde anlamlı derecede azalttığı bildirildiğinden bilateral işlem yapılmasına gerek olmadığı belirtilmiştir[42]. İşlemin komplikasyonları retinal vasküler oklüzyon ve travmatik optik nöropatidir.

Şant takılması

Ventrikuloperitoneal (VP) veya lumboperitoneal (LP) şant uygulanabilir. Hem ekstrakraniyal bir işlem olduğundan hem de İİH'de ventriküller genişlemeyip normal olduğu için LP şant daha çok tercih edilen yöntemdir.

Şant takılan 435 hastanın alındığı bir çalışmanın metaanalizinde %54 hastada görmede, %80 hastada baş ağrısında ve %70 hastada papilödemde düzelme gözlenmiştir. %43 hastada ek cerrahi girişim gerekli olmuş ve cerrahinin komplikasyon oranı %7.6 olarak bildirilmiştir[41]. İşlemin komplikasyonları şant enfeksiyonu, şant obstrüksiyonu, karın ağrısı, intrakraniyal hipotansiyon ve BOS sızıntısıdır. 10 yıllık retrospektif çalışmada, cerrahi sonrası 1 yıl içinde görme keskinliğinde anlamlı düzelme bildirilmiştir. Ancak 1 yıllık değerlendirmede baş

ağrısının hastaların çoğunda devam ettiği görülmüştür. %51 hastada şant revizyonu gerekmiş, %30 hastada multipl revizyonlar gerekli olmuştur[43].

Dural venöz stentleme

Venöz sinüs kompresyonunun patogenezi net bilinemediğinden dural venöz stentlemenin tedavideki yeri de tartışmalıdır. Konu ile ilgili birkaç küçük çaplı vaka serisi ve retrospektif çalışmalar mevcut olup muhtemelen etik nedenlerden dolayı, prospektif, randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Tinnitus, baş ağrısı ve görme fonksiyonlarında düzelme bildirilmiş olup hiçbiri istatistiksel olarak doğrulanmamıştır[44-46]. Stent yer değiştirmesi, stent trombozu, restenoz, damar perforasyonu gibi işlem komplikasyonları vardır[23, 44-46].

Bariyatrik cerrahi de, seçilmiş hastalarda hızlı kilo verilmesi için uygulanabilecek yöntemlerden biridir [47].

2.4 SEREBROVASKÜLER ANATOMİ

2.4.1. Serebral Arterler

Beynin vasküler beslenmesi her iki internal karotid arter ve vertebral arterler ile sağlanır. Bu dört damar ve dalları, subaraknoid boşlukta seyrederek beynin inferior yüzünde, interpedinküler fossa düzeyinde Willis poligonunu oluştururlar.

İnternal karotid arterler

Ana karotid arterden ayrıldıktan sonra karotid sinüs denilen genişlemeyi yapar. Servikal bölgede yukarı doğru seyrederek temporal kemikteki karotid kanaldan kafatasına girer. Ardından kavernoöz sinüs boyunca horizontal seyrederek anterior klinoid çıkıntının medialinde durayı delerek subaraknoid boşluğa girer. Buradan posteriora ilerleyerek lateral serebral sulkusun medial ucunda anterior ve orta serebral arterleri oluşturmak üzere ikiye ayrılır.

İnternal karotid arter (İKA) servikal bölgede dal vermez. Serebral parçasından ayrılan dallar oftalmik arter, posterior komunikan arter ve koroidal arterdir. Oftalmik arter, İKA'dan ayrıldıktan sonra kavernöz sinüse ve ardından optik sinir lateralinde optik kanal boyunca seyrederek orbitaya girer. Orbitanın kanlanması sonradan terminal dalları etmoid ve frontal sinüslerin, skalpin frontal bölgesinin ve nazal dorsumun kanlanmasını sağlar. Posterior komunikan arter ve koroidal arter, terminal bifürkasyonda İKA'dan ayrılan küçük dallardır. Posterior komunikan arter, 3. Kraniyal sinirin üzerinde seyrederek Willis poligonunda posterior serebral artere (PSA) katılır. Koroidal arter ise optik traktusa yakın seyrederek lateral ventrikül inferior hornundaki koroid pleksusta sonlanır. Koroidal arter, seyri boyunca krus serebri, lateral genikulat cisim, optik traktus ve internal kapsülün kanlanmasını sağlar.

İKA intrakranial alanda terminal İKA olarak devam eder ardından anterior serebral arteri (ASA) ve orta serebral arteri (OSA) oluşturur. ASA optik sinirin superior ve medialinde ilerleyerek longitudinal fissürde anterior komunikan arterle birleşir. Ardından posteriora doğru seyrederek PSA ile anastomoz yapar. Kortikal dalları medial korteksin parietooksipital sulkusa kadar olan kısmını ve lateralde devam eden yaklaşık 2.5 cm lik alanı sular. Santral dalları ise kaudat, lentiform nükleus ve internal kapsülün beslenmesine yardımcıdır. OSA, İKA'nın en geniş dalı olup lateral sulkusta lateralde doğru seyreder. Kortikal dalları, ASA'nın suladığı küçük bir alan ve PSA'nın suladığı oksipital bölge ve inferolateral yüzeyler dışında tüm hemisferin lateral yüzeyini kanlandırır. Santral dallar ise lentiform, kaudat nükleuslar ile internal kapsülün beslenmesine katılır.

Vertebral arterler

Sağ ve sol vertebral arter, kendi tarafındaki subklavian arterden ayrıldıktan sonra C6 seviyesinden itibaren vertebraların transvers çıkıntılarında ilerleyerek foramen magnumdan kafatasına ve subaraknoid aralığa girer. Bulbusta yukarı ve mediale ilerledikten sonra ponsun alt ucunda her iki vertebral arter birleşerek baziller arteri oluşturur. Vertebral arterin dalları posterior ve anterior spinal arter, posterior inferior serebeller arter, posterior fossadaki kemik ve dural yapıları

besleyen meningeal dallar ve bulbusun beslenmesini sağlayan meduller arterlerdir.

Posterior spinal arterler, vertebral arterden direkt olarak veya posterior inferior serebeller arterden ayrılır. Spinal kordun arka yüzünde aşağı ilerleyerek radiküler dalları intervertebral foramenlerden spinal kanala girer. Anterior spinal arter ise her iki vertebral arterden ayrılan dallarla oluşup bulbus ve spinal kordun ön yüzünde, anterior median fissürde aşağı ilerler. Radiküler dalları intervertebral foramenlerden spinal kanala girer. Posterior inferior serebeller arter, vertebral arterin en geniş dalıdır. Bulbus ve serebellum arasında seyrederek vermisin ve serebeller hemisferlerin alt yüzünü, serebellum santral nükleuslarını besler. Ayrıca bulbus ve 4. ventrikül koroid pleksusunun da kanlanmasını sağlar.

Baziller arter

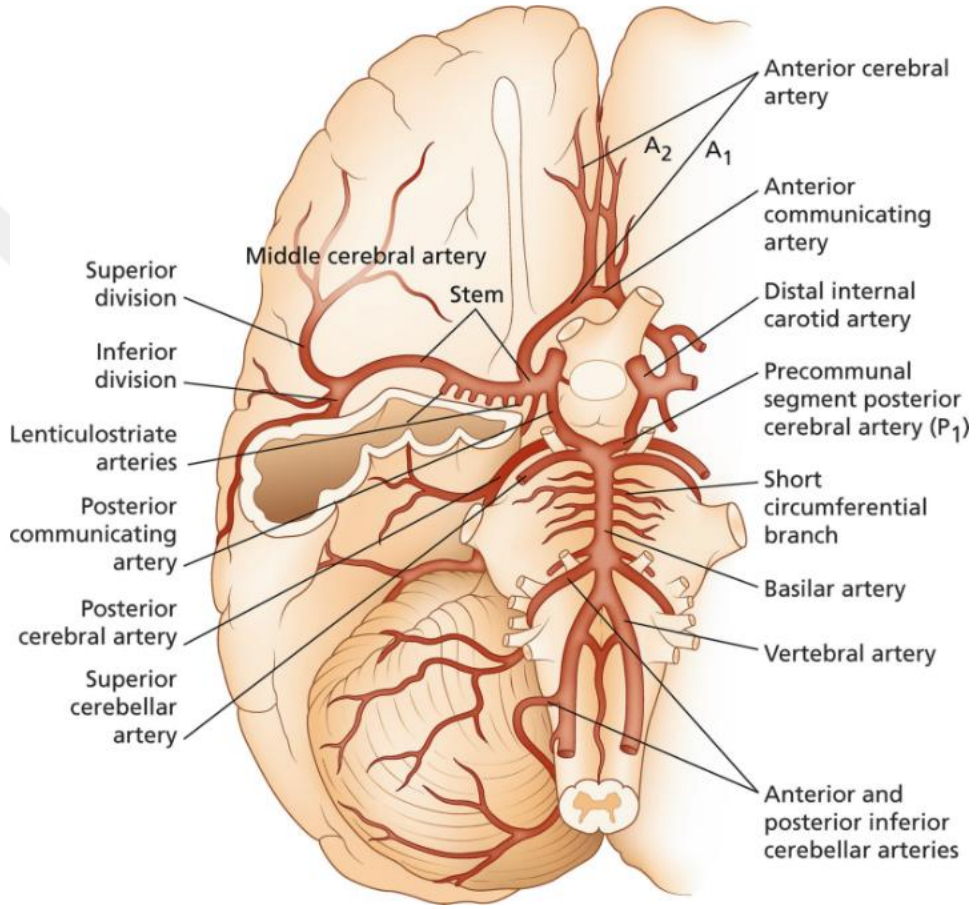
Her iki vertebral arterin birleşmesiyle oluşarak ponsun anteriorunda seyreder. Ponsun üst sınırında PSA'ları oluşturmak üzere ikiye ayrılır. Dalları labirintin arter, anterior inferior serebeller arter, superior serebellar arter, PSA ve ponsun çok sayıdaki küçük, penetran damarları olan pontin arterlerdir.

Labirentin arter, 7. ve 8. kraniyal sinirle birlikte seyreder internal akustik meatustan geçerek iç kulağı besler. Anterior inferior serebellar arterin dalı olarak da görülebilir. Anterior inferior serebellar arter, serebellumun anterior ve inferior kısımlarını besler. Ayrıca pons ve bulbusun üst kısmının beslenmesine yardımcıdır. Superior serebellar arter, baziller arterden ayrıldıktan sonra serebral pedinkül etrafında kıvrılır ve serebellum superior yüzeyi, pons, hipofiz bezi ve superior medullar velumun kanlanmasını sağlar.

PSA lateralde ve posteriora ilerleyerek Willis poligonu içerisinde posterior komunikan arterle birleşir. PSA'nın kortikal dalları temporal lobun medial yüzeyini ve vizuel korteks de dahil olmak üzere oksipital lobun medial ve lateral yüzeylerini besler. Santral dallar ise mezensefalon, hipofiz bezi ile birlikte talamus ve lentiform nükleusun bir kısmının beslenmesini sağlar. Koroidal dallar lateral ventrikülün inferior hornunda koroid pleksusa katılır.

Willis poligonu

Willis poligonu beynin bazisinde, interpedinküler fossa düzeyinde, ASA, anterior komunikan arter, PSA, posterior komunikan arter, İKA ve baziller arterin oluşturduğu bir yapıdır. Bu sayede her iki İKA ve vertebral arterler, serebral hemisferlerin tüm bölgelerini kanlanmasını sağlayabilmektedir[48].



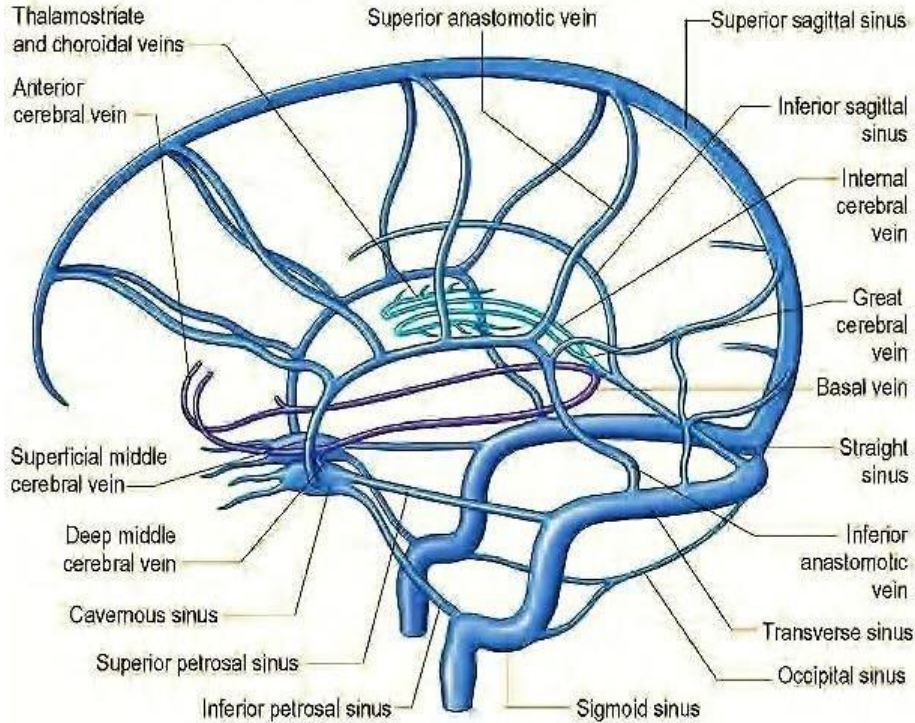
Şekil 7. Serebral arterler ve Willis poligonu [49]

2.4.2 Serebral venler

Serebral venler, musküler tabaka içermeyen ince duvarlara sahiptir. Kapakçık yapıları bulunmaz. Subaraknoid boşlukta seyrederek araknoidi ve duranın meningeal tabakasını delerek venöz sinüslere drene olurlar.

