



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**İDYOPATİK İNTRAKRANYAL HİPERTANSİYON OLGULARINDA
KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN GÖZ KIRPMA
REFLEKSİ, KOKU EŞİĞİ VE DUYARLILIĞI İLE KORELASYONU**

Dr. Bedia SAMANCI
(Uzmanlık Tezi)

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Betül BAYKAN

İSTANBUL-2016

I. ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve öğrencileri olmaktan gurur duyduğum, yalnızca mesleki anlamda değil, hayat anlamında da çok değerli şeyler öğrendiğim Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hakan GÜRVİT başta olmak üzere tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,

Tez çalışmam ve uzmanlık eğitimim süresince bana her zaman destek olan, yol gösteren, özverisiyle, sabrıyla, bitmeyen sevgisiyle hep yanımda olan ve bana bir tezin okyanus ötesi dahi tamamlanabileceğini mucizevi bir şekilde gösteren, sonsuz minnettar olduğum çok değerli hocam, ablam, dostum Sayın Prof. Dr. Betül BAYKAN'a,

Bu çalışmanın her aşamasında öneri, eleştirileri ve yardımları ile tezimin oluşumuna katkıda bulunan, bilgilerini bana aktaran Prof. Dr. Ali Emre ÖGE, Doç. Dr. Elif KOCASOY ORHAN, Doç. Dr. Serkan ORHAN, Uzm. Dr. Esmé EKİZOĞLU ve Dr. Cömert ŞEN'e,

Çalışma süresince yanımda olan ve yardımlarını, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, desteğini ve sevgisini hiç esirgemeyen Doç. Dr. Nilüfer YEŞİLOT'a,

Asistanlık döneminin en zorlu süreçlerinde içtenlik ve desteklerini hep hissettiren çok değerli ağabeylerim Prof. Dr. Hakan GÜRVİT'e bir kez daha ve Prof. Dr. Haşmet Ayhan HANAĞASI ile Doç. Dr. Başar BİLGİÇ'e,

Asistan eğitim programındaki özverili, anlayışlı ve dostça yaklaşımlarından dolayı sayın hocalarım Prof. Dr. Nerses BEBEK ve Doç. Dr. Hacer DURMUŞ'a,

Nörolojiye gözümü açtığım ilk günden bu yana hayatımda olan, her anımda olduğu gibi bu çalışma süresince de emeğini, zamanını, desteğini, sonsuz anlayış ve sevgisini benden hiç esirgemeyen, geleceğin en iyi akademisyenlerinden biri olacak canım dostum Uzm. Dr. Güneş ALTIOKKA-UZUN'a,

Bu çalışmanın ve hayatımın her aşamasında yanımda olan, yardım ve desteklerini hep hissettiren canım dostlarım Şenay YILDIZ ÇELİK, Arman ÇAKAR, Merih KARBAY, Zerrin KARAASLAN, Mine SEZGİN, Çağla ÇINAR BALCIOĞLU ve Erdi ŞAHİN'e,

Kendileriyle hayatımın çok güzel bir kesitini paylaşma fırsatı bulduğum, tüm bu süreçte beni bıkmadan usanmadan dinleyen ve katlanan, her birinden çok değerli şeyler öğrendiğim, arkadaştañ öte kardeş olduğumuz tüm çalışma arkadaşlarıma,

Güleryüz ve yardımları için tüm çok değerli hastane personeli, sekreter ve teknisyen arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca yoluma ışık tutan, sabırlarını, sonsuz sevgilerini, desteklerini, karşılıksız özverilerini benden hiç esirgemeyen, hayatımda ve mesleğimde bugüne gelmemin mimarları olan, beni benden çok daha fazla düşünmeye hep devam eden, hayatımın vazgeçilmezleri biricik annem, babam ve kardeşlerime,

Sevgisini, emeğini, sabrını, enerjisini ve tüm zamanını hiç düşünmeden bana veren, bu çalışma süresince de tanıdığım günden beri olduğu gibi elimi hiç bırakmayan ve yere hep daha sağlam basmamı sağlayan, asistanlık ve tez sürecimde mesleki anlamda bana pek çok şey kat canım eşim Yavuz'a sonsuz teşekkür ederim.

Special thanks to my lovely friends Dimitris MYLONAS and Christos GRIGORAS for their help and support in this study.

Bedia SAMANCI

İstanbul, 2016

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	I
II. İÇİNDEKİLER.....	II
III. ŞEKİL LİSTESİ.....	V
IV. TABLO LİSTESİ.....	VI
V. KISALTMALAR.....	VII
VI. ÖZET	IX
VII. SUMMARY	XII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.İDYOPATİK İNTRAKRANYAL HİPERTANSİYON	4
2.1.1.İİH Epidemiyolojisi ve Önemi.....	4
2.1.2.İİH Patofizyolojisi.....	5
2.1.2.1.BOS Döngüsü	6
2.1.2.2.Obezite ve Kronik İnflamasyon	7
2.1.2.3. Vitamin A.....	8
2.1.2.4.Seks Hormon Disfonksiyonu	8
2.1.2.5.Kortikosteroidler	10
2.1.2.6.Natriüretik Peptidler.....	10
2.1.2.7.Akuaporinler ve Anti-nöronal Antikorlar	11
2.1.2.8. Venöz Sinüslerde Yapısal Değişiklikler	12
2.1.2.9.Protrombotik Faktörler.....	14
2.1.2.10.Sekonder Nedenler ve Altta Yatan Faktörler.....	15
2.1.3.İİH Tablosunda Klinik Bulgular	16
2.1.3.1.Baş ağrısı.....	16
2.1.3.2.Görsel Semptomlar	17
2.1.3.3.İşitsel Semptomlar	17
2.1.3.4.Boyun ve Sırt Ağrısı	18
2.1.3.5.Nadir Belirtiler	18
2.1.3.6.Nüks	18
2.1.4.İİH Tedavisi	18
2.1.4.1.Zayıflama	19

2.1.4.2.İlaç Tedavisi.....	19
2.1.4.3.BOS Diversiyonu	20
2.1.4.4.Optik Sinir Kılıfı Fenestrasyonu	21
2.1.4.5.Transvers Sinüs Stenozuna Yönelik Stent Girişimleri.....	21
2.2.GÖZ KIRPMA REFLEKSİ	22
2.2.1. Göz Kırpma ve Fizyolojisi.....	22
2.2.2. Göz Kırpma Refleksi Fizyolojisi	23
2.2.3. Başağrısı Hastalarında Yapılmış Olan Çalışmalar	24
2.3.KOKU TESTİ	25
2.3.1. Koku Alma Anatomi, Fizyoloji ve Patolojisi	25
2.3.2. İİH Hastalarında Yapılmış Olan Çalışmalar	28
3. OLGULAR VE YÖNTEM	29
3.1. OLGULARIN SEÇİMİ.....	29
3.1.1 Klinik ve Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi	30
3.1.2 Olguların Kranyal Görüntüleme Özelliklerinin Değerlendirilmesi	31
3.2 GÖZ KIRPMA REFLEKSİ VE TOPARLANMASI	31
3.3 RİNOSKOPİK DEĞERLENDİRME ve SNIFFIN’ STICKS KOKU TESTİ	32
3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	33
4. BULGULAR.....	35
4.1. GENEL BULGULAR.....	35
4.1.1. Hastaların Klinik, Demografik ve Laboratuvar Özellikleri	35
4.1.2. Hastaların Klinik, Laboratuvar ve Demografik Özelliklerinin Bağlantılarının Değerlendirilmesi.....	38
4.2. KOKU TESTİ SONUÇLARI	39
4.2.1. İİH ve Kontrol Gruplarının Klinik ve Demografik Özellikleri.....	39
4.2.2. “Sniffin’ Sticks” Testi Öncesi Değerlendirme.....	40
4.2.3. Koku Testi Sonuçları	41
4.2.3.1. İİH Hastalarında Klinik Özellikler ve Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi..	41
4.2.3.2. İİH Hastaları ve Kontrol Grupları Arasındaki Karşılaştırmalar	42
4.3. GÖZ KIRPMA REFLEKSİ VE TOPARLANMASI SONUÇLARI.....	43
4.3.1. İİH ve Kontrol Gruplarının Klinik ve Demografik Özellikleri.....	43
4.3.2.1. İİH Hastaları ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması	43
4.3.2.2. Çalışma Alt Grupların Karşılaştırılması	46

4.3.3. İİH Hastalarında Klinik Özellikler ve Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	48
4.4. KOKU TESTİ ve GÖZ KIRPMA REFLEKSİ SONUÇLARI ARASINDAKİ KORELASYONLAR	49
5. TARTIŞMA	50
5.1. KLİNİK VE TANISAL LABORATUVAR BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	50
5.2. KOKU TESTİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	51
5.3. GÖZ KIRPMA REFLEKS İNCELEMESİ VE TOPARLANMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ	53
5.4. KOKU VE GÖZ KIRPMA SONUÇLARININ BİRLİKTE DEĞERLENDİRİLMESİ	57
5.5. ÇALIŞMAMIZIN ZAYIF VE GÜÇLÜ YÖNLERİ	57
5.6. SON SÖZ.....	57
6. KAYNAKLAR	59
7. EKLER.....	74
EK-1: ETİK KURUL ONAYI.....	74
EK-2: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU	75
EK-3: İDYOPATİK İNTRAKRANYAL HİPERTANSİYON SORGULAMA FORMU..	78
EK-4: GÖZ KIRPMA REFLEKSİ VE KOKU TESTİ ÖNCESİ SORGULAMA FORMU	82
EK-5: BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ.....	84
EK-6: İSKANDİNAVLAR İÇİN MULTİ-KLİNİK KOKU VE TAT SORULARI (MCSTQ-SC) TÜRKÇE ÇEVİRİSİ.....	88
8. ÖZGEÇMİŞ	91

III. ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1: Bilateral transvers sinüs stenozu (BTSS) olan bir hastanın MRG ve MRV örnekleri.....	13
Şekil 2.2: Beyinsapı yapılarının göz kapağı hareketleriyle olan ilişkisi.....	23
Şekil 2.3: Göz kırpma refleksi incelemesi ile alınan yanıtlar	24
Şekil 2.4: Periferik ve santral koku alanları.....	26
Şekil 2.5: Koku hissinde bozulmanın nedenleri	27
Şekil 3.1: “Sniffin’ Sticks” koku kiti	32
Şekil 4.1: Vücut kitle indeksi (VKİ) açısından idyopatik intrakranyal hipertansiyon hastalarının dağılımı.....	37
Şekil 4.2: İdyopatik intrakranyal hipertansiyon hastalarının BOS açılış basınçlarının (mmSu) dağılımı	37
Şekil 4.3: Başlangıçta görme kaybı (vizyon kaybı/görme alanı defekti) olmayan ve olan hastaların BOS açılış basıncı değerleri.	39
Şekil 4.4: Hasta ve kontrol gruplarının eğitim seviyelerine göre dağılımları.....	40
Şekil 4.5: Eğitim seviyesi-koku ayırım skoru, eğitim seviyesi-EAT (eşik-ayırım-tanım) skoru, koku ayırımı-koku tanıma skoru arasındaki anlamlı korelasyonlar.....	42
Şekil 4.6: İdyopatik intrakranyal hipertansiyon (İİH) hastaları ve kontrol gruplarında göz kırpma refleksi toparlanması alan oranları	47
Şekil 4.7: İdyopatik intrakranyal hipertansiyon (İİH) hastaları ve kontrol gruplarında göz kırpma refleksi 1R2 latans süreleri	47
Şekil 4.8: İdyopatik intrakranyal hipertansiyon (İİH) hastaları ve kontrol gruplarında göz kırpma refleksi 2R2 latans süreleri	48
Şekil 4.9: BOS açılış basıncı ile 800ms ISI (interstimulus interval) ile alınan kontralateral (KL) 1R2 ve 500ms ISI ile alınan KL 2R2 değerleri arasındaki negatif korelasyonlar.	49
Şekil 4.10: EAT (eşik-ayırım-tanım) skoru ile 500 ve 800ms ISI ile elde edilen ipsilateral 1R2 latans süreleri arasındaki korelasyonlar	49

IV. TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1: İdyopatik intrakranyal hipertansiyon güncel tanı kriterleri (Revize Friedman kriterleri)	5
Tablo 2.2: Sekonder psödotümör serebri nedenleri	15
Tablo 3.1: İdyopatik intrakranyal hipertansiyon (İİH) olgularının araştırmaya dahil edilme kriterleri.....	29
Tablo 3.2: Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri	30
Tablo 4.1: İdyopatik intrakranyal hipertansiyon (İİH) hastalarının demografik ve klinik özellikleri	36
Tablo 4.2: İdyopatik intrakranyal hipertansiyon hastalarının MRG ve MRV özellikleri.....	38
Tablo 4.3: İİH ve kontrol gruplarının “Sniffin’ Sticks” test sonuçları	42
Tablo 4.4: İdyopatik intrakranyal hipertansiyon (İİH) ve kontrol gruplarında göz kırpma refleksi toparlanmasının latans süreleri ve alan oranları.....	45

V. KISALTMALAR

AG	:Araknoid granülasyon
ANP	:Atrial natriüretik peptid
AQP	:Akuaporin
AT	:Ayrım ve tanıma
ATRA	:All-trans retinoik asit
BNP	:B tipi natriüretik peptid
BOS	:Beyin omurilik sıvısı
BTSS	:Bilateral transvers sinüs stenozu
CNP	:C tipi natriüretik peptid
EAT	:Eşik, ayrım ve tanıma
GGK	:Geçici görsel karaltılar
IL	:İpsilateral
ISI	:İnterstimulus interval
İİH	:İdyopatik intrakranyal hipertansiyon
İKB	:İntrakranyal basınç
KBB	:Kan beyin bariyeri
KL	:Kontralateral
KP	:Koroid pleksus
LPe	:Lumboperitoneal
mLPS	:Muskulus levator palpebra superior
mOOc	:Muskulus orbikularis okuli
MRG	:Manyetik rezonans görüntüleme
MRV	:Manyetik rezonans venografi
MTLE	:Mezial temporal lob epilepsisi
NP	:Nöropeptid
NPR	:Nöropeptid reseptör
OS	:Olfaktör sinir
OSKF	:Optik sinir kılıfı fenestrasyonu
PKOS	:Polikistik over sendromu
PTS	:Psödotümör serebri
SSS	:Santral sinir sistemi

TSS	:Transvers sinüs stenozu
VKİ	:Vücut kitle indeksi
VP	:Ventriküloperitoneal



VI. ÖZET

Tez tanıtımı: Samancı B, İdyopatik İntrakranyal Hipertansiyon Olgularında Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Göz Kırpma Refleksi, Koku Eşiği ve Duyarlılığı ile Korelasyonu, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Nöroloji Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2016.

Giriş ve Amaç: İdyopatik intrakranyal hipertansiyon (İİH) nedeni bilinmeyen intrakranyal basınç artışı ile karakterize bir sendromdur. İİH’de 2. ve 6. kranyal sinirler başta olmak üzere bazı kranyal sinirlerin etkilenebildiği bilinmektedir. Kalıcı vizyon kaybı, kronik baş ağrısı ya da nökslerin izlenebilmesi, tekrarlanan lomber ponksiyonların yaşam kalitesini düşürmesi nedeniyle, vizyon ve görme alanı dışında takipte kullanılabilecek objektif ölçümlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada, “Sniffin’ Sticks” koku testi kullanılarak İİH hastalarının koku duyusunun test edilmesi ve sonuçların sağlıklı gönüllüler, migren ve mezial temporal lob epilepsili (MTLE) hastalarla karşılaştırılması yanı sıra göz kırpma refleksi incelemelerinin migren hastaları ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması hedeflenmiştir. Ayrıca İİH hastalarının klinik özellikleri ile koku testi ve göz kırpma refleksi sonuçlarının ilişkileri değerlendirilerek, bu testlerin İİH’de takip ve prognoz tahminindeki rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Revize Friedman kriterlerine göre tanı almış toplam 27 İİH hastası çalışmaya dahil edilerek, demografik ve klinik özellikleri yönünden değerlendirilmişlerdir. Koku testi uygulanabilen 24 İİH hastası (5 atak, 19 remisyon) için kontrol grupları olarak herhangi bir cerrahi girişim geçirmemiş 17 MTLE, atak döneminde olmayan 51 migren (14’ü auralı) olgusu ve 43 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Koku testi öncesi hastalar Kulak, Burun ve Boğaz Birimi’nde kokuyu etkileyebilecek patolojiler açısından değerlendirilmiş, ayrıca standardize edilmiş bir koku anketi yapılmıştır. Sonrasında “Sniffin’ Sticks” koku testi uygulanarak tüm katılımcıların koku eşik, ayırım ve tanıma skorları elde edilmiştir. Göz kırpma refleksi incelemesi ise 23 İİH hastasına (7 atak, 16 remisyon) ve kontrol grubu olarak 15 aurasız migren olgusu ve 16 sağlıklı gönüllüye uygulanmış, latans süreleri ve toparlanma oranları elde edilmiştir. Çalışma öncesi etik kurul onayı alınmış ve tüm katılımcılara yazılı onam formları imzalatılmıştır. Elde edilen tüm sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 27 İİH hastasının (25 kadın), yaş ortalaması $37,5 \pm 10,31$ yıl, ortalama hastalık süresi $52,7 \pm 50,67$ ay, vücut kitle indeksi (VKİ) $30,3 \pm 4,91$, beyin omurilik sıvısı (BOS) açılış basıncı ortalaması $346,8 \pm 76,72$ mmSu idi. Hastaların baskın başlangıç semptomu baş ağrısı iken (%74), ikinci sıklıkta (%26) bulanık görme yakınması yer alıyordu. İlk muayenede 24 hastada papilödem (%88,9), 13 hastada (%48) vizyon kaybı/görme alanı defekti saptandı. Hastaların 6'sında (%22) ayda 4'ten fazla devam eden baş ağrısı atağı, 4'ünde (%15) devam eden/yeni başlayan vizyon kaybı/görme alanı defekti mevcuttu. Takip süresince 10 hastada (%37) nöks gözlemlendi. Tüm olguların standart MRG ve MRV incelemeleri normaldi. Klinik ve laboratuvar bulguları birlikte değerlendirildiğinde VKİ ile BOS açılış basıncı arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü. Başlangıçta muayenede vizyon kaybı/görme alanı defekti olan grupta BOS açılış basıncının olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu; başlangıçta görsel yakınması olan grupta, baş ağrısı olan gruba göre nöks varlığının anlamlı derecede artmış olduğu saptandı.

Koku testi sonuçları değerlendirildiğinde; eğitim seviyesi ile koku ayırımı ve eşik-ayırım-tanıma (EAT) skoru arasında pozitif korelasyon bulundu. MTLE grubunda İİH grubuna göre koku tanıma; İİH grubunda ise migren grubuna göre eşik skoru anlamlı düşük bulundu.

Göz kırpma refleksi incelemesinde; 200, 300, 500 ve 800ms interstimulus interval (ISI) ile yapılan ikili uyarımlar sonucu ipsilateral (IL) ve kontralateral (KL) yanıtlarda 2R2 dalgasının alanının 1R2 dalgasının alanına oranı ($2R2/1R2$ alan) hesaplandığında, İİH grubunda 500ms ISI ile alınan yanıt sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken, migren hastaları ile fark olmadığı görüldü. Latans süreleri 1R2 ve 2R2 dalgalarının değerleri açısından değerlendirildiğinde, IL yanıtlarda 2R2 latans sürelerinde 500 ve 800ms ISI ile alınan yanıtlarda migren hastalarına ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı kısalma olduğu görüldü. Atak ve remisyon dönemindeki hastalar arasında latans ve alan değerleri açısından fark yoktu. Göz kırpma refleksi sonuçları klinik özellikler ile birlikte değerlendirildiğinde ise, başlangıçta görme bulanıklığından yakınan hastalardan 500ms ISI ile alınan IL alan oranının, başlangıçta baş ağrısı olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Nüks olan hastalarda 200ms ISI ile alınan KL alan yanıtı, nöks olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksekti. BOS açılış basıncı ile 800ms ISI ile alınan KL 1R2 ve 500ms ISI ile alınan KL 2R2 değerleri arasında negatif korelasyon saptandı.

Koku testi ve göz kırpma refleksi sonuçları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise, toplamı yansıtan EAT skoru ile 500 ve 800ms ISI ile elde edilen IL yanıtlarda 1R2 latans sürelerinin pozitif korelasyon gösterdiği görüldü.

Tartışma: Çalışmamızda literatüre benzer şekilde İİH hastalarının çoğunluğunun doğurganlık çağındaki kadın hastalardan oluştuğu ve VKİ'lerinin yüksek olduğu görülmüştür. En sık başlangıç semptomunun daha önceki serilere benzer şekilde baş ağrısı olarak bulunması baş ağrısında anahtar rolü olan trigeminal sinire yönelik çalışmaların önemine dikkat çekmektedir. Santral koku yollarını etkilemesi beklenen MTLE grubu ile İİH grubunun ilk kez karşılaştırıldığı bu çalışmada, MTLE grubunda koku tanınmanın anlamlı düşük bulunması ise bu grupta daha önce bildirildiği gibi santral koku yollarının etkilenmiş olduğunu desteklemektedir. İİH hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı fark saptanmamış olması ise bu hasta grubunda koku duyusunda kalıcı bir bozukluk oluşmadığı lehine yorumlanabilir. Göz kırpma refleksi sonuçları değerlendirildiğinde, migren hastalarına benzer şekilde yüksek toparlanma oranlarının görülmesi ve bunun remisyon döneminde de devam etmesi bu hastalarda kalıcı bir trigeminal eksitabilite artışı oluştuğunu göstermiştir. Latans incelemelerinde İİH hastalarında görece daha kısa latans görülmesi, yüksek BOS açılış basıncı, dirençli baş ağrısı ve görsel yakınmalar ile bu kısa latansın ilişki göstermesi İİH etiyojisinde henüz bilinmeyen mekanizmaların olduğunu düşündürmektedir. Benzer elektrofizyolojik değişikliklere yol açtığı görülen ve benzer baş ağrısı özelliklerine sahip olan migrenin bir kanalopati boyutu olduğu göz önüne alındığında, ataklarla seyredebilen İİH'de de kanalopati olasılığı düşünülerek bu yönde araştırmalar yapılması, patofizyolojinin aydınlatılmasında yardımcı olabilir. Bunlara ek olarak, başlangıçta görsel yakınmaları olan hastalarda ve nüks olan hastalarda toparlanma oranlarının artmış olduğu ve dirençli baş ağrısı/görsel yakınmaları olan hastalarda latansın daha kısa olduğu göz önüne alındığında göz kırpma refleksinin prognoz tahmininde ve tedaviyi yönlendirmede kullanılabileceği düşünülebilir.

Anahtar kelimeler: Blink refleksi, göz kırpma refleksi, idyopatik intrakranyal hipertansiyon, koku testi

VII. SUMMARY

Presentation of the Thesis: Samanci B. The Correlations Between Clinical and Laboratory Characteristics of Patients with Idiopathic Intracranial Hypertension and Blink Reflex, Odor Threshold and Sensitivity. Department of Neurology, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Thesis in Neurology, Istanbul, 2016.

Background and Aim: Idiopathic intracranial hypertension (IIH) is a syndrome characterized by increased intracranial pressure of unknown cause. It is known that certain cranial nerves, particularly 2nd and 6th nerves, may be affected in IIH. As permanent vision loss, chronic headaches or recurrence can be observed during the course and repeated lumbar punctures reduce the quality of life, some objective measurements other than examinations of vision and visual field that can be used for follow-up are needed. In this study, it was aimed to compare the sense of smell of IIH patients with healthy volunteers, migraineurs and patients with mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) by "Sniffin' Sticks" test and also to compare blink reflex results of IIH patients with migraineurs and healthy controls. Moreover, we aimed to evaluate the relationship between clinical features of IIH patients and the results of odor test and blink reflex, and to investigate the role of these tests in the follow-up and estimation of prognosis in IIH.

Methods: Twenty-seven IIH patients diagnosed according to the revised Friedman criteria were included in the study and were evaluated in terms of demographic and clinical characteristics. Seventeen MTLE patients without previous surgery, 51 migraineurs (14 with aura) during headache-free period and 43 healthy volunteers were included in the study as control groups for 24 IIH patients (5 in attack period and 19 in remission period) who had undergone odor test. All participants were evaluated by the Department of Ear, Nose and Throat Diseases before odor test for pathologies that can affect the sense of smell and a standardized odor questionnaire was applied to all of them. Afterwards, "Sniffin ' Sticks" odor test was performed and odor thresholds, discrimination and identification scores were obtained. Blink reflex was evaluated in available 23 IIH patients (7 in attack period and 16 in remission period), their results were compared with those of 15 migraineurs without aura and 16 healthy volunteers, and latency periods and recovery rates were measured. Ethics committee approval was obtained before the initiation of the study and written consent forms were signed by all the participants. All obtained results were compared statistically.

Results: The demographic and clinical features of 27 IIH patients (25 women) included in the study were as follows: mean age 37.5 ± 10.31 years, mean disease duration 52.7 ± 50.67 months, mean body mass index (BMI) 30.3 ± 4.91 and mean cerebrospinal fluid (CSF) opening pressure 346.8 ± 76.72 mmH₂O. The most common presenting symptom was headache (74%), followed by blurred vision (26%). Papilledema was detected in 24 (88.9%) patients and vision loss/visual field defect was detected in 13 (48%) patients on first physical examination. Six (22%) of the patients had more than 4 headache attacks per month and 4 (15%) patients had ongoing/new-onset vision loss/visual field defect. Recurrence was observed in 10 (37%) patients during follow-up. Standard MRI and MRV examinations were normal in all patients. When clinical and laboratory findings were analyzed together, a positive correlation was found between BMI and CSF opening pressure. CSF opening pressure was significantly higher in patients with vision loss/visual field defect on initial examination compared to the group without visual signs and recurrence was significantly more common in patients with visual symptoms as the presenting symptom compared to patients with headache as the presenting symptom.

When demographic findings and odor test results were analyzed together, positive correlations were found between the level of education and odor discrimination, threshold-discrimination-identification (TDI) scores. Odor identification scores were significantly lower in MTLE group compared to IIH group and threshold scores were significantly lower in IIH group compared to the migraine group.

In blink reflex examinations, when ratio of 2R2 wave area to 1R2 wave area was calculated by using both ipsilateral (IL) and contralateral (CL) responses obtained as a result of paired electrical stimulations at 200, 300, 500 and 800ms interstimulus intervals (ISI), response at 500ms ISI was found to be significantly higher in IIH group compared to healthy controls and there was no difference in comparison to migraineurs. Regarding latencies of 1R2 and 2R2 waves in IIH patients, those latency periods in IL 2R2 waves at 500 and 800ms ISI were found to be significantly shorter than in migraineurs and healthy controls. There was no difference between patients during attack and remission periods in terms of latency periods and areas. When clinical features and blink reflex results were analyzed together, IL area ratios at 500ms ISI were significantly higher in patients with blurred vision complaints compared to patients with headache as the presenting symptom. CL areas at 200ms ISI were significantly higher in patients with recurrence compared to patients without recurrence.

Negative correlations were found between CSF opening pressure and CL 1R2 at 800ms ISI and CL 2R2 at 500 ms ISI.

When the relationship between odor test and blink reflex results were evaluated, positive correlations were found between total TDI score and IL 1R2 latency periods at 500 and 800ms ISI.

Discussion: In our study, the majority of IIH patients were women of childbearing age with high BMI similar to the literature. Headache as the most common presenting symptom, similar to the previous series, draws attention to the importance of studies investigating trigeminal nerve that has a key role in headache. MTLE group, in which central olfactory pathways are expected to be affected, and IIH group were compared for the first time in this study and significantly lower odor identification in MTLE group supports the previously reported idea that central olfactory pathways were affected in this epilepsy group. Lack of significant difference between IIH patients and healthy controls can be interpreted in favor of absence of a permanent impairment in the sense of smell in IIH group during remission. When blink reflex results were evaluated, presence of high recovery rates similar to migraineurs and continuation of this feature during remission period indicated a permanent increase in trigeminal excitability in these patients. Relatively shorter latency periods in IIH patients and the relationship between these shorter latency periods and elevated CSF opening pressure, refractory headache and visual symptoms, all together suggest possible roles of unknown mechanisms in IIH etiology. When considering the well-known channelopathy aspect of migraine and similarities in electrophysiological changes and headache characteristics of these clinical pictures, it was tempting to speculate that conducting research on the possibility of channelopathy in IIH may help to elucidate the unknown aspects of IIH pathophysiology. In addition, given the increased recovery rates in IIH patients with visual symptoms and recurrence, and shorter latency periods in patients with refractory headaches/visual symptoms, we suggest that blink reflex can be used in predicting prognosis and management of treatment in IIH course.

Keywords: Blink reflex, idiopathic intracranial hypertension, odor test

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnsanları etkileyen ağrılı durumlardan en yaygın olanı baş ağrısıdır. Baş ağrısıyla hayatı boyunca tanışmamış insan yok gibidir ve toplumda en sık görülen belirtilerden bir tanesidir. Dünyada erişkin nüfusun yaklaşık yarısının aktif baş ağrısı yaşadığı tahmin edilmektedir (1). Öykü, fizik ve nörolojik muayene ile gereğinde ileri tetkikler kullanılarak ağrı sistemik bir hastalık, yapısal veya fonksiyonel değişiklikler, kafa travması gibi nedenlere bağlanabiliyorsa sekonder, aksi takdirde primer baş ağrısı olarak kabul edilmektedir. Bu kadar sık rastlanan bir sorun olan baş ağrısının ayırıcı tanı yelpazesi de çok geniştir. Bu çalışmada ele alınacak olan ve baş ağrısının genelde ana yakınma olduğu idyopatik intrakranyal hipertansiyon (İİH), Uluslararası Baş ağrısı Derneği 2013 sınıflamasında, sekonder baş ağrıları grubunda, vasküler olmayan intrakranyal bozukluklara bağlı baş ağrısı başlığı altında yer almaktadır (2).

İİH şiddetli baş ağrısı, papilödem ve vizyon kaybı gibi yakınma ve bulgulara yol açan, bunlar dışında normal nörolojik muayene bulguları ve normal beyin omurilik sıvısı (BOS) biyokimyası ile giden, nedeni bilinmeyen intrakranyal basınç (İKB) artışı ile karakterize bir sendromdur (3). Eskiden kullanılan psödötümör serebri tanımı, net olmayan etiyoloji ve ilaçlar gibi sekonder nedenler dolayısıyla son yıllarda yeniden gündeme gelmiştir (4). Bu durumu açıklayacak herhangi bir yer kaplayan lezyon, ventrikülomegali, santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu ya da malignite gibi durumların olmaması İİH tanısı için kuraldır (5). Nadiren İİH’de papilödem görülmeyip, migrenöz özellikler taşıyan kronik günlük baş ağrısı profili izlenebilir, bu olgular tanısız yaklaşım ile doğru takip ve tedavi açısından sorunlu bir grubu oluşturmaktadır (6) (7) (8). Bu grupta görsel yakınmalar ve tanı kriterleri papilödemli grupla benzer olmasına karşın, BOS açılış basıncı papilödemli gruba göre daha düşük bulunabilir (9). İİH’de en sık görülen semptom baş ağrısı (%90), en korkulan durum ise vizyon kaybıdır (5) . Baş ağrısının, gerilim tipi baş ağrısından, migren karakterinde baş ağrısına kadar değişken şekillerde olabilmekle beraber genellikle verteks ya da suboksipital alana lokalize olabildiği, diğer kafa içi basınç artışı yapan durumlarda olduğu gibi Valsalva manevrası ile arttığı bilinmektedir (5) (10). İİH’de baş ağrısı dışında tek veya iki gözde geçici görsel karartılar (GGK), bulanık görme, çift görme, pulsatil tinnitus gibi belirtiler de değişen sıklıkta görülebilmektedir (11).

Farklı klinik durumlarla birlikte görülebilen İİH’nin etiyolojisinde birden fazla etmen öne sürülmüştür ve alta yatan anormal BOS dinamiğinin patofizyolojisi halen tam anlaşılamamıştır. Etiyolojide artmış BOS üretimi, azalmış BOS Emilimi, dural venöz

sinüslerde obstrüksiyon, serebral ödeme bağlı beyin volümünde artış, artmış serebral kan akımı gibi birçok olası mekanizma ileri sürülmüştür (12) (13). Son yıllarda inflamatuvar etmenler, natriüretik peptidler ve akuaporinlerin patogeneze katkıları üzerinde durulmaktadır (14) (15) (16). En tutarlı ve güçlü risk faktörleri ise obezite ve üretken çağda kadın cinsiyettir. Hasta erkeklerin de genelde kadınlara benzer şekilde obez oldukları görülmektedir (17). Vücut kitle indeksi (VKİ) ile hastalık ve hastalığın tekrarlama riski arasında anlamlı ilişki mevcuttur (18).

Kafa içi basınç artışı ile giden İİH'de anatomik seyirlerinden dolayı, özellikle 2. ve 6. kranyal sinir başta olmak üzere bazı kranyal sinirlerin (örneğin 7. sinir) etkilenebildiği bilinmektedir. Bu nedenle İİH'li olgularda yapılacak çalışmamızda, koruyucu bir refleks olan, afferent kolunu aynı zamanda başağrısında anahtar rolü olan trigeminal sinirin, efferent kolunu ise fasyal sinirin oluşturduğu göz kırpma (blink) refleksinin incelenmesi planlanmıştır. Bu elektrofizyolojik incelemenin basınç artışına bağlı olarak ilgili kranyal sinirler ve ilişkili beyinsapı yapılarının tutulup tutulmadığı ve varsa tutulum şekli ile hastalığın seyri konusunda bilgi verebileceği düşünülmüştür. Günümüzde bu incelemenin genel kullanım alanı fasyal pareziler, eksitabilite çalışmaları ve klinik-anatomik korelasyondur (19). Başağrısı ve özellikle migren olgularında ve allodini varlığında bu testin etkilendiği bildirilmiştir (20).

