

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

İDİOPATİK İNTRAKRANİAL HİPERTANSİYONDA
ADİPOKİNLER

UZMANLIK TEZİ
DR. AHMET MAĞRUR KARAGÜLMEZ

DANIŞMAN
PROF.DR. EYLEM TEKE

DENİZLİ - 2024

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

İDİOPATİK İNTRAKRANİAL HİPERTANSİYONDA
ADİPOKİNLER

UZMANLIK TEZİ
DR. AHMET MAĞRUR KARAGÜLMEZ

DANIŞMAN
PROF.DR. EYLEM TEKE

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 27.04.2023 tarih ve 2023TPF010 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ – 2024

TEŞEKKÜR

Tez çalışma süresince karşılaştığım her soruna çok hızlı bir şekilde çözüm üreten, bilgisinden daima istifade ettiğim, tezin hazırlanması ve yazılması konusunda tecrübe ve katkılarını esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Eylem TEKE'ye, uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde sayısız emekleri olan Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nın değerli hocaları Prof. Dr. Levent Sinan BİR, Prof. Dr. Çağatay Hilmi ÖNCEL, Prof.Dr. Göksemin DEMİR, Prof. Dr. Çağdaş ERDOĞAN, Doç. Dr. Selma TEKİN ve Doç. Dr. Nesrin ERGİN'e, tez çalışmamda hasta verilerinin biyokimyasal analizi ve birçok konuda bana yardımcı olan Doç.Dr. Esin AVCI'ya, çalışma verilerimin istatistiksel değerlendirilmesinde önemli katkıları olan Dr. Öğr. Üyesi Hande Şenol'a ve birlikte çalışmaktan her daim mutluluk duyduğum Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD'da görevli asistan arkadaşlarıma ve nöroloji kliniğinin diğer çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca beni destekleyen, başarılarımda en büyük emeğin sahibi olan yol göstericilerim annem Saadet KARAGÜLMEZ, babam Adnan KARAGÜLMEZ ve kardeşim Mehmet Mesrur KARAGÜLMEZ'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr.Ahmet Mağrur KARAGÜLMEZ

Denizli, 2024

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|------|
| ONAY SAYFASI | III |
| TEŞEKKÜR | IV |
| İÇİNDEKİLER | V |
| SİMGELER VE KISALTMALAR | VIII |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | IX |
| TABLolar DİZİNİ | X |
| ÖZET | XI |
| SUMMARY | XIII |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. İDİOPATİK İNTRAKRANİAL HİPERTANSİYON | 3 |
| 2.1.1. Tanım | 3 |
| 2.1.2. Epidemiyoloji | 4 |
| 2.1.3. Etyoloji | 5 |
| 2.1.4. Patogenez | 6 |
| 2.1.4.1. Artmış BOS Üretimi | 7 |
| 2.1.4.2. Azalmış BOS Emilimi | 7 |
| 2.1.4.3. Artmış Venöz Basınç | 8 |
| 2.1.4.4. Hormonal Durumlar, Obezite ve Adipoz Dokunun Etkisi | 9 |
| 2.1.5. Klinik Özellikler | 10 |
| 2.1.6. Muayene ve İncelemeler | 13 |
| 2.1.6.1. Nörolojik Muayene | 14 |
| 2.1.6.2. Oftalmolojik Muayene | 14 |
| 2.1.6.3. Nöroradyoloji | 16 |
| 2.1.6.4. Lomber Ponksiyon | 17 |
| 2.1.7. Tanı | 17 |
| 2.1.8. Tedavi..... | 18 |
| 2.1.8.1. Diyet ve Kilo Kaybı | 19 |

| | |
|--|----|
| 2.1.8.2. Karbonik Anhidraz İnhibitörleri..... | 20 |
| 2.1.8.3. Diğer İlaçlar | 20 |
| 2.1.8.4. Tekrarlayan Lomber Ponksiyon | 21 |
| 2.1.8.5. Cerrahi Tedavi | 21 |
| 2.2. OBEZİTE VE İDİOPATİK İNTRAKRANİAL HİPERTANSİYON | 23 |
| 2.3. ADİPOKİNLER | 25 |
| 2.3.1. Leptin | 26 |
| 2.3.2. Adiponektin | 28 |
| 2.3.3. Visfatin..... | 30 |
| 2.3.4. Apelin | 31 |
| 2.3.5. Adipsin | 32 |
| 2.3.6. Resistin | 33 |
| 3. AMAÇ | 36 |
| 4. GEREÇ ve YÖNTEM | 37 |
| 4.1. ÖRNEKLEM | 37 |
| 4.1.1. Vaka Grubu..... | 37 |
| 4.1.1.1. Vaka Grubu İçin Dahil Olma Kriterleri | 37 |
| 4.1.1.2. Vaka Grubu İçin Dışlama Kriterleri | 38 |
| 4.1.2. Kontrol Grubu | 38 |
| 4.1.2.1. Kontrol Grubu İçin Dahil Olma Kriterleri | 38 |
| 4.1.2.2. Kontrol Grubu İçin Dışlama Kriterleri | 38 |
| 4.1.3. Gönüllüler İçin Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri | 39 |
| 4.2. GEREÇ | 39 |
| 4.2.1. Hasta Bilgileri Formu | 39 |
| 4.2.2. İnsan Leptin, Adiponektin, Visfatin, Resistin, Adipsin ve Apelin ELISA Kiti..... | 39 |
| 4.3. YÖNTEM | 39 |
| 4.3.1. Vaka ve Kontrol Grubunun Dahil Edilmesi, Venöz Kan Toplanması..... | 39 |
| 4.3.2. Serum Adipokin Düzeylerinin Belirlenmesi | 40 |
| 4.3.3. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi..... | 40 |
| 4.3.4. Verilerin Karşılaştırılması..... | 41 |