Eksternal serebral venler, superior serebral venler hemisferlerin lateral yüzünün venöz drenajını alarak yukarı ilerler ve superior sagittal sinüse katılır. Superfisyel orta serebral ven, hemisferin lateral yüzünü drene eder, lateral sulkusta ilerleyerek kavernöz sinüse katılır. Derin orta serebral ven, insulayı drene eder, anterior serebral ven ve striat venle birleşerek bazal veni oluşturur. Bazal ven, vena cerebri magna katılarak sinus rectusa açılır.

İnternal serebral venler, talamosgriat ve koroid venlerin interventriküler foramende birleşmesiyle oluşur. Bu iki damar 3. ventrikülün tela koroideasında geriye doğru ilerleyerek korpus kallosumun splwniumunun altında Vena serebri magnayı oluşturur. Vena serebri magna, sinüs rektusa açılır[48].



Şekil 8. Serebral venler ve venöz sinüsler [50]

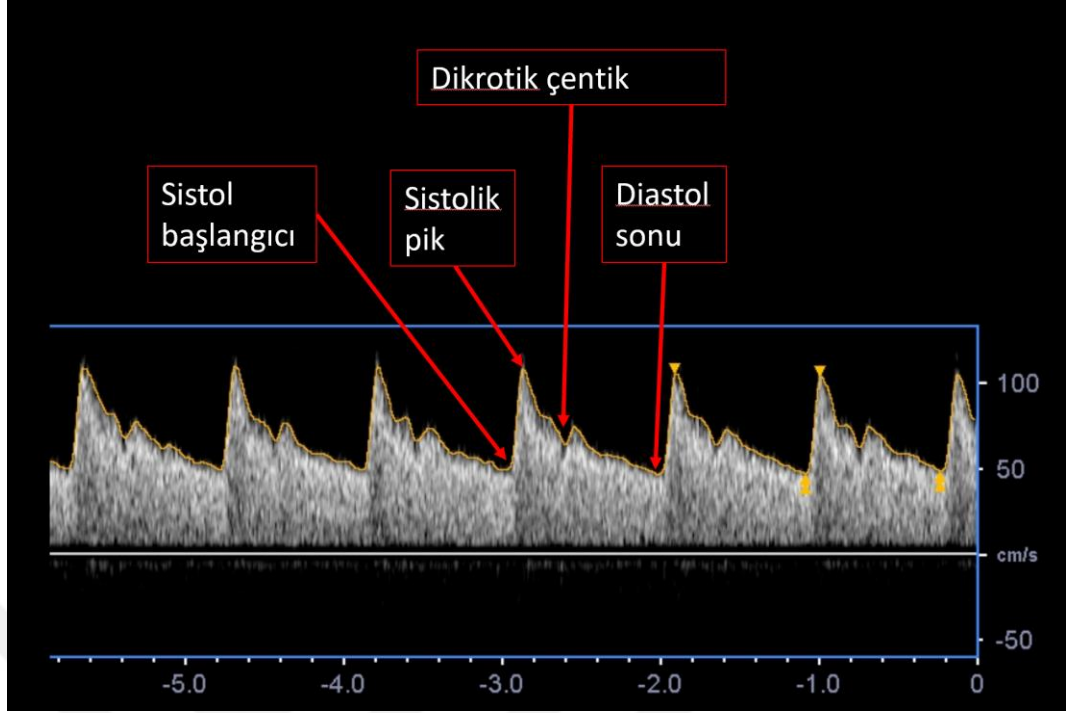
2.5 TRANSKRANİYAL DOPPLER ULTRASON

TKD, akut iskemik inmede darlık – tıkanıklık değerlendirilmesi, sağ – sol şant saptanması ve derecelendirilmesi, emboli saptanması ve sayılmasında, subaraknoid kanmada vazospazm saptanması ve takibinde, orak hücre anemili hastaların kriz riskinin saptanıp transfüzyon gerekliliğinin değerlendirilmesinde, beyin ölümü tanısında destekleyici test olarak kullanılabilen invazif olmayan, tekrarlanabilir ve ucuz bir inceleme yöntemidir. Aynı zamanda serebrovasküler aterosklerotik hastalıklarda kollateral akımı görebilmek için de kullanışlıdır ve rutinde bu incelemeler için sık başvuru alan bir yöntemdir. Ayrıca serebral otoregülasyon, CO₂ ile vazoreaktivite gibi alanlarında da yaygın kullanımı vardır[51].

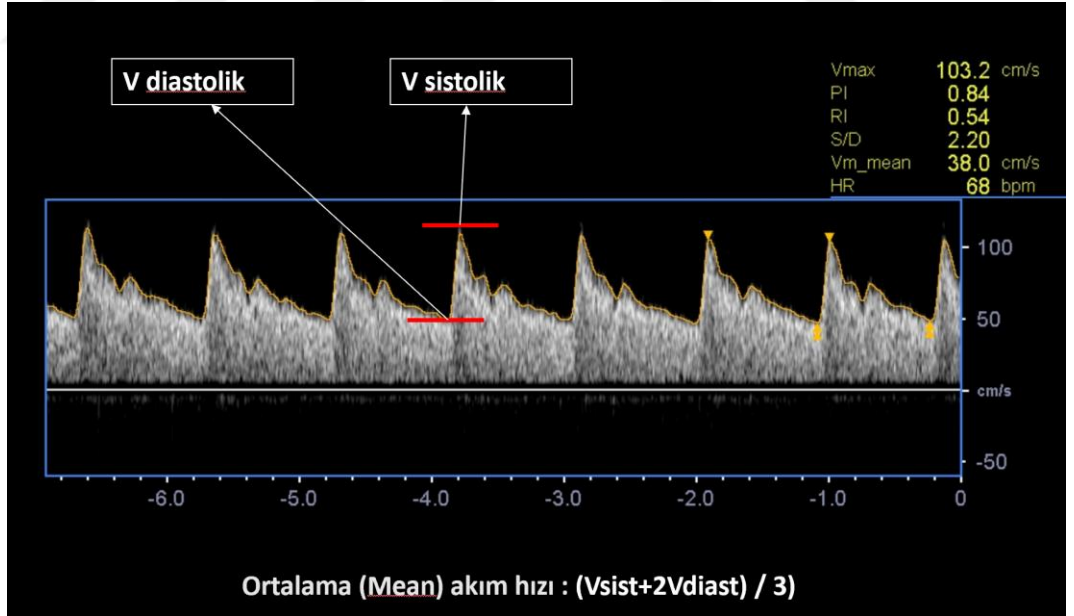
2.5.1. TEMEL PRENSİPLER

TKD ultrason, Doppler etkisi prensibine dayanır. Bu prensibe göre, Doppler probundan yayılan ultrason dalgaları, kafatasını geçerek intraserebral damarlardaki eritrositler tarafından yansıtılır. Çıkan ve geri yansıyan dalgalar arasındaki frekans farkı olan ‘Doppler shift frekansı’ eritrositlerin hızıyla (kan akım hızıyla) doğru orantılıdır. Damar içindeki kan akışı laminar olduğu için, elde edilen Doppler sinyali, aslında TKD monitöründeki her eritrositin hız dağılımının spektral görüntüsünü oluşturan farklı Doppler frekans shiftlerinin bir karışımını temsil eder[52].

Spektral analiz, kan akım hızının ölçümü ve görüntülenen damarın kan akımı özelliklerini görmede kullanılabilir. Spektral analizden pik sistolik hız (Vs veya Vmax), diyastol sonu hız (Vd), sistolik pik (systolic upstroke) veya sistolik hızlanma zamanı, pulsatilite indeksi (PI) ve ortalama akım hızı (Vmean) hesaplanır[51]. Vmean, tepe hızlarının zamana bağlı, sürekli olarak ölçümünden elde edilen bir değer olup çoğu TKD cihazında otomatik olarak hesaplanır (Şekil 10).



Şekil 9. Doppler spektrumu kardiyak döngünün yansıması



Şekil 10. Doppler spektromu akım hızlarının ölçümü

Kan akım hızı ve göstergelerinin fizyolojik belirleyenleri

TKD ile ölçülen kan akım hızını yaş, cinsiyet, hematokrit, viskosite, karbondioksit, sıcaklık, kan basıncı, mental veya motor aktivite gibi birçok faktör etkileyebilir. Ölçümlerde elde edilen kan akım hızındaki değişkenlik, bu fizyolojik faktörler dikkate alınarak değerlendirilmelidir. Görüntüleme yapılırken hasta konuşmamalı ve hareket etmemeli, istirahat halinde olmalıdır.

Beyin bazal arterlerinde kan akım hızı, 20 yaştan 70 yaşına kadar yılda ortalama % 0.3-0.5 azalır[53-55]. 20-60 yaşta kadınlarda, erkeklere göre kan akım hızının daha yüksek olduğu gösterilmiş olup[53] bu farklılığın, postmenopozal kadınlardaki düşük hematokrite bağlı olabileceği düşünülmüştür[55]. Bu yaş grubunda cinsiyetler arası fark %10-15 olup[51], 70 yaş üstünde cinsiyetler arası anlamlı fark bulunmamaktadır[53]. Hematokrit ve viskosite, kan akım hızını ters orantılı şekilde etkiler[56]. Bu ilişki en iyi, orak hücreli anemi hastalarında kan transfüzyonundan sonra kan akım hızında belirgin bir düşüş olması ile örneklendirilebilir[57]. Hematokritin %40'tan %30'a düşmesiyle kan akım hızı yaklaşık %20 artar. Parsiyel CO₂ basıncının (PaCO₂) da kan akımı üzerinde belirgin etkisi vardır[51]. Normal bir otoregülasyon sistemde sistemik kan basıncının artışıyla kan akım hızında artış görülür. Bu ilişki özellikle vazospazma bağlı kan akım hızında artışın görüldüğü ve vazospazmın tedavisi için hipertansiyonun indüklendiği SAK hastalarında önemlidir. Bu hastalarda hız ölçümünün takibi kritik öneme sahiptir[58]. Sıcaklığın serebral kan akım hızı ile ilişkisi net değildir. Bir çalışmada sıcaklık ve kan akım hızı arasında ters ilişki olduğu gösterilmiş ancak [59] hipotermi ile tedavi edilen postkardiyak arrest hastalarında yapılan daha yakın tarihli bir çalışmada sıcaklık ve akım hızı arasında ilişki bulunamamıştır[60].

Akım hızları için normal kabul edilen değerler için birçok laboratuvaradan çalışmalar yapılmış yaşa, cinse ve derinliğe göre değerler verilmiştir. Bununla birlikte en çok kullanılan hız değerleri Alexandrov ve arkadaşlarının 2007 yılında TKD uygulama pratiğindeki önerilerdir ve aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. (Çizelge 5).

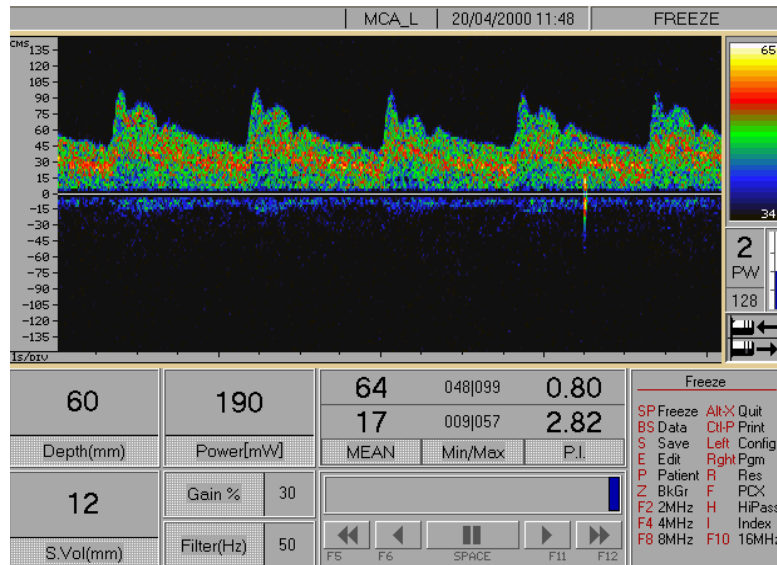
Çizelge 5. TKD inceleme için Vmean normal değerleri

	Çocuklar* cm/sn	Erişkinler cm/sn
OSA	<170	30-80
ASA	<150	30-80
İKA sifon	<130	20-70
Oftalmik arter	Değişken	Değişken
PSA	<100	20-60
Baziller arter	<100	20-60
Vertebral arter	<80	20-50

*Orak hücre anemili çocuklar için kullanılan değerler.