Tıpkı optik sinir gibi, olfaktör sinir (OS) de bir meningeal kılıf içinde yer almaktadır. Çevresindeki geniş lenfatik ağ BOS emiliminde önemli rol oynamaktadır. Bazı çalışmalarda İİH olgularında %25'e varan oranda azalmış koku hissinden bahsedilmesi, OS'in de etkilendiğini düşündürmektedir (21). Son çalışmalarda bazı İİH olgularında olfaktör bulbus volümünün değiştiği ve diğer konvansiyonel semptomlara azalmış koku duyusunun eşlik ettiği (22) (23), koku eşiğinin sağlıklı kontrollere göre düşük saptandığı gösterilmiştir (24). Bu nedenlerle koku duyarlılığı ve eşiğinin standart yöntemlerle, hem atak hem remisyon dönemlerinde incelenmesi de İİH için bilgi verici olabilir.

İİH olgularında en korkulan sorun vizyon kaybı gelişmesidir, ancak kronik başağrısı varlığı ve remisyona giren olguların bir kısmında nükslerin de görülmesi, hastalar ve onları takip eden hekimler için oldukça sorunlu bir duruma neden olabilmektedir. Kontrol amaçlı lomber ponksiyonlar çok sık yapıldığında hastanın yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiği bilindiğinden takip sürecinde klinisyenin kullanacağı vizyon ve görme alanı dışında objektif ölçümlere ve pratik bulgulara ihtiyaç vardır. Papilödemsiz olguların varlığı ve tablonun farklı

şekillerde seyrettiği olguların olması (vizyon kaybı gelişen/gelişmeyen, obez olan/olmayan, iki veya tek yanlı transvers sinüs stenozu olan/olmayan) veya asetazolamide bağlı ilaç yan etkisi gibi çeşitli durumlar bu gereksinimi arttırmaktadır.

Bu çalışmada, İİH olgularında klinik, laboratuvar ve nöroradyolojik bulguların yeniden gözden geçirilmesinin yanı sıra iki ayrı incelemenin (göz kırpma refleksi incelemesi ve standardize koku testi) yapılarak tablonun atak ve remisyonadaki dönemlerde beyinsapı ile ilişkisinin araştırılması ve takip için bu testlerin yararlılığının incelenmesi planlanmıştır. Literatürde İİH olgularında hastalığın herhangi bir döneminde yapılmış göz kırpma refleksi ile ilgili bir çalışma henüz bulunmadığından araştırmamızda, ilgili refleksi yol üzerindeki yapılarda tutuluma dair objektif verilerin elde edilmesi hedeflenmiştir. Ayrıca yine bu hastalarda koku eşiği, ayrımı ve seçiciliğinde değişiklik olup olmadığına bakılması ve alt gruplar arası karşılaştırmalar planlanmıştır. Araştırmamızın ışığında İİH tanısı ve tedavi izleminde göz kırpma refleksi ve koku testlerinin klinik açıdan yol gösterici olabileceği düşünülmüştür.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.İDYOPATİK İNTRAKRANYAL HİPERTANSİYON

Psödotümör serebri (PTS) sendromu, etiyolojiye göre primer (İİH) ve sekonder (sekonder PTS) olarak sınıflanabilen, kafa içi basınç artışı ile giden bir tablodur. İİH için bu duruma yol açabilecek herhangi bir neden bulunamazken, çeşitli ilaçlar ve tıbbi durumlar, serebral venöz sinüs trombozu gibi durumlar sekonder PTS'ye yol açabilmektedir (4) (5) (11). Tanı kriterleri ilk olarak 1937 yılında Dandy tarafından tanımlanmış (25), Smith tarafından 1985 yılında düzenlenerek "Modifiye Dandy Kriterleri" adını almıştır (26). Sonrasında ise görüntüleme bulguları da gözden geçirilerek tekrar düzenlenmiştir (**Tablo-2.1**) (4). Bu kriterlere göre, A-E arası kriterlerin tümünü karşılayan bir hasta "kesin İİH" tanısı almaktadır. Eğer A-D arası kriterleri karşılıyor ve BOS açılış basıncı kesin tanı için gerekenden daha düşükse "muhtemel İİH" tanısı almaktadır. Ayrıca papilödemsiz İİH tanısının da sınırları ilk kez bu ölçütlerle çizilmiştir.

2.1.1.İİH Epidemiyolojisi ve Önemi

İİH insidansı genel olarak 1-2/100000 olmakla beraber doğurganlık çağındaki obez kadınlarda 19/100000'e kadar çıkmaktadır. Kadınlarda erkeklere oranla 4 ila 15 kat arasında daha fazla görülmektedir (27) (28) (29) (30). Daha nadir olarak obez erkeklerde (17) ve prepubertal dönemdeki zayıf kadın ve erkeklerde görülmektedir (31) (32). Siyah ırkın erkeklerinde diğer ırklara göre vizyon kaybının daha fazla olduğu bildirilmiştir (33).

İİH, yol açtığı baş ağrısı ve özellikle vizyon kaybı ile yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemekte ve ciddi bir kısıtlılığa yol açmaktadır.

Tablo 2.1: İdyopatik intrakranyal hipertansiyon güncel tanı kriterleri (Revize Friedman kriterleri) (4)

1. İİH tanısı için gerekli olanlar
A. Papilödem
B. Kranyal sinir anormallikleri hariç normal nörolojik muayene
C. Nöro-görüntüleme: -Tipik hastalar için (kadın ve obez) MRG’de hidrosefali, kitle, yapısal lezyon ve kontrastlı çekilmiş ise anormal meningeal kontrastlanmanın olmadığı normal beyin parenkimi; -Diğer hastalar için normal MRG ve MR venografi; -MRG yapılamıyorsa (ulaşımı mümkün değil ya da kontrendike) kontrastlı BT kullanılabilir.
D. Normal BOS biyokimyası
E. Artmış BOS açılış basıncı (Erişkinlerde 250 mmSu, çocuklarda 280 mmSu –Çocuk sedatize değil ve obez değil ise 250 mmSu-)
2. Papilödemsiz İİH tanısı için gerekli olanlar
Papilödem yokluğunda İİH tanısı için yukarıdaki kriterlerden B-E arasındaki kriterler sağlanmış olmalı, bunlara eşlik eden tek veya iki taraflı abducens sinir felci olmalı
Papilödem ve 6.kranyal sinir felci yokluğunda, İİH tanısı için yukarıdaki kriterlerden B-E arasındaki kriterler sağlanmış olmalı, ayrıca aşağıdaki nöro-görüntüleme kriterlerinden en az 3 tanesi pozitif olmalı: “Empty” Boş sella Glob posteriorunda düzleşme Perioptik subaraknoid boşlukta şişme (Optik sinir kıvrımlanması ile beraber veya değil) Transvers venöz sinüs stenozu

İİH: İdyopatik intrakranyal hipertansiyon, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, BOS: Beyin omurilik sıvısı

2.1.2.İİH Patofizyolojisi

Farklı klinik durumlarla birlikte görülebilen İİH’nin patogenezi halen net olarak anlaşılamamıştır. Etiyolojide artmış BOS üretimi, azalmış BOS Emilimi, dural venöz sinüslerde obstrüksiyon, serebral ödeme bağlı beyin volümünde artış, artmış serebral kan akımı gibi birçok mekanizma rol oynamaktadır (12) (13). İİH’nin patogenezinin yönelik tek bir teori ya da bir uzlaşma yoktur. İntra ve ekstraselüler ödemin mikroskobik kanıtları rapor edilmiş (34), daha sonra yapılmış bazı MRG çalışmalarında beynin artmış su içeriği (35) ve beyin ödeminin indirekt bir göstergesi olarak subkortikal ak maddede su difüzyonu (36) gösterilmiştir. İlk kez Dandy tarafından bu durumda serebral kan ve BOS volümünün artmış olabileceği söylenmiştir (25). Başka bazı çalışmalar da artmış BOS üretiminin bu duruma neden olabileceğini, ancak normal ya da azalmış ventrikül boyutları olan birçok İİH

hastasında bunun çok da doğru olmayabileceğini belirtmiştir (13). Artmış BOS üretimini destekleyebilecek bir kanıt ya da koroid pleksuslarda (KP) hipertrofi gibi herhangi bir yapısal değişiklik gösterilememiş, hatta üretimin normal olabileceğine dair bazı kanıtlar sunulmuştur (37). Öte yandan BOS emilimine artmış direncin gösterildiği birçok çalışma yapılmış (38) (39), bazı çalışmalarda bu durum araknoid granülasyonlarda (AG) potansiyel bir defekt lehine yorumlanmıştır (40) (39) (37). Son zamanlarda yapılan ve MRG'de dinamik faz kontrast tekniklerinin kullanıldığı bazı görüntüleme çalışmalarında, İİH hastalarında kontrollere göre artmış BOS volümü ve azalmış juguler venöz dönüş gösterilmiştir (41). Tüm bunlar kesin olmasa da İİH'de patofizyolojinin çekirdeğini bozulmuş BOS emiliminin oluşturabileceğini düşündürmektedir.

İİH patofizyolojisini daha iyi anlamak için BOS döngüsü üzerinde durmakta yarar vardır.

2.1.2.1.BOS Döngüsü

BOS'un yaklaşık 2/3'ü serebral ventriküllerde bulunan KP epiteli tarafından üretilmekte, kalan kısmın büyük çoğunluğu ise ventriküllerin ependimal yüzeyinden kaynaklanmaktadır. BOS ekseninde yer alan basınca duyarlı elemanların, BOS üretimini düzenleyebilen atrial natriüretik peptid (ANP) gibi bir takım peptidleri ürettiğine dair kanıtlar vardır, ancak henüz kesinlik kazanmamıştır (42). Günlük yaklaşık olarak 600 ml BOS üretilir, bu miktar yaşamın ilerleyen yıllarında azalır (43), bu da İİH'nin daha genç insanlarda daha sık görülmesinin muhtemel bir nedeni olabilir.

Belirleyici olarak BOS drenajından sorumlu olan AG dokusunun, BOS homeostazında ve bundan dolayı İİH patogeneğinde önemli bir role sahip olabileceği düşünülmektedir. AG'den sıvı transportunun mekanizmasıyla ilgili çok az şey bilinmektedir. BOS drenajının diğer bir potansiyel yeri, nazal olfaktör ve respiratuar epiteldeki submukozal boşlukta yer alan geniş lenfatik ağıdır (44). Lenfatik sistem drenajı insan dışındaki memelilerde oldukça iyi tanımlanmıştır, ancak insanlarda lenfatik BOS drenajının, AG üzerinden emilimle karşılaştırıldığında (geleneksel olarak kabul edilen yol) göreceli olarak daha önemli olduğu konusunda görüş birliği yoktur (45). OS'nin subaraknoid aralıkla yakın ilişkide olan bir meningeal kılıfla çevrili olmasından dolayı, İİH hastalarında artmış İKB bu kılıfa ve nazal lenfatiklere zarar vererek rinoreye yol açabilmektedir (46).

2.1.2.2.Obezite ve Kronik İnflamasyon

İİH ile ilişkisi en iyi bilinen risk faktörlerinden birincisi obezitedir. Kadınlar gibi İİH görülen erkekler de genelde obezdir (17). İİH riski ve VKİ arasında bir korelasyon bulan (47) ve artmış kilo ile hastalığın tekrarlamasını ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur (18). Bazı çalışmalarda ciddi obezitesi olan hastaların daha az obez olan hastalara göre, daha ciddi papilödem ve vizyon kaybı geliştirdikleri (48), küçük kilo kayıplarının dahi vizyonu iyileştirebildiği öne sürülmüştür (49). Obezite ve İİH birlikteliği net olarak bilinmesine karşın, bunun patofizyolojisi halen tam olarak anlaşılamamıştır. Obezite sıklığının birçok ülkede artan bir sorun halini alması, İİH insidansının da artışı beraberinde getirmektedir, ancak halen nadir sayılabilecek bir hastalıktır. Bu da obezitenin tek başına bir belirleyici sebep olamayacağını gösterebilir.

Obezitenin yol açtığı artmış intraabdominal basıncın serebral venöz drenajın azalmasına neden olabileceği öne sürülmektedir (50). Obezite varlığında, sert bir yüzeye karşı yüzükoyun pozisyonda iken intraabdominal basıncın arttığı bilinmektedir. Ancak son zamanlarda yapılan 2 yeni çalışma, yüzükoyun ve lateral dekübit pozisyonlarında BOS açılış basınçlarını karşılaştırmış ve beden pozisyonuyla ilişkili çok küçük bir fark bulmuşlardır (51) (52). Dahası, vena cava inferiorun uterus tarafından basıya uğradığı gebelik döneminde İİH açısından çok artmış yaygın bir risk bilinmemektedir (53). Bu durum ayrıca tek başına İİH'deki kadın cinsiyet dominansını açıklayamaz, dolayısıyla İİH ile obezite birlikteliğini yalnızca intraabdominal basınç artışına bağlamak olası gözükmemektedir.

Adipoz dokunun biyolojik fonksiyonu, vücuttaki bölgesel dağılımına bağlıdır (54). Bu yağ dağılımı, İİH patogenezinde önemli bir role sahip olabilir. İİH'nin artmış abdominal (viseral) obeziteyle birlikteliğinden bahsedilmiş (55) (56) ve son zamanlarda yapılan bir çalışmada, alt beden yarısı obezitesinin (jinekoid obezite) abdominal obeziteye göre İİH ile daha fazla ilişkili olduğu bulunmuştur (57).

Adipoz doku son yıllarda aktif sekresyon yapan bir endokrin doku gibi düşünülmektedir (54) ve obezite ile İİH arasında bir bağ olabilecek olan aromatazi içermektedir. Aromataz, plazma androstenedionundan östrojen üretir ve abdominal yağ dokusundansa kalça bölgesinde (kadın tipi yağlanma) daha fazla bulunur. Adipoz dokudaki aromataz aktivitesi ilerleyen yaşla beraber artar (58). Bu yaşa bağımlı artış İİH insidansı ile çok örtüşmemektedir, ancak menopoza kadın seks hormonlarındaki dramatik düşüş artmış

aromataz aktivitesini etkisizleştiriyor olabilir. Adipositler aynı zamanda, aldosteron seviyelerinde artışa neden olan mineralokortikoid serbestleyici faktörleri salgırlar (59) ve fazla mineralokortikoid aktivitesinin İİH’de bir risk faktörü olabileceği düşünölmektedir.

Son zamanlarda, protrombotik durumlara da neden olabilen obezite ile ilişkili kronik inflamasyonun İİH oluşumunda olası bir etiyolojik faktör olabileceği giderek daha çok savunulmaktadır (14). Obezite bir proinflamatuvar durum olarak görölmektedir; leptin gibi adipokinler ile interlökinler, makrofaj kemotaktik protein-1 (MCP-1/CCL2), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) gibi çeşitli sitokinlerin artmış ekspresyonu ile birlikteliği bilinmektedir. Leptin seviyelerinin inflamatuvar durumlarda dalgalandığı gösterilmiştir (60). Lampl ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, obez olan ve olmayan kontrol grupları ile karşılaştırılan obez İİH hastalarında serum leptin seviyelerinin anlamlı olarak artmış olduğu bulunmuştur (61). Ball ve arkadaşları, VKİ ve yaş açısından düzeltildikten sonra İİH hastalarının BOS leptin seviyelerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu, ancak gruplar arasında serum leptin düzeyleri arasında fark olmadığını göstermişlerdir (62). Fakat Dhungana ve arkadaşları 8 İİH hastası ile 8 VKİ açısından benzer olmayan kontrol arasında BOS leptin düzeyi açısından anlamlı fark bulmamışlardır (63). Son dönemde yapılmış olan bir çalışmada 14 farklı sitokin düzeyine bakılmış, İİH ile BOS’ta artmış IL-17 ve IL-2 düzeylerinin birlikteliği gösterilmiş ve bu durum intratekal inflamatuvar sürecin varlığına bağlanmıştır (64).

2.1.2.3. Vitamin A

Patogeneizde öne sürölen hipotezlerden birisi de anormal vitamin A metabolizmasıdır. Bazı çalışmalarda İİH hastalarının BOS’unda, adipoz dokuda retinaldehit ve retinoik asite çevrilen retinol düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (65) (66). Toksik düzeyde vitamin A alımı ile başağrısı ve ciddi hastalık arasındaki ilişki tanımlanmıştır. İzotretinoin, etretinat, lösemide kullanılan all-trans-retinoik asit (ATRA) İİH’ye yol açabilir (67). Vitamin A ile İİH arasındaki ilişki karmaşıktır, hem hiper- hem hipovitaminozun bu tabloyla birlikteliği bilinmesine rağmen daha çok hipervitaminozla birlikteliği konusunda görüş birliği vardır.

2.1.2.4.Seks Hormon Disfonksiyonu

İİH’nin premenopozal dönemdeki kadınlarda daha sık görölməsi (17) ve puberte öncesi her iki cinste eşit görölməsi (68) patogeneizde seks hormonlarının rolü olduğunu düşöndürmektedir. Bazı çelişkili raporlara rağmen seks hormon bozukluğunun patogeneizdeki

rolü tamamen dışlanamaz.

Dünyada östrojen içeren oral kontraseptif ilaçların yaygın kullanımına karşın görece nadir İİH sıklığı, bu ilaçların tek başlarına tetikleyici faktör olmadığını düşündürmektedir.

Östrojenin İİH için oluşturduğu risk, serebral venöz tromboz için olan protrombotik riskin ötesine geçer. Şimdiye kadar östrojen ve İİH ilişkisini göstermek için yapılmış iyi bir deneysel veya epidemiyolojik çalışma yoktur.

Menstrüel siklus, gebelik ve oral kontraseptif kullanımı sırasında kafa içi basınçta dalgalanmalar olduğu öne sürülmüştür. Bununla birlikte, İİH nadiren gebelikte başlamakta ya da tekrarlamaktadır ve aynı yaş kadınlarla karşılaştırıldığında İİH riski açısından artmış risk gösterilememiştir (53). Östrojenin protrombotik bir durumla birlikteliği öne sürülmekte, araknoid villuslarda mikrotrombotik obstrüksiyona neden olduğu iddia edilmektedir, ancak bununla ilgili yeterli kanıt yoktur. Progesteron ise BOS üretimini artırabilen mineralokortikoid bir etkiye sahiptir.

Birçok İİH olgusunda menstrüel düzensizlik öyküsü mevcuttur ve literatürde oral kontraseptif ilaç kullanımı ve polikistik over sendromu (PKOS) ile ilişkili bildirilmiş İİH vakaları vardır (69). PKOS'un İİH hastalarında daha sık görüldüğü bilinmektedir ve bu sendrom yüksek androjen seviyeleriyle birliktedir. Bu durum androjenlerin İİH'ye neden oldukları anlamına gelmez, ancak periferde östrojene enzimatik bir dönüşümün olması önemli bir faktör olabilir. Östrojen retinoik asit sentezini artırmasının yanında, "tight junction" direncini azaltır ve hücrelerin çevresindeki geçirgenliğe direk etki ederek yeniden düzenler (70). Hücre çevresindeki geçirgenlik, ependimal ve pial yüzey aracılığıyla BOS ve beyin arasında gerçekleşen su değişiminde önemlidir.

PKOS menstrüel ve ovulatuvar disfonksiyona, yüksek serum leptin düzeyleri ve düşük derecede inflamasyona neden olan, obezite ile ilişkili kronik endokrin bir durumdur. İlk basamak tedavi, İİH yönetiminde de önemli olan kilo vermedir. İİH nedeniyle başvuran kadınlarda PKOS prevalansı %39 (71) ile %57 (69) arasında bulunmuştur. Bu aralık genel popülasyonda %7 olduğu bilinen PKOS prevalansından 5-8 kat daha fazladır (72). İİH sıklığının jinekoid tipte obezitede abdominal tipte obeziteden daha sık görülmesi de seks hormon disfonksiyonunun patogenezdeki rolünü vurgulamaktadır (57).

Genel olarak, ana mekanizmalar ve riskin derecesi tam olarak tanımlanamamış olmakla birlikte, endojen ve ekzojen östrojenin İİH ile ilişkili olduğu sonucuna varılabilir.

2.1.2.5.Kortikosteroidler

Glukokortikoidler ve mineralokortikoidlerin İİH tablosundaki etki ve rolleri karmaşıktır. Addison hastalığı ve artmış İKB arasındaki ilişki 1952 yılında rapor edilmiştir ve bunu ekzojen kortikosteroid uygulamasına bağlı İİH raporları takip etmiş (73), Cushing hastalığı da İİH ile ilişkili bulunmuştur (74). Kortikosteroidler (daha çok glukokortikoidler) uzun süreli kullanımda İİH'ye neden olabilirler, hatta en çok çekilme sırasında bu durum görülmektedir (75). Ancak ters olarak, 1960'lardan beri İİH için bir tedavi seçeneği olarak da kullanılmışlar ve BOS üretiminde önemli bir azalmaya sebep oldukları açık bir şekilde gösterilmiştir (76). Kortikosteroidlerin kesilmesi artmış BOS emilim direnci ile ilişkilidir ve bu da İİH ile ilişkisini açıklayabilir (77). BOS üretimindeki azalma ile kortikosteroidler arasındaki ilişki muhtemelen azalmış $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPaz}$ aktivitesine bağlıdır ama bu uzun süreli tedavinin tabloyu nasıl tetiklediğini açıklamada yetersizdir ve bunun için steroidin diğer etkilerine bakmak gerekir. Kortikosteroidler KP üzerindeki mineralokortikoid reseptörlerini aktive ederek $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPaz}$ pompalarının üretimini uyarır ve bu şekilde İİH'ye neden olabilir şeklinde bir hipotez öne sürülmektedir, ancak BOS dinamiği üzerine olası bilinmeyen diğer önemli etkilerinin olduğu da düşünülmektedir. Akut gelişen İİH acil durumları için tedavi edici rolleri olduğu düşünülmesine rağmen, yan etkileri İİH'de uzun süreli tedavi amaçlı kullanımlarını mümkün kılmaz. Mekanizmanın aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

2.1.2.6.Natriüretik Peptidler

Skau ve arkadaşları 40 İİH hastasıyla yaptıkları bir çalışmada, natriüretik peptid sistemini kafa içi basınç otoregülasyonundaki bozukluğun muhtemel bir sebebi olarak değerlendirmişlerdir (15). SSS'de de eksprese olan bu natriüretik peptid sistemi, renin-anjiotensin-aldosteron sistemine karşıt özellikler gösteren yapısal olarak birbirleriyle ilişkili bir nöropeptid (NP) ailesini içermektedir. Daha iyi bilinen ANP ve B tipi natriüretik peptid (BNP) primer olarak kardiyomiyositlerden artmış duvar gerilimine cevap olarak salgınır ve natriürez ve diüreze katkıda bulunur. Bunun tam tersi olarak, C tipi natriüretik peptid (CNP) endotel hücrelerini içeren çeşitli dokulardan salgınır ve damar tonusunu gevşeten bir parakrin doku gibi çalışmaktadır. NP'lerin BOS'ta artmış konsantrasyonları subaraknoid hemoraji gibi

intrakranyal hipertansiyona neden olan bir durumun varlığını gösterir. Dahası, kemirgen modellerinde intraventriküler ANP uygulanması, artmış kafa içi basıncını ve BOS üretimini azaltır. Nöropeptid reseptörlerinden (NPR) NPR-A ve NPR-C, total BOS üretiminin üçte ikisinin sağlandığı KP'de lokalizedir, bu da NP'lerin sıvı dinamiği regülasyonunda rolü olabileceğini düşündürmektedir. ProCNP ve proBNP'nin plazma düzeyleri İİH hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Daha ilginç, bu NP'lerin plazma konsantrasyonları VKİ ile ters birliktelik göstermiş ve kilo kaybı sırasında artabildikleri bildirilmiştir (15). Bu periferik NP üretimi ve obezite arasındaki ilişki ve NP'lerin kafa içi basınç regülasyonundaki rolleri göz önüne alındığında İİH ve NP konsantrasyonları arasında bir ilişki olduğu hipotezi oldukça cazip görünmektedir.

Arjinin-vasopressin nefronlarda vücut suyunu düzenleyen, SSS'inde de bulunan bir peptid hormondur ve bazı çalışmalarda İİH'de BOS'ta düzeyinin arttığı gösterilmiştir; ancak benzer sonuçların İKB artışına yol açan başka hastalıklarda da görülmesi İİH'ye spesifik olmadığını göstermiştir (78).

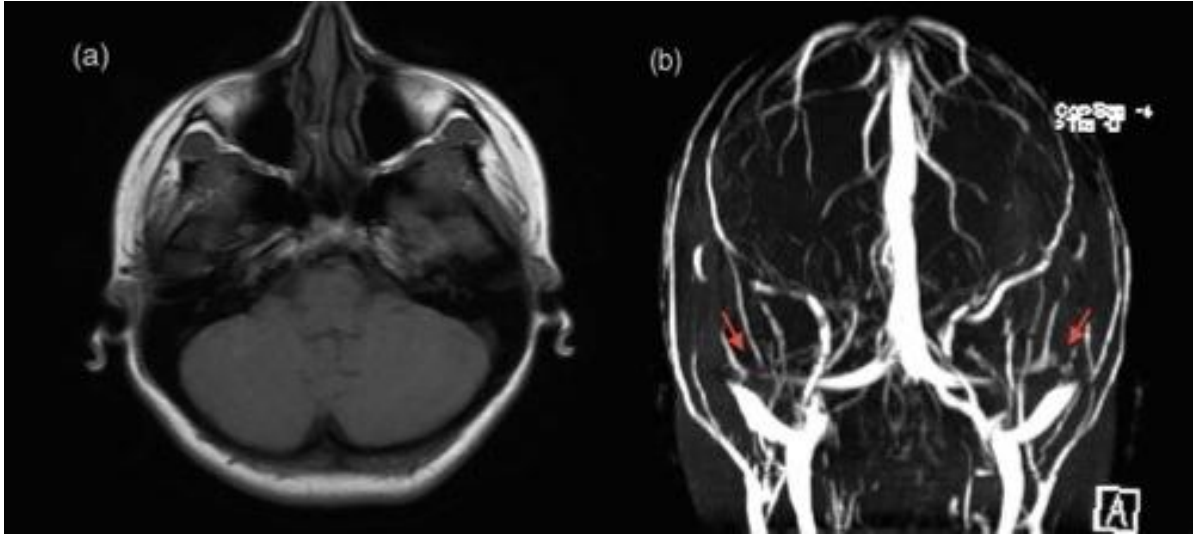
2.1.2.7. Akuaporinler ve Anti-nöronal Antikorlar

Akuaporinler (AQP) SSS ve gözde bulunan birçok hücrenin plazma membranından eksprese olan, membran su kanallarının geniş bir ailesidir. AQP-1 esas olarak KP'deki epitel hücrelerinde bulunur ve subaraknoid aralığa su sekresyonundan sorumludur. AQP-4 ise beyindeki ana su kanallarının bir diğeridir. KP ve ventriküllerin ependimal hücrelerini içerecek şekilde SSS'deki geniş dağılımı, kan beyin bariyeri (KBB) ve beyin-BOS aralığı boyunca astrositik ayaksı çıkıntılarındaki kritik lokalizasyonu nedeniyle beyin içerisine ve dışarısına su transportunda önemli bir fonksiyonel rol oynadığı düşünülmektedir (79). AQP-4'ün değişmiş ekspresyonu ya da tam eksikliğinin olduğu transgenik farelerle yapılan birçok çalışma, serebral su transportunda önemli bir role sahip olduğunu öne sürmüştür (80) (81). Ayrıca sitotoksik ödem gelişiminde ve vazojenik ödeme bağlı artmış beyin suyunun emiliminde AQP-4'ün önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Yakın zamanda Doppler ve arkadaşları tarafından yapılmış olan bir çalışmada 28 İİH hastası ile yaş ve cinsiyet açısından eşleşmiş 29 kontrolde plazma ve BOS AQP-1 ve AQP-4 düzeylerine bakılmış, AQP-1 düzeyleri arasında fark gözlenmezken BOS AQP-4 düzeyi İİH hastalarında kontrollere göre anlamlı ölçüde düşük saptanmıştır (82). Daha önce yapılmış olan bazı çalışmalarda ise AQP-4 ile İİH arasında ilişki gösterilememiştir (83) (16) ve bu konuda başka çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bir diğerk yandan, birçok İİH hastasının serumunda ensefalit hastalarının serumları ile karşılaştırılabilir düzeyde (anti-nöronal antikor gibi) farklı IgG bağlama paternleri belirlenmiştir (16). Bu sonuçlar inflamatuvar mekanizmaların en azından bazı İİH hastalarında rol oynayabileceğini düşündürebilir, ancak altta yatan patofizyolojinin tam anlaşılabilmesi için nöronal hedef otoantijenlerle ilgili daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Son dönemde yapmış olduğumuz bir çalışmada, İİH hastalarında vizyon kaybının patolojik oligoklonal bant sonuçları olan hastalarda daha fazla olduğunun görülmesi, optik sinir hasarının artmış İKB'ye bağlı inflamatuvar faktörlerle ilişkili olduğunu düşündürmüştür ve inflamasyonun hastalıktaki rolünü desteklemektedir (84).

2.1.2.8. Venöz Sinüslerde Yapısal Değişiklikler

İİH tanısında manyetik rezonans venografi (MRV) dahil beyin görüntülemelerinin normal olması gerekmektedir. Bununla beraber, bazı İİH hastalarında bilateral transvers sinüs stenozu (BTSS) olduğuna dair kanıtlar vardır (85). Transvers sinüslerin pek çok kişide asimetrik olduğu ve unilateral transvers sinüs hipoplazisinin normalin varyantı olarak herhangi bir kafa içi basınç değişikliğine yol açmadığı bilinmektedir. Genelde sağ transvers sinüs dominanttır ve dolum defektlerine yol açabilen daha fazla sayıda intraluminal septa içermektedir. Bir çalışmada, vakaların %59'unda aplastik veya hipoplastik sol transvers sinüs görülmüş (86) ve bu konjenital varyantın yanlış olarak stenoz tanısına yol açabileceği ifade edilmiştir. Hemodinamik açıdan anlamlı olması için stenozun bilateral olması önemlidir. Yapılan bir MRV çalışmasında İİH hastalarında sağlıklı kontrollere göre değişen derecelerde serebral venöz stenoz gösterilmiştir (87). BTSS'nin migren ve kronik gerilim tipi baş ağrısı tanılı hastalarda artmış İKB varlığının bir belirleyicisi olduğu tespit edilmiştir (88) (89). Böylece, transvers sinüs stenozu (TSS) varlığının papilödemsiz İİH varlığını destekleyebileceği öne sürülmüştür. Ancak, BTSS tanısı muhtemelen görüntüleme tekniklerinin kullanım şekli ve nöroradyoloğun deneyimine göre değişebildiği için klinik pratikte az tanı konan bir durumdur. **Şekil-2.1**'de BTSS saptanan bir hastamızın görüntüleme örnekleri gösterilmiştir.



Şekil 2.1: Bilateral transvers sinüs stenozu (BTSS) olan bir hastanın MRG ve MRV örnekleri. (a) T1 ağırlıklı MRG’de venöz akım açık, tromboz ile uyumlu bulgu gözlenmemekte, (b) MRV’de BTSS ile uyumlu görünüm mevcut (kırmızı oklar).

Venöz stenozun İİH’nin sebebi mi sonucu mu olduğu konusu da tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar venöz sinüs teorisinin erişkin İİH’lerdeki kadın belirginliğini açıklamayacağını savunmaktadırlar (90). Dahası, görme alanı defektini de içeren klinik seyir TSS’nin derecesi ile korele değildir (85). Artmış İKB’ye sekonder gelişen, sinüslerin kompresyonuna bağlı daralmanın akımda obstrüksiyona neden olduğu, bunun da venöz hipertansiyona ve sonrasında BOS emilimini azaltarak daha fazla İKB artışına sebep olduğu öne sürülmüştür (91) (92). Ayrıca, bazı anatomik çalışmalarda bu stenozların transvers sinüslerdeki hipertrofik granülasyonlar ya da septa ve trabekülaların varlığına bağlı olarak oluştuğu öne sürülmüştür (93) (94). Venöz hipertansiyonun fokal stenozun başlangıç nedeninden bağımsız olarak artmış İKB’ye yol açtığını ifade eden bir pozitif geri dönüş mekanizması varlığı öne sürülmüştür (95).