| | |
|--|----|
| 5. BULGULAR | 42 |
| 5.1. GENEL VERİLER | 42 |
| 5.2. KARŞILAŞTIRMALAR | 43 |
| 5.3.SERUM ADİPOKİN DÜZEYLERİYLE TANIMLAYICI DEĞİŞKENLERİN KORELASYONU | 47 |
| 6. TARTIŞMA | 51 |
| 7. SONUÇ ve ÖNERİLER | 66 |
| 8. KAYNAKLAR | 68 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

- BOS:** Beyin Omurilik Sıvısı
BT: Bilgisayarlı Tomografi
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
FSH: Folikül Stimüle Edici Hormon
HDL: High Density Lipoprotein
IIHTT: Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial
IL: İnterlökin
INF: İnterferon
İİH: İdiopatik İnttrakranial Hipertansiyon
LDL: Low Density Lipoprotein
LH: Lüteinizan Hormon
LP: Lomber Ponksiyon
MMP-9: Matriks Metalloproteinaz-9
MR: Manyetik Rezonans
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS: Multiple Skleroz
NAD: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NAMPT: Nikotinamid Fosforibosiltransferaz
NO: Nitrik Oksit
PKOS: Polikistik Over Sendromu
PPAR: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
RAPD: Rölatif Afferent Pupil Defekti
SSS: Santral Sinir Sistemi
TNF: Tümör Nekroz Faktör
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
VLDL: Very Low Density Lipoprotein
VP: Ventriküloperitoneal

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| <i>Şekil 1. Vaka ve kontrol grubunda serum leptin, adiponektin, visfatin, resistin, apelin düzeyleri</i> | 46 |
|--|----|

TABLULAR DİZİNİ

| | |
|--|----|
| <i>Tablo 1. Sekonder İntrakranial Hipertansiyon Nedenleri</i> | 5 |
| <i>Tablo 2. Papil Ödem Modifiye Frisen Skorlaması</i> | 15 |
| <i>Tablo 3. İİH Modifiye Dandy Kriterleri-2013</i> | 18 |
| <i>Tablo 4. Vaka ve kontrol grubunun laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması..</i> | 44 |
| <i>Tablo 5. Vaka ve kontrol grubunun serum adipokin düzeylerinin karşılaştırılması...</i> | 45 |
| <i>Tablo 6. Vaka grubunda serum adipokin düzeyleri ile BOS parametrelerinin korelasyonu</i> | 48 |
| <i>Tablo 7. Vaka grubunda serum adipokin düzeyleri ile laboratuvar parametrelerinin korelasyonu</i> | 49 |
| <i>Tablo 8. Kontrol grubunda serum adipokin düzeyleri ile laboratuvar parametrelerinin korelasyonu</i> | 49 |
| <i>Tablo 9. Vaka grubunda yaş, vücut ağırlığı ve VKİ ile serum adipokin düzeylerinin korelasyonu</i> | 50 |

ÖZET

İdiopatik İntrakranial Hipertansiyonda Adipokinler

Dr. Ahmet Mağrur KARAGÜLMEZ

İdiopatik İntrakranial Hipertansiyon (İİH) genellikle doğurganlık çağındaki kadınlarda görülen, herhangi bir nedene bağlanamayan kafa içi basınç artışının olduğu bir hastalıktır. Yaygın tariflenen semptomlar baş ve boyun ağrısı, kulak çınlaması, diziness, çift görme ve görme kaybıdır. Klinik olarak kafa içi basınç artışıyla ilişkilendirilebilecek bulguları olan hastalarda nörogörüntüleme yöntemleriyle intrakranial hipertansiyonun sekonder nedenleri ekarte edildikten sonra yapılan lomber ponksiyonda beyin omurilik sıvısı (BOS) açılış basıncının 250mmH₂O'nun üzerinde saptanması ile tanı konulmaktadır. Tedavi hedefi BOS basıncının düşürülmesiyle özellikle görme kaybı gibi kalıcı bulguların önlenmesine dayanmaktadır. Literatürdeki çalışmalar, boşaltıcı lomber ponksiyon uygulamalarına ek olarak asetozalamid kullanımı ve diyetle kilo kaybının tedavide etkili olduğunu göstermektedir. Dirençli hastalarda optik sinir kılıfı fenestrasyonu, BOS şantı, transvers sinüs stentleme gibi cerrahi teknikler de uygulanabilmektedir.