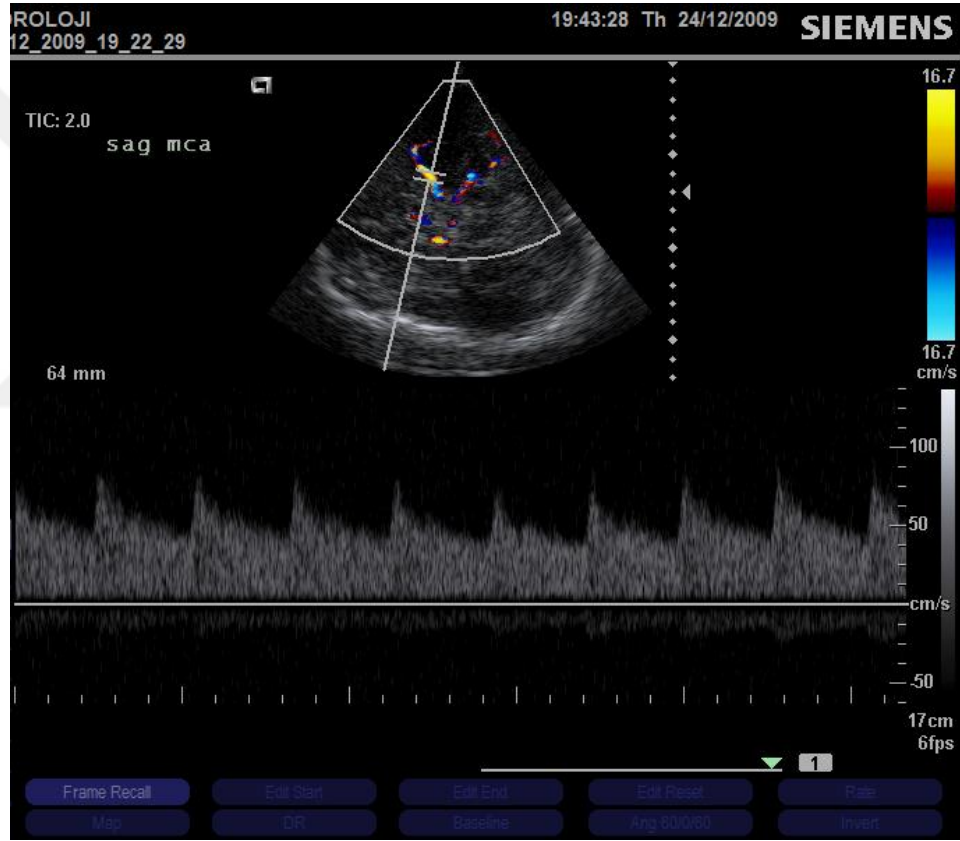
2.5.2. TKD CİHAZ TİPLERİ

Non-duplex (Nonimaging) ve duplex (imaging) olmak üzere iki tip TKD cihazı mevcuttur. Non-duplex cihazlarda arterler kör olarak yani, spektral ekrana ve Doppler şiftine dayalı şekilde gösterilir (Şekil 11). Spesifik damar, standart kriterlere bağlı olarak tanınır. Bu kriterler; kullanılan kraniyal pencere, prob oryantasyonu, örnek hacminin derinliği, kan akım yönü, terminal İKA ile ilişkisi, KKA kompresyonu, göz açma-kapama gibi manevralarla ilişkisidir[61].



Şekil 11. Klasik TKD’de OSA inceleme ekran görüntüsü

B mod görüntüleme ile transkranyal renk kodlu dupleks inceleme (TKRD), Doppler dalgasını, insonasyon alanının kesitsel görüntüsü ile birleştirir. Böylelikle arterler, çeşitli anatomik lokasyonlarda tanınabilmektedir. Renkli Doppler kan akım hızını ölçerken aynı zamanda proba göre kanın akım yönünü de gösterir. Nonduplex TKD’de Doppler şifti ölçüm hatalarını en aza indirmek için insonasyon açısı <30 derece (mümkün olduğunca sıfıra yakın) olmalıdır. Ancak TKRD’de insonasyon açısı ölçülerek akım hızı ölçümünü düzeltmede kullanılabilir[51].



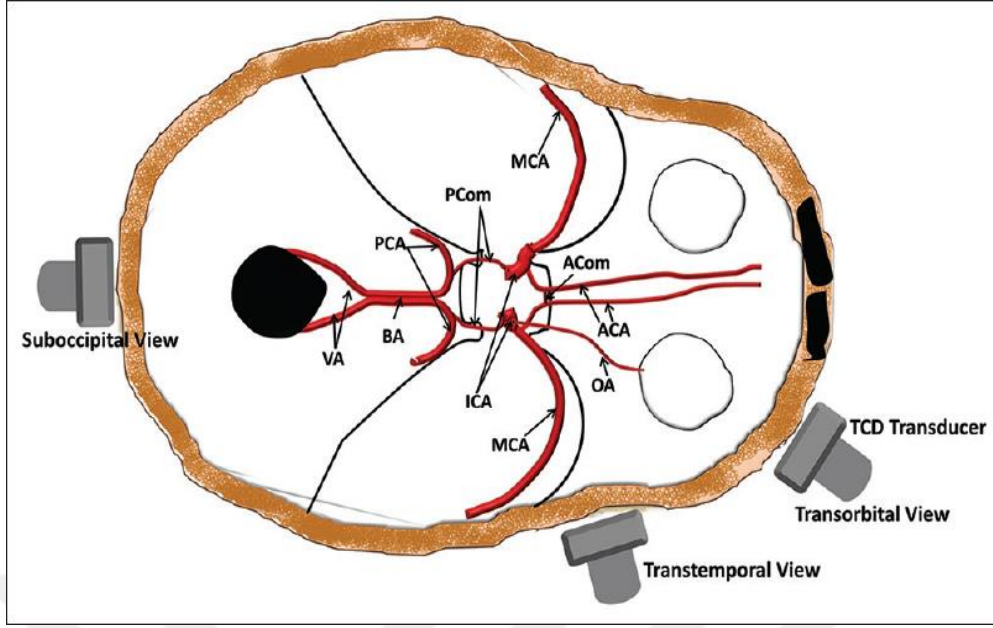
Şekil 12. TKRD incelemede OSA incelemesi ekran görüntüsü

2.5.3. TKD ve TKRD UYGULANMASI

Düşük frekanslı ve genellikle 2 MHz frekanslı ultrason probu ile kullanılarak inceleme yapılır. Daha yüksek frekanslı dalgalar kafatasına penetre olamadığından değerlendirme için uygun değildir [62, 63]. Düşük frekans probu kullanmanın yanı sıra, serebral arterlerin görüntülenmesi yalnızca, akustik pencere olarak adlandırılan kafatasının görece ince ve iç tabularının düz olduğu bölgelerden yapılabilir. Genel olarak dört ana akustik pencereden değerlendirme yapılabilmektedir, bunlar transtemporal, transorbital, submandibular ve suboksipital pencerelerdir [51]. Her pencere farklı endikasyonlarda ve farklı arterleri görüntülemeye avantajlıdır ancak tam bir değerlendirme için 4 pencereden de Willis poligonunun ana dalları farklı derinliklerden incelenmelidir. Sık kullanılan pencereler ve serebral arterlerin lokalizasyonu şekil 13 ve 14'te gösterilmiştir.



Şekil 13. TKD ve TKRD uygulamasında en sık kullanılan transtemporal pencere, transorbital pencere, suboksipital akustik pencereler



Şekil 14. Akustik pencereler ve serebral arterlerin lokalizasyonu [64]

Klasik TKD’de arter identifikasyonu için belirli akustik pencerede probun yönünü, arterlerin anatomik lokasyonunu, derinliğini, kan akımı yönünü ve arterlerin akım hızlarını bilmek önem taşımaktadır [54, 62]. Zor vakalarda, anterior dolaşım posteriordan ayrılmadığında, karotis kompresyonu ile akım hızındaki değişikliğe bakılabilir. Çizelge 5’te serebral arterlerin akım hızları ve Çizelge 6’da serebral arterlerin TKD inceleme özellikleri özetlenmiştir.

Transtemporal pencereden 55-65 mm’de İKA bifürkasyonu görülür. Terminal İKA’dan sonra probdan uzaklaşan akım ASA, proba yaklaşan akım ise OSA olarak görülür. Terminal İKA, anterior dolaşımın damarlarını lokalize etmek için uygun bir anatomik belirteçtir. OSA, 35-55 mm derinlikte, İKA çıkımının lateral ve hafif anteriorunda görüntülenir. OSA trifürkasyonuna kadar akımın yönü proba doğrudur. Bu seviyeden sonra her iki yöne akım izlenir (bidirectional). ASA, 60-70 mm derinlikte, İKA bifürkasyonundan sonra medialden başlayıp anteriora devam eder. ASA akımının yönü proba terstir[51]. Transtemporal pencereden PSA da görüntülenebilir. Genellikle PSA, İKA bifürkasyonunun 1-2 cm posteriorunda ve Willis poligonunda aynı planda yerleşimlidir. PSA, İKA ve OSA’nın posteriorunda ve derininde yerleşimli olup yaklaşık 60-70 mm derinlikte

görüntülenebilir. Proksimal PSA'nın (P1 segmenti) akım yönü proba doğru, distal PSA'nın (P2 segmenti) proba terstir. PSA'nın akım hızı daima OSA'dan daha düşüktür[62].

Transorbital pencere, karotis sifon ve oftalmik arteri görüntülemek için kullanılır. Prob kapalı gözkapağı üzerine yerleştirilir ve ışın gücü, kristalin yapıdaki lensin travmatik subluksasyonunu önlemek için %10'un altında tutulur. Ayrıca yumuşak doku hasarını önlemek için toplam insonasyon süresine de dikkat etmek gerekir[65]. Probun yönü optik kanala doğru tutulduğunda 55-70 mm derinlikte karotis sifon görüntülenebilir. Akımın yönü, sifonun farklı segmentlerini tanımak için kullanılabilir. Genellikle infraklinoid sifonda akım yönü proba doğru, genu'da çift yönlü, supraklinoid segmentte probdan uzaklaşan akım görülür. Oftalmik arter 40-50 mm derinlikte izlenir ve akım yönü proba doğrudur.

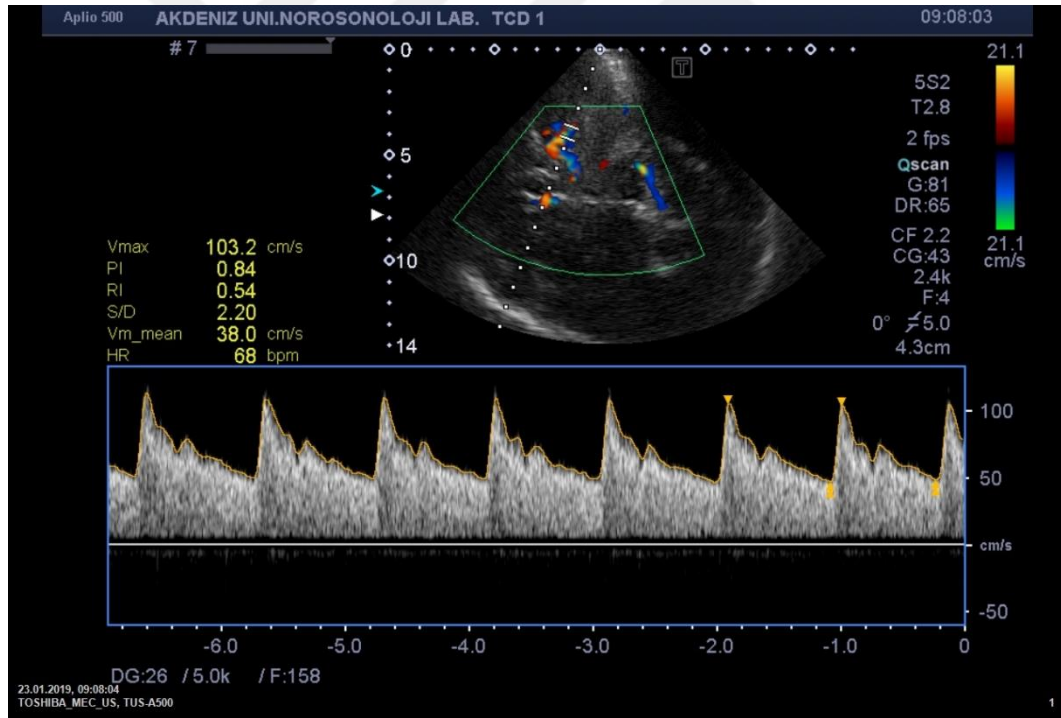
Çizelge 6. Serebral arterlerin TKD inceleme özellikleri

Arter	Sonik pencere	Derinlik (mm)	Akım yönü
OSA	Transtemporal	30-65	Yakınlaşır
ASA	Transtemporal	60-75	Uzaklaşır
İKA (İntrakranial)	Transtemporal	40-70	İki yönlü
PSA P1 kısmı	Transtemporal	60-70	Yakınlaşır
PSA P2 kısmı	Transtemporal	60-70	Uzaklaşır
Baziller arter	Suboksipital	80-120	Uzaklaşır
Vertebral arter	Suboksipital	60-75	Uzaklaşır
Oftalmik arter	Transorbital	45-55	Yakınlaşır

Suboksipital pencere, baziller ve vertebral arterleri görüntülemek için kullanılabilir. Baziller arter genellikle 60-70 mm derinlikte olup bazen 100 mm derinliğe kadar görüntülenebilir. Baziller arter, prob medialdeyken, vertebral arterler ise hafif lateralde kaydırıldığında, 80-115 mm derinlikte izlenir. Baziller arterin tepesinde ve vertebral arterlerde akım proba ters yönlüdür.

Submandibular pencere mandibula köşesinde olup 40-60 mm derinlikte distal İKA lokalizedir, akım probdan uzaklaşan yöndedir[51]. Serebral arterlerin TKD inceleme özellikleri çizelge 6'da özetlenmiştir.