Bazı araştırmacılar İİH hastalarında transvers sinüse stent yerleştirmenin etkili olduğunu bulmuşlar ve bu verinin bu grup için yeni bir tedavi olanağı olabileceğini öne sürmüşlerdir (96) (97) (98). Venöz sinüs stenti uygulanmış 143 İİH hastasının olduğu bir çalışmada, işlem sonrası hastaların çoğunda baş ağrısı, papilödem ve görme keskinliği yönünden iyileşme gözlenmiştir (95), hatta tek taraflı stent uygulaması bile BTSS’de basıncı düşürmede etkili bulunmuştur (99). Diğer yandan, başka bir çalışmada venöz basınç ölçümleri veya venografi ile takip edilen 15 hastanın 3’ünde stentin üst kısmında yeni gelişen

bir daralma tespit edilmiştir (98). Rohr ve arkadaşları semptomların tekrarladığı 3 hastada restenoz rapor etmişler ve artmış İKB'nin venöz kompresyona yol açan primer problem olduğunu öne sürmüşlerdir. İİH'den şüphelenilen hastalarda maksimum BOS diversiyonu öncesi ve sonrası MRV kullanımını önermişler, böylece transvers sinüslerin geri dönüşümlü ve sabit stenozlarını ayırbilmeyi ve bunun da ventriküloperitoneal (VP) şant ya da stent yerleştirme tedavileri arasında seçimi kolaylaştırabileceğini belirtmişlerdir (100). Bir diğer çalışmada, tedavi sonrası normale dönen İİH hastalarının tüm dural sinüs sisteminde volüm değişiklikleri bulunmuş ve İKB değişikliklerinin tüm sinüs ağacında volüm azalması ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (101). Diğer bazı çalışmalar BOS boşaltımı sonrası bu stenozlarda iyileşme bildirmişlerdir (102) (103). Ayrıca bu hasta grubunda mevcut anormal transvers sinüs esnekliğinden dolayı normal bireylerin aksine İKB'de minör bir artış önemli sinüs stenozuna ve artmış venöz basınca sebep olabilir (104). Bazı yazarlar, darlığın radyolojik şiddeti yerine tıbbi tedavi başarısızlığının stent yerleştirme kararı için dikkate alınması gerektiği sonucuna varmışlardır (105).

Öte yandan, anatomik varyantlar veya venöz sinüslerde akım artefaktları sıklıkla MRV'de yorum güçlüğüne neden olmaktadır. BTSS olan hastaların üçte birinde normal BOS açılış basıncı saptanmaktadır (89), bu nedenle de BTSS'nin İİH oluşumuna katkıda bulunan faktörlerden yalnızca biri olduğu söylenebilir. Dahası İİH hastalarında BOS basıncı normale döndükten sonra MRV ile gösterilen BTSS'nin devam etmesi, transvers sinüs çapı ile BOS basıncı arasında direk bir ilişkinin olmadığını düşündürmektedir (106).

Görüldüğü gibi birçok bulgu, İİH'de venöz akım bozukluklarının muhtemelen BOS hipertansiyonunun bir sonucu olduğunu, ancak sebebi olmadığını düşündürmektedir. Bununla birlikte, transvers sinüs stenti, daha önce söz edilen anormal pozitif geri dönüş döngüsünü kırarak ilaca dirençli olan, seçilmiş İİH hastalarında etkili bir tedavi yöntemi olarak değerlendirilebilir.

2.1.2.9. Protrombotik Faktörler

İİH hastalarında altta yatan bir trombofilik defektin patogeneizde rolü olabileceği tartışılmaktadır ve bazı küçük çalışmalar protrombotik faktörlerde anormallikler göstermişlerdir (107) (108).

Teorik olarak, en azından bazı hastalarda, görüntülemelerde gösterilemeyen mikrotrombüsler BOS drenajını engelleyerek İİH'ye sebep olabilir, ancak bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

2.1.2.10.Sekonder Nedenler ve Altta Yatan Faktörler

İKB artışı venöz sinüs trombozu, medikal durumlar ve ilaçlar gibi birçok sekonder nedenlere bağlı olabilir (**Tablo-2.2**). İİH olduğu düşünülen hastaların %11,4'ünde serebral venöz tromboz bulunmuştur (109) ve bazı araştırmacılar artmış venöz basıncın İİH gelişiminde anahtar faktör olabileceğini öne sürmüşlerdir, çünkü bu durum tüm iyi huylu, tümör etkisi benzeri tablo gösteren sendromlar için ortak bir mekanizmadır (110).

Tablo 2.2: Sekonder psödotümör serebri nedenleri (4) (5) (11)

Serebral venöz anormallikler Serebral venöz sinüs trombozu Bilateral juguler ven trombozu Orta kulak veya mastoid enfeksiyonu Konjenital kalp hastalığı veya pulmoner hipertansiyon Superior vena kava sendromu Arteriovenöz fistül/ malformasyon Geçirilmiş intrakranyal enfeksiyon veya subaraknoid hemorajiye bağlı azalmış BOS emilimi Koagülasyona eğilim yaratan durumlar Juguler ven tümörü
İlaç ve toksik maruziyetler Antibiyotikler <i>Tetrasiklin/ minosiklin/ doksisisiklin, kinolonlar, nalidiksik asit, sulfonamidler</i> Vitamin A ve türevleri <i>Hipervitaminoz A, izotretinoin, all-trans retinoik asit (ATRA)</i> Hormonlar <i>Büyüme hormonu, tiroksin (çocuklarda), leuprorelin asetat, levonorgestrel, anabolik steroidler</i> Kronik kortikosteroid maruziyeti sonrası geri çekilme Lityum Siklosporin Amiodaron
Tıbbi durumlar Endokrin hastalıklar <i>Addison hastalığı, hipoparatiroidizm, hiper ve hipotiroidizm, polikistik over sendromu</i> Hiperkapni <i>Uyku apnesi, Pickwick sendromu</i> Enfeksiyonlar ve postenfeksiyöz durumlar <i>HIV enfeksiyonu, Lyme hastalığı</i> Ağır anemi Böbrek yetmezliği Sarkoidoz Sistemik lupus eritematozus Behçet hastalığı Turner sendromu Down sendromu Lenfoproliferatif hastalıklar (POEMS)

2.1.3.İİH Tablosunda Klinik Bulgular

İİH hastalarında başağrısı başta olmak üzere, görsel ve işitsel birçok semptom görülebilmektedir. Bunlardan sırayla aşağıda bahsedilecektir.

2.1.3.1.Baş ağrısı

Baş ağrısı İİH’de en sık semptomdur, ancak tipik bir özelliği bulunmamaktadır. İİH ile ilişkili baş ağrısı fokal veya yaygın özellikler taşıyabilir; migren, gerilim tipi baş ağrısı gibi ağrılardan karakteristik olarak ayrılamayabilir. Ağrının şiddeti, hafiften şiddetliye kadar değişebilir, şiddeti ile BOS basıncı arasında her zaman korelasyon olmayabilir (38). İİH kronik günlük devamlı baş ağrısının ayırıcı tanısında yer almaktadır. Baş ağrısı İKB tedavi edildikten ve papilödem ile diğer eşlikçi semptomlar geriledikten sonra da devam edebilir (111) ve hastaların seyri ve prognozunu tahmin edilmesini sağlayacak net bir parametre henüz mevcut değildir. Yri ve arkadaşları, 35 yeni tanılı İİH hastasını 12 ay boyunca prospektif olarak izlemişler, başlangıç yaşının daha erken olması ve tanısal BOS açılış basıncının yüksek saptanmasını daha iyi seyirle ilişkili bulmuşlardır. Hastaların yaklaşık üçte birinde ilk 1 ayın sonunda baş ağrısının düzeldiğini, ilk 2 ayda papilödemini çözüldüğünü, ancak papilödem çözülmesine rağmen 1 yılın sonunda %43 hastada kronik günlük baş ağrısı geliştiğini göstermişlerdir. Bu durum İİH’de görülen baş ağrısının yalnızca İKB artışına değil, daha karmaşık mekanizmalara bağlı olabileceğini düşündürmüştür (112). Ekizoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan, İİH hastalarında allodininin değerlendirildiği bir çalışmada hastalarda anlamlı derecede allodini saptanmış ve bu hastaların birçoğunun İİH tanısı sonrası migren benzeri baş ağrısı geliştirdikleri görülmüştür. Bu durum İİH’nin santral ağrı yollarında migrenle benzer mekanizmaları tetikleyerek olabileceğini akla getirmiştir (111). Hastalık seyrinde etkili olabilecek etkenlere yönelik yapılmış olan retrospektif bir çalışmada ise başlangıçtaki görme alanı defekti ve obstetrik hastalık öyküsü ile İİH rekürrensini arttırdığı gösterilmiştir (113). Görüldüğü gibi oldukça değişken bir seyir gösterebilen bu hastalığın seyir ve prognozunu tahmini açısından daha pek çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

İİH’de İKB’yi arttıran yatar pozisyonunda kötüleşen postural bir baş ağrısı karakterinden söz edilmektedir, ancak bu baş ağrısı karakteristiği çok yaygın değildir (114). Ayrıca hastalar lomber ponksiyon sonrası dural BOS sızıntısından kaynaklanan düşük İKB sebebiyle otururken ve ayaktaiken kötüleşen bir baş ağrısından yakınabilirler.

Nadiren hastalarda papilödemsiz İİH görülebilir ve bu durumun kronik günlük baş ağrısı ve diğer baş ağrısı tipleri ile rastlantısal olarak artmış saptanan BOS açılış basıncından ayrılabilmesi gerekmektedir. Çünkü bu hasta grubunda vizyon kaybı riski genelde yüksek değildir ve BOS diversiyon girişimleri gibi tedavilerin genelde yüksek başarısızlık ve potansiyel olarak artmış morbidite oranları vardır.

Baş ağrısı dışı semptomlar İİH hastalarını kronik günlük baş ağrısına sahip ve normal İKB'yi olan hastalardan ayırmakta yardımcı olabilir.

2.1.3.2.Görsel Semptomlar

Artmış İKB'ye bağlı görsel semptomlar, bulanık görme, görme alanı defekti, papilödemle ilişkili GGK, 6. kranyal sinir felciyle ilişkili çift görme şeklinde olabilmektedir ve hastaların yaklaşık %75'inde görülmektedir (114). Artmış İKB'ye bağlı optik disk şişmesi veya papilödem İİH'nin tipik özelliğidir ve hastaların tamamına yakınında görülür. Papilödem sıklıkla asimetrik, ancak neredeyse her zaman bilateraldir (115). Hastalarda gerçek papilödem psödopapilödemden ayrılması önemli olduğundan orbital ultrason ve fundus floresein anjiyografi ile papilödem varlığı gösterilebilir ve optik sinir başı drusenleri gibi psödopapilödem yapan nedenler dışlanmış olur (4). Ayrıca optik disk şişmesine neden olan optik nörit, anterior iskemik optik nöropati ve nöroretinit gibi alternatif etiyolojiler dışlanmalıdır. Bu gibi hastalıkların tanısı klinik olarak konmalıdır, BOS açılış basıncı ayrı bir tanıda yardımcı olmayabilir. Bazen hastalar hastalığın erken döneminde henüz papilödem gelişmeden gelebilirler ve bazen de öncesinde optik atrofi veya çözülmüş optik disk şişmesi varsa papilödem gözlenmeyebilir (4).

Artmış İKB'den optik sinir dışında en sık etkilenen kranyal sinir 6. kranyal sinirdir ve bilateral tutulumu da görülebilmektedir. Hastalar genelde uzağa ve sinir felci olan tarafa bakmakla kötüleşen horizontal binoküler diplopiden yakınır. Vertikal diplopi ve diğer göz hareket kusurları daha az görülür (116).

2.1.3.3.İşitsel Semptomlar

İİH'ye bağlı baş ağrısı olan hastalar genellikle intrakranyal seslerden yakınır, hatta bir çalışmada baş ağrısına en sık eşlik eden semptom olarak bulunmuştur (117). Otolarengoloji literatüründeki bir çalışmada İİH hastalarının %87'sinde tinnitus olduğu belirtilmiş, hastalar bu durumu uğultu, hışırtı, "rüzgar benzeri ses", "akan nehir sesi" gibi

ifadelerle anlatmışlardır. Tinnitus sıklıkla pulsatil tiptedir. İşitsel semptomların transvers ve sigmoid sinüs ya da 8. kranyal sinir basısı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

2.1.3.4.Boyun ve Sırt Ağrısı

Hastalar boyun ve sırt ağrısından da yakınabilmektedirler. Boyun sertliği yaygındır ve hastaların küçük bir kısmı radiküler ağrı semptomlarından bahsedebilirler (118). Bunun mekanizmasının artmış BOS basıncına bağlı spinal sinir köklerinin kılıflarının gerilmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bazı hastalarda Lhermitte belirtisi de bildirilmiştir (119).

2.1.3.5.Nadir Belirtiler

Koku duyusunda azalma, yedinci kranyal sinir paralizisi ve hemifasyal spazm İİH hastalarında nadiren görülebilmektedir. BOS rinore veya otoresi de nadirdir, ancak diğer destekleyici kriterlerin varlığında BOS sızıntısının gösterilmesi İİH tanısını düşündürür. Üçüncü ve dördüncü kranyal sinir paralizisi ve yaygın oftalmoparezi de İİH'nin çok nadir belirtilerindendir (116), ancak öncelikle diğer tüm nedenlerin dışlanmış olması gerekmektedir.

2.1.3.6.Nüks

Daha önce İİH tanısı almış ve tedavi edilmiş hastalarda daha sonra nüksler görülebilir. Sıklıkla kilo artışı veya İİH ile ilişkili bir maddeye maruz kalma gibi bir tetikleyici faktör vardır (18). Nüks genellikle tekrarlayan papilödemle birliktelik gösterir, ancak optik atrofi veya sinir lif tabakasının fibrozisi gibi belli koşullar papilödem gelişmesini engelleyebilir. Birçok vakada artmış BOS açılış basıncını da içeren tekrarlayıcı semptom ve bulgular bu tabloyu doğrulamakta yardımcıdır.

2.1.4.İİH Tedavisi

Sıklıkla günlük ve dirençli baş ağrısına sahip olan İİH hastalarında tedavi stratejileri kilo verme ve ilaç tedavisini içerir. BOS diversiyon girişimleri papilödemle bağlı vizyon kaybında progresyon olan hastalarda gerekli olabilir, ancak papilödemsiz hastaların baş ağrılarının uzun dönem iyileşmelerinde etkisiz olduğu düşünülmektedir (5). Optik sinir kılıfı fenestrasyonu (OSKF) ciddi ya da ilerleyici vizyon kaybı olan İİH hastalarının tedavisinde kullanılır, ancak baş ağrısının ya da papilödemsiz İİH'nin tedavisinde rolü yoktur.

2.1.4.1.Zayıflama

Kilo verme artmış İKB ve papilödeme yol açan mekanizmaların etkisizleştirilmesi için önemli bir müdahaledir. İİH oluşumu fazla kilolu (VKİ 25-30) ve obez (VKİ>30) bireylerin son dönemdeki kilo artışıyla koreledir ve bu hastalar kilo kaybı yönünden teşvik edilmelidir. Bir çalışmada, vücut ağırlığının %6'sının kaybı papilödemin düzelmesiyle ilişkili bulunmuştur (47). Ayrıca, papilödemin başlangıçta kaybolmasının ardından kilo alımının İİH nüksüyle birlikteliği gösterilmiştir (18).

Hastalar için düşük kalorili, düşük sodyum içerikli diyet ve günlük aerobik egzersiz önerilmektedir. Her poliklinik kontrolünde hastanın kilosu ve boyu ölçülmelidir. Kendi diyetini düzenlemeyi başaramayan hastalar için diyetisyen konsültasyonu istemek gerekmektedir. Morbid obez olan ya da diyet ve egzersiz ile yeterli kilo vermeyi başaramayan hastalarda bariatrik cerrahi seçeneği de düşünülebilir (120).

2.1.4.2.İlaç Tedavisi

Asetazolamid KP'lerde BOS üretimini inhibe ederek İKB'yi azaltan bir karbonik anhidraz inhibitörüdür. İlaça verilen bireysel yanıt değişkendir, ancak teorik olarak İKB'yi azaltmadaki etkinliği bu ilacı medikal tedavi seçeneklerinin en başına yerleştirmektedir. İİH'li 50 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada asetazolamidle tedavi edilen hastaların başağrısı prevalansı %68'den %43'e gerilerken, kontrol grubunda %72'den %65'e gerilediği gösterilmiştir (121). İİH'li ve hafif vizyon kaybı olan hastalarda plasebo ilaç ve diyetle kıyaslandığında asetazolamid ve düşük sodyumlu kilo verdirici diyet kombinasyonunun görme alanı fonksiyonlarını ılımlı derecede iyileştirdiği gösterilmiştir (122). Asetazolamid, artmış İKB gelişimine neden olan altta yatan mekanizmaların tamamını hedef alamadığından zayıflama ile beraber kullanılmalıdır. Hafif vizyon kaybı olan vakalarda, tedaviye günde 2 veya 3 kez asetazolamid 500 mg ile başlanabilir. Total günlük doz maksimum 4000 mg olacak şekilde titre edilebilir, ancak yan etkileri minimize etmek için en düşük terapötik doz tercih edilmelidir. Parestezi, bulantı, yorgunluk, tat duyusunda değişiklik yaygın gözlenen yan etkilerdir. Ayrıca renal tübüllerde karbonik anhidrazı inhibe ederek hafif bir metabolik asidozu indükler ve bu nedenle hastada kalsiyum karbonat içeren böbrek taşı oluşma riskini artırır.

Papilödem gerilediğinde ve hasta kilo verdiğinde, başağrısı semptomlarının kötüleşmesi ve optik disk şişmesinin tekrarlaması açısından yakın şekilde izlenerek aylar

içinde asetazolamid azaltılır.

Asetazolamid tolere edilemiyor ya da etkisiz ise, KP'den BOS üretimini azaltan ikinci bir ajan olan furosemid kullanılabilir. Furosemid asetazolamide göre daha az güçlü bir karbonik anhidraz aktivitesine sahiptir, ancak aynı zamanda KP epitel hücreleri tarafından iyon transportunun engellenmesine neden olan BOS üretimini kısıtlayıcı bir etkisi de mevcuttur (123). Diüretikler ile kombine edilirse ciddi hipokalemi görülebilir, bu yüzden de potasyum düzeylerinin yakın takibi gerekmektedir.

Bir antiepileptik ilaç olan ve zayıf karbonik anhidraz aktivitesine sahip olan topiramat da İİH ile ilişkili baş ağrısının tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır ve migren gibi diğer baş ağrısı tiplerinin tedavisinde de etkili olduğu bilinmektedir. Topiramat ayrıca iştah azalması yaparak kilo vermeye de yardımcı olabilmektedir. Topiramat ve asetazolamid tedavileri alan 40 İİH hastasının karşılaştırıldığı bir çalışma yapılmıştır. Her iki grupta da papilödem derecesi, görme alanı skoru ve baş ağrısı sıklığında iyileşme görülmüş, topiramat alan grupta kilo kaybının daha fazla olduğu gözlenmiştir (124). Baş ağrısının iyileşmesi topiramat alan grupta ortalama 3,75 ay sonra, asetazolamid alan grupta ortalama 3,3 ay sonra görülmüştür. Topiramatin yaygın yan etkileri pareteziler ve kognitif yavaşlama iken karbonik anhidraz aktivitesinden dolayı nefrolitiazis riski de vardır. Lentiküler ve üveal efüzyona bağlı akut miyopi ve siliyer ödeme bağlı kapalı açılı glokom nadir erken dönem yan etkileri olarak bildirilmiştir (125). Karbonik anhidraz aktivitesinin asetazolamiden daha zayıf olması ve kognitif yavaşlamaya yol açması nedeniyle topiramat papilödem ve vizyon kaybıyla giden İİH'de ikinci basamak tedavi olarak tercih edilmektedir. Ancak, papilödemsiz İİH hastalarında veya papilödem geriledikten sonra da baş ağrısı devam eden, eş zamanlı migreni olan hastalarda kısmen daha faydalı olabilir.

2.1.4.3.BOS Diversiyonu

Papilödeme bağlı ilerleyici ve ciddi vizyon kaybı olan hastalarda artmış İKB'nin tedavisinde BOS şant girişimleri tedavide etkilidir, ancak veriler baş ağrısının uzun dönem tedavisinde VP ya da lumboperitoneal (LPe) şant prosedürlerinin etkili olmadığını göstermiştir (126) (127).

Tek merkezde yapılan ve yaklaşık 30 yıllık bir dönemde dirençli baş ağrısı nedeniyle VP veya LPe şant uygulanmış hastaların dahil edildiği bir çalışmada, vakaların hemen tamamına yakınında cerrahi sonrası hızlı yanıt alınmış olmasına rağmen %48'inde

başığrsının tekrarlادیğı ve 36 ay içinde %80'inde şant revizyonunun gerektiğı bildirilmiştir. Ayrıca, papilödem yokluğunda tedavi başarısızlığı riskinin 5 kat arttığı gösterilmiştir (128). Papilödemsiz bu grupta şant girişimine yetersiz yanıtın bir nedeni de diğr başağırsı tiplerine yanlış şekilde papilödemsiz İİH tanısı konması olarak düşünölebilir. Birçok başağırsı alt tipi İİH ile birliktelik gösterebilir ve bu hastalar BOS diversiyonu ile tedaviye yanıt vermeyebilirler, ömür boyu şanta bağımlı kalabilirler. Bu nedenlerle papilödemsiz İİH hastalarında BOS diversiyonu önerilmemekte, kilo verme ve topiramat ya da diğr başağırsı tiplerinin uygun tedavisi tercih edilmektedir.

2.1.4.4.Optik Sinir Kılıfı Fenestrasyonu

OSKF papilödemden dolayı ilerleyici veya ciddi vizyon kaybı olan hastalarda optik siniri dekomprese etmek amacıyla optik sinir kılıfına bir pencere açmak ya da insizyon yapmak yoluyla gerçekleştirilmektedir (129). OSKF kontralateral (KL) gözde de muhtemelen orbitadaki sürekli BOS sızıntısına bağılı olarak papilödemi iyileştirici sekonder bir etkiye sahiptir, ancak genellikle etki tek taraflıdır. Bundan dolayı, yalnızca başağırsının tedavisinde OSKF'nin yeri yoktur. İşlem sırasında az da olsa optik sinirin hasarlanma riski olduğundan ehil ellerde yapılması önerilmektedir.

2.1.4.5.Transvers Sinüs Stenozuna Yönelik Stent Girişimleri

İİH hastalarının bazılarında TSS olduğü bilinmektedir, ancak yukarıda da tartışıldığı gibi bunun bir sebep mi yoksa sonuç mu olduğü konusu halen tam netlik kazanmamıştır. Son zamanlarda bazı çalışmalarda daralmış transvers sinüse stent uygulaması intrakranyal hipertansiyonun tedavisi için önerilmektedir. İki küçük vaka serisinde İİH için TSS'ye yönelik stent uygulanmış hastalarda papilödem ve başağırsı semptomlarında iyileşme bildirilmiştir (130) (99), ancak bu tedavi yönteminin etkinliğinin netleştirilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Subdural hematoma, epidural hematoma ve ölüm gibi işlemle ilgili ciddi komplikasyonlar bildirilmiştir.

Göröldüğü gibi tüm araştırmalara ve çeşitli hipotezlere rağmen İİH tablosunun tam olarak patogenezi aydınlatılmış olmaktan uzaktır. İdeal tedavisi bilinmediğinden tedavi stratejisi belirleme ve takip süreçleri için kesin standartlar yoktur. Birçok farklı veya sınırda özelliğı olan ya da kökeni belirsiz sorunları olan olgu ile karşılaşan klinisyen çoğı zaman uygun tanı ve takip süreci seçimlerinde zorluk yaşamaktadır. Bu nedenlerle İİH için gerek

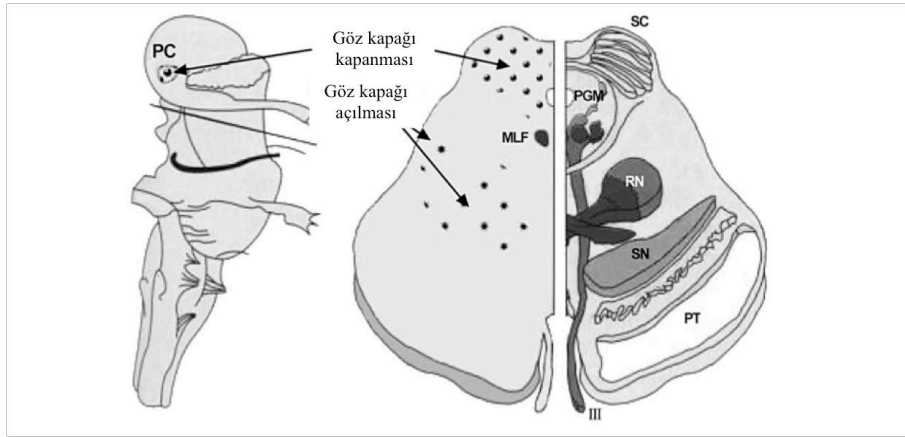
patogeneze yönelik gerekse takipte kullanılabilecek yöntemlerin araştırılması büyük önem taşımaktadır.

2.2.GÖZ KIRPMA REFLEKSİ

2.2.1. Göz Kırpma ve Fizyolojisi

Spontan göz kırpma, göz kapağının devamlı, çoğunlukla periyodik ve simetrik kısa süreli açılıp kapanma hareketidir ve bu esnada uyarı ya da zorlanma yoktur. Göz kırpma, ana kaynağı beyinsapının değişik premotor yapıları olan intrinsek sistemin bir parçasıdır. Refleks göz kırpmada ise farklı dış uyaranlara karşı gelişen hızlı yanıtlar söz konusudur. Işık çakmaları, tehlike oluşturabileceği düşünülen güçlü görsel uyaranlar, hatta bazen şiddetli ses uyaranları da göz kırpmayı tetikleyebilir (131) (132). Bu yanıtların afferent yolunu trigeminal sinir ve beyinsapının pontin ve medullar tegmental alanlarını içeren premotor alanlar oluşturmaktadır. İstemli göz kırpmalar ise içeriden veya dışarıdan alınan bir komuta uygun olarak verilen yanıtlardır. Bu hareketler frontal göz alanına yakın olan kortikal alanlar tarafından oluşturulmaktadır (133).

Spontan ve refleks göz kırpma, musculus orbicularis okuli (mOOc) ve musculus levator palpebra superior (mLPS)'un karşılıklı inervasyonu ile gerçekleşir. Göz kırpma öncesinde mOOc aktivitesi ile mLPS'nin tonik aktivitesi kaybolurken, bitiminde mOOc aktivitesi kaybolur ve mLPS eski tonik aktivitesine geri döner. Göz kırpma ile birlikte göz küreleri horizontal ve vertikal yönlere dönüş gösterir. Aynı zamanda göz küreleri orbita içinde 1-2 mm geriye doğru dönüş de gösterir. Uzamış göz kırpma veya uzun süreli göz kapama ise, geriye dönük, konjüge göz hareketleri ile birliktelik gösterir (131) (134). Beyinsapı yapılarının göz kapağı hareketleri ile ilişkisi **Şekil-2.2'** de gösterilmiştir.

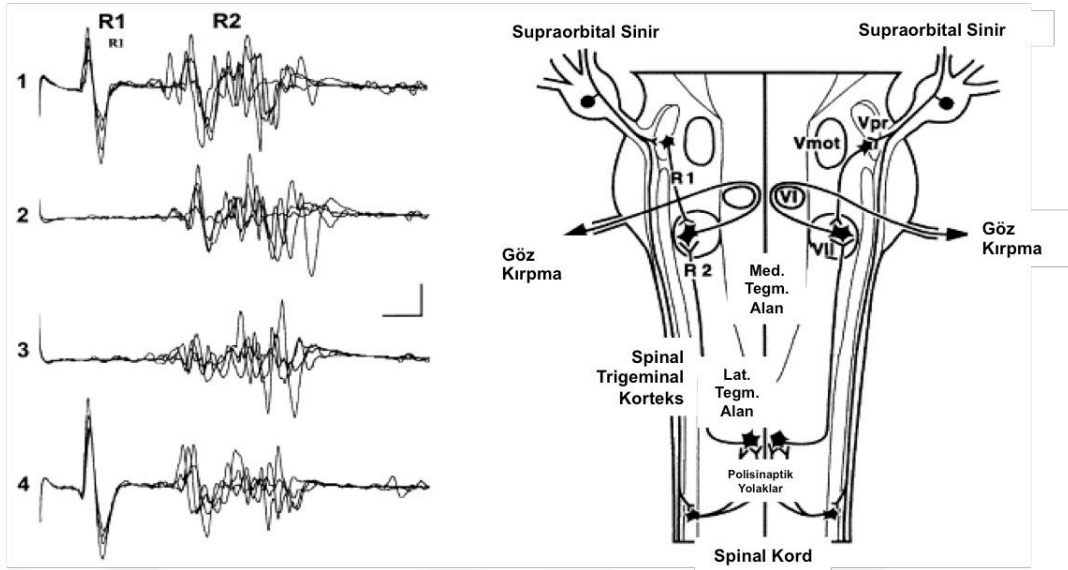


PC: Posterior kommissür; MLF: Medial Longitudinal Fasikül; SC: Superior Kollikül; PGM: Periaquaduktal Gri Madde; RN: “Red” Nükleus (kırmızı çekirdek); SN: Substansia Nigra; PT: Piramidal Traktus.

Şekil 2.2: Beyinsapı yapılarının göz kapağı hareketleriyle olan ilişkisi (133)

2.2.2. Göz Kırpma Refleksi Fizyolojisi

Göz kırpma refleksi, supraorbital sinirin elektriksel uyarımıyla mOOc'den kaydedilen, uyarım ile aynı taraftan alınan erken oligosinaptik R1 yanıtı ile iki yanlı alınan multisinaptik geç R2 yanıtından oluşur (**Şekil-2.3**). Afferent kolunu aynı zamanda başağrisında anahtar rolü olan trigeminal sinir, efferent kolunu ise fasyal sinir oluşturmakta, tek taraflı uyarı ile bilateral yanıt elde edilmektedir (R1 ve iki yanlı R2 yanıtları). R1 yanıtı ponsta yer alan trigeminal sinirin ana duysal nükleusu ile ilintili olup uyarının aynı taraf pons yarısındaki oligosinaptik yolu katetmesi ile oluşur. R2 ise medulla oblongatada yer alan trigeminal sinir traktusu ve spinal nükleusu ile ilintilidir ve uyarının aynı taraftan medulla oblongatanın en alt seviyesine inmesi ve bir kısmının karşıya geçerek, hem ipsilateral (IL) hem KL yanıt oluşturmalarıyla oluşur (R2 ve R2'). Dolayısıyla göz kırpma refleksi, trigeminal yapıdaki düzensizlikleri ve beyinsapı yapılarını duyarlı bir biçimde gösterebilen bir elektrofizyolojik yöntemdir (135).



R1: Aynı taraftan uyarım ile alınan erken oligosinaptik R1 yanıtı; R2: iki yanlı alınan multisinaptik geç R2 yanıtları; Vmot ve Vpr: 5.kranyal sinirin nükleusları; VI: 6.kranyal sinir nükleusu; VII: 7.kranyal sinir nükleusu.

Şekil 2.3: Göz kırpma refleksi incelemesi ile alınan yanıtlar (136)

Bu refleksin uyarılabilirliğinin modülasyonu ikili uyarı (paired stimuli) verilerek incelenebilmektedir. Aynı özellikte ve şiddette verilen iki uyarıdan ilki şartlayıcı (conditioning), ikincisi ise test uyarı olarak tanımlanır (137). İkisi arasındaki süre – interstimulus interval (ISI)- 100 ms düzeylerinde ise test uyarana olan R2 yanıtının baskılandığı, bu süre artırıldıkça 1 sn ISI düzeylerinde şartlayıcı uyarana yanıtın büyüklüğünün %70'i ve üstüne çıkabilen R2 toparlanmasının gerçekleştiği görülmüştür (138).

2.2.3. Başağrısı Hastalarında Yapılmış Olan Çalışmalar

Göz kırpma refleksi ilk kez 1896 yılında tanımlanmıştır ve günümüzde fasyal pareziler, nörodejeneratif hastalıklar, tık bozuklukları, başağrısı, demiyelinizan hastalıklar, iskemik hastalıklar gibi pek çok alanda ve klinik-anatomik korelasyon incelemelerinde kullanılmaktadır. Beyinsapında yer alan bağlantıların, migren ve küme başağrısında ağrının oluşumunda rolü olduğu kabul edilmektedir (135). Yapılan çalışmalarda epizodik ve kronik migren hastalarında ataklar arası dönemde göz kırpma refleks habituasyonunda azalma saptanmış, bu bulguların beyinsapında hipereksitabilite varlığını desteklediği öne sürülmüştür

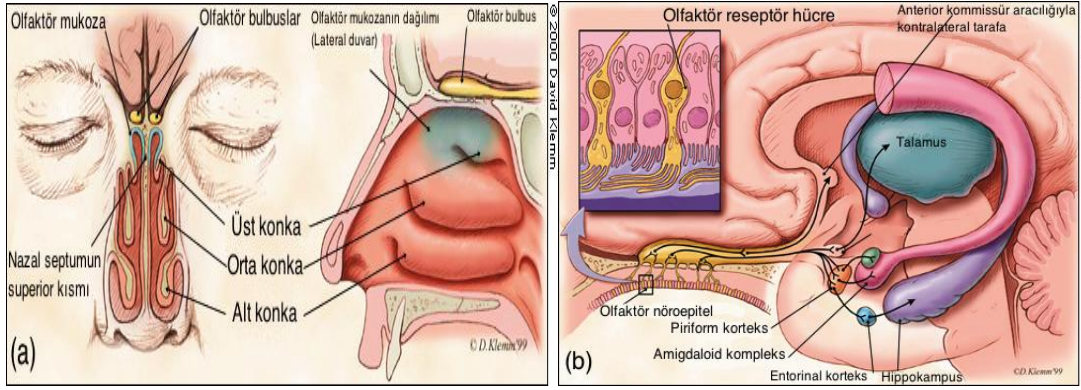
(139) (140). Allodini varlığında göz kırpmaya refleksiyle ilgili yapılan bir çalışmada, allodinik migrenlilerde hipereksitabilite geliştiği gösterilmiştir (141). Bir başka çalışmada, küme baş ağrısı hastalarında atak döneminde göz kırpmaya refleksinde habituasyon kusuru gösterilmiş ve bu da trigeminal yolların duyarlılaşmasına bağlanmıştır (135).