İİH tanılı hastaların büyük çoğunluğunu obez kadınların oluşturması, İİH'li hastalarda kilo alımının var olan semptomları kötüleştirilmesi, bununla beraber %6 lık bir kilo kaybıyla semptom düzelmesinin sağlanabilmesi hastalık ve obezite arasındaki ilişkiyi güçlendirmektedir. Adipokinler, yağ dokusundan salınan ve besin alımı, enerji dengesi, lipit ve glukoz metabolizması, kardiyovasküler sistem, inflamasyon ve bağışıklık sistemi modülasyonu gibi birçok farklı alanda rolleri olan hormonlardır. Obezite durumu yağ hücreleri tarafından salınan adipokinlerin miktarını değiştirebilir ve bu da çeşitli metabolik ve inflamatuvar durumları tetikleyebilir. Proinflamatuvar sitokinlerin İİH'de rolü olduğu daha önce yapılan bazı çalışmalarda vurgulanmıştır. Ancak obezitede miktarı değişen adipokinlerin inflamatuvar sistem üzerinden İİH patogenezinin etkisini araştıran yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca adipokin düzeylerinin obezitede değişkenlik gösterdiğiyle ilgili çok sayıda çalışma olsa da İİH ile obezite arasındaki olası ortak patolojide adipokinlerin rolü yeterince araştırılmamıştır.

Bu çalışmada daha önce İİH'li hastalarda hiç incelenmemiş olan visfatin, resistin, apelin ve adiposinin; ayrıca İİH'de çalışma sayısı çok az olan leptin ve adiponektinin İİH tanılı hastalar ve sağlıklı kontrollerde serum düzeyleri karşılaştırılmıştır. İİH grubu kendi içinde semptomlar, nörolojik ve oftalmolojik muayene bulguları, göz dibi incelemeleri, nörogörüntüleme bulguları ve BOS parametreleri açısından değerlendirilmiştir. İİH grubu obezite olanlar ve olmayanlar olarak 2 alt gruba ayrılmış ve bu 2 alt grup arasında İİH semptom ve nörooftalmolojik muayene bulguları, radyolojik bulgular, serum adipokin düzeyleri, BOS açılış basıncı ayrıca diğer serum ve BOS parametreleri karşılaştırılmıştır. Vaka ve kontrol grubunda serum adipokin düzeyleri ile başta vücut kitle indeksi(VKİ) olmak üzere yaş, lipid profili, BOS açılış basıncı, BOS protein düzeyi gibi diğer tanımlayıcı değişkenlerin korelasyon analizi yapılmıştır.

Çalışmamızda daha önce İİH'li hastalarda hiç araştırılmamış olan apelinin İİH grubunda kontrollere göre istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğunu tespit ettik. Antiinflamatuvar etkisinin olduğu varsayılan apelinin hasta grubumuzda yüksek saptanmasının İİH patogenizinde hakim olması muhtemel inflamatuvar süreçlere bağışıklık sistemin verdiği bir yanıt ve inflamasyon baskılayıcı bir mekanizma olabileceğini düşünmekteyiz. Diğer adipokinlerinin hepsi İİH'li hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edildi ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Çalışmamızda VKİ ya da BOS açılış basıncı ile adipokin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir.

İİH'de adipokinlerin obezite ve inflamatuvar sistem mediatörleriyle arasındaki ilişkiyi ortaya koyabilmek için bu adipokinlerin çeşitli sitokinlerle korelasyonunun incelendiği, ayrıca BOS ve serum düzeyinin İİH'li hastalar ve sağlıklı kontroller arasında karşılaştırıldığı geniş kapsamlı çalışmaların yapılması gerekmektedir. Gelecekte bu alanda yapılacak çalışmalar yağ dokudan salınan bu hormonların İİH patogenezinde muhtemel etkisinin netleştirilmesine yardımcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: idiopatik intrakranial hipertansiyon, obezite, hormon, adipokin, leptin, adiponektin, visfatin, resistin, apelin