TKRD'de ise arterler görülüp Doppler örneklem alanı direkt olarak arter üzerine konarak inceleme yapılmaktadır (Şekil 15). İnceleme derinliği akım yönü, hızı ve spektral özellikleri klasik TKD'deki gibi değerlendirilir.



Şekil 15. TKRD'de serebral arterlerin vizüalize edilmesi

2.5.4. KAFA İÇİ BASINÇ ARTIŞINDA TKD UYGULAMASI

TKD ilk olarak subaraknoid kanamada vazospazmı göstermek için geliştirildi [63]. 1982’de ilk kez kullanıldığından beri intrakraniyal arter ana dal okluzyonu tanısı, serebrovasküler rezerv kapasitesi ölçümü, nörovasküler otoregülasyonun incelenmesi, mikroemboli saptanarak sağ-sol şant tanısı, ultrason eşliğinde tromboliz, intrakraniyal basınç artışının saptanması, beyin ölümünde serebral sirkülasyonun durduğunun gösterilmesi, karotid stentleme ve cerrahisinde serebral sirkülasyonun görüntülenmesi gibi birçok alanda uygulandı.

TKRD, serebral parankim, ventrikül büyüklüğü, intrakraniyal kan akımının daha doğru değerlendirilmesi gibi avantajlar sağladı. TKD günümüzde nörolojik bozukluğu olan yoğun bakım hastalarında sıklıkla uygulanmaktadır. Taşınabilir ekipmanla uygulanan noninvaziv ve yatak başında tekrarlanabilen bir yöntem olması, TKD’nin akut durumlarda serebral kan akımını gösteren bir test olarak kullanılmasına imkân sağlamaktadır. TKD’nin taşınabilir kullanışlı olması ve kafa travmasında intrakraniyal dinamiklerin çok erken dönemde ölçülebilmesi açısından umut vadeden bir yöntem olmuştur [66]. Bununla birlikte, akım hızlarındaki değişiklikler tedavi edilebilir SKA bozukluklarının erken tespitini mümkün kılarsa da kafa travması olan hastalarda TKD kayıtlarının değeri halen tartışmalıdır. Nörolojik yoğun bakımlarda KİB’in sürekli olarak ölçülebilmesi için altın standart yöntem olan intraventriküler kateter yoluyla ölçüm gibi invaziv yöntemler kullanılmaktadır [67]. Damar çapı bilinmediğinden kan akım hızına bakılarak kan akım hacmi hesaplanamasa bile TCD dalga formları ile serebral hemodinami hakkında ek bilgiler edinilebilir [68,69].

KİB artışının en önemli etkisi serebral perfüzyonu bozmasıdır. SPB, sistemik arteriyal kan basıncı ve KİB farkından elde edilmekte olup beyin perfüzyonunun itici gücüdür[70]. SPB, SKA/SVR ile ilişkilidir. Önceki çalışmalarda, KİB 35-45 cmsu üzerine çıktığında olduğunda SKA’nın azaldığı gösterilmiştir[71]. TKD bir SKA monitörü değildir ancak, akım hızının ölçüldüğü yerde arter çapı sabit kalırsa SKA ile direkt korelasyon gösterir. Böylelikle TKD ile ölçülen SKA, serebral perfüzyonun kantitatif bir belirteci olabilir [72]. Son yıllardaki çalışmalar, KİB’nin arttığı hastalarda TKD’nin spesifik paternlerini göstermiştir [73-76].

Ancak bu bulguların çoğu ağır kafa travması, intrakraniyal kanama, beyin tümörü, hidrosefali gibi vakalardan elde edilmiştir. TKD ayrıca artmış KİB sonucunda gelişen serebral sirkulatuar arresti gösterdiğinden beyin ölümü tanısında destekleyici test olarak kullanılmaktadır[77].

Kafa travması hastalarında KİB ile pulsatilite indeksi (PI) arasında ilişkili olduğu önceki çalışmalarda tanımlanmıştır [73]. Bir çalışmada 46 anevrizmal SAK, 21 ağır kafa travması, 7 spontan intraserebral kanama, 7 diğer nörolojik hastalıklardan (1 ensefalit 1, 3 menenjit, 1 menenjiom) oluşan bir grup alınmış ve intrakraniyal patolojiden bağımsız olarak, PI ve KİB arasında güçlü bir pozitif korelasyon olduğu görülmüştür[76].

2.5.5. PULSATİLİTE İNDEKSİ TANIMI VE KLİNİK KULLANIMI

PI, vasküler rezistansı değerlendirmede kullanılan bir parametre [78] olup SVR'nin yanı sıra SPB, arteriyel basınç nabız genliği (pulse amplitude), serebral arteriyel yatağın kompliansı ve kalp hızı ile ilişkilidir. İntrakraniyal basınçta artış, venöz kompresyona ve venöz çıkışta azalmaya neden olur. Böylece artmış KİB, diyastolik ve ortalama akım hızlarını artırarak PI'da artışa neden olur[79].

En sık kullanılan hemodinamik indeks olan Gosling pulsatilite indeksi [80], TCD dalga formlarının pulsatilitesini ifade eder. Sistolik ve diyastolik akım hızı farkının ortalama hıza bölünmesi ile elde edilen bir oran olup $(V_{Sis} - V_{dia}) / V_{Mean}$ şeklinde formülize edilir. Son yıllarda yapılan birçok çalışmada, travmatik beyin hasarı[76] ve hidrosefalide[81] noninvaziv İKB'yi değerlendirmede distal SVR ve SPB'nin kullanılabilirliği araştırıldı. Ancak klinik karar verme konusunda bu ölçümlerin doğruluğu ve güvenilirliği tartışmalı bulunmuştur [82, 83]. Buna ek olarak, birçok deneysel ve klinik çalışmada, PI'nın distal SVR'yi yansıttığı gösterildi [84]. Bir başka çalışmada, PI değeri 1.26'dan büyük olmasının KİB'in 20 cmH₂O üstünde olmasıyla korelasyon gösterdiği görüldü (sensitivite %81.1, spesifisite %96.3) [85]. Bellner ve ark.nın çalışmasında da PI ve KİB arasında anlamlı ilişki görülmüş olup KİB, 20'nin üzerinde olduğunda %89 sensitivite ve %92 spesifisite mevcuttur[76]. Bouzat ve ark (2011), hafif-orta kafa travması

geçirip beyin BT’de ciddi lezyonu olmayan hastalarda ikincil nörolojik bozulma riskinin düşük end-diastolik akım hızı (<25 cm/s; sensitivite %92, spesifisite %91) ve yüksek Pİ (>1.25; sensitivite %90, spesifisite %91) ile ilişkili olduğunu gösterdi[86]. Başka bir çalışmada travmatik beyin hasarı olan hastalarda $Pİ \geq 1.56$ olan hastalarda 6 aylık prognozun kötü, $Pİ \leq 1$ olan hastalarda iyi prognoz izlenmiştir[87].

TKD monitorizasyonu ile PI değişimi izlenebilmekte olup KİB’de 1 mmHg değişimin PI’de %2.4 değişime neden olduğu belirtilmiştir [73]. Bu bulgulara rağmen yine de PI’nin, tek başına İKB’nin kesin bir belirteci olmadığı, SPB’yi daha doğru şekilde yansıttığı düşünülmektedir. PI değerlerindeki değişimin, artmış İKB’yi göstermede anlık değer ölçümlerinden daha doğru sonuçlar verebileceği ile ilgili görüşler mevcuttur [88].

2.5.6. İDİYOPATİK İNTRAKRANİYAL HİPERTANSİYONDA TKD ÖLÇÜMLERİ

Tekrarlayan LP’ler hastalar için ağırlı, vakit alıcı ve risklidir. Patofizyolojiden bağımsız olarak, İKB’nin noninvaziv ölçümü, hasta konforu açısından ve tekrarlayan LP’lere ihtiyaç bırakmaması açısından önemlidir. Hastaların takibinde perimetre kullanılabilir ancak düzgün yapılmış bir perimetrede dahi yalancı pozitiflikler görülebilmekte ve görme keskinliği korunmasına rağmen kalıcı aksonal hasar olabilmektedir[89]. Direkt manometri kullanılarak yapılan venöz basınç çalışmalarında, İİH hastalarında serebral venöz basınçların yüksek olduğu bulunmuştur [90, 91].

Bellner ve ark., TKD ile ölçülen PI ve intraventriküler kateter ile ölçümleri arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermiştir. Ancak bu çalışmada yalnızca bir hastanın İİH tanısı olup diğer vakalar SAK’tan kafa travmasına kadar değişen etyolojilerden oluşmaktaydı[76]. Başka bir çalışmada ise yalnızca İİH hastalarının PI’leri değerlendirilmiş ancak bu çalışmada her hasta için İKB değişimi ile PI değişimi korelasyonuna bakılmamış ve hastalara yalnızca tek bir ölçüm yapılmıştır [92]. Eğer PI ölçümlerinin İKB yi doğru yansıttığı gösterilebilirse,

hastalar çoklu LP'lerden kaynaklanan anksiyete, ağrı ve komplikasyonlardan korunarak invazif olmayan ve sık tekrarlanabilir bir tetkikle izlenebileceklerdir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2018-2020 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji polikliniğine baş ağrısı ve/veya papilödem kliniği ile başvuran hastaların taranması sonucunda, İİH ötanısı ile LP yapılmış, kraniyal görüntülemelerde kliniği açıklayan kitle, tromboz veya başka bir görüntüleme bulgusu olmayan ve LP öncesinde aynı gün içerisinde TKRD yapılmış, 18 yaş üzeri hastalar alındı. Çalışmaya başlamadan önce 11.04.2018 tarihli 270 sayılı karar ile etik kurul onayı alındı. İİH tanısı olan veya tedavi almakta olan (asetazolamid, topiramat, diüretik alan veya cerrahi yapılmış olan) hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tarama sonrasında İİH klinik özelliklerini gösterip LP uygulanan ve LP ile aynı günde ve LP öncesinde TKRD yapılan 15 hastadan veriler elde edildi. Hastaların hiç birisi önceden konulmuş İİH tanısı nedeniyle medikal ya da cerrahi tedavi almıyordu.

Seçilen tüm hastalara kliniğimiz Nörosonoloji laboratuvarında Toshiba Applio 500 Doppler USG cihazı ile rutin TKRD yapılmıştı ve rutin incelemeler DICOM dosyası şeklinde alınıp analiz edildi. Analiz sırasında hastaların iki taraflı OSA'larından alınan Doppler spektral kayıtlarından OSA'ya ait Vsistolik, Vmean, PI, ve RI değerleri elde edildi.

Tüm hastalarda kliniğimizde yapılan LP uygulaması İİH ön tanısına uygun olarak lateral dekubit pozisyonda uygulanmış ve açılış BOS basıncı cm su olarak kaydedilmişti.

Hastaların demografik verileri incelendi VKİ'leri hesaplanarak kaydedildi. Baş ağrısı, ağrı süresi, eşlik eden diplopi, geçici görme kayıpları, fotopsi, bulantı, foto/sonofobi, retrobulber ağrı, pulsatil tinnitus gibi klinik özellikleri incelenip kaydedildi. 13 hastaya 3 Tesla MRG yapılmıştı ve MRG'ler tekrar değerlendirilerek İİH tanısını destekleyen empty sella, globun posteriorunda düzleşme, perioptik subaraknoid mesafede genişleme, optik sinirde tortiosite artışı ve transvers sinüs stenozu varlığı açısından incelendi. 2 hastanın ise bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) vardı ve sekonder etiyolojilerin dışlanması için kullanıldı. MRG ve BBT incelemelerinde kliniği açıklayan başka bir santral sinir

sistemi hastalığı ile ilgili görüntüleme bulguları olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda elde edilen sürekli değişkenlerin dağılımlarının normal olup olmadıklarını gözlemlemek üzere Shapiro-Wilk testi uygulandı. Normal dağılım gösteren veriler için sonraki analizlere parametrik testler ile devam edildi. Çalışmada elde edilen değişkenlere ait çeşitli tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma değerleri ile ve sıklık değerleri ise yüzde ve gözlem sayıları ile paylaşıldı. İki grup arası ortalamalar farkının hesaplanmasında t-testi uygulandı. Kategorik değişkenler arası ilişkilerin test edilmesinde Pearson ki-kare testi kullanıldı. Çalışmamızda elde edilen sürekli değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerinin tespit edilebilmesi için Pearson korelasyon katsayısı (r) hesaplandı. İki değişken arası ilişkinin bir başka değişken tarafından etkilenip etkilenmediğini test etmek üzere öncelikle etkileşim etkisi oluşturuldu ve Multiple regresyon modeli ile bağımlı değişken üzerindeki etki test edildi. Verilerin analizinde SPSS versiyon 25 (SPSS Inc. Chicago, Illinois USA) kullanıldı. P değeri <0.05 düzeyinde anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamıza 3'ü erkek ve 12'si kadın olmak üzere toplam 15 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 36.07 ± 9.86 , VKİ ortalaması 29.39 ± 7.37 , vizüel analog skala ile 0-10 arasında derecelendirilen baş ağrısı şiddetinin ortalaması 7.44 ± 1.81 , BOS basınçlarının ortalaması 26.27 ± 15.24 , OSA; PI ortalaması 0.94 ± 0.28 , RI ortalaması 0.57 ± 0.07 , Vmax ortalaması 95.69 ± 24.57 ve Vmean ortalaması 37.13 ± 10.78 olarak belirtildi (Çizelge 7).