Bütün bu verilerden anlaşıldığı üzere, baş ağrısı hastalarında göz kırpmaya refleksi çalışmaları beyinsapı yapılarındaki değişimleri araştırmaya olanak vermektedir. Ancak şu ana kadar yapılmış İİH’de yapılmış göz kırpmaya refleksiyle ilgili herhangi bir çalışma yoktur.

2.3.KOKU TESTİ

2.3.1. Koku Alma Anatomi, Fizyoloji ve Patolojisi

Kokular genel olarak, ayırıcı fizikokimyasal özellikleri olan, olfaktör sistemi uyaran ve beyne giden impulsları harekete geçiren uçucu maddelerdir. Kimyasal duyunun hissi burunda hem OS hem de trigeminal sinir tarafından algılanır (142). Kokunun fark edilmesi fiziksel olarak koklamakla ve kokunun türbülanslı hava akımıyla burnun superiorundaki olfaktör epitelyuma taşınmasıyla başlar. Olfaktör epitel duyu epiteli karakterindedir ve olfaktör hücreler, destek hücreler, mikrovillus hücreleri ve bazal hücreler olmak üzere 4 tip hücreden oluşmaktadır. Olfaktör yolun 1. nöronu olan olfaktör hücrelerin aksonları OS’yi oluşturup lamina kribrosadan geçer ve olfaktör bulbusa ulaşırlar (136). Burada 2. nöron olan mitral ve “tuft” hücre aksonları olfaktör traktı oluşturmak amacıyla iki yanda birleşirler. Bu trakt bazal ön beyindeki olfaktör sulkusa ilerler ve primer olfaktör kortekse IL bilgi gönderir. Trakt posteriora giderken kollateral dallar verir, anterior olfaktör nükleusla sinaps yapar ve lateral, orta ve medial olfaktör stria dallarına ayrılır. Lateral olfaktör traktlar piriform korteks, amigdala ve rostral entorinal korteksi hedef alırken, daha yüksek projeksiyonlar orbital prefrontal kortekse, agranüler insulaya, amigdala subnükleusuna, talamus, hipotalamus, bazal ganglia ve hippokampusu giderler (135) (143) (**Şekil-2.4**). Koku, bilgilerin talamusa uğramadan bulbustan direkt kortikal alanlara iletiildiği tek duyu olmasına karşın piriform korteks, olfaktör nükleus ve tüberkül, amigdala ve entorinal korteksten oluşan primer ve hippokampus, hipotalamus, talamus, orbitofrontal korteks ve serebellumdan oluşan sekonder kortikal yapılar arasında iletimi sağlayan talamik bağlantılar mevcuttur (144) (145).



Şekil 2.4: Periferik ve santral koku alanları. (a) Olfaktör nöral yolağın anatomisi, (b) Kokuyla ilişkili santral bölgeler (143)

Koku fonksiyonu ile ilgili hastalıklar üzerinde kabul görmüş net bir sınıflama yoktur. Ancak altta yatan lezyona bağlı olarak nazal polip, sinüzit gibi koku moleküllerinin olfaktör epitele ulaşmasındaki bozukluklar iletim tipi, toksin maruziyeti gibi nöroepitelin direkt hasarlanmasına bağlı bozukluklar sensörinöral tip, kafa travması, Alzheimer hastalığı gibi olfaktör bulbus ve santral olfaktör hasara bağlı bozukluklar ise nöral (santral) tip olarak sınıflandırılabilir (136). Kokudaki bozukluğun şiddet ve çeşitleri için ise normosmi, hiposmi (koku alma yeteneğinde azalma), anosmi (koku alamama), hiperosmi (kokulara karşı duyarlılık artışı), parosmi (kokulu bir uyarı farklı bir koku olarak algılama), fantosmi (kokulu uyarı yokken koku algılama), kakosmi (kokuyu kötü algılama) ve disosmi (kokuları birbirinden ayırt etme güçlüğü) terimleri kullanılmaktadır (146).

Koku hissinde azalmanın nedenleri oldukça çeşitlidir ve en sık görülen neden yaşlanmaya bağlı azalmadır (147). Bunun dışında rinit, nazal polip, sinüzit, üst solunum yolu enfeksiyonları, buruna travma ya da kafa tabanı kırıkları, Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar, bir takım ilaç ve toksik maddelerle ilişkili bozukluklar görülebilmektedir (**Tablo-2.3**) (146) (148) (149) (150) (151).

Koku bozukluğunun değerlendirilmesi, gerekli objektif yöntemlerin azlığı ve belli bir standardizasyonun olmaması gibi zorluklar içermektedir. Klinikte eşik, ayırım, tanımayı değerlendiren testlerin yanı sıra elektrofizyolojik olarak elektro-olfaktografi ve uyarılmış olfaktör potansiyel testleri kullanılabilmektedir.

Koku fizyoloji ve patolojisini anlamaya yönelik yapılmış pek çok çalışma vardır. Haehner ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, azalmış olfaktör bulbus volümüyle beraber

koku eşiğinin bozulduğunu göstermişlerdir ve koku eşiğinin periferik olfaktör yapılara daha spesifik olduğunu ileri sürmüşlerdir (152). Ayrıca, Delayahe ve arkadaşları nörolojik durumlara bağlı farklı olfaktör bozukluk paternlerinin olabileceğini bildirmişlerdir. Özellikle, hiposmi yapabilecek travmatik beyin hasarı gibi durumları olan hastalarda koku algısının korunduğu, ancak aynı konsantrasyon düzeylerinde kokuları tanımanın bozulmuş olduğunu göstermişlerdir. Tam tersi nazal polipli hastalarda hem koku algısı hem de tanıma eşiğinin bozulduğu gösterilmiştir (153). Bu çalışmalar ayrıntılı koku testleriyle santral ve periferik bozuklukların gösterilebileceğini düşündürmektedir.

Şekil 2.5: Koku hissinde bozulmanın nedenleri (146) (148) (149) (150) (151)

Nazal kavite ve sinüs hastalıkları Septum deviasyonu Nazal polip Alerjik/ vazomotor/ atrofik/ hipertrofik rinit Kronik sinüzit Adenoid hipertrofisi Üst solunum yolu enfeksiyonları Tümörler	Travma Nazal fraktür Frontal kemik fraktürü
	Metabolik ve nutrisyonel nedenler Çinko/ bakır yetmezliği Malnütrisyon Hemodiyaliz Kistik fibrozis
Nörolojik nedenler Parkinson hastalığı Alzheimer hastalığı Temporal lob epilepsisi Multipl skleroz Serebrovasküler hastalıklar Menenjit Hidrosefali Beyin apsesi Yer kaplayan lezyon Refsum hastalığı	Toksik maruziyet Formaldehit Boya çözücüler Sülfürik asit Benzen Nikel İntranazal kokain kullanımı
Endokrin, sistemik ve konjenital nedenler Addison hastalığı Cushing sendromu Hiper- ve hipotiroidizm Diyabetes mellitus Sjögren sendromu Sistemik lupus eritematozus Konjenital anosmi Turner sendromu Kallman sendromu	Psikiyatrik hastalıklar Şizofreni Depresyon
	Diğer Sigara Yaşlanma İyatrojenik (burun ve paranazal sinüs cerrahisi, beyin cerrahisi, larenjektomi, baş ve boyna alınan radyasyon) Fizyolojik (Menstrüasyon, gebelik, sirkadyen değişimler)
İlaçlar	
Amlodipin B-blokerler Diltiazem Nifedipin Metotreksat	Doksisiklin Tetrasiklin Lovastatin, atorvastatin Pravastatin Siprofloksasin
Klorfeniramin maleat Amitiptilin, paroksetin Terbinafin Fenitoin Furosemid	Amfetamin Enalapril Kodein, morfin Sitozin arabinozid

2.3.2. İİH Hastalarında Yapılmış Olan Çalışmalar

İİH olgularının %25'e varan oranda azalmış koku hissinden bahsetmeleri (21), bazı hastalarda olfaktör bulbus volümünün değiştiğinin ve diğer konvansiyonel semptomlara azalmış koku duyusunun eşlik ettiğinin gösterilmesi (22) (23), koku eşiğinin sağlıklı kontrollere göre düşük bulunması gibi durumlar (24) bu hasta grubunun koku patolojisi konusunda daha çok araştırılmaları gerektiğine işaret etmektedir.

Son dönemde yapılan bazı çalışmalarda İİH olgularında koku eşiğinin düşmesinin periferik mekanizmalara bağlı olduğu düşünüldüğünden, İİH ve koku etkilenmesinin santral nedenli olduğu düşünülen mezial temporal lob epilepsisi (MTLE) arasında fark olup olmadığının gösterilmesi İİH olgularında etkilenmenin santral ya da periferik olduğunun daha net söylenebilmesini sağlayabilir. Bu konuda yapılmış bir karşılaştırmalı bir çalışma henüz bulunmamaktadır.

3. OLGULAR VE YÖNTEM

3.1. OLGULARIN SEÇİMİ

Olgular İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Başağrısı ve Genel Nöroloji polikliniklerinden takip edilmekte olan veya çalışma süresince yeni başvuran, revize edilmiş Friedman 2013 tanı kriterlerine göre İİH tanısı alan ardışık hastalar arasından seçilmiştir (4) (**Tablo-3.1**). Çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulundan 2014 yılında onay alınarak başlanmıştır (EK-1). Olgular yazılı ve sözlü olarak bilgilendirilmiş, onayları alınarak, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (EK-2) imzalatıldıktan sonra araştırmaya dahil edilmişlerdir.

Tablo 3.1: İdyopatik intrakranyal hipertansiyon (İİH) olgularının araştırmaya dahil edilme kriterleri

- 18- 55 yaş aralığında olma
- Revize edilmiş Friedman 2013 tanı kriterlerine göre İİH tanısı almış olma
- Hastanın araştırmayı kabul ettiğine dair yazılı olur vermesi

Çalışmaya dahil edilecek tüm hastalar için İİH'ye yönelik ve yanı sıra başağrısı öyküsü ve özelliklerini içeren ayrıntılı bir sorgu formu (EK-3), ayrıca çalışma aşamaları esnasında doldurulacak aktif başağrısı ve papilödem varlığı, aktif ilaç kullanımı, güncel atak sıklığı ve boy-kilo gibi özellikleri içeren ikinci güncel bir sorgu formu oluşturulmuştur (EK-4).

Hastalar İİH açısından atak ve remisyon döneminde olmalarına göre gruplanmışlardır. Tekrarlayan papilödem ve/veya artmış İKB ile ilişkili semptomların en az 3 ay kaybolduktan sonra yeniden görülmesi nüks olarak tanımlanmıştır.

Kontrol gruplarını ise cinsiyet ve yaş açısından benzer seçilen,

- a) Başağrısı olmayan sağlıklı gönüllüler,
- b) Uluslararası Başağrısı Derneği kriterlerine (2) göre kesin migreni olan ve
- c) MTLE tanısı olan olgular oluşturmuştur.

MTLE tanısı “International League Against Epilepsy 2010” kriterlerine (154) göre konmuş, mental retarde hastalar çalışmaya dahil edilmemişlerdir. MTLE, migren ve sağlıklı olgular koku testi için, yine sağlıklı olgular ve migrenli olgular ise göz kırpmaya refleksi için kontrol grubu olarak alınmıştır.

Her olguya “Beck Depresyon Ölçeği” (EK-5) uygulanmış ve skoru depresif duygudurum ile uyumlu olan olgular koku testini etkileyebileceği için bu alanda çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri **Tablo-3.2**’de özetlenmiştir.

Tablo 3.2: Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri

- Geçirilmiş ciddi kafa travması veya beyin ameliyatı öyküsü olması
- Geçirilmiş burun operasyonu öyküsü olması
- Rinoskopik muayenede kokuyu etkileyebilecek bir patoloji saptanması
- Allerjik rinit öyküsü olması
- Parkinson hastalığı ve demansı olması
- Depresyon tanısı olması ve/veya tedavi görmesi
- Hastanın çalışmaya katılmasını engelleyecek ciddi kognitif bozukluğu, mental retardasyonu veya afazisi olması
- Bilgilendirilmiş onamı imzalamama ve/veya çalışmayı kabul etmeme

3.1.1 Klinik ve Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Olguların her biri; yaş, cinsiyet, özgeçmiş (özellikle metabolik ve endokrin hastalıklar, burun patolojileri, depresyon varlığı vs.) ve soy geçmiş özellikleri, takip ve hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, mevcut ve varsa önceki başağrısı özellikleri, nörolojik muayene ve göz muayenesi bulguları, lomber ponksiyon, kranyal görüntüleme (MRG ve MRV) incelemeleri, kullandığı ilaçlar, tedavi yanıtı ve direnci, remisyon varlığı ve nüks varlığı açısından değerlendirilmişlerdir.

Tedaviye rağmen ayda 4 veya daha fazla başağrısı atağı olan ve/veya yeni ortaya çıkan ya da kötüleşen görsel bulgulara (vizyon kaybı/ görme alanı defekti) sahip olan hastalar ilaç tedavisine dirençli olarak kabul edilmişlerdir.

3.1.2 Olguların Kranyal Görüntüleme Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Olguların daha önce var olan veya yeni yapılan tüm kranyal MRG raporlarının incelenmesinin yanı sıra ulaşılabilenlerin tümü boş sella, glob posteriorunda düzleşme, perioptik subaraknoid boşlukta şişme ve nonspesifik ak madde lezyonları yönünden; MRV incelemeleri darlık boyutu, hipoplazi ve TSS yönünden değerlendirilmiştir.

Çalışmaya katılmayı kabul eden olguların ve kontrollerin göz kırpma refleksi incelemeleri ve “Sniffin’ Sticks” koku testi incelemeleri aşağıda tarif edilen şekilde uygulanmıştır.

3.2 GÖZ KIRPMA REFLEKSİ VE TOPARLANMASI

Göz kırpma refleksi ve göz kırpma refleksinin toparlanmasının değerlendirildiği incelemeler, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı Laboratuvarında Nicolet Viking Select EMG cihazı kullanılarak yapılmıştır.

Olgular 45 derece-yarı yatar pozisyonda, sakin ve sessiz bir odada, gözleri açık, karşıya bakar şekilde konumlandırılmış ve inceleme bu pozisyonda gerçekleştirilmiştir.

İncelemede, iki yanlı mOOC kası alt parçasının orta noktasına aktif kayıt elektrotları, orbita laterale ise referans elektrotlar yerleştirilmiş, supraorbital çentikten uyarılarak çift kanallı kayıt alınmıştır. Filtre ayarları 10-150 Hz arasında, duyarlılık 50 milivolt (mV) olacak şekilde ayarlanmıştır. En az 50 mV değerinde sabit bir R2 yanıtı oluşturan en düşük elektriksel uyarı şiddeti R2 eşik değeri olarak kabul edilmiştir. Uyarın şiddeti her defasında R2 eşik değerinin üç katı şiddetinde olacak şekilde 0,1 ms süreli 200, 300, 500 ve 800 ms ISI ile 4 çift uyarın verilmiştir. Süpürme hızı ISI değerine göre 0,5-1 sn süre ve 50 mV duyarlılıkta her bir uyarı için dörder trase kaydedilmiştir. Birinci yanıtın elde edilemediği traseler kayıt dışı bırakılmıştır. Refleksin habituasyonunu önlemek amacıyla uyarılar arasında en az 30 sn dinlenme süresi bırakılmıştır.

Her iki taraftan alınan R2 yanıtlarının eşik değerleri kaydedilmiştir. Aynı ISI ile alınan 4 kayıt rektifiye edilerek averajlanmıştır. Elde edilen her trase çifti için ilk ve ikinci uyarı sonrası oluşan R2 yanıtlarının (1R2 ve 2R2) latans, süre, amplitüd ve alan değerleri ölçülmüştür. Göz kırpma refleksinin toparlanma hesapları için esas şartlayıcı uyarının 2R2/1R2 alan oranı ile 1R2 ve 2R2 latans süreleri hesaplanmıştır.

Elde edilen veriler; hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

3.3 RİNOSKOPİK DEĞERLENDİRME ve SNIFFIN' STICKS KOKU TESTİ

Koku testi yapılacak tüm olgular, İstanbul Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalında rinoskopik muayene ile değerlendirilmiş ve kokuyu etkileyebilecek herhangi bir burun patolojisi olmadığı gösterilmiştir. Koku duyusunu ayrıntılı incelemek amacıyla tüm katılımcılara “İskandinavlar için Multi-Klinik Koku ve Tat Soruları (MCSTQ-Sc)” testi uygulanmıştır (155). Bu test tarafımızca Türkçeye çevrilmiş ve geçerlilik çalışması (çeviri- ters çeviri yöntemi ile) yapılmıştır (EK-6).

“Sniffin’ Sticks” kiti eğitim almış 3 araştırmacı tarafından uygulanmıştır. Kitteki kokulu kalemler 14 cm uzunluğundadır ve iç çapı 1,3 cm’dir. Kalemlerin tamponları sıvı koku maddesi veya propilen glikolde çözünmüş kokular içermektedir. Kokunun tanıtılması için araştırmacı tarafından kalemin kapağı 3 saniye için kaldırılmış ve iki burun deliğinin tam 2 cm uzağına yaklaştırılmıştır. Testte; farklı kokuları ayırabilme, seyreltilmiş kokularda koku eşiği ve kokuyu çoklu seçmede tanıyabilme ölçülmüştür. **Şekil-3.1**’de kullanılan “Sniffin’ Sticks” koku kiti gösterilmektedir.



Şekil 3.1: “Sniffin’ Sticks” koku kiti

1) Koku eşiğinin ölçümünde n-butanol maddesinin %4'lük formundan başlanarak geometrik olarak 16 adet sulandırılmış formunu içeren kalemler olgulara sunulmuştur. Üç kalem rasgele bir şekilde üçüncüsü belli bir dilüsyon düzeyinde olacak şekilde sunularak olgudan kalemin konulduğunu fark etmesi beklenmiştir. Her koku arasında 20 saniye beklenmiştir. En dilüe kalemi 2 kez fark ettiğinde eşik olarak o düzey alınmış, skoru 0-16 arasında numaralandırılmıştır.

2) Koku ayırımında 2 aynı kokulu kalem ve 1 farklı kokulu kalem değişik sıralarda sunulmuş ve olgunun farklı olan kokuyu ayırt etmesi beklenmiştir. Üçlü kalemler arasında en az 3 sn, diğer kalemlere geçilmesi arasında 20-30 sn ara verilmiştir. 16 adet üçlü kalem uygulanmış ve 0-16 arasında derecelendirilmiştir. Koku eşiği ve koku ayırımı testinde hastanın gözleri kapalı tutulmuştur.

3) Koku tanımada 16 bilinen koku sunulmuş ve 4 adet çoklu seçme testinden kokuyu tanınması istenmiştir. Koku sunumları arasında 20-30 sn beklenip yine 0-16 arasında derecelendirilmiştir. Koku eşiği 1 olan (butanol ile solventi hiç ayırt edememiş) hastanın toplam koku testi skoru, koku ayırımı ve tanıma skorunun toplamına eşittir. Eğer hastanın ayırım ve tanıma (AT) skoru 15 ve 15'ten düşük ise fonksiyonel olarak anosmik kabul edilir. Koku eşiği 1'in üzerindeyse (butanol ile solventi ayırt ettiyse) hastanın toplam koku skoru, koku eşiği, ayırımı ve tanımanın (EAT) toplamına eşittir. Bu durumda EAT skoru 30'dan büyük ise hasta normosmik kabul edilir, diğer türlü hiposmiktir.

Koku testi sonuçları eşik, ayırım, tanıma ve EAT skoru açısından değerlendirilmiştir. Toplam skor için kitin kullanım kılavuzu doğrultusunda 30,5 ve üzeri "normosmi", 15-30,5 arası "hiposmi", 15'in altı "anosmi" olarak kabul edilmiştir.

3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Elde edilen veriler hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Verilerin istatistiksel değerlendirmesi için SPSS v22.0 ve grafik çizimlerinden yararlanmak amacıyla GraphPad Prism v6.0h programlarıyla çalışılmıştır.

İstatistiksel yöntem olarak, göz kırpmaya refleksi ile elde edilen verilerin gruplar arası karşılaştırmasında parametrik veya nonparametrik olmalarına göre sırasıyla ANOVA ve post-hoc Tukey veya Kruskal-Wallis testi, anlamlı bulunan sonuçların ikili gruplar arasında karşılaştırılmasında ise Student-t ya da Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Bunun yanı

sıra, klinik özelliklerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki-kare veya T-testi kullanılmıştır.

“Sniffin’ Sticks” testi ile elde edilen verilerin normallik sınavasında Kolmogorov-Smirnov testi, verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında ANOVA ve post-hoc Tukey testi veya Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

Korelasyon analizleri için verilerin non-parametrik olması sebebiyle Spearman korelasyon testi kullanılmıştır.

Alt analizlerde çok sayıda karşılaştırma yapıldığında Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. GENEL BULGULAR

4.1.1. Hastaların Klinik, Demografik ve Laboratuvar Özellikleri

Çalışmaya polikliniğimizden takipli ve revize Friedman tanı kriterlerini karşılayan 27 İİH hastası dahil edildi. Demografik ve klinik ve özellikleri **Tablo-4.1**'de gösterilen hastaların özgeçmişinde, hipertansiyon (n=6), kolesistektomi (n=2), diyabetes mellitus (n=1), hipotiroidi (n=1), nodüler guatr (n=1), kanser nedeniyle tiroidektomi ve radyoaktif iyot tedavisi (n=1), demir eksikliği anemisi (n=1), psöriazis (n=1), juvenil miyoklonik epilepsi (n=1, 5 yıldır nöbetsiz), miyom nedeniyle total histerektomi öyküsü ile akne rozase tanısı (n=1) mevcuttu.

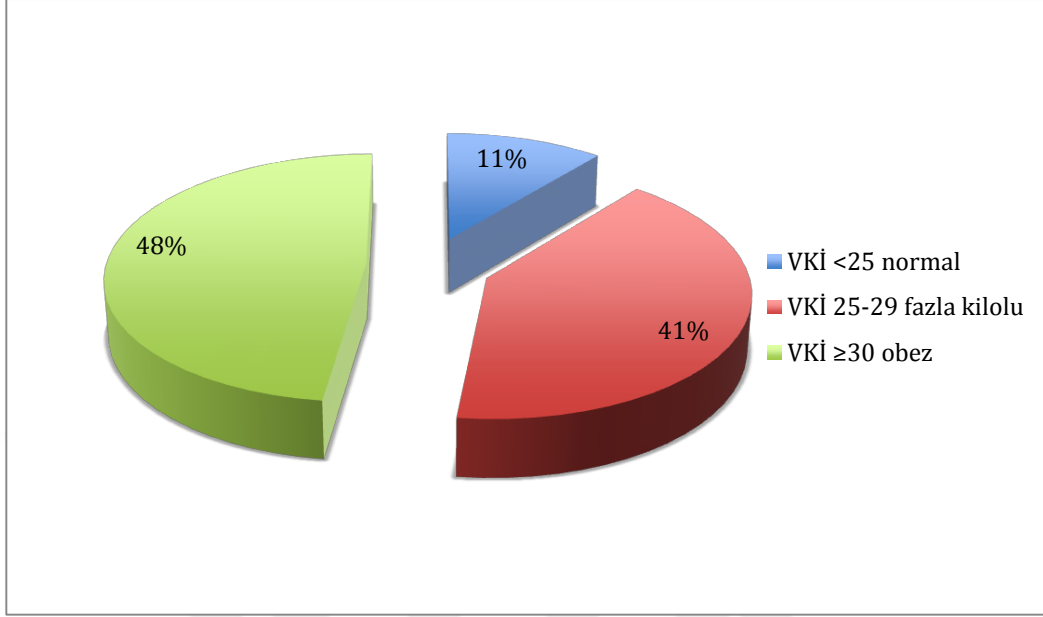
Tüm hastalardan rutin hemogram, biyokimya, tiroid fonksiyon testleri, lipid paneli, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein (CRP), antinükleer antikorlar (ANA), homosistein, faktör V Leiden mutasyonu, lupus antikoagülanı, antifosfolipid antikorlar, antitrombin 3, protein C ve S düzeyleri ile 14 hastadan OKB incelemeleri istendi. Hastaların 3'ünde ANA zayıf pozitif, klinik olarak anlamlı bulunmadı. OKB varlığı araştırılabilen hastalardan 9'unda sonuç patern 1, 2'sinde patern 3 iken; patern 2, patern 4 ve patern 5 saptanan birer hasta mevcuttu. Diğer laboratuvar bulgularında kayda değer bir patolojik sonuç gözlenmedi.

Tablo 4.1: İdyopatik intrakranyal hipertansiyon (İİH) hastalarının demografik ve klinik özellikleri

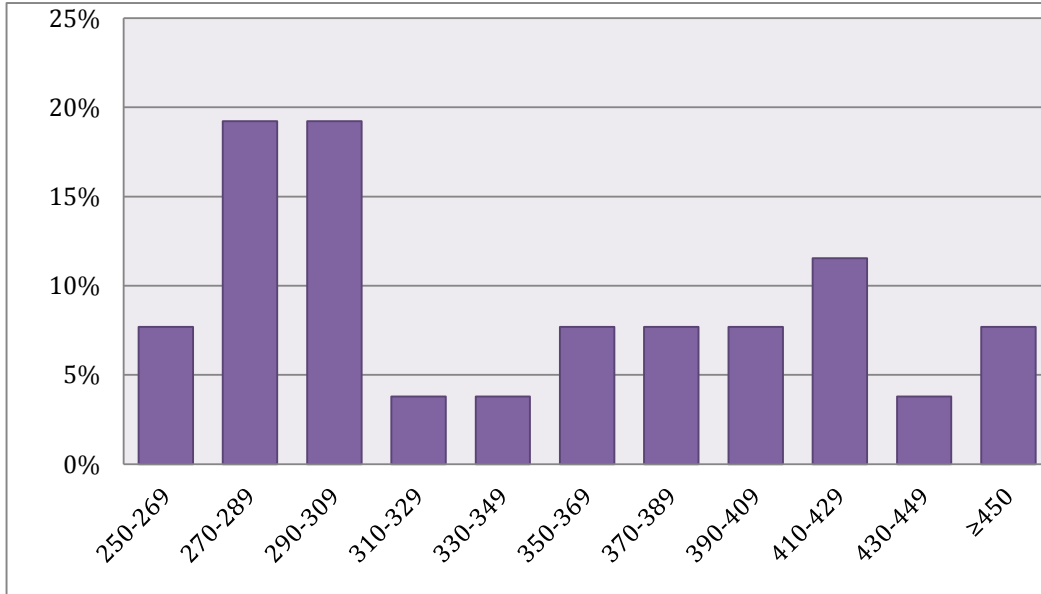
	İİH n=27 (%)
Yaş	37,5 ±10,31
Cinsiyet	
Kadın	25 (92,6)
Erkek	2 (7,4)
Vücut kitle indeksi (kg/m2)	30,3±4,91
Başlangıç yaşı (yıl)	32,7±9,32
Hastalık süresi (ay)	52,7±50,67
Baskın başlangıç semptomu	
Baş ağrısı	20 (74)
Bulanık görme	7 (26)
Başlangıçta eşlik eden semptom	
Tinnitus	6 (22)
Geçici görsel karartılar	6 (22)
Çift görme	4 (15)
Bulanık görme	14 (52)
Fotofobi	15 (56)
Fonofobi	15 (56)
Osmofobi	9 (33)
Bulantı	13 (48)
Kusma	6 (22)
Fiziksel aktivite ile baş ağrısında artış	11 (41)
Baş ağrısı şiddeti	
Orta	16 (59)
Şiddetli	11 (41)
Baş ağrısı süresi	
Sürekli	16 (59)
Aralıklı	11 (41)
Baş ağrısı sıklığı (aylık)	
n< 4	3 (11)
4-14	5 (19)
>14	19 (70)
İİH tanısı öncesi migren öyküsü	8 (30)
Papilödem varlığı	24 (88,9)
Muayenede tespit edilebilen bulgular	
Vizyon kaybı*	6 (22)
Görme alanı defekti*	9 (33)
6.kranyal sinir felci	1 (4)
Beyin omurilik sıvısı açılış basıncı (mmSu)	346,8±76,72
Nüks	10 (37)
Devam eden, ayda 4'ten fazla baş ağrısı	6 (22)
Devam eden/yeni başlayan vizyon kaybı/görme alanı defekti	4 (15)

*Hastaların 2'sinde (7,4%) hem vizyon kaybı hem görme alanı defekti mevcuttu.

Hastaların VKİ ve BOS açılış basıncı grafikleri sırasıyla **Şekil-4.1** ve **Şekil-4.2**'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1: Vücut kitle indeksi (VKİ) açısından idyopatik intrakranyal hipertansiyon hastalarının dağılımı (%)



Şekil 4.2: İdyopatik intrakranyal hipertansiyon hastalarının BOS açılış basınçlarının (mmHg) dağılımı (%)

Hastaların mevcut tedavileri incelendiğinde 17 hastanın asetazolamid tedavisi altında olduğu ve bunların 4'ünün ayrıca gerilim tipi baş ağrısı ya da migrene yönelik ilaç kullanmakta olduğu (2 hasta venlafaksin, 1 hasta sertralin ve propranolol, 1 hasta paroksetin) görüldü. Hastaların biri yalnızca topiramat tedavisi almakta iken, asetazolamid ve topiramat kombinasyon tedavisi altındaki 6 hastadan biri ek olarak migren tanısına yönelik duloksetin tedavisi altındaydı. Üç hasta İİH ile ilişkili hiç ilaç kullanmaz iken bu hastalardan biri migren tanısına yönelik propranolol ve duloksetin tedavisi almaktaydı.

Tüm olguların standart MRG ve MRV incelemeleri normaldi. MR ve MRV incelemelerinin tüm kesitlerine ulaşılabilen 16 hastadan 6'sının her iki incelemesinin tamamen normal olduğu görüldü. Diğer hastaların ayrıntılı bulguları **Tablo-4.2'**de gösterildi.

Tablo 4.2: İdyopatik intrakranyal hipertansiyon hastalarının MRG ve MRV özellikleri

Hasta no	Boş sella	GPD	Optik sinir kıvrımlanması	TSS	TSH	Ns ak madde değişiklikleri
1	-	-	-	Sağ	Sol	-
2	-	-	-	BL	-	-
3	-	BL	BL	BL	-	-
4	-	-	BL	Sol	-	-
5	-	Sağ	Sağ	-	-	-
6	-	-	-	Sol	Sağ	-
7	-	-	-	BL	-	-
8	-	BL	BL	BL	-	-
9	-	-	-	-	-	Var
10	-	-	-	BL	Sol	-

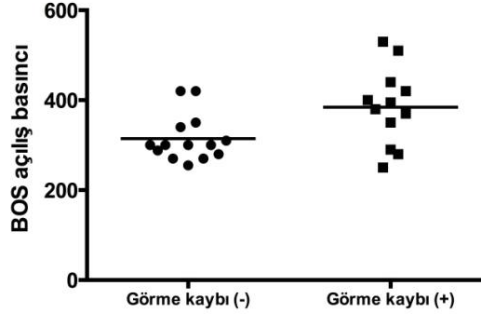
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, MRV: MR venografi, GPD: Glob posteriorunda düzleşme, TSS: Transvers sinüs stenozu, TSH: Transvers sinüs hipoplazisi, Ns: Nonspesifik, BL: Bilateral

4.1.2. Hastaların Klinik, Laboratuvar ve Demografik Özelliklerinin Bağlantılarının Değerlendirilmesi

Klinik ve laboratuvar bulguları birlikte değerlendirildiğinde VKİ ile BOS açılış basıncı arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0,442$, $p=0,024$).

Başlangıç muayenesinde görme kaybı (vizyon kaybı ve/veya görme alanı defekti) olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, görme kaybı olan grupta BOS açılış basıncının anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p=0,024$) (**Şekil-4.3**). Ayrıca başlangıçta görsel

yakınması olan grupta, başağrısı olan gruba göre nüks varlığının anlamlı derecede artmış olduğu saptandı ($p=0,001$). Dirençli şekilde devam eden başağrısı, devam eden/yeni başlayan görsel bulgular ile klinik ve demografik özellikler arasında ise ilişki saptanamadı.



Şekil 4.3: Başlangıçta görme kaybı (vizyon kaybı/görme alanı defekti) olmayan ve olan hastaların BOS açılış basıncı değerleri ($p=0,024$).

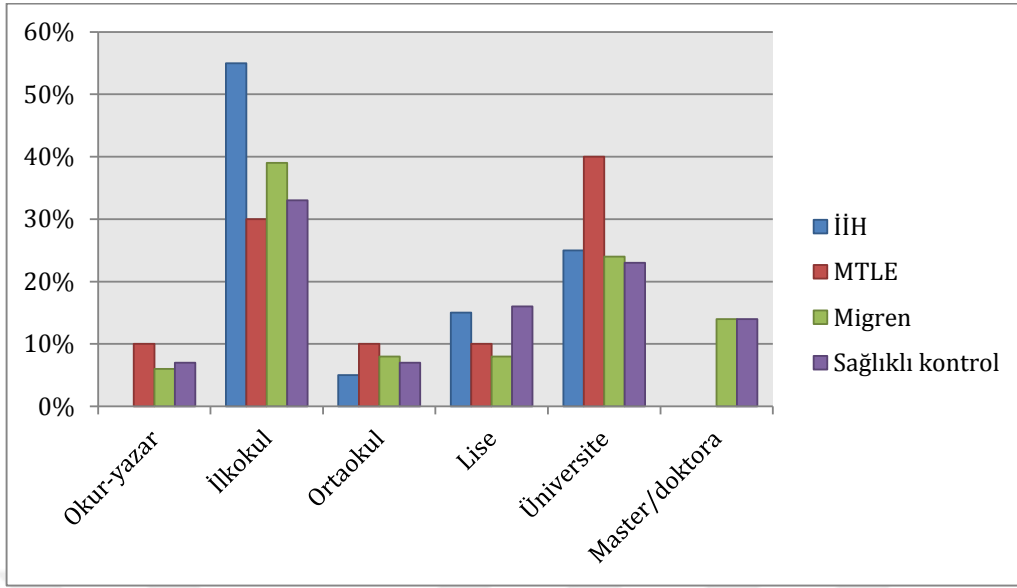
Mevcut MRG ve MRV bulgularıyla başlangıç muayenesindeki vizyon kaybı/görme alanı defekti, BOS açılış basıncı, nüks, devam eden ayda 4'ten fazla başağrısı atağı, devam eden/yeni başlayan görsel bulgular arasında ilişki bulunmadı.

4.2. KOKU TESTİ SONUÇLARI

4.2.1. İİH ve Kontrol Gruplarının Klinik ve Demografik Özellikleri

“Sniffin’ Sticks” koku testi incelemesine mazeret bildirip gelemeyen olgular sebebiyle 24 İİH hastası (22 kadın, 2 erkek; yaş ortalaması $36,8\pm10,04$) ile kontrol grubu olarak 17 MTLE tanılı hasta (11 kadın, 6 erkek; yaş ortalaması $38,1\pm12$), yaş ve cinsiyet açısından eşleşmiş 14 auralı 37 aurasız olmak üzere toplam 51 atak döneminde olmayan migren hastası (46 kadın, 5 erkek; yaş ortalaması $36,9\pm10,05$) ve 43 sağlıklı gönüllü (39 kadın, 4 erkek; yaş ortalaması $36,56\pm10,75$) dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen İİH hastalarının 5’i test esnasında atak döneminde, diğer 19’u remisyonda idi.

Hasta ve kontrol grupları eğitim düzeyleri yönünden okur-yazar, ilkokul mezunu, ortaokul mezunu, lise mezunu, üniversite mezunu, yüksek lisans/doktora mezunu olmak üzere 6 gruba ayrılarak incelendiler. Grupların eğitim düzeyleri **Şekil-4.4**’de gösterildi. Bu dağılım istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi.



Şekil 4.4: Hasta ve kontrol gruplarının eğitim seviyelerine göre dağılımları (İİH: İdyopatik intrakranyal hipertansiyon, MTLE: Mezial temporal lob epilepsisi)

İİH hastalarından 8'inin sigara kullanımı, 8 hastanın ise migren öyküsü mevcuttu. Ortalama hastalık süresi $53,3 \pm 50,28$ ay, takibinde nüks görülen hasta sayısı 10 (%42) idi. BOS açılış basıncı $354,7 \pm 78,16$ olarak hesaplandı.

4.2.2. “Sniffin’ Sticks” Testi Öncesi Değerlendirme

Sniffin’ Sticks koku testi öncesi tüm olgular, İstanbul Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı’nda rinoskopik muayene ile değerlendirilerek kokuyu etkileyebilecek herhangi bir burun patolojileri olmadığı gösterildi. Koku duyusu bozukluğunu ayrıntılı incelemek amacıyla yöntemde de belirtildiği gibi tüm katılımcılara geçerlilik çalışması yapılmış olan “İskandinavlar için Multi-Klinik Koku ve Tat Soruları (MCSTQ-Sc)” anketi uygulandı. Bu anket sonucunda 3 hasta üçer kez tekrarlamış olan ve sonuncusunun 3 ila 6 ay önce olduğunu belirttikleri parosmi, 1 hasta ise toplam 2 kez ve ikincisini 6 ay önce yaşadığını belirttiği küf kokusu şeklinde fantosmi hissinden bahsettiler. Başka bir patolojik anlamlı veriye rastlanmadı.

Test esnasında hastalardan 15’i (%62,5) asetazolamid tedavisi altındaydı ve bu 15 hastanın 3’ü aynı zamanda migren tedavisi almaktaydı (2 hasta venlafaksin, 1 hasta propranolol). Bir hasta yalnızca topiramet tedavisi almakta iken (%4), 5 hasta asetazolamid ve topiramet kombinasyon tedavisi altındaydı (%21). Hastalardan ikisi herhangi bir ilaç

kullanmamakta iken, 1 hastanın migrene yönelik propranolol ve duloksetin kombinasyon tedavisi aldığı görüldü.

“Beck Depresyon Skalası” uygulanmış olan hiçbir katılımcıda dışlama kriteri gereği anlamlı depresif duygudurum saptanmadı.

4.2.3. Koku Testi Sonuçları

4.2.3.1. İİH Hastalarında Klinik Özellikler ve Test Sonuçlarının

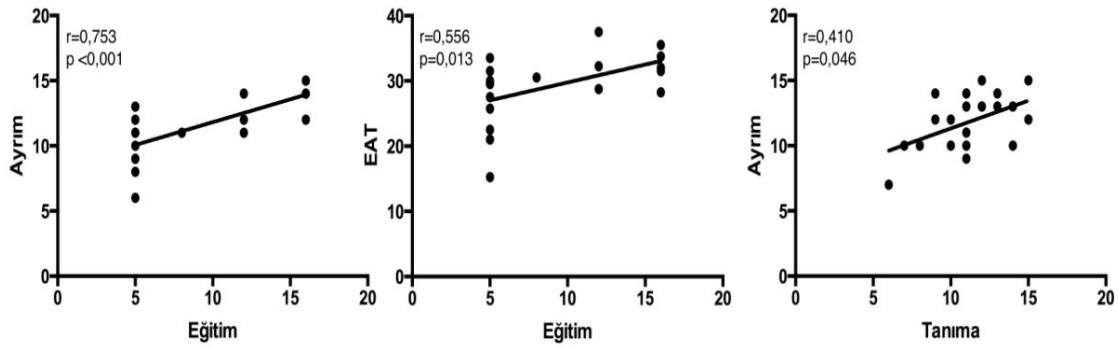
Değerlendirilmesi

Testin başlangıcında hastalardan subjektif koku hassasiyetlerini normal, azalmış veya artmış olarak tanımlamaları istendiğinde 14 hastanın normal, 1 hastanın azalmış, 9 hastanın ise artmış olarak tanımladığı görüldü. Hastaların bu ifadelerinin “Sniffin’ Sticks” test sonuçlarıyla istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmadı.

Belirlenmiş olan standartlara göre İİH hastalarının 14’ü 15-30,5 arası puan olarak hiposmik (%58), diğer hastalar ise 30,5’un üzerinde puan olarak normosmik olarak değerlendirildi.

Atak ve remisyon döneminde olan hastalar arasında test sonuçları karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı görüldü.

Eğitim seviyesi ile koku ayrımı ($r=0,753$, $p < 0,001$) ve EAT skoru ($r=0,556$, $p=0,013$) arasında pozitif korelasyon bulundu (**Şekil-4.5**). İİH grubunda cinsiyet, başlangıç yaşı, VKİ, osmofobi varlığı, sigara kullanımı, özgeçmişte migren olup olmaması, başlangıçtaki görsel sorunlar, hastalık süresi, BOS açılış basıncı, nöks varlığı, ayda 4 veya daha fazla tekrarlayan baş ağrısı ve devam eden/yeni ortaya çıkmış görsel sorunlar ile test sonuçları arasında ilişki bulunmadı. Test alt grupları kendi içlerinde değerlendirildiklerinde ise koku ayrımı ve tanıma arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü ($r=0,410$, $p=0,046$).



Şekil 4.5: Eğitim seviyesi-koku ayırım skoru, eğitim seviyesi-EAT (eşik-ayırım-tanırma) skoru, koku ayırımı-koku tanıma skoru arasındaki anlamlı korelasyonlar

4.2.3.2. İİH Hastaları ve Kontrol Grupları Arasındaki Karşılaştırmalar

Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılan ikili gruplar arası karşılaştırmalarda, İİH grubu ile MTLE grubu arasında, koku tanımanın MTLE grubunda anlamlı derecede düşük olduğu görüldü ($p=0,014$). İİH ile migren grubu arasında ise eşik skoru İİH grubunda anlamlı düşük ($p=0,008$) saptanırken, İİH ile sağlıklı grup için her 3 test ve EAT skoru açısından fark yoktu. Grupların test skor ortalamaları **Tablo-4.3**'te gösterildi.

Tablo 4.3: İİH ve kontrol gruplarının “Sniffin’ Sticks” test sonuçları

	Eşik*	Ayrım*	Tanıma*	EAT skoru*
İİH	$6,0 \pm 2,77^a$	$11,3 \pm 2,37$	$11,9 \pm 2,15^b$	$29,2 \pm 4,73$
MTLE	$7,3 \pm 2,61$	$11,8 \pm 2,49$	$10,3 \pm 1,90^b$	$28,5 \pm 4,89$
Migren**	$7,8 \pm 2,10^a$	$11,2 \pm 2,71$	$12,0 \pm 1,99$	$31,0 \pm 5,29$
Sağlıklı kontrol	$5,0 \pm 1,61$	$11,8 \pm 1,76$	$11,8 \pm 2,0$	$28,6 \pm 4,44$

İİH: İdyopatik intrakranyal hipertansiyon, MTLE: Mezial temporal lob epilepsisi, EAT: Eşik-ayırım-tanıma

*:Değerler aritmetik ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

** : Auralı ve aurasız migren gruplarının kendi içlerindeki ve diğer gruplarla olan karşılaştırmalarında anlamlı fark saptanmadığından beraber alınmışlardır.

^a: $p=0,008$, ^b: $p=0,014$

(Burada gösterilen karşılaştırmalar ikili gruplar arası yapılmış, veriler normal dağılım göstermediğinden Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.)

4.3. GÖZ KIRPMA REFLEKSİ VE TOPARLANMASI SONUÇLARI

4.3.1. İİH ve Kontrol Gruplarının Klinik ve Demografik Özellikleri

Göz kırpma refleksi incelemesine mazeret bildirerek katılamayan olgular nedeniyle 23 İİH hastası (21 kadın, 2 erkek; yaş ortalaması $37,6 \pm 10,98$) ile kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet yönünden eşleşmiş 15 atak döneminde olmayan aurasız migren hastası (12 kadın, 3 erkek; yaş ortalaması $33 \pm 19,8$) ve yaş yönünden eşleşmiş 16 sağlıklı gönüllü (7 kadın, 9 erkek; yaş ortalaması $32,1 \pm 8,49$) dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen İİH hastalarının 7'si test esnasında atak döneminde, diğer 16 hasta ise remisyonda idi.

Hastaların 8'inde migren öyküsü mevcuttu. On sekiz hastanın ilk başvuru yakınması baş ağrısı, 5'inin ise bulanık görme idi. Yirmi bir hastada bilateral papilödem saptanırken diğer 2 hastada saptanmadı. İlk başvuru muayenelerinde hastaların 2'sinde (%9) yalnızca vizyon kaybı, 6'sında yalnızca görme alanı defekti (%26), 2 hastada hem vizyon kaybı hem görme alanı defekti (%9) olduğu görüldü. Ortalama VKİ $29,5 \pm 4,58$, BOS açılış basıncı $329,5 \pm 66,7$ mmSu, ortalama hastalık süresi $53,3 \pm 50,28$ ay olarak hesaplandı. Takiplerinde 8 hastada nüks görülürken (%35), 6 hastada ayda 4'ten fazla devam eden baş ağrısı atağı (%26), 4 hastada ise devam eden/yeni başlayan vizyon kaybı/görme alanı defekti (%17) mevcuttu.

4.3.2.1. İİH Hastaları ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması

Tüm çalışma gruplarında elde edilen latans ve alan değerlerinin ayrıntıları **Tablo-4.4**'te gösterilmiştir.

Her üç grup için Kruskal Wallis testi kullanılarak, 200,300,500 ve 800ms ISI ile yapılan ikili uyarımlar sonucu IL ve KL yanıtlarda, 2R2 dalgasının alanının 1R2 dalgasının alanına oranı (2R2/1R2 alan) hesaplanarak elde edilen veriler karşılaştırıldığında, 500ms ISI ile alınan IL ve 200ms ISI ile alınan KL yanıtlarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Sırasıyla; $p=0,002$, $p=0,024$). Bu testin ikili analizlerinde (Bonferroni düzeltmesi ile), İİH grubunda 500ms ISI ile alınan IL 2R2/1R2 alan oranı sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken ($p=0,001$), KL yanıtlar açısından İİH hastaları için anlamlı fark yoktu (**Şekil-4.6**). Bununla birlikte, İİH grubunun ortalama değerlerinin migren grubuna göre **Şekil-4.6(b)**'de görüldüğü gibi geç dönemde özellikle KL yanıtlarda daha yüksek seyrettiği görüldü, ancak farklılık anlamlı düzeye ulaşmadı.

Üç grup arasında latans süreleri Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldığında 1R2 süreleri açısından fark yoktu. IL olarak 500 ve 800ms ISI ile alınan yanıtlarda 2R2 latans süreleri yönünden anlamlı farklar bulundu (Sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$). Bu testin ikili analizlerinde (Bonferroni yöntemi ile) ise İİH hastalarında IL yanıtlarda 2R2 latans sürelerinde 500 ve 800ms ISI ile alınan yanıtlarda migren hastalarına (sırasıyla; $p<0,001$, $p=0,002$) ve sağlıklı kontrollere göre (sırasıyla; $p=0,031$, $p=0,001$) anlamlı kısalma olduğu görüldü. KL alınan yanıtlar açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. **Şekil-4.7'**de grupların 1R2 ve 4.8'de 2R2 latans süreleri yönünden karşılaştırılmaları gösterilmiştir.



Tablo 4.4: İdyopatik intrakranyal hipertansiyon (İİH) ve kontrol gruplarında göz kırpma refleksi toparlanmasının latans süreleri ve alan oranları: Uyarım ile ipsilateral (IL) ve kontralateral (KL) kayıt.

	Uyarım ve kayıt tarafları	ISI (ms)	İİH (ortalama±SS)	Migren (ortalama±SS)	SK (ortalama±SS)	p değeri
Latans süresi (ms)	IL 1R2	200	29,3±3,37	41,7±57,86	30,8±4,77	0,506
Latans süresi (ms)	IL 1R2	300	29,2±3,30	30±4,45	31,2±4,44	0,215
Latans süresi (ms)	IL 1R2	500	29,5±3,58	30,4±3,53	30,9±4,53	0,485
Latans süresi (ms)	IL 1R2	800	29,2±3,28	30,5±4,08	30,9±4,86	0,316
Latans süresi (ms)	KL 1R2	200	32,4±4,39	30,3± 4,55	31,7±6,85	0,215
Latans süresi (ms)	KL 1R2	300	32,2±4,37	30,9 ±4,71	32,2±6,88	0,542
Latans süresi (ms)	KL 1R2	500	32,1±4,26	31,6 ±6,14	34,3±7,52	0,154
Latans süresi (ms)	KL 1R2	800	31,9±3,91	32± 5,4	33,4±6,29	0,472
Latans süresi (ms)	IL 2R2	200	30,5±10,2	33,81± 11,62	37±11,5	0,494
Latans süresi (ms)	IL 2R2	300	28,3±9,53	33 ±5,5	33,6±6,15	0,153
Latans süresi (ms)	IL 2R2	500	28,2±5,85 ^a	33,9 ±4,21 ^a	31,8±3,62 ^a	<0,001 ^a
Latans süresi (ms)	IL 2R2	800	27,6±5,54 ^b	32,8±4,54 ^b	32,3±3,97 ^b	<0,001 ^b
Latans süresi (ms)	KL 2R2	200	32,7±9,84	28±3,1	35,2±8,53	0,246
Latans süresi (ms)	KL 2R2	300	32,2±7,73	31,5±4,15	28,6±4,41	0,258
Latans süresi (ms)	KL 2R2	500	30,7±3,89	32,2±6,58	31,3±4,28	0,865
Latans süresi (ms)	KL 2R2	800	31,1±4,85	33,6±5,71	33±6,15	0,236
Alan oranı	IL	200	0,55±0,374	0,64±0,423	0,60±0,268	0,654
Alan oranı	IL	300	0,66±0,420	0,58±0,425	0,51±0,406	0,186
Alan oranı	IL	500	0,78±0,365 ^c	0,67±0,369	0,49±0,345 ^c	0,002
Alan oranı	IL	800	0,85±0,464	0,80±0,494	0,65±0,453	0,083
Alan oranı	KL	200	0,71±0,438	0,70±0,247	0,30±0,222	0,024*
Alan oranı	KL	300	0,53±0,259	0,60±0,394	0,55±0,433	0,892
Alan oranı	KL	500	0,65±0,231	0,66±0,514	0,58±0,305	0,331
Alan oranı	KL	800	0,84±0,575	0,65±0,344	0,59±0,316	0,108

ISI: İnterstimulus interval, SS: Standart sapma, SK: Sağlıklı kontrol.

p değerleri üç grup arasında Kruskal Wallis testi kullanılarak elde edilmiştir.

^aKruskal Wallis testinin ikili alt grup karşılaştırmalarında, İİH hastalarının latans değerleri migren (p<0,001) ve sağlıklı kontrol grubuna (p=0,031) göre anlamlı düşük saptanmıştır. ^bKruskal Wallis testinin ikili alt grup karşılaştırmalarında, İİH hastalarının latans değerleri migren (p=0,002) ve sağlıklı kontrol grubuna (p=0,001) göre anlamlı düşük saptanmıştır.

^cKruskal Wallis testinin ikili alt grup karşılaştırmalarında, İİH hastalarının 2R2/1R2 alan oranı değerleri sağlıklı kontrol grubuna (p=0,001) göre anlamlı yüksek saptanmıştır. * Migren hastaları ile sağlıklı kontroller arasında da istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmış, metinde ana konu ile ilgili olmadığından bahsedilmemiştir.

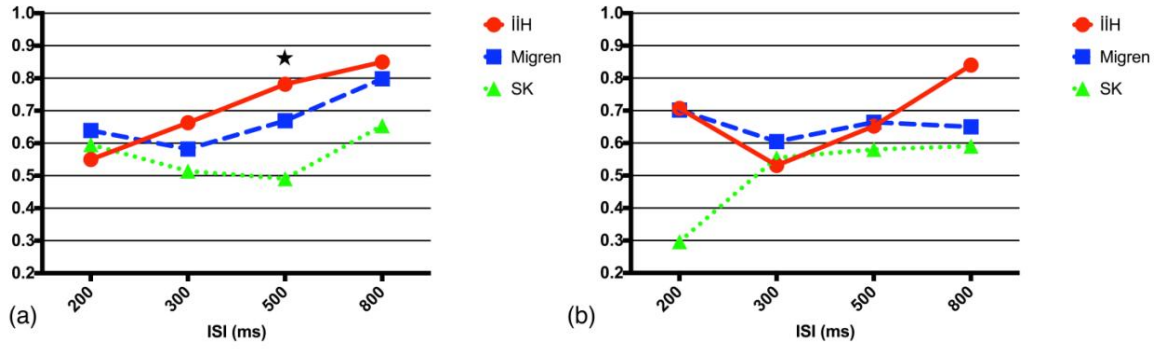
4.3.2.2. Çalışma Alt Grupların Karşılaştırılması

Gruplar arasında Mann Whitney U testi kullanılarak yapılan ikili karşılaştırmalarda, alan oranları açısından İİH ve migren hastaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Öte yandan İİH hastalarında 500ms ($p<0,001$) ve 800ms ($p=0,021$) ISI ile IL, 200ms ($p=0,016$) ISI ile KL alınan yanıtların sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu görüldü.

Latans süreleri yönünden yapılan karşılaştırmalarda ise Bonferroni düzeltmesi sonrası İİH grubunda 500ms ve 800ms ISI ile IL alınan 2R2 yanıtlarında hem migren (sırasıyla; $p<0,001$ ve $p=0,001$) hem sağlıklı kontrol grubuna göre (sırasıyla; $p=0,003$ ve $p<0,001$) anlamlı kısalma olduğu gözlemlendi.

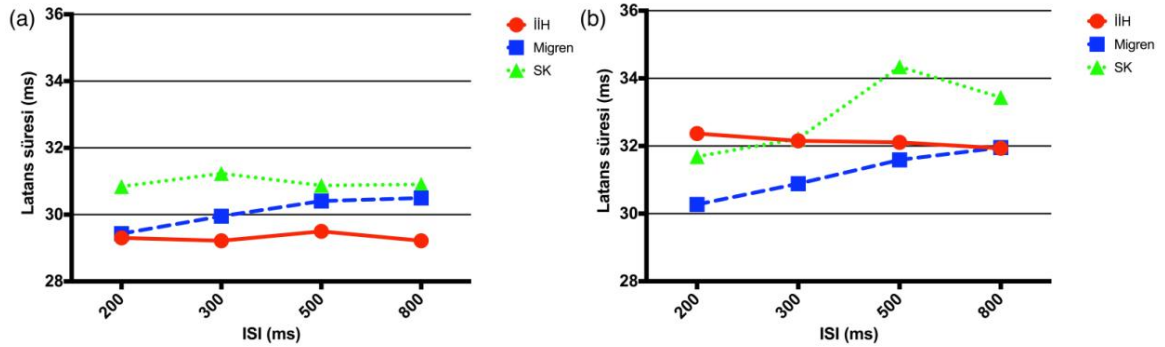
Özgeçmişinde migren öyküsü mevcut olan ve olmayan İİH hastaları gruplara ayrılarak latans ve alan açısından ikili gruplar arası karşılaştırmalar yapıldığında, her iki grubun kendi aralarında anlamlı farkları yoktu. İİH hastalarıyla migren hastaları arasında yapılmış olan analizlerde çıkan sonuçların, migren öyküsüne sahip olmakla ilişkisinin değerlendirilmesi amacıyla, migren öyküsü olan ve olmayan İİH hastaları ayrı ayrı ikili gruplar halinde migren hastaları ile karşılaştırıldı. Bu analizlerde alan değerleri yönünden her iki grubun migren hastalarıyla aralarında anlamlı fark göstermediği görüldü. Ancak latans açısından değerlendirildiğinde, migren öyküsü olan İİH grubunda 500ms ve 800ms ISI ile alınan IL 2R2 latans süreleri migren hastalarına göre anlamlı olarak kısa bulundu (sırasıyla; $p<0,001$, $p=0,004$). Migren öyküsü olmayan İİH grubu da migren hastaları ile karşılaştırıldığında yine 2R2 yanıtlarında 500 ve 800ms ISI ile alınan IL latans sürelerinde İİH hastalarında kısalma olduğu görüldü (sırasıyla; $p=0,001$, $p=0,002$).

Atak ve remisyon dönemindeki İİH hastaları ayrı alt gruplarda olmak üzere, 2R2/1R2 alan ve latans süreleri açısından ikili gruplar arası karşılaştırmalar yapıldığında ise, bu iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

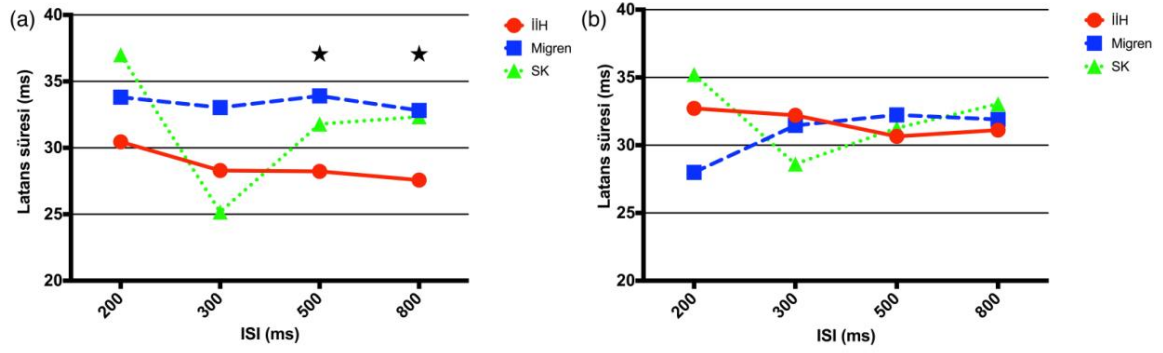


Şekil 4.6: İdyopatik intrakranyal hipertansiyon (İİH) hastaları ve kontrol gruplarında göz kırpması topaılanması alan oranları: (a) Uyarım ile ipsilateral kayıt olup, ★ işareti İİH hastalarında, sağlıklı kontrol grubu (SK) ile karşılaştırıldığında 500ms ISI'da IL yanıtlarda saptanan anlamlı artışı ($p=0,001$) göstermektedir, (b) kontralateral kayıta anlamlı fark gözlenmemiştir.

(Karşılaştırmalar üç grup arasında yapılmıştır) (ISI: interstimulus interval. Y ekseninde verilen oranlar her bir ISI'da ikinci uyarımla elde edilen ikinci R2 (2R2) alan değeri birinci R2 değeri (1R2) bölünmesiyle elde edilmiştir).



Şekil 4.7: İdyopatik intrakranyal hipertansiyon (İİH) hastaları ve kontrol gruplarında göz kırpması 1R2 latans süreleri: (a) Uyarım ile ipsilateral ve (b) kontralateral kayıta anlamlı fark gözlenmemiştir (Kısaltma ve açıklamalar Şekil-4.6'daki gibidir).



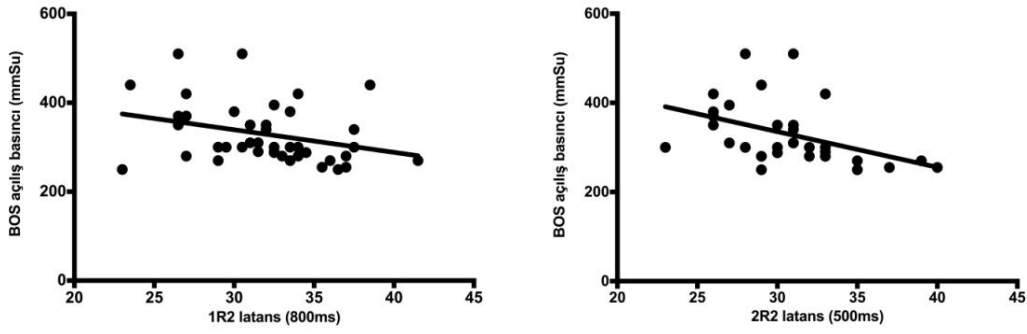
Şekil 4.8: İdyopatik intrakranyal hipertansiyon (İİH) hastaları ve kontrol gruplarında göz kırpma refleksi 2R2 latans süreleri: (a) Uyarım ile ipsilateral kayıta ★ işareti İİH hastalarında, 500 ve 800ms ISI ile alınan yanıtlarda migren hastalarına (sırasıyla; $p<0,001$, $p=0,002$) ve sağlıklı kontrollere göre (sırasıyla; $p=0,031$, $p=0,001$) saptanmış olan anlamlı kısaltmayı gösterirken, (b) kontralateral kayıta anlamlı fark saptanmamıştır (Kısaltma ve açıklamalar Şekil-4.6'daki gibidir).

4.3.3. İİH Hastalarında Klinik Özellikler ve Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi

İİH hastalarının önemli klinik özellikleri ile 2R2/1R2 alan oranı, Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldığında, başlangıçta görme bulanıklığından yakınan hastalardan 500ms ISI ile alınan IL yanıtın, başlangıçta baş ağrısı olan hastalara göre anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p=0,008$). Ayrıca nöks görülen hastalarda 200ms ISI ile alınan KL yanıt, nöks olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,024$).

Aynı ISI değerlerinde alınan IL ve KL yanıtlarda 1R2 ve 2R2 latans süreleri ile klinik özellikler arasındaki korelasyonlar değerlendirildiğinde, BOS açılış basıncı ile 800ms ISI ile alınan KL 1R2 ($r= -0,340$, $p=0,024$) ve 500ms ISI ile alınan KL 2R2 ($r= -0,579$, $p=0,001$) değerleri arasında negatif korelasyon olduğu görüldü (Şekil-4.9).

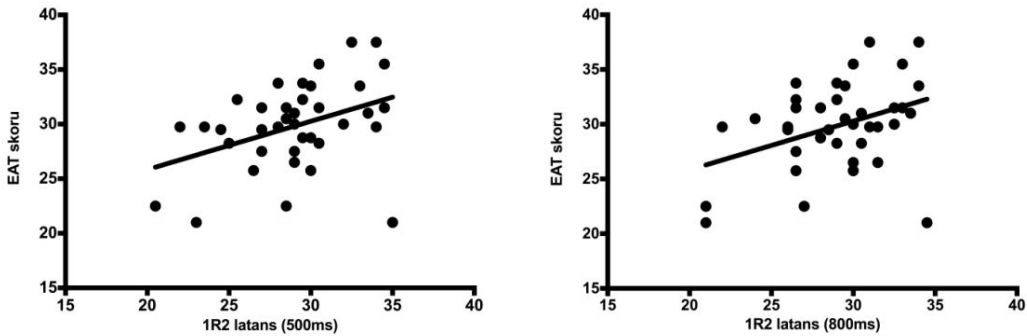
Diğer klinik veriler ve ilaç kullanımı ile alan ve latans değerleri arasında ilişki bulunmadı.



Şekil 4.9: BOS açılış basıncı ile 800ms ISI (interstimulus interval) ile alınan kontralateral (KL) 1R2 ve 500ms ISI ile alınan KL 2R2 değerleri arasındaki negatif korelasyonlar (Sırasıyla; $r = -0,340$, $p = 0,024$; $r = -0,579$, $p = 0,001$).

4.4. KOKU TESTİ ve GÖZ KIRPMA REFLEKSİ SONUÇLARI ARASINDAKİ KORELASYONLAR

Koku testi ile elde edilen eşik, ayırım, tanıma ve EAT skorlarının, göz kırpma refleksi ile elde edilen alan ve latans değerleri ile ilişkileri incelendiğinde, 500 ve 800ms ISI ile elde edilen IL yanıtlarda 1R2 latans süreleri ile EAT skoru arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü (Sırasıyla; $r = 0,377$, $p = 0,017$; $r = 0,316$, $p = 0,047$) (Şekil-4.10).



Şekil 4.10: EAT (eşik-ayırım-tanıma) skoru ile 500 ve 800ms ISI ile elde edilen ipsilateral 1R2 latans süreleri arasındaki korelasyonlar (Sırasıyla; $r = 0,377$, $p = 0,017$; $r = 0,316$, $p = 0,047$).

5. TARTIŞMA

Bu bölümde çalışmaya alınmış olan İİH hastalarının öncelikle anlamlı klinik özellikleri değerlendirilmiş, sonrasında ise koku testi ve göz kırpma refleksi incelemelerinin sonuçlarına dair tartışmalar ve bunlarla ilişkili öneri ve yorumlar sunulmuştur.

5.1. KLİNİK VE TANISAL LABORATUVAR BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastalarımızın genel demografik ve klinik özelliklerine bakıldığında, İİH tablosunun literatürle uyumlu şekilde doğurganlık çağındaki kadınlarda daha sık olduğu ve yüksek VKİ ile ilişkili olduğu görülmüştür (28) (47) (156). Literatürdeki mevcut çalışmalar henüz bu ilişkinin nedenini aydınlatmaktan uzaktır. Klinik ve laboratuvar bulguları birlikte değerlendirildiğinde, VKİ ile BOS açılış basıncı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Daha önce yapılmış olan bazı çalışmalarda bu iki parametre arasında herhangi bir ilişki gözlenmemişken (52) (157), başka bir takım çalışmalarda bizim çalışmamıza benzer şekilde pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (47) (57) (158).

Hastalarımızda en sık başlangıç semptomu daha önceki serilere benzer şekilde başağrısı olarak bulunmuştur (21) (114). Bu durum ise başağrısında anahtar rolü olan trigeminal sinire yönelik çalışmaların önemine dikkat çekmektedir. Çalışmamızda göz kırpma refleksinin afferent yolu olan trigeminal sinir ve beyinsapı bağlantılarının klinikle korele olarak araştırılmış olması bu bağlamda da önemlidir ve bu bulgular ilgili başlık altında tartışılmıştır.

Çalışmamızda başlangıçta muayene ile tespit edilebilen görsel bulguları olan hastalarda BOS açılış basıncı, olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Ancak hastaların kendi ifade ettikleri görsel yakınmalar ile BOS açılış basıncı arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır. Bu durumun rutin göz muayenesi ile tespit edilemeyen, daha detaylı testlerle ortaya konabilen, perimetride saptanan görme alanı defekti ve renkli görmede bozulma gibi yakınmaların varlığına bağlı olduğu öne sürülebilir. Ayrıca, artan kafa içi basıncı ile görsel bulguların artması, erken dönemdeki objektif görsel bulgulardan optik sinirin mekanik olarak etkilenmesinin sorumlu olduğunu ön planda düşündürmüştür. Başlangıçta görsel yakınma ile başvuran hastalarda, başağrısı ile başvuran hastalara göre nöks oranının artmış bulunması ise, görsel yakınmaları olan hastaların daha kötü prognoza sahip

olduklarını göstermektedir.