Çizelge 7. Tanımlayıcı İstatistikler

Değişken	Minimum	Maksimum	Ortalama	SS
Yaş	18	46	36.07	9.86
VKİ	18.5	41	29.39	7.37
Ağrı şiddeti	4	10	7.44	1.81
Bos basınç	10	58	26.27	15.24
OSA PI	0.6	1.52	0.94	0.28
OSA RI	0.43	0.68	0.57	0.07
OSA Vmax	58.9	146.2	95.69	24.57
OSA Vmean	21.2	64.4	37.13	10.78

Kısaltmalar: SS: Standart sapma, VKİ: Vücut kitle indeksi, OSA: Orta serebral arter PI: pulsatile indeksi, RI: Rezistif indeks, Vmax: Pik sistolik hız, Vmean: Ortalama akım hızı

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması erkeklerde 34.67 ± 13.32 ve kadınlarda 36.42 ± 9.53 olup iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0.795$). Demografik değişkenlere ilişkin tüm gruplar arası farklılıklar Çizelge 8'de gösterildi. Çalışmaya alınan hastaların vücut kitle indeksi ortalamaları kadınlarda 29.37 ± 8.29 ve erkeklerde 29.43 ± 2.99 olarak hesaplandı.

Çizelge 8. Tanımlayıcı İstatistikler: Cinsiyet alt grupları ile

Değişken	Cinsiyet	Ortalama	SS	<i>p</i>
Yaş	kadın	36.42	9.53	0.795
	erkek	34.67	13.32	
VKİ	kadın	29.37	8.29	0.991
	erkek	29.43	2.99	
Ağrı şiddeti	kadın	7.29	1.98	0.654
	erkek	8.00	1.41	
PI	kadın	0.87	0.25	0.052
	erkek	1.22	0.29	
RI	kadın	0.56	0.08	0.158
	erkek	0.62	0.04	
Vmax	kadın	96.06	26.91	0.912
	erkek	94.20	15.38	
Vmean	kadın	38.68	11.40	0.284
	erkek	30.97	5.26	
BOS Basınç	kadın	21.00	9.91	0.003
	erkek	47.33	15.95	

p değeri t-test sonucu elde edilmiştir. $p < 0.05$ düzeyi anlamlı kabul edilmelidir.

Kısaltmalar: SS: Standart sapma, BOS: beyin omurilik sıvısı, VKİ: Vücut kitle indeksi, PI: pulsatilite indeksi, RI: Rezistif indeks, Vmax: Pik sistolik hız, Vmean: Ortalama akım hızı

Vizüel analog skala ile 0-10 arasında derecelendirilen ağrı şiddeti skoru kadınlarda 7.29 ± 1.98 ve erkeklerde 8.0 ± 1.41 olarak tespit edildi. Vmax kadınlarda 96.06 ± 26.91 , erkeklerde 94.20 ± 15.38 , Vmean ise kadınlarda 38.68 ± 11.40 ve erkeklerde 30.97 ± 5.26 olarak ölçüldü. PI değeri kadın ve erkeklerde sırasıyla 0.87 ± 0.25 ve 1.22 ± 0.29 olarak ($p=0.052$), RI ise 0.56 ± 0.08 ve 0.62 ± 0.04 olarak ölçüldü ($p=0.158$). VKİ, ağrı şiddeti, PI, RI, Vmax, Vmean de kadın ve erkek cinsiyet arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. BOS basınç ortalaması kadınlarda 21.0 ± 9.91 ve erkeklerde 47.33 ± 15.95 olup $p=0.003$ olmak üzere istatistiksel olarak anlamlıdır (Çizelge 8)

Kategorik değişkenler incelendiğinde, katılımcılara ilişkin gözlemlenen bulgular Çizelge 9’da ayrıntılı olarak gösterilmiştir. Hastaların %6.7’sinde papilödem tespit edilmezken, %73.3’ünde bilateral, %13.3’ünde ise unilateral olarak tespit edilmiştir. Perimetre bulguları 9 hastada (%60), geçici göz kararması 5 hastada (%33.3), pulsatil tinnitus 11 hastada (%73.3), fotopsi ve retrobulber ağrı 6 hastada (%40), sırt ağrısı ve diplopi 5 hastada (%33.3) mevcuttu.

Baş ağrısı 12 hastada (%80) mevcut olup bunların 8’inde (%53.3) sürekli devam eden ağrı, 4’ünde (%26.7) değişken sıklıkta, aralıklı ağrılar mevcuttu. Bulantı 4 hastada (%26.7), kusma 2 hastada (%13.3), fotofobi 7 hastada (%46.7), sonofobi 8 hastada (%53.3) izlenmiştir.

Hastalarda 6. Sinir felci ve diğer kafa çiftlerinin tutulumu gözlemlenmedi. Kraniyal MRG’de psödötümör serebri ile uyumlu bulgular 5 hastada (%33.3) izlenmiştir.

Çizelge 9. Katılımcılara ilişkin gözlemlenen bulgular

Değişken	Kategori	N	%
Papilödem	yok	1	6.7
	bilateral var	11	73.3
	unilateral var	2	13.3
Perimetri	yok	3	20
	var	9	60
	Total	12	80
Geçici göz kararması	yok	10	66.7
	var	5	33.3
Pulsatil tinnitus	yok	4	26.7
	var	11	73.3
Fotopsi	yok	9	60
	var	6	40
Retrobulber ağrı	yok	9	60
	var	6	40
Diplopi	yok	10	66.7
	var	5	33.3
Sırt ağrısı	yok	10	66.7
	var	5	33.3
6. sinir felci	yok	15	100
Diğer kafa çiftlerinin tutulumu	yok	15	100
Baş ağrısı	yok	3	20
	var	12	80
Ağrı sıklığı	sürekli ağrı	8	53.3
	değişken aralıklı ağrı	4	26.7
Bulantı	yok	11	73.3
	var	4	26.7
Kusma	yok	13	86.7
	var	2	13.3
Fotofobi	yok	8	53.3
	var	7	46.7
Sonofobi	yok	7	46.7
	var	8	53.3
MRG bulguları	yok	8	53.3
	var	5	33.3

Kısaltmalar: N: Gözlem sayısı, MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

Hastalar BOS basıncı, 25 cmsu kritik değer kabul edilerek iki gruba ayrıldı. Bu grupların ölçülen çeşitli parametreler üzerinde olası farkları tespit edildi ve Çizelge 10’da detaylı olarak paylaşıldı. Buna göre PI’nın ve RI’nın, BOS basıncı>25 cmsu olan grupta anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi (p değerleri sırasıyla 0.008 ve 0.016). BOS basıncı ve PI yüksek iki vakaya ait TKRD’de OSA ait spektral örnekler ve orbital USG’de optik sinir kılıf ölçümleri şekil 16 ve 17’de gösterilmiştir. BOS basıncı>25 cmsu olan grupta yaş, VKİ, ağrı şiddeti, Vmax, Vmean değerlerinde BOS basıncı<25 cmsu olan gruba göre anlamlı farklılık saptanmamıştır (Çizelge 10).

Çizelge 10. Tanımlayıcı İstatistikler: BOS Basıncı alt grupları ile

Değişken	BOS Basıncı	Ortalama	SS	<i>p</i>
Yaş	<25	37.00	8.43	0.670
	>25	34.67	12.44	
VKİ	<25	26.19	7.32	0.057
	>25	33.65	5.28	
Ağrı şiddeti	<25	7.33	2.16	0.814
	>25	7.67	1.15	
PI	<25	0.79	0.14	0.008
	>25	1.16	0.31	
RI	<25	0.53	0.06	0.016
	>25	0.62	0.06	
Vmax	<25	92.81	25.46	0.598
	>25	100.00	24.81	
Vmean	<25	38.68	12.89	0.517
	>25	34.82	6.98	

p değeri t-test sonucu elde edilmiştir. $p < 0.05$ düzeyi anlamlı kabul edilmelidir.

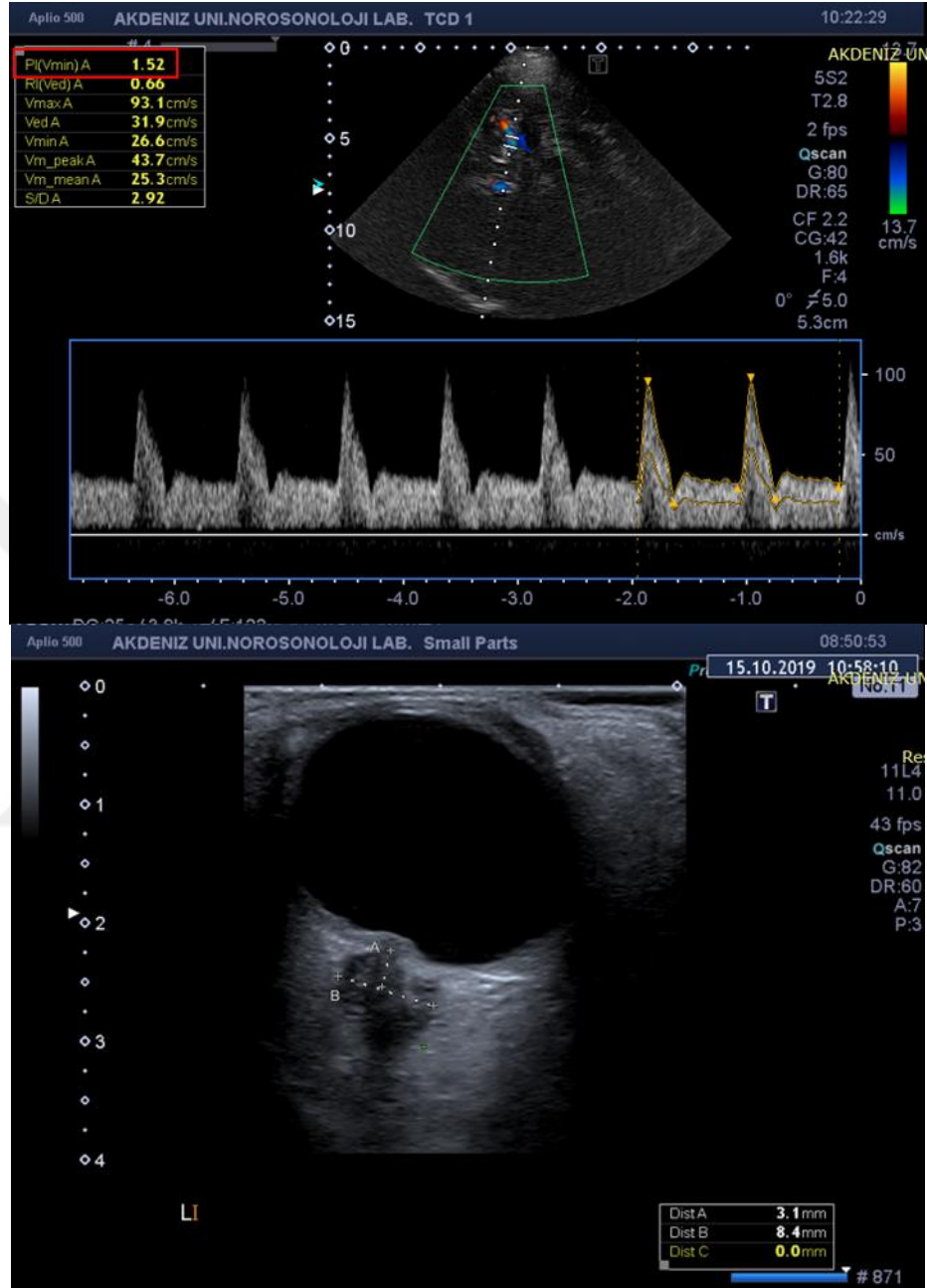
Kısaltmalar: SS: Standart sapma, BOS: beyin omurilik sıvısı, VKİ: Vücut kitle indeksi, PI: pulsatilite indeksi, RI: Rezistif indeks, Vmax: Pik sistolik hız, Vmean: Ortalama akım hızı

Hastaların LP ile ölçülen BOS basıncı, TKRD ile ölçülen OSA akım hızları PI ve RI'leri çizelge 11'de özetlenmiştir. Çalışmaya alınan 15 hastanın 6'sında (%40) BOS basıncı >25 cmsu yüksek olarak ölçülmüştür ve bu 6 hastanın 3'ünde PI >1.1 yüksek bulunmuştur ve bu hastalar en yüksek BOS basıncına sahip hastalardır. BOS basıncı 25 altında olan hiçbir hastada PI >1.1 bulunmamıştır.