Diğer BOS bulguları tipik olan olgularımızın incelemelerinde, OKB sonucu olan 14 hastanın 5'inde patolojik sonuç saptanmış olması, daha önce yapılmış çalışmalara benzer şekilde hastalıkta olası inflamatuvar mekanizmaları akla getirmektedir. Altıokka ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, İİH hastalarında OKB ile vizyon kaybı arasında saptanan ilişkinin (84) bizim çalışmamızda tespit edilmemiş olması, OKB çalışılmış hasta sayısının azlığı ile ilgili olabilir.

Tüm İİH hastalarının rutin tanısal kranyal MRG ve MRV incelemelerinin normal olarak raporlanmasının yanında, revize Friedman tanı kriterlerinde özellikle papilödemsiz hastaların tanısı için tanımlanmış olan İİH için belirleyici nöroradyolojik bulguların, hastalarımızın önemli kısmında görülmüş olması dikkati çekmektedir. Bu açıdan bakıldığında klinisyenin İİH hastasını değerlendirirken, özellikle arada kalınan olgularda radyolojik raporla yetinmeyip kendisinin nörolojik görüntülemeleri değerlendirmesinin daha uygun ve yol gösterici olabileceği söylenebilir.

MRG ve MRV bulguları ile klinik ve laboratuvar özellikler arasında ilişki saptanmamış olması, radyolojik özelliklerin semptom, bulgu ve seyirden bağımsız olduğunu akla getirmektedir. Ancak tanımlanmış olan bu bulgular ön planda kafa içi basınç artışının mekanik etkisi ile ilişkili görüldüğünden daha geniş katılımlı ayrıntılı ve takip içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.2. KOKU TESTİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

İİH hastalarında bildirilmiş olan koku duyusunda azalma hissi bu hasta grubunda koku ile ilgili az sayıda da olsa bazı çalışmaların yapılmasına neden olmuştur (21) (22) (159).

Koku duyusundaki değişikliklerin çeşitli hastalıklarla ilişkisi olabileceği gibi yaş, cinsiyet ve eğitim gibi özelliklerden de etkilenebileceği bilinmektedir (147) (160) (161). Bu nedenle koku testi sonuçlarımız İİH hastalarının demografik ve klinik özellikleri ile değerlendirildiğinde, bizim çalışmamızda da önceki çalışmalara benzer şekilde, eğitim seviyesinin koku ayrımı ve EAT skoru ile pozitif şekilde korele olduğu görülmüştür (162). Bu durum testin anlaşılabilirliğinin ve hasta işbirliğinin yüksek eğitim seviyesi ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir.

Hastaların diğer klinik özellikleri ile koku testleri arasında ilişki bulunmaması, koku test sonuçlarının diğer klinik özelliklerden etkilenmediğini ve İİH’de prognoz açısından bir belirteç olmadığını göstermektedir.

Koku eşiğinin daha çok periferik, ayırım ve tanımanın ise santral koku mekanizmaları ve koku belleği ile ilişkili olduğu önceki çalışmalarda bildirilmiş olduğundan (152) (163) (164), tespit etmiş olduğumuz ayırım ve tanıma testleri arasındaki pozitif korelasyon beklenen bir bulgudur.

Çalışmamızda santral koku yollarını etkilemesi beklenen MTLE grubu ile İİH grubu ilk kez karşılaştırılmıştır. Bilindiği gibi MTLE’de etkilenen hippokampus, piriform korteks, amigdala ve entorinal korteks gibi bölgeler, santral olfaktör işlemede, özellikle koku belleğinde oldukça önemli yer kaplamaktadır (164) (165) (166). Sonuçlarımızda koku tanımanın MTLE grubunda İİH grubuna göre anlamlı oranda düşük olması, tanımanın eşik ve ayırımına göre koku belleğiyle daha yakın ilişkili olduğunu destekler niteliktedir. Bu durumda, İİH grubunda MTLE’de etkilenmiş olan santral koku yollarının etkilenmediği sonucuna varılabilir.

Kunte ve ark.’ları tarafından yapılan ve 10’u atak döneminde olan 17 İİH hastası ile sağlıklı kontroller arasında koku testi sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, “akut İİH” hastalarında diğer İİH hastaları ve sağlıklı kontrollere göre EAT skorunun belirgin düşük olduğu, bir başka deyişle bu grubun hiposmik olduğu gösterilmiştir (22). Aktif baş ağrısı, papilödem ve görme alanı defektinin %70’ten fazla hastada devam etmekte olduğu, 19 hasta ile yapılmış olan bir diğer çalışmada koku eşiği sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (24). Bizim çalışmamızda İİH grubunda sağlıklı kontrollere göre her üç test ve EAT skoru açısından anlamlı fark bulunmamış olmasının nedenlerinden biri, diğer iki çalışmaya dahil edilen atak dönemindeki hasta oranının, bizim grubumuza kıyasla biraz daha fazla olması ve grubumuzun çoğunlukla remisyonunda olgulardan oluşması olabilir. Öte yandan hasta grubumuzda atak ve remisyon dönemindeki hastalar arasında test skorları açısından anlamlı fark bulunmamış olmasının da atak dönemindeki hasta sayımızın görece azlığından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Bu bağlamda, bizim sonuçlarımız önceki çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde, remisyon döneminde İİH hastalarında kalıcı bir koku duyusu bozukluğu oluşmadığı sonucuna varılabilir. Ayrıca bir diğer neden olarak, İİH hastalarında koku eşiğini düşük bulan Bershad ve ark.’nın hasta grubunda, koku duyusunu etkilediği

bilinen yaş ve VKİ parametrelerinin bizim çalışmamız ve diğer çalışmaya (22) oranla yüksek olması ve sonuçlarının bu parametrelerden etkilenmiş olabileceği öne sürülebilir.

İİH hastalarında koku eşiği skorunun, sağlıklı kontrollere göre fark göstermezken migren hastalarına göre daha düşük olmasının ise migren hastalarında rastlanabilen artmış koku duyarlılığı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (167) (168) (169).

Kontrol gruplarının zenginliği ile diğer çalışmalara üstünlük gösterdiği düşünülen çalışmamızdaki tüm bu sonuçlarımız, uygun tedavi alan İİH hastalarında koku duyusu ile ilgili herhangi bir kalıcı bozukluk gelişmediğini ve prognostik bir önemi olmadığını düşündürmektedir. Kontrol grubuyla elde edilen ilginç veriler ise mekanizma açısından bakıldığında koku tanınmanın santral koku yollarıyla daha yakından ilişkili olduğunu destekler niteliktedir. Ancak bu testin daha fazla sayıda hastada ve özellikle atak döneminde yapılması ve tekrarlanması daha net sonuçlara varılmasını sağlayacaktır.

5.3. GÖZ KIRPMA REFLEKS İNCELEMESİ VE TOPARLANMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Primer baş ağrısı gruplarından migren ve küme baş ağrısında, trigeminal eksitabiliteye yönelik göz kırpma refleksi ile ilgili az sayıda da olsa çalışmalar yapılmış olmasına rağmen (139) (140) (141), yüksek BOS basıncına bağlı optik sinir başta olmak üzere kranyal sinir etkilenmesi olan İİH hastalarında bu konuda yapılmış bir çalışma henüz literatürde bulunmamaktadır. Baş ağrısının ana semptom olduğu göz önüne alındığında, çeşitli diğer kranyal sinirlerin de etkilenebildiği bilinen İİH tablosunda trigeminal yolaklarda elektrofizyolojik olarak gösterilebilen ölçülebilir değişikliklerin araştırıldığı ilk çalışma olması bakımından çalışmamız önemli bir boşluğu doldurmaktadır.

Çalışmamızda İİH grubunda sağlıklı kontrollere göre yüksek toparlanma oranlarının görülmesi ve bu değişikliklerin remisyonadaki hastalarda da devam ettiğinin gösterilmesi, İİH hastalarında trigeminal yapılarda kalıcı bir hipereksitabilite oluştuğunu düşündürmektedir. Daha önce aurasız migren hastalarında interiktal dönemde yapılmış olan ve allodini varlığının dikkate alınmadığı bazı çalışmalarda, göz kırpma refleksinin R2 yanıtının toparlanması, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında eksitabilite değişikliği görülmemiş (170) (171). ve bu sonuçlar trigeminal sensitizasyonun interiktal dönemde bu hasta gruplarında kalıcı olmadığı lehine yorumlanmıştır (170). Buna karşın interiktal dönemdeki aurasız migren

hastalarında yapılan bir başka çalışmada R2 toparlanmasında anlamlı artış olduğu gösterilmiştir (172). Ekizoğlu ve ark. tarafından benzer metodoloji ile yapılmış olan bir çalışmamızda ise, migrenli ve allodinili hastalarda hipereksitabilite varlığı saptanmıştır (141). Bu çalışmamızda, İİH hastalarında toparlanma oranları migrenlilere göre de yüksek seyretmiş, ancak bu fark anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Migren öyküsü olan ve olmayan İİH hastaları kendi aralarında değerlendirildiğinde ise anlamlı fark görülmemiş olması nedeniyle, İİH hastalarındaki bu hipereksitabilitenin migrenden bağımsız bir boyutu da olduğu ve İİH ile direkt ilişkili olduğu öne sürülebilir. Hatta benzer elektrofizyolojik değişikliklere yol açtığı görülen ve başağrısı özellikleri benzeyen migrenin bir kanalopati boyutu olduğu düşünülerek ataklarla seyredabilen İİH patofizyolojisinde de kanalopati olasılığı hipotezlenebilir. Bilindiği gibi migrende ön planda ailesel yatkınlık göz önünde bulundurularak çeşitli genetik çalışmalar yapılmış ve ilk olarak familyal hemiplejik migrenli (FHM) hastalarda üç farklı gen mutasyonu (CACNA1A, ATP1A2, SCN1A) ortaya konmuştur (173). CACNA1A geninin P/Q tipi kalsiyum kanallarının $\alpha 1$ alt ünitesinin kodlanmasından sorumlu olduğu (174), ATP1A2 geninin Na⁺/K⁺-ATPaz pompasının $\alpha 2$ alt ünitesini kodladığı (175), SCN1A geninin ise voltaj bağımlı Na kanallarının $\alpha 1$ alt ünitesini kodladığı (176) gösterilmiştir. Daha geniş genom bazlı bazı çalışmalarda ise auralı ve aurasız migren ile ilişkili olabilecek 13 potansiyel gen bulunmuştur. Bu genlerden üçünün glutaminerjik nörotransmitter salınımını, ikisinin ise sinaptik gelişim ve plastisiteyi düzenlemekle sorumlu olduğu bildirilmiştir (177) (178) (179) (180). Tüm bu bulgular, migrende meydana gelen yaygın nöronal hipereksitabiliteyi açıklamak açısından önemlidir ve yukarıda değinilen sebeplerle İİH hastalarında da benzer çalışmaların yapılması patofizyolojinin aydınlatılmasına yardımcı olabilir.

Latans süreleri açısından bakıldığında 500 ve 800ms ISI ile alınan 2R2 yanıtlarının, beklenenden farklı olarak İİH hastalarında migren ve sağlıklı kontrollere göre kısa saptanmış olması, bu grupta sinaptik iletimi kolaylaştıran ve/veya hızlandıran bilinmeyen etkenlerin olduğunu düşündürmüştür. Göz kırpma refleksinin beyinsapındaki döngüsü daha çok 1R2 ile ilişkiliyken, supranükleer kontrol mekanizmalarıyla ilişkili kısmının 2R2 bileşeni olduğu bilinmektedir (181) (182). Dolayısıyla çalışmamızda saptanmış olan 2R2 latans sürelerindeki kısalmanın, bazal gangliyanın veya yüksek kortikal merkezlerin göz kırpma refleksi üzerindeki inhibitör etkisinin ortadan kalkması ya da azalmasıyla ilişkili olduğu öne sürülebilir.

Saptanan değişikliklerin nedeninin anlaşılabilmesi için, bu veriler klinik özellikler ile birlikte değerlendirilmiş ve öncelikle kullanılan ilaçlar gözden geçirilmiştir. Klinik özellikler açısından hipereksitabiliteyi ve latans değişikliklerini açıklayacak bir veri elde edilememiştir. Hastaların ağırlıklı olarak kullanmakta olduğu asetazolamid, bilindiği gibi BOS üretimini azaltması nedeniyle İİH'de kullanılan bir karbonik anhidraz inhibitörüdür. BOS yapımında yer alan karbonik anhidraz 2, 7 ve 14 izoformlarının aynı zamanda sinyal işleme, uzun süreli sinaptik transformasyonda da rol oynadığı düşünülmektedir (183) (184). Bu, sinaps üzerindeki özelliği henüz bilinmeyen mekanizmalar aracılığıyla bulgularımızla ilgili olabilir. Ayrıca beyinde karbonik anhidraz inhibisyonunun karbondioksit miktarında artışa neden olduğu gösterilmiştir (185). Yapılmış olan bazı çalışmalarda, düşük karbondioksit seviyelerinin nöronlarda asenkron ateşlemeye ve epileptik nöbet eğilimine (186) (187) (188), yüksek karbondioksit seviyelerinin ise santral sinir sistemi eksitabilitesinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (189).

Artmış eksitabilitede rol oynayan bir diğer faktör de AMPA/Kainat reseptörleri ile sodyum ve kalsiyum kanallarının artmış aktivitesidir. Çeşitli karbonik anhidraz enzim inhibitörleri, bu kanalların inhibisyonu ile santral sinir sistemindeki eksitabiliteyi baskılar. Ayrıca, iyon kanallarındaki mutasyonlar, santral sinir sisteminde hiper ve hipoeksitabiliteye sebep olan hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (190). Tüm bunlar göz önüne alındığında, karbonik anhidraz inhibitörü kullanımının bu hasta grubunda aslında eksitabiliteyi azaltması beklenmektedir. Ancak bizim hasta grubumuzda, gerek beyinsapı eksitabilitesinde artış, gerekse beyinsapı refleks mekanizması üzerindeki supranükleer inhibisyonun ortadan kalkmış olması kullanılan ilaçların bu tabloda rolü olmadığını düşündürmektedir. Aksine bu durumu tersine çevirebilecek ilaç kullanımına rağmen saptanmış olan bu bulguların, altta yatan ve henüz aydınlatılamamış olan muhtemelen edinsel veya olası genetik iyon kanal disfonksiyonundan kaynaklanıyor olabileceği öne sürülebilir.

Elektrofizyolojik sonuçlar diğer klinik özellikler ile birlikte değerlendirildiğinde, başlangıçta görme ile ilişkili yakınması olan hastalarda, başağrısı olan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek toparlanma oranlarının görülmesi, kranyal sinir etkilenmelerinin birliktelik gösterebileceği yönünde yorumlanabilir. Bu etkilenmelerin kafa içi basınç artışına bağlı olabileceği düşünülebilir, ancak yukarıda da belirtildiği gibi göz kırpma refleksi bulgularının remisyonda da devam ediyor olması kranyal sinir tutulumlarının basınç artışından başka ek kolaylaştırıcı mekanizmalara da bağlı olabileceğini akla getirmektedir.

Ayrıca nüks gözlenen hastalarda, gözlenmeyen hastalara göre toparlanma oranlarının yüksek olarak saptanması nüks açısından riskli olguların belirlenmesi ve daha da dikkatli olarak izlenmesi yönünden göz kırpma refleksi incelemesinin kullanılabileceğini akla getirmektedir.

Latans değerleri ve klinik özellikler birlikte değerlendirildiğinde ise, BOS açılış basıncı ile latans değerleri arasında negatif korelasyon saptanmış olması, artan kafa içi basıncının sinapslarda iletimi hızlandıracak bir takım mekanizmaları harekete geçirdiğini düşündürmektedir.

BOS'taki iyon ve pH değişikliklerinin elektrofizyolojik bulguları etkileyebileceği varsayıldığında, kafa içi basınç artışının iyon ve pH dengesini etkileyip etkilemediği sorusu akla gelmektedir. Daha önce hidrosefaliye bağlı artmış kafa içi basıncı olan yenidoğan ve süt çocuklarında yapılmış olan bir çalışmada, azalmış potasyum ve artmış kalsiyum oranları gösterilmiştir (191). Erişkin hidrosefali hastalarında yapılmış eski çalışmalarda ise hem potasyum hem kalsiyum seviyelerinin normalden yüksek olduğu bildirilmiş olup, bunun artmış basınç ve kafatası rijiditesi nedeniyle genişleyemeyen parenkimde olası hücre hasarı ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (192) (193).

Tüm bu bulgular birlikte değerlendirilerek, değişikliklerin remisyonunda da devam ettiği göz önünde bulundurulduğunda, İİH'deki klinik bulguların yalnızca basınç artışına değil şu an anlaşılamamış başka mekanizmalara da bağlı olduğu öne sürülebilir. Basınç artışı ile ilişkili olan veya olmayan bir takım nedenler (inflamatuvar, genetik vs.) beyinsapındaki göz kırpma refleksiyle incelenen yapılar da kalıcı değişikliklere yol açıyor gibi görünmektedir. Hipotez olarak, başlangıçtaki basınç artışına henüz tespit edilmemiş bu nedenlerin yol açtığı, sinaptik iletimde değişikliğe yol açabilecek çeşitli genetik nedenler ve/veya kanalopatilerin etiyopatogeneizde rol oynuyor olabileceği öne sürülebilir.

Ancak bu çalışma sonunda elde edilen mevcut bulgularla latanstaki kısalmaya şu an için net bir açıklama getirilememiştir. Bu durumda latanstaki bu değişikliğin İİH hastalarına özgü bir özellik olduğu söylenebilir, ancak belirsizliğini halen korumakta olan İİH patofizyolojisinin aydınlatılması için, bu elektrofizyolojik bulgular da göz önünde bulundurularak daha detaylı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

5.4. KOKU VE GÖZ KIRPMA SONUÇLARININ BİRLİKTE DEĞERLENDİRİLMESİ

Koku testinin toplamını yansıtan ana veri olan EAT skoru ile 500 ve 800ms ISI ile elde edilen IL yanıtlarda 1R2 latans süreleri arasında pozitif korelasyon bulunmuş olması, hastaların koku duyusu bozuldukça göz kırpma refleksi 1R2 komponentinin latans süresinin kısaldığını göstermektedir. Daha önce de bahsedildiği gibi göz kırpma refleksinde 1R2 latansı, supranükleer kontrolü değil, beyinsapındaki refleks arkını göstermektedir. Dolayısıyla bu birliktelik İİH hastalarında beyinsapında objektif testlerle incelenen kranyal sinir tutulumlarının birlikteliğini göstermektedir. Bu veriler klinik bulgular yetersiz kaldığında bu testlerin laboratuvar açısından destekleyici olarak tedavi planlama ve prognoz açısından ele alınabileceğini düşündürmektedir.

5.5. ÇALIŞMAMIZIN ZAYIF VE GÜÇLÜ YÖNLERİ

Çalışmamızda atak ve remisyon döneminde hastalar bulunmasına rağmen atak dönemindeki hasta sayısının görece az olması, atak dönemde test uygulanan hastalara remisyonda tekrar uygulanamamış olması, koku ve göz kırpma testlerinin bazı hastalarda farklı zamanlarda yapılmış olması nedeniyle iki test arasındaki korelasyonun net araştırılamaması zayıf yönlerimiz olarak değerlendirilmelidir.

Öte yandan göz kırpma refleksi ile ilgili İİH hastalarında yapılmış ilk çalışma olması açısından çalışmamız değerlidir. Kontrol gruplarının dizaynına bakıldığında uygun sayıda hem hasta kontroller hem de sağlıklı kontrolleri içermesi veri elde edilme sürecini güçlendirmektedir. Koku testleri açısından da İİH grubunda daha önce sadece birkaç çalışma yapılmıştır ve çalışmamız gerek sağlıklı kontrolleri olması, migrenlileri içermesi ve gerekse santral koku yollarını gösteren MTLE grubunu ilk kez İİH ile kıyaslaması açısından önemlidir. Buna ek olarak koku testi ve göz kırpma refleks incelemesinin birlikte değerlendirildiği ilk çalışma olması güçlü yönleri arasındadır.

5.6. SON SÖZ

Çalışmamızın sonucunda İİH hastalarında koku duyusu açısından sağlıklı kontrollere göre herhangi bir fark olmadığı görülmüştür. Remisyon dönemindeki İİH hastalarında uygun tedavi süreci sonrasında fark bulunmaması kalıcı bir koku bozukluğu olmadığı şeklinde yorumlanmıştır. Atak döneminde herhangi bir bulgu saptanamamış olmaması ise atak

dönemindeki hasta sayımızın görece az olması ile ilişkilendirilmiştir. Daha fazla sayıda atak döneminde hasta ile yapılacak bir çalışma, bu konunun aydınlatılmasına katkıda bulunabilir.

Göz kırpma refleksi incelemesinde migren hastalarına benzer şekilde yüksek toparlanma oranlarının görülmesi ve bunun remisyon döneminde de devam etmesi bu hastalarda kalıcı bir trigeminal eksitabilite artışı oluştuğunu göstermiştir. Latans incelemelerinde İİH hastalarında daha kısa latans görülmesi, yüksek BOS açılış basıncı ile bu kısa latansın ilişki göstermesi İİH etiyojisinde henüz bilinmeyen mekanizmaların olduğunu bir kez daha düşündürmektedir. Migren ve küme baş ağrısı gibi primer baş ağrısı gruplarında beyinsapı değişiklikleri ile kortikal değişikliklerin ilişki gösterdiği bilindiğinden, İİH hastalarında da ek kortikal nörofizyolojik mekanizmalara yönelik transkranyal manyetik stimülasyon gibi ek incelemelerin yapılması bu değişikliklerin anlaşılmasına yardımcı olabilir. Obezitenin de genetik temelleri olduğu düşünüldüğünde komorbid bir genetik alt yapı araştırılabilir. Ayrıca daha geniş atak döneminde olguyu içeren ve takipleri yapılan hasta gruplarında göz kırpma refleksi çalışmasının tekrarlanması faydalı olacaktır. Bunun yanı sıra şimdiye kadar yapılmış olan inflamatuvar etiyojiye yönelik çalışmalarla birlikte kanalopatiler ile ilgili çalışmaların da yapılması etiyojiyi anlamaya yardımcı olabilir.

Bunlara ek olarak, başlangıçta görsel yakınmaları olan hastalarda ve nüks olan hastalarda toparlanma oranlarının artmış olduğu göz önüne alındığında göz kırpma refleksinin prognoz tahmininde ve tedaviyi yönlendirmede kullanılabileceği düşünülebilir.

6. KAYNAKLAR

1. Robbins MS, Lipton RB. The Epidemiology of Primary Headache Disorders. *Seminars in Neurology*. 2010;30(2):107-19.
2. Headache Classification Committee of The International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition (Beta Version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.
3. Wall M, George D. Idiopathic Intracranial Hypertension. A Prospective Study of 50 Patients. *Brain*. 1991;114(Pt1A):155-80.
4. Friedman DI, Liu GT, Digre KB. Revised Diagnostic Criteria for The Pseudotumor Cerebri Syndrome in Adults and Children. *Neurology*. 2013;81(13):1159-65.
5. Mallery RM, Friedman DI, Liu GT. Headache and The Pseudotumor Cerebri Syndrome. *Current Pain and Headache Reports*. 2014;18(9):446.
6. Bono F, Quattrone A. Idiopathic Intracranial Hypertension without Papilloedema in Headache Sufferers. *Cephalalgia*. 2009;29(5):593.
7. Marcelis J, Silberstein SD. Idiopathic Intracranial Hypertension without Papilledema. *Archives of Neurology*. 1991;48(4):392-99.
8. Mathew NT, Ravishankar K, Sanin LC. Coexistence of Migraine and Idiopathic Intracranial Hypertension without Papilledema. *Neurology*. 1996;46(5):1226-30.
9. Digre KB, Nakamoto BK, Warner JE, Langeberg WJ, Baggaley SK, Katz BJ. A Comparison of Idiopathic Intracranial Hypertension with and without Papilledema. *Headache*. 2009;49(2):185-93.
10. Kosmorsky GS. Idiopathic Intracranial Hypertension: Pseudotumor Cerebri. *Headache*. 2014;54(2):389-93.
11. Wakerley B, Tan M, Ting E. Idiopathic Intracranial Hypertension. *Cephalalgia*. 2015;35(3):248-61.
12. Degnan AJ, Levy LM. Pseudotumor Cerebri: Brief Review of Clinical Syndrome and Imaging Findings. *American Journal of Neuroradiology*. 2011;32(11):1986-93.
13. Skau M, Brennum J, Gjerris F, Jensen R. What Is New About Idiopathic Intracranial Hypertension? An Updated Review of Mechanism and Treatment. *Cephalalgia*. 2006;26(4):384-99.
14. Sinclair AJ, Ball AK, Burdon MA, Clarke CE, Stewart PM, Curnow SJ, ve ark. Exploring The Pathogenesis of IIH: An Inflammatory Perspective. *Journal of Neuroimmunology*. 2008;201-202:212-20.
15. Skau M, Goetze JP, Rehfeld JF, Jensen R. Natriuretic Pro-Peptides in Idiopathic Intracranial Hypertension. *Regulatory Peptides*. 2010;164(2-3):71-77.

16. Ekizoglu E, Icoz S, Tuzun E, Birisik O, Kocasoy-Orhan E, Akman-Demir G, ve ark. Aquaporin-4 Antibodies Are Not Present in Patients with Idiopathic Intracranial Hypertension. *Cephalalgia*. 2012;32(3):198-202.
17. Bruce BB, Kedar S, Van Stavern GP, Monaghan D, Acierno MD, Braswell RA, ve ark. Idiopathic Intracranial Hypertension in Men. *Neurology*. 2009;72(4):304-9.
18. Ko MW, Chang SC, Ridha MA, Ney JJ, Ali TF, Friedman DI, ve ark. Weight Gain and Recurrence in Idiopathic Intracranial Hypertension: A Case-Control Study. *Neurology*. 2011;76(18):1564-67.
19. Syed NA, Delgado A, Sandbrink F, Schulman AE, Hallett M, Floeter MK. Blink Reflex Recovery in Facial Weakness: An Electrophysiologic Study of Adaptive Changes. *Neurology*. 1999;52(4):834-38.
20. Nardone R, Ausserer H, Bratti A, Covi M, Lochner P, Marth R, ve ark. Trigemino-Cervical Reflex Abnormalities in Patients with Migraine and Cluster Headache. *Headache*. 2008;48(4):578-85.
21. Giuseffi V, Wall M, Siegel PZ, Rojas PB. Symptoms and Disease Associations in Idiopathic Intracranial Hypertension (Pseudotumor Cerebri): A Case-Control Study. *Neurology*. 1991;41(2 (Pt1)):239-44.
22. Kunte H, Schmidt F, Kronenberg G, Hoffmann J, Schmidt C, Harms L, ve ark. Olfactory Dysfunction in Patients with Idiopathic Intracranial Hypertension. *Neurology*. 2013;81(4):379-82.
23. Schmidt C, Wiener E, Hoffmann J, Klingebiel R, Schmidt F, Hofmann T, ve ark. Structural Olfactory Nerve Changes in Patients Suffering From Idiopathic Intracranial Hypertension. *Plos One*. 2012;7(4):e35221.
24. Bershad EM, Urfy MZ, Calvillo E, Tang R, Cajavilca C, Lee AG, ve ark. Marked Olfactory Impairment in Idiopathic Intracranial Hypertension. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2014;85(9):959-64.
25. Dandy WE. Intracranial Pressure without Brain Tumor: Diagnosis and Treatment. *Annals of Surgery*. 1937;106(4):492-513.
26. Smith JL. Whence Pseudotumor Cerebri? *Journal of Clinical Neuro-Ophthalmology*. 1985;5(1):55-56.
27. Kesler A, Goldhammer Y, Gadoth N. Do Men with Pseudomotor Cerebri Share The Same Characteristics As Women? A Retrospective Review of 141 Cases. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2001;21(1):15-17.
28. Durcan FJ, Corbett JJ, Wall M. The Incidence of Pseudotumor Cerebri. Population Studies in Iowa and Louisiana. *Archives of Neurology*. 1988;45(8):875-77.
29. Radhakrishnan K, Thacker AK, Bohlaga NH, Maloo JC, Gerryo SE. Epidemiology of Idiopathic Intracranial Hypertension: A Prospective and Case-Control Study. *Journal of The Neurological Sciences*. 1993;116(1):18-28.

30. Radhakrishnan K, Ahlskog JE, Cross SA, Kurland LT, O'Fallon WM. Idiopathic Intracranial Hypertension (Pseudotumor Cerebri). Descriptive Epidemiology in Rochester, Minn, 1976 To 1990. *Archives of Neurology*. 1993;50(1):78-80.
31. Rangwala LM, Liu GT. Pediatric Idiopathic Intracranial Hypertension. *Survey of Ophthalmology*. 2007;52(6):597-617.
32. Balcer LJ, Liu GT, Forman S, Pun K, Volpe NJ, Galetta SL, et al. Idiopathic Intracranial Hypertension: Relation of Age and Obesity in Children. *Neurology*. 1999;52(4):870-72.
33. Digre KB, Corbett JJ. Pseudotumor Cerebri in Men. *Archives of Neurology*. 1988;45(8):866-72.
34. Joynt RJ, Sahs AL. Brain Swelling of Unknown Cause. *Neurology*. 1956;6(11):801-3.
35. Moser FG, Hilal SK, Abrams G, Bello JA, Schipper H, Silver AJ. MR Imaging of Pseudotumor Cerebri. *American Journal of Roentgenology*. 1988;150(4):903-9.
36. Gideon P, Sorensen PS, Thomsen C, Stahlberg F, Gjerris F, Henriksen O. Increased Brain Water Self-Diffusion in Patients with Idiopathic Intracranial Hypertension. *American Journal of Neuroradiology*. 1995;16(2):381-87.
37. Johnston I, Paterson A. Benign Intracranial Hypertension. II. CSF Pressure and Circulation. *Brain*. 1974;97(2):301-12.
38. Gjerris F, Soelberg Sorensen P, Vorstrup S, Paulson OB. Intracranial Pressure, Conductance To Cerebrospinal Fluid Outflow, and Cerebral Blood Flow in Patients with Benign Intracranial Hypertension (Pseudotumor Cerebri). *Annals of Neurology*. 1985;17(2):158-62.
39. Janny P, Chazal J, Colnet G, Irthum B, Georget AM. Benign Intracranial Hypertension and Disorders of CSF Absorption. *Surgical Neurology*. 1981;15(3):168-74.
40. Calabrese VP, Selhorst JB, Harbison JW. CSF Infusion Test in Pseudotumor Cerebri. *Transactions of The American Neurological Association*. 1978;103:146-50.
41. Alperin N, Ranganathan S, Bagci AM, Adams DJ, Ertl-Wagner B, Saraf-Lavi E, et al. MRI Evidence of Impaired CSF Homeostasis in Obesity-Associated Idiopathic Intracranial Hypertension. *American Journal of Neuroradiology*. 2013;34(1):29-34.
42. Johanson CE, Donahue JE, Spangenberg A, Stopa EG, Duncan JA, Sharma HS. Atrial Natriuretic Peptide: Its Putative Role in Modulating The Choroid Plexus-CSF System for Intracranial Pressure Regulation. *Acta Neurochirurgica Supplement*. 2006;96:451-56.
43. Redzic ZB, Preston JE, Duncan JA, Chodobski A, Szmydynger-Chodobska J. The Choroid Plexus-Cerebrospinal Fluid System: From Development To Aging. *Current Topics In Developmental Biology*. 2005;71:1-52.
44. Johnston M, Zakharov A, Papaiconomou C, Salmasi G, Armstrong D. Evidence of Connections Between Cerebrospinal Fluid and Nasal Lymphatic Vessels in Humans,

Non-Human Primates and Other Mammalian Species. *Cerebrospinal Fluid Research*. 2004;1(1):2.

45. Koh L, Zakharov A, Johnston M. Integration of The Subarachnoid Space and Lymphatics: Is It Time To Embrace A New Concept of Cerebrospinal Fluid Absorption? *Cerebrospinal Fluid Research*. 2005;2:6.
46. Yang Z, Wang B, Wang C, Liu P. Primary Spontaneous Cerebrospinal Fluid Rhinorrhea: A Symptom of Idiopathic Intracranial Hypertension? *Journal of Neurosurgery*. 2011;115(1):165-70.
47. Daniels AB, Liu GT, Volpe NJ, Galetta SL, Moster ML, Newman NJ, ve ark. Profiles of Obesity, Weight Gain, and Quality of Life in Idiopathic Intracranial Hypertension (Pseudotumor Cerebri). *American Journal of Ophthalmology*. 2007;143(4):635-41.
48. Szewka AJ, Bruce BB, Newman NJ, Biousse V. Idiopathic Intracranial Hypertension: Relation Between Obesity and Visual Outcomes. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2013;33(1):4-8.
49. Johnson LN, Krohel GB, Madsen RW, March GA, Jr. The Role of Weight Loss and Acetazolamide in The Treatment of Idiopathic Intracranial Hypertension (Pseudotumor Cerebri). *Ophthalmology*. 1998;105(12):2313-17.
50. Sugerman HJ, Demaria EJ, Felton WL 3rd, Nakatsuka M, Sismanis A. Increased Intra-Abdominal Pressure and Cardiac Filling Pressures in Obesity-Associated Pseudotumor Cerebri. *Neurology*. 1997;49(2):507-11.
51. Schwartz KM, Luetmer PH, Hunt CH, Kotsenas AL, Diehn FE, Eckel LJ, ve ark. Position-Related Variability of CSF Opening Pressure Measurements. *American Journal of Neuroradiology*. 2013;34(4):904-7.
52. Abel AS, Brace JR, McKinney AM, Friedman DI, Smith SD, Westesson PL, ve ark. Effect of Patient Positioning On Cerebrospinal Fluid Opening Pressure. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2014;34(3):218-22.
53. Digre KB, Varner MW, Corbett JJ. Pseudotumor Cerebri and Pregnancy. *Neurology*. 1984;34(6):721-29.
54. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose Tissue: The New Endocrine Organ? A Review Article. *Digestive Diseases and Sciences*. 2009;54(9):1847-56.
55. Britton C, Boxhill C, Brust JC, Heaton EB, Braun CW, Killian P. Pseudotumor Cerebri, Empty Sella Syndrome, and Adrenal Adenoma. *Neurology*. 1980;30(3):292-96.
56. Newman PK, Snow M, Hudgson P. Benign Intracranial Hypertension and Cushing's Disease. *British Medical Journal*. 1980;281(6233):113.
57. Kesler A, Kliper E, Shenkerman G, Stern N. Idiopathic Intracranial Hypertension Is Associated with Lower Body Adiposity. *Ophthalmology*. 2010;117(1):169-74.