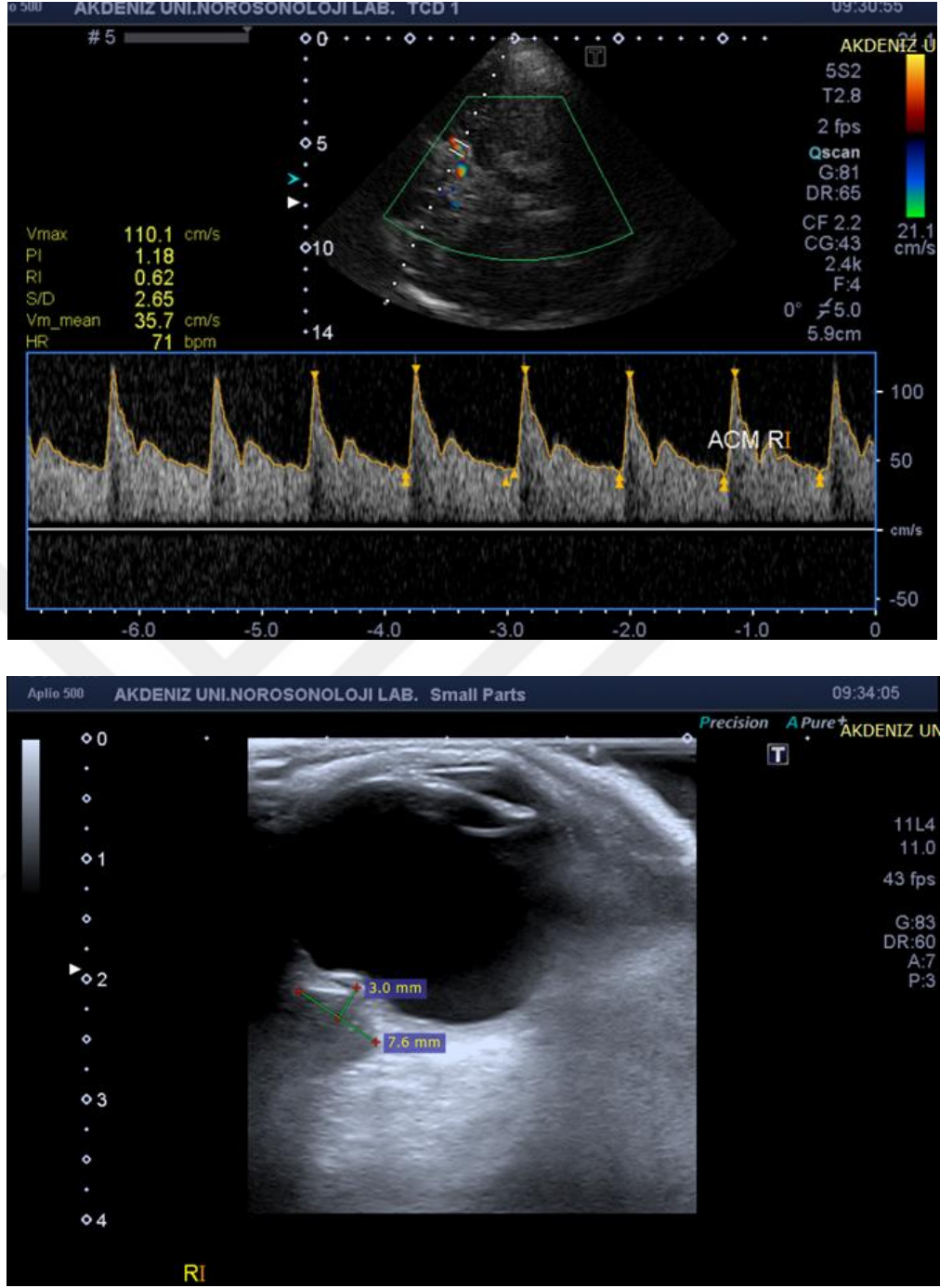
Çizelge 11. Çalışmaya alınan hastaların TKRD ölçümleri

Hasta no	BOS basıncı	PI	RI	Vmax	Vmean
1	24	0,89	0,58	92,2	36,4
2	20	0,64	0,47	58,9	25,5
3	58	1,52	0,66	93,1	25,3
4	34	0,72	0,51	76,6	35,8
5	15	0,82	0,56	84	33
6	15	0,84	0,56	146,2	64,4
7	12	0,6	0,43	90,7	40,7
8	16	0,83	0,55	102,4	38,2
9	15	1,06	0,62	64,5	21,2
10	29	0,95	0,59	79,4	31,9
11	44	1,49	0,68	144,1	46,7
12	27	1,08	0,67	96,7	33,5
13	10	0,77	0,53	106,9	50,8
14	55	1,18	0,62	110,1	35,7
15	20	0,69	0,5	89,5	37,9

Şekil 16 ve 17'de BOS basıncı yüksek ölçülen iki hastanın TKRD bulguları ile birlikte oküler USG görüntülemesi ile ölçülen optik sinir kılıfında çap artışı gösterilmiştir.



Şekil 16. BOS açılış basıncı 58 cmsu olan hastanın OSA'den elde edilen TKRD spektral kaydı ve optik sinir kılıf ölçümü. PI 1.52, optik sinir kılıfı 8.4 mm ve genişlemiş.



Şekil 17. BOS açılış basıncı 55 cmsu olan hastanın OSA'den elde edilen TKRD spektral kaydı ve optik sinir kılıf ölçümü. PI 1.18, optik sinir kılıfı 7.6 mm ve genişlemiş.

Klinik belirti ve bulgulardan bazıları ve MRG bulguları arasındaki ilişki incelendiğinde, ikili gruplar arası analizde, papilödem, pulsatil tinnitus, bulantı ve MRG bulguları arasında p değerlerinde anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi (Çizelge 12).

Çizelge 12. Kategorik gruplar arası ilişkiler

Değişken	Alt Kategori	Pulsatil Tinnitus		p
		Yok (N)	Var (N)	
Papilödem	Yok	%0 (0)	%100 (1)	0.519
	Bilateral	%18.20 (2)	%81.80 (9)	
	Unilateral	%50 (1)	%50 (1)	
Değişken	Alt Kategori	Bulantı		p
		Yok (N)	Var (N)	
Papilödem	Yok	%100 (1)	%0 (0)	0.519
	Bilateral	%81.80 (9)	%18.20 (2)	
	Unilateral	%50 (1)	%50 (1)	
Değişken	Alt Kategori	MRG		p
		Yok (N)	Var (N)	
Papilödem	Yok	%100 (1)	%0 (0)	0.368
	Bilateral	%55.60 (5)	%44.40 (4)	
	Unilateral	%100 (2)	%0 (0)	
Değişken	Alt Kategori	Bulantı		p
		Yok (N)	Var (N)	
Pulsatil Tinnitus	Yok	%75 (3)	%25 (1)	0.930
	Var	%72.7 (8)	%27.3 (3)	
Değişken	Alt Kategori	MRG		p
		Yok (N)	Var (N)	
Pulsatil Tinnitus	Yok	%75 (3)	%25 (1)	0.506
	Var	%55.60 (5)	%44.4 (4)	
Değişken	Alt Kategori	MRG		p
		Yok (N)	Var (N)	
Bulantı	Yok	%70 (7)	%30 (3)	0.252
	Var	%33.3 (1)	%66.7 (2)	

p değeri ki-kare testi sonucu elde edilmiştir. $p < 0.05$ düzeyi anlamlı kabul edilmelidir.

Kısaltmalar: N: Gözlem sayısı, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

Hastaların yaş, VKİ, ağrı şiddeti, BOS basıncı, PI, RI, Vmax, Vmean ölçümlerine ilişkin Pearson korelasyon katsayıları (r), ayrıca bu ilişkilerin yönü, şiddeti ve anlamlı olup olmadıkları Çizelge 13'te paylaşılmıştır. Genel olarak bakıldığında BOS basıncı ile PI; BOS basıncı ile RI; PI ile RI ve Vmax ile Vmean aralarında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilirken, diğer tüm test edilen ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı tespit edilememiştir. Bu sonuçlar detaylı incelendiğinde ise BOS basıncı ile PI arasında pozitif yönlü, yüksek şiddetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edildi ($r = 0.779$, $p < 0.01$). Ayrıca BOS basıncı ve RI arasında pozitif yönlü, orta şiddetli, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ($r = 0.602$, $p < 0.05$) gözlenmiştir. PI ile RI arasında ve Vmax ile Vmean arasında pozitif yönlü, yüksek şiddetli ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir (sırasıyla $r = 0.907$, $p < 0.05$) ve $r = 0.828$, $p < 0.05$). BOS basıncı ile VKİ arasında da orta şiddetle pozitif yönde korelasyon olduğu gözlenmiş olup bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Çizelge 13. Korelasyon (r) Tablosu

	Yaş	VKI	Ağrı şiddeti	BOS basıncı	MCA-PI	RI	Vmax
VKI	0.312						
Ağrı şiddeti	0.196	-0.432					
BOS basıncı	-0.268	0.422	0.19				
MCA-PI	-0.45	0.158	0.132	0.779**			
RI	-0.346	0.102	0.044	0.602*	0.907**		
Vmax	-0.33	0.285	-0.371	0.193	0.383	0.354	
Vmean	-0.09	0.185	-0.576	-0.248	-0.157	-0.132	0.828**

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Kısaltmalar: BOS: beyin omurilik sıvısı, VKİ: Vücut kitle indeksi, OSA-: Orta serebral arter, PI: Pulsatilite indeksi, RI: Rezistif indeks, Vmax: Pik sistolik hız, Vmean: Ortalama akım hızı

Çizelge 14'te gösterildiği üzere BOS Basıncı ile PI ve yine BOS Basıncı ile RI ilişkisine etki edebileceği düşünülen VKİ skoru ile ağrı şiddeti ayrı ayrı test edildi. Her bir etkileşim etkisi birbirinden bağımsız ve tabloda belirtilen modeller ile test edildi. Bu sonuçlara göre sırası ile VKİ'nin BOS Basıncı ile PI ilişkisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir rol oynamadığı tespit edildi ($p = 0.301$). Yine ağrı şiddetinin de BOS Basıncı ile PI ilişkisi arasında istatistiksel olarak

anlamalı bir rol oynamadığı sonucuna ulaşıldı ($p = 0.529$). Ayrıca BOS Basıncı ile RI ilişkisi arasında VKİ'nın ve ayrıca ağrı şiddetinin de istatistiksel olarak anlamalı bir etkisinin olmadığı tespit edildi ($p = 0.541, 0.299$ sırası ile).

Çizelge 14: Regresyon Tablosu: PI, RI, BOS Basıncı, VKİ, Ağrı Şiddeti
multiple regresyon ile etkileşim etkisi

Bağımlı Değişken	Faktörler	Etkileşim Etkisi (Beta)	p	Model ANOVA p
Model1: PI	BOS Basıncı, VKİ, BOS Basıncı X VKİ	1.829	0.301	0.008
Model2: PI	BOS Basıncı, Ağrı Şiddeti, BOS Basıncı X Ağrı Şiddeti	0.676	0.529	0.027
Model3: RI	BOS Basıncı, VKİ, BOS Basıncı X VKİ	0.633	0.541	0.125
Model4: RI	BOS Basıncı, Ağrı Şiddeti, BOS Basıncı X Ağrı Şiddeti	0.589	0.299	0.106

$p < 0.05$ düzeyi anlamalı kabul edilmelidir. Kısaltmalar: SS: Standart sapma, BOS: beyin omurilik sıvısı, VKİ: Vücut kitle indeksi, PI: Pulsatilite indeksi, RI: Rezistif indeks

5. TARTIŞMA

Daha önceki çalışmalarda kafa travması hastalarında [73] ve kafa içi basınç artışı olan yoğunbakım hastalarında [76] KİB ile PI'nın ilişkili olduğu gösterilmiştir. İİH de kafa içi basınç artışının görüldüğü bir sendrom olduğundan bu çalışmada PI başta olmak üzere TKRD bulgularının BOS basıncı ile ilişkili olup olmadığı araştırıldı.

Sonuçlar incelendiğinde, İİH klinik özelliklerini gösteren toplam 15 hastanın alındığı bu çalışmada, BOS basıncı 25 cmsu üzerinde olan 6 hastada PI değeri 1.16 ölçülmüş olup normalin üzerinde olduğu ve BOS basıncı 25'in altında olan grupla aralarında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p=0.008$). İki grup arasında RI değerlerinde de anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0.016$). Vmax ve Vmean değerlerinde gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hastaların BOS basınçları ortalaması 26.2 olup %40 hastada (6 hasta) BOS basıncı 25 cmsu üzerinde tespit edilmiştir. Tüm hastaların pulsatile indeksi ortalaması 0.94 olup normal aralıkta olması tüm hastaların BOS basınç ortalamasının tanı için eşik değer olan 25 cmsu'ya yakın olması ile ilişkilendirilebilir. Çizelge 9'da belirtildiği gibi, BOS basınç ile PI; BOS basıncı ile RI; PI ile RI ve Vmax ile Vmean aralarında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir. BOS basıncı ve PI yüksek şiddette pozitif yönlü ve anlamlı ($p<0.01$) korelasyon göstermiştir. Bu sonuç, PI'nın kafa içi basınç artışını yansıtabileceği ile ilgili daha önce yapılan çalışmalarla uyumludur.

Hunter ve ark.nın çalışmasında baş ağrısı ve papilödem kliniği ile başvuran 7 hasta alınmış, hastaların BOS açılış ve kapanış basınçları ile LP öncesi ve sonrası PI değerleri karşılaştırıldığında BOS basıncındaki değişim ile PI değişiminin birbiri ile anlamlı derecede ilişkili olduğu görülmüş, hastaların takibinde perimetri ile birlikte TKD'nin de kullanılabileceği savunulmuştur. Bu çalışmada ayrıca, BOS basıncının çok yüksek olduğu hastalarda TKD'de belirli dalga formu değişiklikleri de olduğu gözlenmiştir [92].