58. Misso ML, Jang C, Adams J, Tran J, Murata Y, Bell R, ve ark. Adipose Aromatase Gene Expression Is Greater in Older Women and Is Unaffected By Postmenopausal Estrogen Therapy. *Menopause*. 2005;12(2):210-15.
59. Ehrhart-Bornstein M, Lamounier-Zepter V, Schraven A, Langenbach J, Willenberg HS, Barthel A, ve ark. Human Adipocytes Secrete Mineralocorticoid-Releasing Factors. *Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America*. 2003;100(24):14211-16.
60. Lin J, Yan GT, Wang LH, Hao XH, Zhang K, Xue H. Leptin Fluctuates in Intestinal Ischemia-Reperfusion Injury As Inflammatory Cytokine. *Peptides*. 2004;25(12):2187-93.
61. Lampl Y, Eshel Y, Kessler A, Fux A, Gilad R, Boaz M, ve ark. Serum Leptin Level in Women with Idiopathic Intracranial Hypertension. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2002;72(5):642-43.
62. Ball AK, Sinclair AJ, Curnow SJ, Tomlinson JW, Burdon MA, Walker EA, ve ark. Elevated Cerebrospinal Fluid (CSF) Leptin in Idiopathic Intracranial Hypertension (IIH): Evidence For Hypothalamic Leptin Resistance? *Clinical Endocrinology*. 2009;70(6):863-69.
63. Dhungana S, Sharrack B, Woodroffe N. Cytokines and Chemokines in Idiopathic Intracranial Hypertension. *Headache*. 2009;49(2):282-85.
64. Edwards LJ, Sharrack B, Ismail A, Tench CR, Gran B, Dhungana S, ve ark. Increased Levels of Interleukins 2 and 17 in The Cerebrospinal Fluid of Patients with Idiopathic Intracranial Hypertension. *American Journal of Clinical and Experimental Immunology*. 2013;2(3):234-44.
65. Tabassi A, Salmasi AH, Jalali M. Serum and CSF Vitamin A Concentrations in Idiopathic Intracranial Hypertension. *Neurology*. 2005;64(11):1893-96.
66. Warner JE, Larson AJ, Bhosale P, Digre KB, Henley C, Alder SC, ve ark. Retinol-Binding Protein and Retinol Analysis in Cerebrospinal Fluid and Serum of Patients with and without Idiopathic Intracranial Hypertension. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2007;27(4):258-62.
67. Friedman DI. Medication-Induced Intracranial Hypertension in Dermatology. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2005;6(1):29-37.
68. Cinciripini GS, Donahue S, Borchert MS. Idiopathic Intracranial Hypertension in Prepubertal Pediatric Patients: Characteristics, Treatment, and Outcome. *American Journal of Ophthalmology*. 1999;127(2):178-82.
69. Glueck CJ, Aregawi D, Goldenberg N, Golnik KC, Sieve L, Wang P. Idiopathic Intracranial Hypertension, Polycystic-Ovary Syndrome, and Thrombophilia. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 2005;145(2):72-82.
70. Gorodeski GI. Estrogen Decrease in Tight Junctional Resistance Involves Matrix-Metalloproteinase-7-Mediated Remodeling of Occludin. *Endocrinology*. 2007;148(1):218-31.

71. Glueck CJ, Iyengar S, Goldenberg N, Smith LS, Wang P. Idiopathic Intracranial Hypertension: Associations with Coagulation Disorders and Polycystic-Ovary Syndrome. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 2003;142(1):35-45.
72. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of The Polycystic Ovary Syndrome in Unselected Black and White Women of The Southeastern United States: A Prospective Study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1998;83(9):3078-82.
73. Walsh FB. Papilledema Associated with Increased Intracranial Pressure in Addison's Disease. *AMA Archives of Ophthalmology*. 1952;47(1):86.
74. Zada G, Tirosch A, Kaiser UB, Laws ER, Woodmansee WW. Cushing's Disease and Idiopathic Intracranial Hypertension: Case Report and Review of Underlying Pathophysiological Mechanisms. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(11):4850-54.
75. Liu GT, Kay MD, Bienfang DC, Schatz NJ. Pseudotumor Cerebri Associated with Corticosteroid Withdrawal in Inflammatory Bowel Disease. *American Journal of Ophthalmology*. 1994;117(3):352-57.
76. Sato O, Hara M, Asai T, Tsugane R, Kageyama N. The Effect of Dexamethasone Phosphate On The Production Rate of Cerebrospinal Fluid in The Spinal Subarachnoid Space of Dogs. *Journal of Neurosurgery*. 1973;39(4):480-84.
77. Johnston I, Gilday DL, Hendrick EB. Experimental Effects of Steroids and Steroid Withdrawal On Cerebrospinal Fluid Absorption. *Journal of Neurosurgery*. 1975;42(6):690-95.
78. Sorensen PS. Studies of Vasopressin in The Human Cerebrospinal Fluid. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1986;74(2):81-102.
79. Bloch O, Manley GT. The Role of Aquaporin-4 in Cerebral Water Transport and Edema. *Neurosurgical Focus*. 2007;22(5):e3.
80. Auguste KI, Jin S, Uchida K, Yan D, Manley GT, Papadopoulos MC, et al. Greatly Impaired Migration of Implanted Aquaporin-4-Deficient Astroglial Cells in Mouse Brain Toward A Site of Injury. *FASEB Journal*. 2007;21(1):108-16.
81. Bloch O, Auguste KI, Manley GT, Verkman AS. Accelerated Progression of Kaolin-Induced Hydrocephalus in Aquaporin-4-Deficient Mice. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2006;26(12):1527-37.
82. Doppler K, Schutt M, Sommer C. Decreased Levels of Aquaporin-4 in The Cerebrospinal Fluid of Patients with Idiopathic Intracranial Hypertension. *Cephalalgia*. 2016. pii: 0333102416630592. (Epub ahead of print).
83. Dhungana S, Waters P, Ismail A, Woodroffe N, Vincent A, Sharrack B. Absence of Aquaporin-4 Antibodies in Patients with Idiopathic Intracranial Hypertension. *Journal of Neurology*. 2010;257(7):1211-12.

84. Altıokka-Uzun G, Tuzun E, Ekizoglu E, Ulusoy C, Yentur S, Kurtuncu M, ve ark. Oligoclonal Bands and Increased Cytokine Levels in Idiopathic Intracranial Hypertension. *Cephalalgia*. 2015;35(13):1153-61.
85. Riggeal BD, Bruce BB, Saindane AM, Ridha MA, Kelly LP, Newman NJ, ve ark. Clinical Course of Idiopathic Intracranial Hypertension with Transverse Sinus Stenosis. *Neurology*. 2013;80(3):289-95.
86. Alper F, Kantarci M, Dane S, Gumustekin K, Onbas O, Durur I. Importance of Anatomical Asymmetries of Transverse Sinuses: An MR Venographic Study. *Cerebrovascular Diseases*. 2004;18(3):236-39.
87. Farb RI, Vanek I, Scott JN, Mikulis DJ, Willinsky RA, Tomlinson G, ve ark. Idiopathic Intracranial Hypertension: The Prevalence and Morphology of Sinovenous Stenosis. *Neurology*. 2003;60(9):1418-24.
88. Bono F, Messina D, Giliberto C, Cristiano D, Broussard G, D'Asero S, ve ark. Bilateral Transverse Sinus Stenosis and Idiopathic Intracranial Hypertension without Papilledema in Chronic Tension-Type Headache. *Journal of Neurology*. 2008;255(6):807-12.
89. Bono F, Messina D, Giliberto C, Cristiano D, Broussard G, Fera F, ve ark. Bilateral Transverse Sinus Stenosis Predicts IIH without Papilledema in Patients with Migraine. *Neurology*. 2006;67(3):419-23.
90. McGeeney BE, Friedman DI. Pseudotumor Cerebri Pathophysiology. *Headache*. 2014;54(3):445-58.
91. King JO, Mitchell PJ, Thomson KR, Tress BM. Manometry Combined with Cervical Puncture in Idiopathic Intracranial Hypertension. *Neurology*. 2002;58(1):26-30.
92. Stevens SA, Previte M, Lakin WD, Thakore NJ, Penar PL, Hamschin B. Idiopathic Intracranial Hypertension and Transverse Sinus Stenosis: A Modelling Study. *Mathematical Medicine and Biology*. 2007;24(1):85-109.
93. Leach JL, Jones BV, Tomsick TA, Stewart CA, Balko MG. Normal Appearance of Arachnoid Granulations On Contrast-Enhanced CT and MR of The Brain: Differentiation From Dural Sinus Disease. *American Journal of Neuroradiology*. 1996;17(8):1523-32.
94. Strydom MA, Briers N, Bosman MC, Steyn S. The Anatomical Basis of Venographic Filling Defects of The Transverse Sinus. *Clinical Anatomy*. 2010;23(2):153-59.
95. Puffer RC, Mustafa W, Lanzino G. Venous Sinus Stenting For Idiopathic Intracranial Hypertension: A Review of The Literature. *Journal of Neurointerventional Surgery*. 2013;5(5):483-86.
96. Ahmed RM, Wilkinson M, Parker GD, Thurtell MJ, Macdonald J, Mccluskey PJ, ve ark. Transverse Sinus Stenting For Idiopathic Intracranial Hypertension: A Review of 52 Patients and of Model Predictions. *American Journal of Neuroradiology*. 2011;32(8):1408-14.

97. Donnet A, Metellus P, Levrier O, Mekkaoui C, Fuentes S, Dufour H, ve ark. Endovascular Treatment of Idiopathic Intracranial Hypertension: Clinical and Radiologic Outcome of 10 Consecutive Patients. *Neurology*. 2008;70(8):641-47.
98. Kumpe DA, Bennett JL, Seinfeld J, Pelak VS, Chawla A, Tierney M. Dural Sinus Stent Placement For Idiopathic Intracranial Hypertension. *Journal of Neurosurgery*. 2012;116(3):538-48.
99. Radvany MG, Solomon D, Nijjar S, Subramanian PS, Miller NR, Rigamonti D, ve ark. Visual and Neurological Outcomes Following Endovascular Stenting For Pseudotumor Cerebri Associated with Transverse Sinus Stenosis. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2013;33(2):117-22.
100. Rohr A, Dorner L, Stingele R, Buhl R, Alfke K, Jansen O. Reversibility of Venous Sinus Obstruction in Idiopathic Intracranial Hypertension. *American Journal of Neuroradiology*. 2007;28(4):656-59.
101. Rohr A, Bindeballe J, Riedel C, Van Baalen A, Bartsch T, Doerner L, ve ark. The Entire Dural Sinus Tree Is Compressed in Patients with Idiopathic Intracranial Hypertension: A Longitudinal, Volumetric Magnetic Resonance Imaging Study. *Neuroradiology*. 2012;54(1):25-33.
102. De Simone R, Marano E, Fiorillo C, Briganti F, Di Salle F, Volpe A, ve ark. Sudden Re-Opening of Collapsed Transverse Sinuses and Longstanding Clinical Remission After A Single Lumbar Puncture in A Case of Idiopathic Intracranial Hypertension. Pathogenetic Implications. *Neurological Sciences*. 2005;25(6):342-44.
103. Lee SW, Gates P, Morris P, Whan A, Riddington L. Idiopathic Intracranial Hypertension; Immediate Resolution of Venous Sinus "Obstruction" After Reducing Cerebrospinal Fluid Pressure To<10cmH2O. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2009;16(12):1690-92.
104. Bateman GA. Stenoses in Idiopathic Intracranial Hypertension: To Stent or Not To Stent? *American Journal of Neuroradiology*. 2008;29(2):215.
105. Subramanian PS, Haq A. Cerebral Venous Sinus Thrombosis and Stenosis in Pseudotumor Cerebri Syndrome. *International Ophthalmology Clinics*. 2014;54(1):61-71.
106. Bono F, Giliberto C, Mastrandrea C, Cristiano D, Lavano A, Fera F, ve ark. Transverse Sinus Stenoses Persist After Normalization of The CSF Pressure in IIH. *Neurology*. 2005;65(7):1090-93.
107. Glueck CJ, Goldenberg N, Golnik K, Sieve L, Wang P. Idiopathic Intracranial Hypertension: Associations with Thrombophilia and Hypofibrinolysis in Men. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2005;11(4):441-48.
108. Sussman J, Leach M, Greaves M, Malia R, Davies-Jones GA. Potentially Prothrombotic Abnormalities of Coagulation in Benign Intracranial Hypertension. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1997;62(3):229-33.
109. Agarwal P, Kumar M, Arora V. Clinical Profile of Cerebral Venous Sinus Thrombosis and The Role of Imaging in Its Diagnosis in Patients with Presumed

- Idiopathic Intracranial Hypertension. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2010;58(2):153-55.
110. Karahalios DG, Rekate HL, Khayata MH, Apostolides PJ. Elevated Intracranial Venous Pressure As A Universal Mechanism in Pseudotumor Cerebri of Varying Etiologies. *Neurology*. 1996;46(1):198-202.
 111. Ekizoglu E, Baykan B, Orhan EK, Ertas M. The Analysis of Allodynia in Patients with Idiopathic Intracranial Hypertension. *Cephalalgia*. 2012;32(14):1049-58.
 112. Yri HM, Ronnback C, Wegener M, Hamann S, Jensen RH. The Course of Headache in Idiopathic Intracranial Hypertension: A 12-Month Prospective Follow-Up Study. *European Journal of Neurology*. 2014;21(12):1458-64.
 113. Pollak L, Zohar E, Glovinsky Y, Huna-Baron R. Reevaluation of Presentation and Course of Idiopathic Intracranial Hypertension--A Large Cohort Comprehensive Study. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2013;127(6):406-12.
 114. Wall M. The Headache Profile of Idiopathic Intracranial Hypertension. *Cephalalgia*. 1990;10(6):331-35.
 115. Huna-Baron R, Landau K, Rosenberg M, Warren FA, Kupersmith MJ. Unilateral Swollen Disc Due To Increased Intracranial Pressure. *Neurology*. 2001;56(11):1588-90.
 116. Friedman DI, Forman S, Levi L, Lavin PJ, Donahue S. Unusual Ocular Motility Disturbances with Increased Intracranial Pressure. *Neurology*. 1998;50(6):1893-96.
 117. Wang SJ, Silberstein SD, Patterson S, Young WB. Idiopathic Intracranial Hypertension without Papilledema: A Case-Control Study in A Headache Center. *Neurology*. 1998;51(1):245-49.
 118. Bortoluzzi M, Di Lauro L, Marini G. Benign Intracranial Hypertension with Spinal and Radicular Pain. Case Report. *Journal of Neurosurgery*. 1982;57(6):833-36.
 119. Comabella M, Montalban J, Lozano M, Codina A. Lhermitte's Sign in Pseudotumour Cerebri. *Journal of Neurology*. 1995;242(9):610-11.
 120. Sugerman HJ, Felton WL, 3rd, Salvant JB, Jr., Sismanis A, Kellum JM. Effects of Surgically Induced Weight Loss On Idiopathic Intracranial Hypertension in Morbid Obesity. *Neurology*. 1995;45(9):1655-59.
 121. Ball AK, Howman A, Wheatley K, Burdon MA, Matthews T, Jacks AS, et al. A Randomised Controlled Trial of Treatment For Idiopathic Intracranial Hypertension. *Journal of Neurology*. 2011;258(5):874-81.
 122. Committee NIIHSGW, Wall M, Mcdermott MP, Kieburtz KD, Corbett JJ, Feldon SE, et al. 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):1641-51.

123. McCarthy KD, Reed DJ. The Effect of Acetazolamide and Furosemide On Cerebrospinal Fluid Production and Choroid Plexus Carbonic Anhydrase Activity. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1974;189(1):194-201.
124. Celebisoy N, Gokcay F, Sirin H, Akyurekli O. Treatment of Idiopathic Intracranial Hypertension: Topiramate vs Acetazolamide, An Open-Label Study. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2007;116(5):322-27.
125. Craig JE, Ong TJ, Louis DL, Wells JM. Mechanism of Topiramate-Induced Acute-Onset Myopia and Angle Closure Glaucoma. *American Journal of Ophthalmology*. 2004;137(1):193-95.
126. Bynke G, Zemack G, Bynke H, Romner B. Ventriculoperitoneal Shunting For Idiopathic Intracranial Hypertension. *Neurology*. 2004;63(7):1314-16.
127. Burgett RA, Purvin VA, Kawasaki A. Lumboperitoneal Shunting For Pseudotumor Cerebri. *Neurology*. 1997;49(3):734-39.
128. McGirt MJ, Woodworth G, Thomas G, Miller N, Williams M, Rigamonti D. Cerebrospinal Fluid Shunt Placement For Pseudotumor Cerebri-Associated Intractable Headache: Predictors of Treatment Response and An Analysis of Long-Term Outcomes. *Journal of Neurosurgery*. 2004;101(4):627-32.
129. Goh KY, Schatz NJ, Glaser JS. Optic Nerve Sheath Fenestration For Pseudotumor Cerebri. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 1997;17(2):86-91.
130. Higgins JN, Cousins C, Owler BK, Sarkies N, Pickard JD. Idiopathic Intracranial Hypertension: 12 Cases Treated By Venous Sinus Stenting. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2003;74(12):1662-66.
131. Bour LJ, Aramideh M, De Visser BW. Neurophysiological Aspects of Eye and Eyelid Movements During Blinking in Humans. *Journal of Neurophysiology*. 2000;83(1):166-76.
132. Delgado-Garcia JM, Gruart A, Trigo JA. Physiology of The Eyelid Motor System. *Annals of The New York Academy of Sciences*. 2003;1004:1-9.
133. Esteban A, Traba A, Prieto J. Eyelid Movements in Health and Disease. The Supranuclear Impairment of The Palpebral Motility. *Neurophysiologie Clinique = Clinical Neurophysiology*. 2004;34(1):3-15.
134. Bour L, Ongerboer De Visser B, Aramideh M, Speelman J. Origin of Eye and Eyelid Movements During Blinking. *Movement Disorders*. 2002;17 Suppl 2:S30-2.
135. Perrotta A, Serrao M, Sandrini G, Bogdanova D, Tassorelli C, Bartolo M, et al. Reduced Habituation of Trigeminal Reflexes in Patients with Episodic Cluster Headache During Cluster Period. *Cephalalgia*. 2008;28(9):950-59.
136. Aramideh M, Ongerboer De Visser BW. Brainstem Reflexes: Electrodiagnostic Techniques, Physiology, Normative Data, and Clinical Applications. *Muscle & Nerve*. 2002;26(1):14-30.

137. De Vito A, Gastaldo E, Tugnoli V, Eleopra R, Casula A, Tola MR, ve ark. Effect of Slow rTMS of Motor Cortex On The Excitability of The Blink Reflex: A Study in Healthy Humans. *Clinical Neurophysiology*. 2009;120(1):174-80.
138. Esteban A. A Neurophysiological Approach To Brainstem Reflexes. Blink Reflex. *Neurophysiologie Clinique = Clinical Neurophysiology*. 1999;29(1):7-38.
139. De Marinis M, Pujia A, Colaizzo E, Accornero N. The Blink Reflex in "Chronic Migraine". *Clinical Neurophysiology*. 2007;118(2):457-63.
140. Katsarava Z, Giffin N, Diener HC, Kaube H. Abnormal Habituation of 'Nociceptive' Blink Reflex in Migraine--Evidence For Increased Excitability of Trigeminal Nociception. *Cephalalgia*. 2003;23(8):814-19.
141. Ekizoglu E, Sozer-Topcular N, Baykan B, Oge AE. Assessment of Excitability At The Brainstem and Cortex in Primary Headaches with Allodynia. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2015;32(2):119-29.
142. Pinto JM. Olfaction. *Proceedings of The American Thoracic Society*. 2011;8(1):46-52.
143. Bromley SM. Smell and Taste Disorders: A Primary Care Approach. *American Family Physician*. 2000;61(2):427-36, 438.
144. Wilson DA, Xu W, Sadrian B, Courtiol E, Cohen Y, Barnes DC. Cortical Odor Processing in Health and Disease. *Progress in Brain Research*. 2014;208:275-305.
145. Gottfried JA. Smell: Central Nervous Processing. *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*. 2006;63:44-69.
146. Patel RM, Pinto JM. Olfaction: Anatomy, Physiology, and Disease. *Clinical Anatomy*. 2014;27(1):54-60.
147. Rawson NE. Olfactory Loss in Aging. *Science of Aging Knowledge Environment*. 2006;2006(5):pe6.
148. Welge-Lussen A. Ageing, Neurodegeneration, and Olfactory and Gustatory Loss. *B-ENT*. 2009;5 Suppl 13:129-32.
149. Martin B, Maudsley S, White CM, Egan JM. Hormones in The Naso-Oropharynx: Endocrine Modulation of Taste and Smell. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2009;20(4):163-70.
150. Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, ve ark. Smell and Taste Disorders, A Study of 750 Patients From The University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*. 1991;117(5):519-28.
151. Ackerman BH, Kasbekar N. Disturbances of Taste and Smell Induced By Drugs. *Pharmacotherapy*. 1997;17(3):482-96.
152. Haehner A, Rodewald A, Gerber JC, Hummel T. Correlation of Olfactory Function with Changes in The Volume of The Human Olfactory Bulb. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*. 2008;134(6):621-24.

153. Delahaye L, Le Gac MS, Martins-Carvalho C, Vazel L, Potard G, Marianowski R. Gap Between Odor Perception Threshold and Identification Threshold: Calculation Based On A Graph of The Biolfi(®) Olfactory Test. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. 2010;127(4):130-36.
154. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas W, et al. Revised Terminology and Concepts For Organization of Seizures and Epilepsies: Report of The ILAE Commission On Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-85.
155. Nordin S, Bramerson A, Murphy C, Bende M. A Scandinavian Adaptation of the Multi-clinic Smell and Taste Questionnaire: Evaluation of Questions About Olfaction. *Acta Otolaryngologica*. 2003;123(4):536-42.
156. Friedman DI, Jacobson DM. Idiopathic Intracranial Hypertension. *Journal of Neuroophthalmology*. 2004;24(2):138-145.
157. Hannerz J, Ericson K. The Relationship Between Idiopathic Intracranial Hypertension and Obesity. *Headache*. 2009;49(2):178-84.
158. Bauerle J, Nedelmann M. Sonographic Assessment of The Optic Nerve Sheath in Idiopathic Intracranial Hypertension. *Journal of Neurology*. 2011;258(11):2014-19.
159. Kapoor KG. Do Patients with Idiopathic Intracranial Hypertension Suffer From Hyposmia? *Medical Hypotheses*. 2008;71(5):816-17.
160. Katotomichelakis M, Balatsouras D, Tripsianis G, Tsaroucha A, Homsioglou E, Danielides V. Normative Values of Olfactory Function Testing Using The 'Sniffin' Sticks'. *The Laryngoscope*. 2007;117(1):114-20.
161. Dhong HJ, Chung SK, Doty RL. Estrogen Protects Against 3-Methylindole-Induced Olfactory Loss. *Brain Research*. 1999;824(2):312-15.
162. Orhan KS, Karabulut B, Keleş N, Değer K. Evaluation of Factors Concerning The Olfaction Using The Sniffin' Sticks Test. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2012;146(2):240-46.
163. Eskenazi B, Cain WS, Novelly RA, Mattson R. Odor Perception in Temporal Lobe Epilepsy Patients with and without Temporal Lobectomy. *Neuropsychologia*. 1986;24(4):553-62.
164. Kohler CG, Moberg PJ, Gur RE, O'Connor MJ, Sperling MR, Doty RL. Olfactory Dysfunction in Schizophrenia and Temporal Lobe Epilepsy. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*. 2001;14(2):83-88.
165. Room P, Groenewegen HJ, Lohman AH. Inputs From The Olfactory Bulb and Olfactory Cortex To The Entorhinal Cortex in The Cat. I. Anatomical Observations. *Experimental Brain Research*. 1984;56(3):488-96.
166. Carmichael ST, Clugnet MC, Price JL. Central Olfactory Connections in The Macaque Monkey. *The Journal of Comparative Neurology*. 1994;346(3):403-34.

167. Corletto E, Dal Zotto L, Resos A, Tripoli E, Zanchin G, Bulfoni C, ve ark. Osmophobia in Juvenile Primary Headaches. *Cephalalgia*. 2008;28(8):825-31.
168. Silva-Neto RP, Peres MF, Valenca MM. Odorant Substances That Trigger Headaches in Migraine Patients. *Cephalalgia*. 2014;34(1):14-21.
169. Saisu A, Tatsumoto M, Hoshiyama E, Aiba S, Hirata K. Evaluation of Olfaction in Patients with Migraine Using An Odour Stick Identification Test. *Cephalalgia*. 2011;31(9):1023-28.
170. Coppola G, Di Clemente L, Fumal A, Magis D, De Pasqua V, Pierelli F, ve ark. Inhibition of The Nociceptive R2 Blink Reflex After Supraorbital or Index Finger Stimulation Is Normal in Migraine without Aura Between Attacks. *Cephalalgia*. 2007;27(7):803-8.
171. Aktekin B, Yaltkaya K, Ozkaynak S, Oguz Y. Recovery Cycle of The Blink Reflex and Exteroceptive Suppression of Temporalis Muscle Activity in Migraine and Tension-Type Headache. *Headache*. 2001;41(2):142-49.
172. de Tommaso M, Murasecco D, Libro G, Guido M, Sciruicchio V, Specchio LM, ve ark. Modulation of Trigeminal Reflex Excitability in Migraine: Effects of Attention and Habituation On The Blink Reflex. *International Journal of Psychophysiology*. 2002;44(3):239-49.
173. Burstein R, Nosedà R, Borsook D. Migraine: Multiple Processes, Complex Pathophysiology. *The Journal of Neuroscience*. 2015;35(17):6619-29.
174. Ducros A, Denier C, Joutel A, Cecillon M, Lescoat C, Vahedi K, ve ark. The Clinical Spectrum of Familial Hemiplegic Migraine Associated with Mutations in A Neuronal Calcium Channel. *The New England Journal of Medicine*. 2001;345(1):17-24.
175. De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante L, ve ark. Haploinsufficiency of ATP1A2 Encoding The Na⁺/K⁺ Pump Alpha2 Subunit Associated with Familial Hemiplegic Migraine Type 2. *Nature Genetics*. 2003;33(2):192-96.
176. Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, Babini E, Lorenz-Depiereux B, Biskup S, ve ark. Mutation in The Neuronal Voltage-Gated Sodium Channel SCN1A in Familial Hemiplegic Migraine. *Lancet*. 2005;366(9483):371-77.
177. Chasman DI, Schürks M, Anttila V, de Vries B, Schminke U, Launer LJ, ve ark. Genome-wide Association Study Reveals Three Susceptibility Loci For Common Migraine in The General Population. *Nature Genetics*. 2011;43(7):695-98.
178. Anttila V, Stefansson H, Kallela M, Todt U, Terwindt GM, Calafato MS, ve ark. Genome-wide Association Study of Migraine Implicates A Common Susceptibility Variant On 8q22.1. *Nature Genetics*. 2010;42(10):869-73.
179. Anttila V, Winsvold BS, Gormley P, Kurth T, Bettella F, McMahon G, ve ark. Genome-wide Meta-analysis Identifies New Susceptibility Loci For Migraine. *Nature Genetics*. 2013;45(8):912-17.

180. Freilinger T, Anttila V, de Vries B, Malik R, Kallela M, Terwindt GM, ve ark. Genome-wide Association Analysis Identifies Susceptibility Loci For Migraine without Aura. *Nature Genetics*. 2012;44(7):777-82.
181. Evinger C, Basso MA, Manning KA, Sibony PA, Pellegrini JJ, Horn AK. A Role For The Basal Ganglia in Nicotinic Modulation of The Blink Reflex. *Experimental Brain Research*. 1993;92(3):507-15.
182. Basso MA, Powers AS, Evinger C. An Explanation For Reflex Blink Hyperexcitability in Parkinson's Disease. I. Superior Colliculus. *The Journal of Neuroscience*. 1996;16(22):7308-17.
183. Ilies MA, Masereel B, Rolin S, Scozzafava A, Campeanu G, Cimpeanu V, ve ark. Carbonic Anhydrase Inhibitors: Aromatic and Heterocyclic Sulfonamides Incorporating Adamantyl Moieties with Strong Anticonvulsant Activity. *Bioorganic&Medicinal Chemistry*. 2004;12(10):2717-26.
184. Sun MK, Alkon DL. Carbonic Anhydrase Gating of Attention: Memory Therapy and Enhancement. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2002;23(2):83-89.
185. Vorstrup S, Henriksen L, Paulson OB. Effect of Acetazolamide On Cerebral Blood Flow and Cerebral Metabolic Rate For Oxygen. *The Journal of Clinical Investigation*. 1984;74(5):1634-39.
186. Wirrell EC, Camfield PR, Gordon KE, Camfield CS, Dooley JM, Hanna BD. Will A Critical Level of Hyperventilation-induced Hypocapnia Always Induce An Absence Seizure? *Epilepsia*. 1996;37(5):459-62.
187. Jonas J, Vignal JP, Baumann C, Anxionnat JF, Muresan M, Vespignani H, ve ark. Effect of Hyperventilation On Seizure Activation: Potentiation By Antiepileptic Drug Tapering. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2011;82(8):928-30.
188. Ma X, Zhang Y, Yang Z, Liu X, Sun H, Qin J, ve ark. Childhood Absence Epilepsy: Electroclinical Features and Diagnostic Criteria. *Brain&Development*. 2011;33(2):114-19.
189. Woodbury DM, Rollins LT, Gardner MD, Hirschi WL, Hogan JR, Rallison ML, ve ark. Effects of Carbon Dioxide On Brain Excitability and Electrolytes. *The American Journal of Physiology*. 1958;192(1):79-90.
190. Lerche H, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Ion Channels and Epilepsy. *American Journal of Medical Genetics*. 2001;106(2):146-59.
191. Cerda M, Manterola A, Ponce S, Basauri L. Electrolyte Levels in The CSF of Children with Nontumoral Hydrocephalus. Relation To Clinical Parameters. *Child's Nervous System*. 1985;1(6):306-11.
192. Cohn DJ, Kaplan I, Levinson A. A Study of Calcium and Phosphorus in Cerebrospinal Fluid. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1938;24:609-16.

193. Nagy G, Molnar L, Kovacs T, Nyako G, Rochlitz S. Electrolytes in The CSF of Hydrocephalic Patients. *Archiv Für Psychiatrie Nervenkrankheiten*. 1979;226(4):319-24.



7. EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 1566

Tarih : 21.10.2014

Konu : Prof. Dr. Betül BAYKAN

Sayın Prof. Dr. Betül BAYKAN
Nöroloji Anabilim Dalı

İlgi :Nöroloji Anabilim Dalının 13/09/2014 gün ve 2478 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr.Bedia SAMANCI'nın yürüteceği 2014/1472 dosya numaralı "İdyopatik İntrakranyal Hipertansiyon Olgularında Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Göz Kırpma Refleksi, Koku Eşiği ve Duyarlılığı İle Korelasyonu" başlıklı çalışma kurulumuzun 26/09/2014 tarih ve 16 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

EK-2: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

‘İdyopatik intrakranyal hipertansiyon (İİH)’ tanısı konmuş olan hastalığınızda kafa içi seyirlerinden dolayı, bazı sinirlerin etkilendiği bilinmektedir. İİH olgularında en korkulan sorun görme kaybı gelişmesidir, ancak devamlı baş ağrısı varlığı ve bir kısım hastada hastalığın tekrarlaması, hastalar ve izleyen hekimler için oldukça sorunlu bir duruma neden olabilmektedir. Kontrol amaçlı lomber ponksiyonların çok sık yapıldığında hastanın yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiği bilindiğinden takip sürecinde doktorun kullanacağı görme fonksiyonu ve görme alanı dışında objektif ölçümlere ve bulgulara ihtiyaç vardır. Bu çalışmanın bazı sinirlerin etkilenme durumunu saptayarak tanı ve takipte öncülük etmesi hedeflenmiştir.