Modifiye Dandy kriterlerini karşılayan 3 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ise hastaların üçünde de PI değerlerinin normalin üzerinde (>1.1) olduğu

gösterilmiştir [93]. Başka bir çalışmada, BOS basıncı normalden yüksek olan 13 İİH hastasının OSA akım hızları ve vertebral arter PI'si normal grupta kıyaslandığında anlamlı şekilde daha yüksek olduğu ancak yine de normal aralıkta kaldığı gösterilmiştir. Bu bulgular, orta şiddetteki KİB artışının, serebral otoregulator mekanizmaların devreye girmesi nedeniyle, TKD parametrelerini etkilememesine bağlanmıştır [94]. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da BOS basıncı yüksek ölçülen 6 hastanın 3'ünde PI değerleri normalin üzerinde (>1.1) ölçülmüş olup sırasıyla BOS basınçları 44, 55, 58 cmsu olup belirgin yüksek değerlerdir. Bu durum BOS basıncı ile PI arasındaki ilişkinin özellikle belirgin basınç artışlarında PI'ni normal değerin üzerine çıkardığını göstermektedir ve diğer çalışma ile uyumludur.

Pradeep ve arkadaşlarının çalışmasında ise BOS basıncı normalin üzerinde olan 13 hasta alınmış, hastaların LP öncesi ve sonrasında PI değerlerindeki düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, buna karşın OSA akım hızlarında anlamlı düşüş olduğu gözlenmiştir [95]. Bizim çalışmamızda LP öncesi yapılan TKD ölçümlerinde BOS basıncı 25'in altında ve üzerinde olan hastalar arasında Vmean ve Vmax değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. LP sonrası ölçüm yapılmadığı için aynı hastalardaki akım hızı değişiklikleri konusunda farklılık konusunda yorum yapılamayacağından Pradeep ve arkadaşlarının çalışması ile bu konuda karşılaştırma şansımız yoktu.

Çalışmamızda İİH'nin klinik özellikleri ile uyumlu olarak hastaların %80'i kadın ve BKİ ortalamaları 29.3 olduğu (18.5-24.9 normal aralık) gözlenmiştir. Baş ağrısı %80 hastada mevcuttur. Bulantı, pulsatil tinnitus, papilödem olarak bazı klinik özellikler ve MRG bulguları ikili analizlerle değerlendirildiğinde bu özelliklerin birbiri arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir (Çizelge 8).

15 hastanın 6'sında BOS basıncı 25'in üzerinde (3 kadın ve 3 erkek hastada) saptanmış olup tüm hastalar dahil edildiğinde kadın ve erkekler arasında BOS basıncında anlamlı fark tespit edilmesi, bu sonucun örneklem kısıtlılığından ve BOS basıncının hasta bazındaki değişken değerlerinden kaynaklandığını düşündürmüştür.

BOS Basıncı ile PI ve yine BOS Basıncı ile RI ilişkisine etki edebileceği düşünülen VKI skoru ile ağrı şiddeti ayrı ayrı test edildiğinde, VKI'nın BOS basıncı ile PI ilişkisi ve BOS basıncı ile RI ilişkisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir rol oynamadığı gözlemlendi (Çizelge 10). Fakat bu yöntem ile etkileşim etkisi test edilebilmesi için yüksek örneklem hacmine ihtiyaç duyulmaktadır. Bizim bu çalışmamızda mevcut örneklem hacmimiz sınırlıdır (n=15).

Çalışmamızda TKRD ile ölçülen OSA PI'nin BOS basıncı ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve özellikle yüksek basınç değerlerinde PI'nin normal kabul edilen 1.1 değerinin üzerine çıktığını göstermiştir. Bu bulgular KİB artışının tahmini için PI değerinin daha alt sınırdan olabileceğini ve daha çok sayıda örneklem ile bir sınır değeri tespit edilebileceğini düşündürmüştür. Ayrıca İİH tanısı olan hastalarda takip ve tedavi değerlendirilmesinde mevcut modalitelere TKRD ile PI ölçümlerinin eklenmesi ile seri takiplerde PI'deki artışın tedavi yanıt yetersizliği için bir prediktör olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda yapılacak çalışmalar invazif olmayan ve tekrarlanabilir bir testin İİH hasta tedaviye yanıtın değerlendirilmesi kullanılması için faydalı olacaktır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon hastalarında orta serebral arter pulsatilite indeksinin normalden yüksek olduğu ve BOS basıncı normal aralıkta olan hastalara göre anlamlı derecede farklılık olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu, hastaların tanı ve takibinde TKD ultrasonun yardımcı bir tetkik olarak kullanılabileceğini desteklemektedir. Ancak BOS basıncı çok yüksek olan hastalarda TKD bulgularının daha belirgin olduğu gözlemlenmiş olup ılımlı yüksek olan vakalarda anlamlı değişiklik göstermeyebilir. Bunun yanı sıra İİH hastalarında PI değeri daha alt sınırdan olabilir. OSA PI ile BOS basıncı ilişkisini değerlendirmek açısından daha yüksek örneklem hacmine sahip, geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Amaç: İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon belirti ve bulguları olan hastalarda transkraniyal Doppler ultrason ile ölçülen orta serebral arter pulsatilite indeksi (OSA PI), rezistif indeks (RI), pik sistolik hız (Vmax) ve ortalama akım hızı (Vmean) ile lomber ponksiyonla ölçülen beyin omurilik sıvısı (BOS) basıncının karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya 2018-2020 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji polikliniğine baş ağrısı ve/veya papilödem kliniği ile başvuran hastaların taranması sonucunda, İİH öntanısı ile LP yapılmış, kraniyal görüntülemelerde kliniği açıklayan kitle, tromboz veya başka bir görüntüleme bulgusu olmayan ve LP öncesinde aynı gün içerisinde TKRD yapılmış, 18 yaş üzeri hastalar alındı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 15 hastanın 6'sında (%40) BOS basıncı >25 cmsu olarak ölçüldü. Bu 6 hastanın 3'ünde PI değeri normalin üzerinde (>1.1) saptanmış olup bu hastalar en yüksek kafa içi basıncına (KİB) sahip hastalardır. KİB 25 altında olan hiçbir hastada PI >1.1 bulunmamıştır. BOS basıncı, 25 cmsu kritik değer kabul edilerek hastalar iki gruba ayrıldığında, PI'nın ve RI'nın, BOS basıncı>25 cmsu olan grupta anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi (p değerleri sırasıyla 0.008 ve 0.016). BOS basıncı>25 cmsu olan grupta yaş, VKİ, ağrı şiddeti, Vmax, Vmean değerlerinde diğer gruba göre anlamlı farklılık saptanmamıştır. BOS basınç ile PI arasında pozitif yönlü, yüksek şiddetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ($r = 0.779$, $p < 0.01$) ve BOS basıncı ve RI arasında pozitif yönlü, orta şiddetli, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ($r = 0.602$, $p < 0.05$) gözlenmiştir.

Tartışma: Çalışmamızda BOS basıncı normalden yüksek olan 6 hastanın 3'ünde TKRD ile ölçülen OSA PI değerinin normalin üstünde (>1.1) olduğu gösterilmiştir. Ayrıca BOS basıncı ile PI arasında istatistiksel olarak pozitif yönlü, anlamlı ilişki olduğu ve BOS basıncı>25 olan hasta grubunda PI'nın anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. TKRD, deneyim gerektiren ancak uygulaması pratik, noninvaziv bir yöntemdir. Bu sonuçlar, İİH hastalarının klinik

takibinde ardışık ve seri OSA PI ölçümleri, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde yardımcı bir tetkik olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç: Bu çalışma, İİH hastalarında KİB artışının tahmini için PI değerinin daha alt sınırdaki olabileceğini ve daha çok sayıda örneklem ile bir sınır değeri tespit edilebileceğini düşündürmüştür.

Anahtar kelimeler: İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, Psödotümör Serebri Sendromu, Transkraniyal Doppler Ultrason, Pulsatilite İndeksi, Rezistif İndeks



8. İNGİLİZCE ÖZET

Objective: To compare cerebrospinal hypertension measured by lomber puncture with middle cerebral artery pulsatility index, resistive index, peak systolic velocity and mean flow velocity in patients with clinical features of idiopathic intracranial hypertension.

Materials and methods: Patients who applied to Akdeniz University Medical Faculty Hospital Neurology Outpatient Clinic with headache and / or papilledema clinic between 2018-2020 were screened. Patients over 18 years of age who underwent LP with a pre-diagnosis of IIH, who did not have a mass, thrombosis or other imaging findings that could explain the clinic in cranial imaging and who underwent transcranial colored doppler (TCCD) on the same day before LP were included in the study.

Results: CSF pressure was measured as > 25 in 6 (40%) of 15 patients included in the study. In 3 of these 6 patients, the PI value was found to be above normal (> 1.1), and these patients have the highest intracranial pressure (ICP). No patients with an ICP of less than 25 had a PI > 1.1 . When the CSF pressure was accepted as the critical value of 25, when the patients were divided into two groups, it was found that PI and RI were significantly higher in the group with CSF pressure > 25 (p values 0.008 and 0.016, respectively). There was no significant difference in age, BMI, pain intensity, Vmax, Vmean values in the group with CSF pressure > 25 compared to the other group. A positive, high-intensity and statistically significant correlation between CSF pressure and PI ($r = 0.779$, $p < 0.01$) and a positive, moderate, statistically significant correlation between CSF pressure and RI ($r = 0.602$, $p < 0.05$) were observed.

Discussion: In our study, it was shown that the MCA PI value measured by TCCD was above normal (> 1.1) in 3 of 6 patients with CSF pressure higher than normal. In addition, it was found that there was a statistically positive and significant relationship between CSF pressure and PI and that PI was significantly higher in the patient group with CSF pressure > 25 . TCCD is a non-invasive method that requires experience but is practical to apply. These results suggest

that in the clinical follow-up of patients with IIH, sequential and serial MCA PI measurements can be used as an adjunct to the evaluation of treatment response.

Conclusion: This study suggested that the PI value may be at the lower limit for estimating the increase in ICP in IIH patients and a cut-off value can be determined with a larger number of samples.

Keywords: Idiopathic intracranial hypertension, Pseudotumor Cerebri Syndrome, Transcranial Doppler Ultrasound, Pulsatility Index, Resistive Index



9. KAYNAKLAR

1. Rodríguez-Boto, G., et al., Basic concepts about brain pathophysiology and intracranial pressure monitoring. *Neurologia*, 2015. 30(1): p. 16-22.
2. Bratton, S.L., et al., Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VIII. Intracranial pressure thresholds. *J Neurotrauma*, 2007. 24 Suppl 1: p. S55-8.
3. Martin, N.A., et al., Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma: hypoperfusion, hyperemia, and vasospasm. *J Neurosurg*, 1997. 87(1): p. 9-19.
4. SUNGUR, M., Nörolojik Resüsitasyon ve Monitörizasyon. *Yoğun Bakım Dergisi* 2002;2(2):88-95.
5. Juul, N., et al., Intracranial hypertension and cerebral perfusion pressure: influence on neurological deterioration and outcome in severe head injury. The Executive Committee of the International Selfotel Trial. *J Neurosurg*, 2000. 92(1): p. 1-6.
6. Sakka, L., G. Coll, and J. Chazal, Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2011. 128(6): p. 309-16.
7. The ventricular system, the cerebrospinal fluid and the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers, in Snell R.S. *Clinical Neuroanatomy* 7. Edition. p. 458-461.
8. Owler, B.K., T. Pitham, and D. Wang, Aquaporins: relevance to cerebrospinal fluid physiology and therapeutic potential in hydrocephalus. *Cerebrospinal fluid research*, 2010. 7: p. 15-15.
9. Víggh, B., et al., The system of cerebrospinal fluid-contacting neurons. Its supposed role in the nonsynaptic signal transmission of the brain. *Histol Histopathol*, 2004. 19(2): p. 607-28.
10. File:CSF circulation.png. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:CSF_circulation.png.

11. Enzmann, D.R. and N.J. Pelc, Cerebrospinal fluid flow measured by phase-contrast cine MR. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1993. 14(6): p. 1301-7; discussion 1309-10.
12. Bhadelia, R., et al., Physiology-Based MR Imaging Assessment of CSF Flow at the Foramen Magnum with a Valsalva Maneuver. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 2013. 34.
13. Dreha-Kulaczewski, S., et al., Inspiration Is the Major Regulator of Human CSF Flow. 2015. 35(6): p. 2485-2491.
14. Wagshul, M., P. Eide, and J. Madsen, The pulsating brain: A review of experimental and clinical studies of intracranial pulsatility. *Fluids and barriers of the CNS*, 2011. 8: p. 5.
15. Radiopaedia. Arachnoid mater ; Available from: <https://radiopaedia.org/articles/arachnoid-mater?lang=us>.
16. Madriz Peralta, G. and D.M. Cestari, An update of idiopathic intracranial hypertension. *Curr Opin Ophthalmol*, 2018. 29(6): p. 495-502.
17. Friedman, D.I., G.T. Liu, and K.B. Digre, Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology*, 2013. 81(13): p. 1159-65.
18. Friedman, D.I., The pseudotumor cerebri syndrome. *Neurol Clin*, 2014. 32(2): p. 363-96.
19. Markey, K.A., et al., Understanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management, and future directions. *Lancet Neurol*, 2016. 15(1): p. 78-91.
20. Mollan, S.P., et al., Evolving evidence in adult idiopathic intracranial hypertension: pathophysiology and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016. 87(9): p. 982-92.
21. Orefice, G., et al., Radioisotopic cisternography in benign intracranial hypertension of young obese women. A seven-case study and pathogenetic suggestions. *Acta Neurol (Napoli)*, 1992. 14(1): p. 39-50.
22. Dinkin, M.J. and A. Patsalides, Venous Sinus Stenting in Idiopathic Intracranial Hypertension: Results of a Prospective Trial. *J Neuroophthalmol*, 2017. 37(2): p. 113-121.

23. Ahmed, R.M., et al., Transverse sinus stenting for idiopathic intracranial hypertension: a review of 52 patients and of model predictions. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011. 32(8): p. 1408-14.
24. Kuehn, M.H., et al., Genetic Survey of Adult-Onset Idiopathic Intracranial Hypertension. *J Neuroophthalmol*, 2019. 39(1): p. 50-55.
25. Sadun, A.A., J.N. Currie, and S. Lessell, Transient visual obscurations with elevated optic discs. *Ann Neurol*, 1984. 16(4): p. 489-94.
26. Wall, M. and D. George, Idiopathic intracranial hypertension. A prospective study of 50 patients. *Brain*, 1991. 114 (Pt 1A): p. 155-80.
27. Wall, M., et al., The idiopathic intracranial hypertension treatment trial: clinical profile at baseline. *JAMA Neurol*, 2014. 71(6): p. 693-701.
28. Giuseffi, V., et al., Symptoms and disease associations in idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): a case-control study. *Neurology*, 1991. 41(2 (Pt 1)): p. 239-44.
29. Smith, S.V. and D.I. Friedman, The Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial: A Review of the Outcomes. *Headache*, 2017. 57(8): p. 1303-1310.
30. Keltner, J.L., et al., Baseline visual field findings in the Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial (IIHTT). *Investigative ophthalmology & visual science*, 2014. 55(5): p. 3200-3207.
31. Dandy, W.E., INTRACRANIAL PRESSURE WITHOUT BRAIN TUMOR: DIAGNOSIS AND TREATMENT. *Annals of surgery*, 1937. 106(4): p. 492-513.
32. Dinkin, M. and H.E. Moss, Should Magnetic Resonance Venography be Performed Routinely in all Patients Undergoing Evaluation for Idiopathic Intracranial Hypertension? *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*, 2015. 35(4): p. 431-437.
33. Piper, R.J., et al., Interventions for idiopathic intracranial hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015. 2015(8): p. Cd003434.
34. Newborg, B., Pseudotumor cerebri treated by rice reduction diet. *Arch Intern Med*, 1974. 133(5): p. 802-7.

35. Kupersmith, M.J., et al., Effects of weight loss on the course of idiopathic intracranial hypertension in women. *Neurology*, 1998. 50(4): p. 1094-8.
36. Sinclair, A.J., et al., Low energy diet and intracranial pressure in women with idiopathic intracranial hypertension: prospective cohort study. *Bmj*, 2010. 341: p. c2701.
37. Lubow M, K.L., Pseudotumor cerebri: comments on practical management, in *Neuro-ophthalmology*. IX. St. Louis: C.V.Mosby, S.J. Glaser JS, Editor. 1976. p. 199-206.
38. Committee, T.N.I.I.H.S.G.W., Effect of Acetazolamide on Visual Function in Patients With Idiopathic Intracranial Hypertension and Mild Visual Loss: The Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial. *JAMA*, 2014. 311(16): p. 1641-1651.
39. Celebisoy, N., et al., Treatment of idiopathic intracranial hypertension: topiramate vs acetazolamide, an open-label study. *Acta Neurol Scand*, 2007. 116(5): p. 322-7.
40. Moreau, A., K.C. Lao, and B.K. Farris, Optic nerve sheath decompression: a surgical technique with minimal operative complications. *J Neuroophthalmol*, 2014. 34(1): p. 34-8.
41. Satti, S.R., L. Leishangthem, and M.I. Chaudry, Meta-Analysis of CSF Diversion Procedures and Dural Venous Sinus Stenting in the Setting of Medically Refractory Idiopathic Intracranial Hypertension. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2015. 36(10): p. 1899-904.
42. Alsuhaibani, A.H., et al., Effect of optic nerve sheath fenestration on papilledema of the operated and the contralateral nonoperated eyes in idiopathic intracranial hypertension. *Ophthalmology*, 2011. 118(2): p. 412-4.
43. Sinclair, A.J., et al., Is cerebrospinal fluid shunting in idiopathic intracranial hypertension worthwhile? A 10-year review. *Cephalalgia*, 2011. 31(16): p. 1627-33.
44. Higgins, J.N., et al., Venous sinus stenting for refractory benign intracranial hypertension. *Lancet*, 2002. 359(9302): p. 228-30.

45. Radvany, M.G., et al., Visual and neurological outcomes following endovascular stenting for pseudotumor cerebri associated with transverse sinus stenosis. *J Neuroophthalmol*, 2013. 33(2): p. 117-22.
46. Riggeal, B.D., et al., Clinical course of idiopathic intracranial hypertension with transverse sinus stenosis. *Neurology*, 2013. 80(3): p. 289-95.
47. Fridley, J., et al., Bariatric surgery for the treatment of idiopathic intracranial hypertension. *J Neurosurg*, 2011. 114(1): p. 34-9.
48. Blood supply of the brain, in Snell R.S. *Clinical Neuroanatomy* 7. Edition. p. 475-79.
49. Greer, D.M., et al., Cerebrovascular Disease, in *Atlas of Clinical Neurology*, R.N. Rosenberg, Editor. 2019, Springer International Publishing: Cham. p. 167-285.
50. Nakagawa, S., Detailed structure of the venous drainage of the brain: relevance to accidental and non-accidental traumatic head injuries. 2014.
51. Purkayastha, S. and F. Sorond, Transcranial Doppler ultrasound: technique and application. *Semin Neurol*, 2012. 32(4): p. 411-20.
52. Aaslid, R., *Transcranial Doppler Sonography*, ed. Springer-Verlag. 1986, New York.
53. Vriens, E.M., et al., Transcranial pulsed Doppler measurements of blood velocity in the middle cerebral artery: reference values at rest and during hyperventilation in healthy volunteers in relation to age and sex. *Ultrasound Med Biol*, 1989. 15(1): p. 1-8.
54. Arnolds, B.J. and G.M. von Reutern, Transcranial Doppler sonography. Examination technique and normal reference values. *Ultrasound Med Biol*, 1986. 12(2): p. 115-23.
55. Grolimund, P. and R.W. Seiler, Age dependence of the flow velocity in the basal cerebral arteries--a transcranial Doppler ultrasound study. *Ultrasound Med Biol*, 1988. 14(3): p. 191-8.
56. Brass, L.M., et al., Transcranial Doppler measurements of the middle cerebral artery. Effect of hematocrit. *Stroke*, 1988. 19(12): p. 1466-9.
57. Fullerton, H.J., et al., Declining stroke rates in Californian children with sickle cell disease. *Blood*, 2004. 104(2): p. 336-9.

58. Tzeng, Y.C., et al., Cerebrovascular regulation during transient hypotension and hypertension in humans. *Hypertension*, 2010. 56(2): p. 268-73.
59. Doering, T.J., et al., Cerebral hemodynamics and cerebral metabolism during cold and warm stress. *Am J Phys Med Rehabil*, 1996. 75(6): p. 408-15.
60. Bisschops, L.L., J.G. van der Hoeven, and C.W. Hoedemaekers, Effects of prolonged mild hypothermia on cerebral blood flow after cardiac arrest. *Crit Care Med*, 2012. 40(8): p. 2362-7.
61. Lupetin, A.R., et al., Transcranial Doppler sonography. Part 1. Principles, technique, and normal appearances. *Radiographics*, 1995. 15(1): p. 179-91.
62. DeWitt, L.D. and L.R. Wechsler, Transcranial Doppler. *Stroke*, 1988. 19(7): p. 915-21.
63. Aaslid, R., T.M. Markwalder, and H. Nornes, Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg*, 1982. 57(6): p. 769-74.
64. Samagh, N., H. Bhagat, and K. Jangra, Monitoring cerebral vasospasm: How much can we rely on transcranial Doppler. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*, 2019. 35(1): p. 12-18.
65. Fish, P., *Physics and Instrumentation of Diagnostic Medical Ultrasound*. 1990, Hoboken, NJ: Wiley.
66. McQuire, J.C., J.C. Sutcliffe, and T.J. Coats, Early changes in middle cerebral artery blood flow velocity after head injury. *J Neurosurg*, 1998. 89(4): p. 526-32.
67. Lundberg, N., Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 1960. 36(149): p. 1-193.
68. Aaslid, R., P. Huber, and H. Nornes, Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg*, 1984. 60(1): p. 37-41.
69. Kontos, H.A., Validity of Cerebral Arterial Blood Flow Calculations From Velocity Measurements. *Stroke*, 1989. 20: p. 1-3.

70. Hassler, W., H. Steinmetz, and J. Gawlowski, Transcranial Doppler ultrasonography in raised intracranial pressure and in intracranial circulatory arrest. *J Neurosurg*, 1988. 68(5): p. 745-51.
71. Kety SS, S.C., The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations. *Am J Physiol*, 1945. 143(1): p. 53-66.
72. Werner C, K.E., Homan WE, Blanc IF, Schulte AM, Esch J, Cerebral blood flow and cerebral blood flow velocity during angiotensin-induced arterial hypertension in dogs. *Can J Anaesth*, 1993. 40: p. 755-760.
73. Homburg, A.M., M. Jakobsen, and E. Enevoldsen, Transcranial Doppler recordings in raised intracranial pressure. *Acta Neurol Scand*, 1993. 87(6): p. 488-93.
74. Rainov, N.G., J.B. Weise, and W. Burkert, Transcranial Doppler sonography in adult hydrocephalic patients. *Neurosurg Rev*, 2000. 23(1): p. 34-8.
75. Voulgaris, S.G., et al., Early cerebral monitoring using the transcranial Doppler pulsatility index in patients with severe brain trauma. *Med Sci Monit*, 2005. 11(2): p. Cr49-52.
76. Bellner, J., et al., Transcranial Doppler sonography pulsatility index (PI) reflects intracranial pressure (ICP). *Surg Neurol*, 2004. 62(1): p. 45-51; discussion 51.
77. Ropper, A.H., S.M. Kehne, and L. Wechsler, Transcranial Doppler in brain death. *Neurology*, 1987. 37(11): p. 1733-5.
78. Viski, S. and L. Olah, Use of Transcranial Doppler in Intensive Care Unit. *Journal of critical care medicine (Universitatea de Medicina si Farmacie din Targu-Mures)*, 2017. 3(3): p. 99-104.
79. Kingelhofer J, C.B., Benecke R, Sander D, Markakis E, Evaluation of intracranial pressure from transcranial Doppler studies in cerebral disease. *J Neurol*, 1988. 235: p. 159-162.
80. Gosling, R.G. and D.H. King, Arterial assessment by Doppler-shift ultrasound. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 1974. 67(6 Pt 1): p. 447-449.

81. Behrens, A., et al., Transcranial Doppler pulsatility index: not an accurate method to assess intracranial pressure. *Neurosurgery*, 2010. 66(6): p. 1050-7.
82. Figaji, A.A., et al., Transcranial Doppler pulsatility index is not a reliable indicator of intracranial pressure in children with severe traumatic brain injury. *Surg Neurol*, 2009. 72(4): p. 389-94.
83. Melo, J.R., et al., Transcranial Doppler can predict intracranial hypertension in children with severe traumatic brain injuries. *Childs Nerv Syst*, 2011. 27(6): p. 979-84.
84. Giller, C.A., K. Hodges, and H.H. Batjer, Transcranial Doppler pulsatility in vasodilation and stenosis. *J Neurosurg*, 1990. 72(6): p. 901-6.
85. Wakerley, B.R., et al., Usefulness of transcranial Doppler-derived cerebral hemodynamic parameters in the noninvasive assessment of intracranial pressure. *J Neuroimaging*, 2015. 25(1): p. 111-6.
86. Bouzat, P., et al., Transcranial Doppler to screen on admission patients with mild to moderate traumatic brain injury. *Neurosurgery*, 2011. 68(6): p. 1603-9; discussion 1609-10.
87. Moreno, J.A., et al., Evaluating the outcome of severe head injury with transcranial Doppler ultrasonography. *Neurosurg Focus*, 2000. 8(1): p. e8.
88. de Riva, N., et al., Transcranial Doppler pulsatility index: what it is and what it isn't. *Neurocrit Care*, 2012. 17(1): p. 58-66.
89. Gu, X.Z., et al., Pattern of axonal loss in longstanding papilledema due to idiopathic intracranial hypertension. *Curr Eye Res*, 1995. 14(3): p. 173-80.
90. Karahalios, D.G., et al., Elevated intracranial venous pressure as a universal mechanism in pseudotumor cerebri of varying etiologies. *Neurology*, 1996. 46(1): p. 198-202.
91. King, J.O., et al., Cerebral venography and manometry in idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*, 1995. 45(12): p. 2224-8.
92. Hunter, G., C. Voll, and M. Rajput, Utility of transcranial doppler in idiopathic intracranial hypertension. *Can J Neurol Sci*, 2010. 37(2): p. 235-9.

93. Saavedra A.G., L. Moraes, F. Preve. Ultrasonography (US) findings in Idiopathic Intracranial Hypertension (IIH). *Journal of the Neurological Sciences* 357 (2015) e215–e234.
94. Gur A.Y, Kesler A, Shopin L, Bornstein NM. Transcranial Doppler for evaluation of idiopathic intracranial hypertension. *Acta Neurol Scand* 2007; 116: 239–242.
95. Pradeep R., Gupta D., Shetty N., Bhushan A.K., Haskar K., Gogineni S. Transcranial Doppler for Monitoring and Evaluation of Idiopathic Intracranial Hypertension. *J Neurosci Rural Pract* 2020;11:309–314.