Bu amaçla hastalık öykünüz değerlendirildikten sonra muayeneniz yapılacak, depresyon testleri uygulanacaktır. Sonrasında bu araştırmaya katkıda bulunacak “Göz kapağı refleksi” incelemesi yapılacaktır. Bu incelemede göz etrafına yerleştirilen tamamen zararsız elektrotlar aracılığıyla uyarılar verilerek göz kırpmanız sağlanacaktır. Göz kırpmanız için gereken uyarı süresi ve grafiği ölçülecektir. İşlem ortalama 40 dakika sürecektir. Size herhangi bir zararı olmayan bu işlem sırasında acı hissedilmeyecektir.

Bu incelemelerden sonra burun muayeneniz yapılacak ve bir “Koku Testi” uygulanacaktır. Kitteki zararsız kokulu kalemler size, belli bir süreyle belirli bir mesafeden koklatılacak, farklı kokuları ayırabilme, seyreltilmiş kokularda koku eşiği ve kokuyu çoktan seçmede tanıyabilme durumlarınız değerlendirilecektir. Bu testin size herhangi bir zararı yoktur ve işlem sırasında herhangi bir acı hissedilmeyecektir.

Bu çalışmaya katılmak tamamen gönüllük esasına dayanmaktadır. Size ait bilgiler bu araştırma sırasında, araştırma sonuçlarının kullanılması sırasında ve sonrasında gizli tutulacaktır. Bu çalışma ile ilgili herhangi bir parasal sorumluluğunuz olmayacak ve tarafınıza bir ödeme yapılmayacaktır.

İncelemeyi reddetmeniz, sürdürmemeniz ya da araştırmacı tarafından çalışmadan çıkarılmanız halinde şimdi ya da daha sonra, ihtiyacınız olan tıbbi bakımı almanız hiçbir şekilde etkilenmeyecektir. Bu durumlarda hiçbir sorumluluk altına girmeyeceksiniz.

Sayın Dr Bedia SAMANCI tarafından İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim, bu araştırmaya yalnızca gönüllülerin dahil olacağı belirtildi.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Gizli kişisel bilgilerime ilgili mevzuatta belirtilen kişi, kurum ve kuruluşların erişebilmesini onaylıyorum. Bu araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Bu sonuçlarda kodlanan bilgilerin arşivlenmesi ve eğer uygunsa bunların ülkemiz dışına aktarılmasına izin veriyorum.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr Bedia Samancı'ya, 0212 4142000-32578 numaralı telefondan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-Soyadı, Tarih, İmzası:

Adres, tel/faks:

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-Soyadı, Tarih, İmzası:

Görevi, Adres, tel/faks:

EK-3: İDYOPATİK İNTRAKRANYAL HİPERTANSİYON SORGULAMA FORMU

İlk geliş tarihi:

Son kontrol tarihi:

Hastanın Adı-Soyadı:

Telefon 1:

Telefon2:

Doğum tarihi:

Cinsiyeti:

Protokol:

Boy:

Kilo:

VKİ:

İlk semptom:

İlk semptom tarihi:

Baş ağrısı tipi (Zonklayıcı, sıkıştırıcı, basınç hissi vs):

İlk başlangıç zamanı:

Sıklığı:

Süresi:

Şiddeti: Hafif-orta-şiddetli-çok şiddetli

Pozisyonla ilişkisi:

Hareketle ilişkisi:

Tarafı/yeri:

Eşlik eden bulgular:

Fotofobi:

Fonofobi:

Osmofobi:

Bulantı-kusma:

Tinnitus:

Görsel semptom (çift görme, bulanık görme, GGK vs)

Allodini:

Diğer (aura, otonom bulgu vs):

Önceki baş ağrısı karakteri: benzer/farklı karakterde (açıklama)

Sistemik hastalık:

Önceden Kullandığı ilaçlar:

Uyku apnesi/horlama/uyku problemleri:

Ailede baş ağrısı ve nörolojik/sistemik hastalık:

GÖRÜNTÜLEME, LABORATUVAR ve TAKİP

Kranyal MR:

Normal:

Empty”boş”sella:

Glob posteriorunda düzleşme:

Optik sinir kıvrımlanması:

Nonspesifik akmadde lezyonları (iskemik gliotik odak vs):

MRV:

Normal:

Transvers venöz sinüs stenoza:

Transvers venöz sinüs hipoplazisi:

Tanısal LP (tarih):

Açılış basıncı:

Kapanış basıncı:

Hücre:

Protein:

Şeker:

OKB:

Diğer:

Ponksiyon sonrası ağrıda azalma:

Hemogram:

Biyokimya:

Sedimentasyon (mm/h):

TFT:

B12:

Vaskülit markerları:

ANA:

ANCA:

AKLA:

F5Leiden:

Protrombin 2:

AT3:

LA:

Homosistein:

Protein C:

Protein S:

Diğer:

Nörolojik muayene:

Gözdibi:

Vizyon:

Diğer:

Görme alanı ve diğer oftalmolojik değerlendirme (tarihleri):

Psikiyatrik değerlendirme:

Medikal tedavi (süreler ve dozlar):

Tedavi sonrası ağrının seyri:

Tedavi yan etkileri:

Yapıldıysa cerrahi/tarih (Optik sinir fenestrasyonu/dekompresyonu):

Kilo kaybı:

LP tekrarı (Tarih/basınç/hücre/biyokimya/OKB):

Varsa nüks tarihi:

Baş ağrısı özellikleri (öncekiyle aynı/farkları):

Papilödem:

Vizyon:

Görme alanı:

Öncesinde kilo artışı:

Relapsta VKİ:

Gebelik:

Nüks esnasında ilaç kullanımı (İİH için ve diğer nedenler için-tetrasiklin türevi, A vitamin türevi vs-):

Varsa diğer nüksler ve tarihleri:



EK-4: GÖZ KIRPMA REFLEKSİ VE KOKU TESTİ ÖNCESİ SORGULAMA FORMU

Hastanın Adı-Soyadı:

Telefon 1:

Telefon2:

Doğum tarihi:

Cinsiyeti:

Protokol:

Boy:

Kilo:

VKİ:

Şu an aktif başağrısı: E ()

H()

Varsa başağrısı tipi (Zonklayıcı, sıkıştırıcı, basınç hissi vs):

Başlangıç zamanı:

Sıklığı:

Süresi:

Şiddeti: Hafif-orta-şiddetli-çok şiddetli

Pozisyonla ilişkisi:

Hareketle ilişkisi:

Tarafı/yeri:

Eşlik eden bulgular:

Fotofobi:

Fonofobi:

Osmofobi:

Bulantı-kusma:

Tinnitus:

Görsel semptom (çift görme, bulanık görme, GGK vs)

Allodini:

Diğer (aura, otonom bulgu vs):

Önceki başağrısı karakteri: benzer/farklı karakterde(açıklama):

Şu an aktif sistemik hastalık:

Önceden kullandığı ilaçlar:

Şu an kullanmakta olduğu ilaç ve dozu:

Kullanmakta olduğu ilacın süresi:

Son LP (tarih):

Açılış basıncı:

Kapanış basıncı:

Hücre:

Protein:

Şeker:

OKB:

Diğer:

Ponksiyon sonrası ağrıda azalma:

Nörolojik muayene:

Gözdibi:

Vizyon:

Diğer:

Görme alanı ve diğer oftalmolojik değerlendirme (tarihleri):

Atakta ve bu atak nüks ise başlangıç tarihi ve öncesinde ilaç kullanımı (İİH için ve diğer nedenler için-tetrasiklin türevi, A vitamin türevi vs-):

Koku bozukluğuna neden olabilecek ek hastalık (ÜSYE, allerjik rinit gibi üst solunum yolu hastalıkları, nazal patolojiler, epilepsi vs):

EK-5: BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Beck Depresyon Ölçeği

Aşağıda, kişilerin ruh durumlarını ifade ederken kullandıkları bazı cümleler verilmiştir. Her madde, bir çeşit ruh durumunu anlatmaktadır. Her maddede o durumun derecesini belirleyen 4 seçenek vardır. Lütfen bu seçenekleri dikkatle okuyunuz. **Bugün dahil son bir hafta içindeki kendi ruh durumunuzu göz önünde bulundurarak**, sizi en iyi anlatan cümleyi seçin ve işaretleyin. Seçiminizi yapmadan önce gruptaki cümlelerin hepsini dikkatle okuyunuz ve yalnızca bir maddeyi işaretleyin.

1. Kendinizi üzgün hissetme ile ilgili olarak...

- ☐ Kendimi üzgün hissetmiyorum.
- ☐ Kendimi üzgün hissediyorum.
- ☐ Her zaman için üzgünüm ve kendimi bu duygudan kurtaramıyorum.
- ☐ Öylesine üzgün ve mutsuzum ki dayanamıyorum.

2. Gelecek hakkında...

- ☐ Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
- ☐ Gelecek konusunda umutsuzum.
- ☐ Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
- ☐ Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.

3. Başarılı olma ile ilgili düşünceleriniz...

- ☐ Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.
- ☐ Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.
- ☐ Geçmişime baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
- ☐ Kendimi tümüyle başarısız bir kişi olarak görüyorum.

4. Zevk alma ile ilgili...

- ☐ Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
- ☐ Eskiden olduğu gibi herşeyden hoşlanmıyorum.
- ☐ Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
- ☐ Herşeyden sıkılıyorum.

5. Suçlu hissetme ile ilgili...

- ☐ Kendimi suçlu hissetmiyorum.
- ☐ Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
- ☐ Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
- ☐ Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.

6. Kendinizden memnun olup olmama ile ilgili...

- ☐ Kendimden memnunum.
- ☐ Kendi kendimden pek memnun değilim.
- ☐ Kendime çok kızıyorum.
- ☐ Kendimden nefret ediyorum.

7. Kendiniz ile ilgili...

- ☐ Kendimi diğer insanlardan daha kötü durumda görmüyorum.
- ☐ Kendimi zayıflıklarım ve hatalarım için eleştiriyorum.
- ☐ Kendimi hatalarım için her zaman suçluyorum.
- ☐ Her kötü olayda kendimi suçluyorum.

8. Kendinizi öldürme düşünceleri ile ilgili...

- ☐ Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
- ☐ Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor, fakat yapmıyorum.
- ☐ Kendimi öldürmek isterdim.
- ☐ Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.

9. Ağlama ile ilgili...

- ☐ Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.
- ☐ Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
- ☐ Çoğu zaman ağlıyorum.
- ☐ Eskiden ağlayabilirdim. Şimdi istesem de ağlayamıyorum.

10. Sinirli olma ile ilgili...

- ☐ Şimdi her zaman olduğumdan sinirli değilim.
- ☐ Eskisine kıyasla daha kolay kızıyorum.
- ☐ Şimdi hep sinirliyim.
- ☐ Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.

11. Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteği ile ilgili...

- ☐ Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.
- ☐ Başkaları ile eskisinden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.
- ☐ Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybettim.
- ☐ Hiç kimseyle görüşüp, konuşmak istemiyorum.

12. Karar verebilme ile ilgili...

- ☐ Eskiden olduğu kadar kolay karar verebiliyorum.
- ☐ Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
- ☐ Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.
- ☐ Artık hiç karar veremiyorum.

13. Kendi görüntünüz ile ilgili düşünceniz...

- ☐ Aynada kendime baktığımda bir değişiklik görmüyorum.
- ☐ Daha yaşlanmışım ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
- ☐ Görünüşümün çok değiştiğini ve daha çirkinleştiğimi hissediyorum.
- ☐ Kendimi çok çirkin buluyorum.

14. Çalışma durumunuz ile ilgili...

- ☐ Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
- ☐ Birşeyler yapamak için gayret göstermek gerekiyor.
- ☐ Herhangi birşeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamama gerekiyor.
- ☐ Hiçbir şey yapamıyorum.

15. Uyku ile ilgili...

- ☐ Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.
- ☐ Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.
- ☐ Her zamankinden bir-iki saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
- ☐ Her zamankinden çok daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.

16. Yorulma ile ilgili...

- ☐ Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.
- ☐ Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
- ☐ Yaptığım hemen herşey beni yoruyor.
- ☐ Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.

17. İştah ile ilgili...

- ☐ İştahım her zamanki gibi
- ☐ İştahım eskisi kadar iyi değil
- ☐ İştahım çok azaldı.
- ☐ Artık hiç iştahım yok.

18. Kilo verme ile ilgili...

- ☐ Son zamanlarda kilo vermedim.
- ☐ İki kilodan fazla kilo verdim.
- ☐ Dört kilodan fazla kilo verdim.
- ☐ Altı kilodan fazla kilo verdim.

19. Sağlığınız ile ilgili düşünceniz...

- ☐ Sağlığım beni pek endişelendirmiyor.
- ☐ Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendiriyor.
- ☐ Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyler düşünmek zorlaşıyor.
- ☐ Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.

20. Cinsel konularla ilgili...

- ☐ Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme farketmedim.
- ☐ Cinsel konularda eskisinden daha az ilgiliyim.
- ☐ Cinsel konularda şimdi çok daha az ilgiliyim.
- ☐ Cinsel konulara olan ilgimi tamamen kaybettim.

21. Cezalandırılmayla ilgili düşünceniz...

- ☐ Cezalandırılıyormuşum gibi duygular içinde değilim.
- ☐ Sanki, bazı şeyler için cezalandırılabilirmişim gibi duygular içindeyim.
- ☐ Cezalandırılacakmışım gibi duygular yaşıyorum.
- ☐ Bazı şeyler için cezalandırılıyorum.

EK-6: İSKANDİNAVLAR İÇİN MULTI-KLİNİK KOKU VE TAT SORULARI (MCSTQ-SC) TÜRKÇE ÇEVİRİSİ

TABLO-1:Tıbbi geçmiş hakkında sorular:

Daha önce hiç, sürekli olarak ya da sıklıkla aşağıdaki, durumlardan biri oldu mu? a, b
Daha önce hiç aşağıdakilerden birine uzun ya da ciddi süre maruz kaldınız mı? a, c
Daha önce aşağıdaki madde veya ürünlerden herhangi birine karşı alerjiniz veya aşırı duyarlılığınız oldu mu? a, d
Daha önce hiç ciddi bir kafa travması veya yüz yaralanması geçirdiniz mi? a, e
Eğer öyleyse kafa yaralanması mı geçirdiniz? a, e
Eğer öyleyse yüz yaralanması mı geçirdiniz? a, e
Daha önce hiç aşağıdaki durumlardan/hastalıklardan/semptomlardan biri oldu mu? a, f
Daha önce hiç aşağıdaki ameliyatlardan birini geçirdiniz mi? a, g
Daha önce hiç sigara içtiniz mi? a, e
Halen sigara içiyor musunuz? a, e
Ne kadar sigara içiyorsunuz ya da sigara içicisi olduğunuz son yılda ne kadar içtiniz? e,h
Daha önce hiç evinizde ya da iş ortamınızda uzun süreli sigara dumanına maruz kaldınız mı (pasif içici)? a, e
Örnek olarak parfüm/ temizlik ajanları ve çiçekler gibi güçlü kokulardan rahatsız oluyor musunuz ya da şikayetleriniz/semptomlarınız başlıyor mu? a, e
Eğer öyleyse ne ölçüde rahatsız oluyorsunuz ya da semptomlarınız başlıyor? İ, j

-
- a) Cevap alternatifleri: evet/hayır
 - b) Farklı yönler: hapşırma/kaşınan burun; burun akıntısı, burundan nefes almada sorun; sinüs ağrısı/başağrısı; sinüs enfeksiyonu; erişkinde nazal polip; çocuklukta burun arkasında et parçası/bez; burun kemiğinde eğrilik; burun kanaması; alerjik burun semptomları; öksürmek; nefes alma problemleri; sık soğuk algınlığı; alerjik astım; alerjik olmayan astım; nefes alma zorluğu atakları/hırıltı; alt solunum yolunda mukus; alt solunum yolu enfeksiyonu; burun/ağız/sinüs/alt solunum yolu ile ilgili diğer problemler.
 - c) Farklı yönler: bitki öldürücüler/ böcek ilaçları; metal tozu; asit buharı; endüstriyel çözücüler/ temizlik ürünleri; tahta tozu; formaldehit; diğer maruziyet.
 - d) Farklı yönler: Mevsimsel alerji; yıllar süren alerji; ilaçlar; yemek; diğer alerji/aşırı reaksiyon.
 - e) Tek soru.
 - f) Farklı yönler: epilepsi; inme; sık kulak ağrısı; yüksek kan basıncı; diyabetes mellitus; yüz felci; romatizma; kistik fibrozis; Alzheimer Hastalığı; Parkinson Hastalığı; alkol kötü kullanımı; madde kullanımı; psikiyatrik problemler; multipl skleroz; depresyon; Sjögren sendromu; kanser/tümör; hamilelik/doğum; diğer hastalık/durum/semptom.
 - g) Farklı yönler; Eğri burun kemiğinin düzeltilmesi; erişkinde nazal polipektomi; çocuklukta burun arkasındaki et parçasının/bezin alınması; nazal plastik cerrahi; diğer

nazal cerrahiler; sinüs cerrahisi; diğer kafa/yüz cerrahisi; beyin cerrahisi; ağız cerrahisi; 20'lik yaş dişinin çekilmesi; diğer diş cerrahisi; kulak cerrahisi; bademcik alınması.

- h) Cevap alternatifleri: günde 1 paketten az/ günde 1-2 paket/ günde 2 paketten fazla.
- i) Cevap alternatifleri: semptom yok/ hafif semptomlar/ orta derecede semptomlar/ ağır semptomlar.
- j) Farklı yönler: burun; gözler; boğaz; akciğerler; diğer semptomlar.

TABLO-2:Olfaktör disfonksiyon/koku bozukluğu ile ilgili sorular:

Anormal koku duyarlılığı

Son iki sene içinde hiç anormal koku duyarlılığınız oldu mu? a, b

Aşağıdaki maddeler için size göre koku duyarlılığınız (algılanan koku yoğunluğu)

kendi yaşıınızda normal olduğuna inandığınız biri için nasıl? c, d

Koku duyurunuzu tamamen kaybettiniz mi (hiç koku almamak)? a, b

Ne kadar zamandır anormal koku duyarlılığınız var? b, e

En son ne zaman anormal koku duyarlılığı yaşadınız? b, f

Anormal koku duyarlılığınızda dalgalanmalar yaşıyor musunuz/ tecrübe ediyor musunuz? b, g

Anormal koku duyarlılığı hangi burun deliğiniz tarafındadır? b, h

Parosmi

Son iki yılda hiç kokularda bozulma/değişiklik tecrübe ettiniz mi? a, b

Kokuda değişiklik ne kadar hoş/ nahoştu? b, i

Kokulardaki bozukluk ne kadar güçlüydü? b, j

Koku bozukluğu ne kadar zaman sürdü? b, j

En son ne zaman kokuda bozulma/değişiklik tecrübesini yaşadınız? b, f

Koku değişikliğinde/bozulmada dalgalanma tecrübe ediyor musunuz? b, g

Kokuda değişme/bozulma hangi burun deliği tarafındadır? b, h

Fantosmi (hayali koku)

Son iki sene içinde hayali (gerçek olmayan) koku tecrübe ettiniz mi? a, b

Hayali (gerçek olmayan) koku hangi kokuya benziyordu? a, k

Hayali (gerçek olmayan) koku ne kadar hoş/ nahoştu? b, i

Hayali (gerçek olmayan) koku ne kadar güçlüydü? b, j

Ne kadar süre boyunca hayali (gerçek olmayan) kokuları duydunuz? b, e

En son ne zaman hayali (gerçek olmayan) bir koku tecrübe ettiniz? b, f

Hayali (gerçek olmayan) kokuları ne sıklıkla tecrübe ediyorsunuz? b, l

Tipik bir hayali (gerçek olmayan) koku atağının uzunluğu ne kadar sürüyor? b, m

Hayali (gerçek olmayan) kokunun gücünde dalgalanma tecrübe ediyor musunuz? b, g

Hayali (gerçek olmayan) koku, hangi burun deliği tarafındadır? b, h

-
- a) Cevap alternatifleri: evet/hayır
 - b) Tek soru.
 - c) Cevap alternatifleri: kokular normalden daha zayıf/tamamen duyarlılığın kaybı/ normalden daha güçlü/ normal güçte.

- d) Değişik açılar: ev gazları; yangın dumanı; baharatlar; turunçgil/narenciye meyveleri/ meyveler (turunçgil dışında); şekerli maddeler; yemek kokuları; bozulmuş yemek; çiçekler; parfüm/tıraş sonrası losyonu; viks/mentol/nane; tahta; amonyak/sirke; sigara dumanı; çözücüler/boya; temizlik ürünleri/deterjanlar; araba egzozu
- e) Cevap alternatifleri: 1 aydan az/1-3 ay/4-6 ay/7-12 ay/ 1-2 yıl/ 3 yıldan fazla (ama ömür boyu değil)/ ömür boyu
- f) Cevap alternatifleri: bu hafta/ 1-4 hafta önce/ 1-6 ay önce/ 6 aydan daha önce
- g) Cevap alternatifleri: Asla/bazen.
- h) Cevap alternatifleri: Sadece sağ burun deliği/ sadece sol burun deliği/ her iki burun deliği/ lokalize edemiyorum.
- i) Cevap alternatifleri: hoş/ ne hoş ne nahoş/ nahoş.
- j) Cevap alternatifleri: zayıf/ orta/ güçlü.
- k) Değişik açılar: enfekte doku ya da mukus/ duman gibi ya da yanmış/ gaita-büyük abdest/ çürük/ köhne/ küflü/ metalik/ diğer kokular.
- l) Cevap alternatifleri: her ay/ her hafta/ her gün/ gün boyu.
- m) Cevap alternatifleri: Anlık/ dakikalar/saatler/tüm gün.

TABLO-3:Olfaktör disfonksiyonun sonuçları:

Anormal koku hissiniz günlük yaşamınızı etkiliyor mu? a

Anormal koku hissiniz genel iyilik halinizi etkiliyor mu? a

Anormal koku hissiniz hayat kalitenizi etkiliyor mu? a

Anormal koku hissiniz yemeklerden aldığınız tadı etkiledi mi? b

Anormal koku hissiniz iştahınızı etkiledi mi? c

-
- a) Cevap alternatifleri: evet/hayır
 - b) Cevap alternatifleri: Tad zevkini arttırdı/ tad zevkini azalttı/ tad zevkini değiştirmede.
 - c) Cevap alternatifleri: iştahı arttırdı/ iştahı azalttı/ iştahı değiştirmede.

8. ÖZGEÇMİŞ

ARAŞTIRICININ ÖZGEÇMİŞİ

Adı: Bedia
Soyadı: SAMANCI
Doğum Yeri: Ankara
Doğum Tarihi: 27.04.1985
Yabancı Dil: İngilizce
E-posta Adresi: bmarangozoglu@hotmail.com

EĞİTİM

Tıpta Uzmanlık Öğrencisi İstanbul
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı (UEMS Sertifikalı Nöroloji Eğitim Kliniği) Kasım 2011-Halen

Araştırma Görevlisi Boston, ABD
Frontotemporal Demans Ünitesi, Massachusetts General Hospital
Athinoula A. Martinos Biomedikal Görüntüleme Merkezi Eylül 2015-Nisan 2016

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi İzmir
Ekim2003-Haziran 2009

İŞ DENEYİMLERİ

Karamürsel Devlet Hastanesi Kocaeli
Pratisyen Hekim Kasım 2009-Kasım 2011

HAKEMLİ ULUSLARARASI DERGİLERDE YAYINLAR

- 1) Samancı B, Coban O, Baykan B. Late onset aura may herald cerebral amyloid angiopathy: A case report. Cephalalgia. 2015 Nov 26. pii: 0333102415620253. [Epub ahead of print]
- 2) Samancı B, Tektürk P, Tüzün E, Erdağ E, Kınay D, Yapıcı Z, Baykan B. Neuronal autoantibodies in patients with Rasmussen's encephalitis. Epileptic Disorders. 2016 tarafından yayınlanmak üzere kabul edildi.
- 3) Samancı B, Samancı Y, Tüzün E, Altıokka-Uzun G, Ekizoğlu E, İçöz S, Şahin E, Küçükali Cİ, Baykan B. Evidence for potential involvement of pro-inflammatory adipokines in the pathogenesis of idiopathic intracranial hypertension. Cephalalgia. 2016 tarafından yayınlanmak üzere kabul edildi.
- 4) Samancı Y, Iplikcioglu C, Ozek E, Ozcan D, Marangozolu B. Lung carcinoma metastasis presenting as a pineal region tumor. Neurocirugia (Astur). 2011 Dec;22(6):579-82.
- 5) Samancı Y, Samancı B, Şahin E, Altıokka-Uzun G, Ekizoglu E, İçöz S, Küçükali Cİ, Tüzün E, Baykan B. Neuron-specific enolase levels as a marker for possible neuronal damage in idiopathic intracranial hypertension. Submit edildi.

HAKEMLİ ULUSAL DERGİLERDE YAYINLAR

- 1) Baysal Kırac L, Marangozoğlu Samancı B, Baykan B, Gürses C, Bebek N, Gökyiğit A. Zonisamid Tedavisine Yanıtlı, Self-İndüksiyonu Olan Atipik Bir Lennox-Gastaut Sendromu Olgusu. Epilepsi. 2014;20(3):129-133.

ULUSLARARASI NÖROLOJİ TOPLANTILARINDA SUNUMLAR

- 1) Durmus H, Sezgin M, Marangozoğlu Samancı B, Ozoguz A, Deymeer F, Serdaroglu P, Basak N, Parman Y. Clinical and Genetic Heterogeneity in Familial ALS Patients from

Turkey. The 68th AAN Annual Meeting Abstract Book pp 113. Poster presentation, Vancouver, April, 2016.

- 2) Dede H, Bebek N, Karbay M, Marangozoglul B, Gurses C, Baykan B, Karadeniz D, Gokyigit A. Sleep Characteristics and Prevalence of Sleep Disorders in Epilepsy Patients without Sleep Complaints. The 68th AAN Annual Meeting Abstract Book pp 97. Poster presentation, Vancouver, April, 2016.
- 3) Samancı B, Samancı Y, Tüzün E, Altıokka-Uzun G, Ekizoğlu E, İçöz S, Şahin E, Küçükali Cİ, Baykan B. Trying to Illuminate the Unknown Pathophysiology of Idiopathic Intracranial Hypertension: A Study of Various Biomarkers Including Cytokines and Adipokines. The 68th AAN Annual Meeting Abstract Book pp 26. Poster presentation, Vancouver, April, 2016.
- 4) Marangozoğlu Samancı B, Durmus H, Özoğuz A, Serdaroğlu-Ofıazer P, Deymeer F, Başak AN, Parman Y. Clinical and Genetic Characteristics of 20 ALS Patients From Turkey with SOD1 Mutations. Peripheral Nerve Society Abstract Book. Poster presentation, Quebec, June, 2015.

ULUSAL NÖROLOJİ TOPLANTILARINDA SUNUMLAR

- 1) Samancı B, Altıokka-Uzun G, Kocasoy Orhan E, Ekizoğlu E, Öge AE, Baykan B. İdyopatik intrakranyal hipertansiyon beyinsapında kalıcı hipereksitabiliteye mi yol açıyor? 32. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi, Kongre Kitapçığı s.22. Poster Sunumu, Muğla, Nisan, 2016.
- 2) Samancı B, Sezgin M, Karbay M, Şen C, Samancı Y, Kocasoy Orhan E, Orhan KS, Baykan B. Mezial Temporal Lob Epilepsili Hastalarda Koku Disfonksiyonunun Değerlendirilmesi. 32. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi, Kongre Kitapçığı s.51. Poster Sunumu, Muğla, Nisan, 2016.
- 3) Şahin E, Samancı B, Samancı Y, Altıokka Uzun G, Ekizoğlu E, İçöz S, Küçükali Cİ, Tüzün E, Baykan B. İdyopatik İntrakranyal Hipertansiyon Hastalarında Serum Nöron Spesifik

Enolaz Düzeyinin Araştırılması. 51. Ulusal Nöroloji Kongresi, Kongre Kitapçığı s. 23. Sözel sunum, Antalya, Aralık, 2015.

- 4) Samancı B. Paroksizmal Kineziyenik Diskinezi ve İnfanıl Konvülziyon Birlikteliği. EPIMER Toplantısı. Sözel sunum, İstanbul, Mayıs, 2015.
- 5) Samancı B., Çakar A, Baykan B. İntrakranyal Hipertansiyon: Sekonder mi? İdyopatik mi? 11. Başağrısı Kış Okulu. Tedavi Gecesi Olgu Sunumu, İstanbul, Şubat, 2015.
- 6) Karbay M, Samancı B., Kürtüncü M. Wolfram Sendromu Tip II: Olgu Sunumu. 50. Ulusal Nöroloji Kongresi, Kongre Kitapçığı s.184. Poster sunumu, Antalya, Kasım, 2014.
- 7) Samancı B., Şirin NG, Bebek N, Baykan B, Gökyiğit A, Gürses C. Switch Of: Epilepside Bir Belirteç mi? 50. Ulusal Nöroloji Kongresi, Kongre Kitapçığı s.93. Poster sunumu, Antalya, Kasım, 2014.
- 8) Samancı B., Yıldız Çelik Ş, Bilgiç B, Çoban A, Kürtüncü M, Eraksoy M. Santral Sinir Sistemi Sarkoidozu: 10 Hastanın Klinik Seyri. 50. Ulusal Nöroloji Kongresi, Kongre Kitapçığı s.79. Poster sunumu, Antalya, Kasım, 2014.
- 9) Samancı B., Sezgin M, Durmuş H, Özoğuz A, Serdaroğlu-Oflazer P, Deymeer F, Başak N, Parman Y. İ.T.F. Nöroloji Anabilim Dalında İzlenen Amyotrofik Lateral Skleroz Hastalarının Genetik ve Klinik Özellikler Açısından İncelenmesi. 50. Ulusal Nöroloji Kongresi, Kongre Kitapçığı s.59-60. Sözel sunum, Antalya, Kasım, 2014.
- 10) Atmaca MM, Marangozoğlu Samancı B., Çakar A, Yumerhodzha SM, Telci A, Dirican A, Gürses C. Status Epileptikus Seyrinde Olası Biyoışaretleyicilerin Rolü. 50. Ulusal Nöroloji Kongresi, Kongre Kitapçığı s.90-91. Poster sunumu, Antalya, Kasım, 2014. (Poster İkincilik Ödülü)
- 11) Marangozoğlu Samancı B., Gürses C, Yılmaz E, Bebek N, Baykan B, Sabancı A, Aydoseli A, Aras Y, Sencer A, Mudun A, Canbolat A, Gökyiğit A. Epilepsi Cerrahisi Yapılan Hastalarda Elektrofizyoloji Ve Görüntüleme Bulgularının Konkordansının Cerrahi Sonrası

Nöbetsizlik Açısından Önemi. 9. Ulusal Epilepsi Kongresi Kongre Kitapçığı s.33. Sözel sunum, Fethiye, Mayıs, 2014.

- 12) Baysal Kırac L, Marangozoğlu Samancı B, Baykan B, Gürses C, Bebek N, Gökyiğit A. Zonisamid Tedavisine Yanıtlı, Self-İndüksiyonu Olan Atipik Bir Lennox-Gastaut Sendromu Olgusu. 30. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi, Kongre Kitapçığı s.60-61. Poster sunumu, Antalya, Nisan, 2014.
- 13) Yıldız Çelik Ş, Bebek N, Marangozoğlu Samancı B, Akçay Hİ, Gürses C, Baykan B, Gökyiğit A. Epilepsili Fenilketonürlü Hastalarda Refleks Özellik: 2 Olgusu. 49. Ulusal Nöroloji Kongresi, Kongre Kitapçığı s.155. Poster sunumu, Antalya, Kasım, 2013.
- 14) Marangozoğlu Samancı B, Baykan B, Lee HY, Ptáček LJ. Paroksizmal Kineziyenik Diskinezi ve İnfantil Konvülsiyon Birlikteliğinde PRRT2 Gen Mutasyonu: Bir Aile Sunumu. 49. Ulusal Nöroloji Kongresi, Kongre Kitapçığı s.155. Poster sunumu, Antalya, Kasım, 2013.
- 15) Güngör İ, Marangozoğlu Samancı B, Durmuş H, Deymeer F, Parman Y, Serdaroğlu-Oflazer P. Becker Müsküler Distrofili Hastada Gelişen İnflamatuvar Miyopati: Olgusu. 48. Ulusal Nöroloji Kongresi, Kongre Kitapçığı s.215-216. Poster sunumu, Antalya, Kasım, 2012.

KİTAP BÖLÜMLERİ VE ÇEVİRİLER

- 1) Nörobilimin Temelleri (Principles of Neural Science, Fifth Edition). Editörler: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ, Türkçe Çeviri Editörü: Gürvit H. Samancı B, 15. Bölüm: Santral Sinir Sisteminin Organizasyonu, bölüm çevirmeni. Baskıda.
- 2) Nörobilimin Temelleri (Principles of Neural Science, Fifth Edition). Editörler: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ, Türkçe Çeviri Editörü: Gürvit H. Samancı B, Samancı Y, 67. Bölüm: Prefrontal Korteks, Hippokampus, ve Açık Bellek Depolamasının Biyolojisi, Bölüm çevirmeni. Baskıda.
- 3) Samancı B, Bilgiç B. Hızlı Seyirli Demanslarda Ayırıcı Tanı (Davranış Bozuklukları bölüm başlığı altında). İçinde: Bebek N (ed), Nörolojide Ayırıcı Tanı. Henüz baskıya gitmedi.

HİZMET VE ÜYELİKLER

Üye, Çağdaş Yaşamı Destekleme Derneği (ÇYDD)	2004-2009
Üye, Türk Nöroloji Derneği	2014- Halen
Üye, Çocuk ve Ergen Nörolojisi Derneği (ÇENDER)	2015- Halen
Nöroloji Anabilim Dalı Asistan Temsilciliği	2013-2015