SUMMARY

Adipokines in Idiopathic Intracranial Hypertension

Dr. Ahmet Mağrur KARAGÜLMEZ

Idiopathic Intracranial Hypertension (IIH) is a disease that is usually seen in women of reproductive age and causes increased intracranial pressure that cannot be attributed to any cause. Commonly described symptoms include head and neck pain, tinnitus, dizziness, diplopia and vision loss. In patients with findings that can be clinically associated with increased intracranial pressure, the diagnosis is made by detecting the cerebrospinal fluid (CSF) opening pressure above 250mmH₂O in the lumbar puncture performed after secondary causes of intracranial hypertension are excluded by neuroimaging methods. The treatment goal is based on preventing permanent symptoms, especially vision loss, by reducing CSF pressure. Studies in the literature show that serial lumbar puncture and the additional use of acetosalamide and weight loss through diet are effective in the treatment. Surgical techniques such as optic nerve sheath fenestration, CSF shunting, and transverse sinus stenting are also preferred in resistant patients.

The fact that the majority of patients diagnosed with IIH are obese women, that weight gain worsens existing symptoms in patients with IIH, and that symptom improvement can be achieved with a 6% weight loss strengthens the relationship between the disease and obesity. Adipokines are hormones released from adipose tissue and have many different roles such as nutrient intake, energy balance, lipid and glucose metabolism, cardiovascular system, inflammation and immune system modulation. Obesity may alter the amount of adipokines released by fat cells, which may trigger metabolic and inflammatory disturbances. The role of proinflammatory cytokines in IIH has been emphasized in some previous studies. However, there are not enough studies investigating the effect of adipokines, whose amounts change in obesity, on the pathogenesis of IIH through the inflammatory system. In addition, although there are many studies showing that adipokine levels vary in obesity, the role of adipokines in the possible common pathology between IIH and obesity has not been adequately investigated.

In this study, visfatin, resistin, apelin and adiponectin, which have never been examined in patients with IIH before; additionally, serum levels of leptin and adiponectin, which have few studies on IIH, were compared in patients diagnosed with IIH and healthy controls. The IIH group was evaluated within itself in terms of symptoms, neurological and ophthalmological examination findings, fundus examinations, neuroimaging findings and CSF parameters. The IIH group was divided into 2 subgroups, those with obesity and those without, and IIH symptoms and neuroophthalmological examination findings, radiological findings, serum adipokine levels, CSF opening pressure and other serum and CSF parameters were compared between these 2 subgroups. Correlation analysis was performed between serum adipokine levels and other descriptive variables such as body mass index (BMI), age, lipid profile, CSF opening pressure, and CSF protein level in the case and control groups.

In our study, we found that apelin, which has never been investigated in patients with IIH before, was statistically significantly higher in the IIH group than in controls. We think that the high level of apelin, which is assumed to have an anti-inflammatory effect, in our patient group may be a response of the immune system to the inflammatory processes that are likely to dominate the pathogenesis of IIH and an inflammation suppressive mechanism. All other adipokines were detected higher in patients with IIH than in the control group, but this difference was not statistically significant. No significant correlation was detected between BMI or CSF opening pressure and adipokine levels.

In order to reveal the relationship between adipokines and obesity and inflammatory system mediators in IIH, comprehensive studies need to be conducted in which the correlation of these adipokines with various cytokines is examined, and CSF and serum levels are compared between patients with IIH and healthy controls. Future studies in this field will help to clarify the possible effect of these hormones released from adipose tissue on the pathogenesis of IIH.

Keywords: idiopathic intracranial hypertension, obesity, hormone, adipokine, leptin, adiponectin, visfatin, resistin, apelin

1. GİRİŞ

İdiopatik İntrakranial Hipertansiyon (İİH) baskın olarak doğurganlık çağındaki kilolu kadınları etkileyen intrakranial basınç artışına karşın normal beyin omurilik sıvısı (BOS) içeriğinin olduğu bir hastalıktır. Hastalığın altında yatan sebep bilinmemektedir. Tanı için beyinde basınç artışına yol açabilecek saptanabilmiş bir patoloji (tümör, venöz tromboz vb.) bulunmaması gerekmektedir. Bu sebeple İİH nin ekartasyon tanısı olduğu söylenebilir. Tanı kriterleri ilk olarak 1937 yılında Dandy tarafından belirlenmiş olup yıllar içerisinde çeşitli güncellemelerden geçerek son haline 2013 yılında Friedman ve arkadaşları tarafından güncellenmiştir.

Daha eski kaynaklarda Benign İntrakranial Hipertansiyon olarak isimlendirilen İİH için hastalığın seyrinde kalıcı görme kaybı gibi ciddi bulgular gelişebilmesi nedeniyle benign tanımlamasının kaldırılması ve açıklanabilen bir sebebi olmamasına ithafen idiyopatik kelimesi eklenmesi önerilmiş ve hastalık ismi güncel halini almıştır. Kafa içi basınç artışı belirti ve bulguları olan bir hastada nörogörüntüleme yöntemleri ile intrakranial yer kaplayıcı oluşum, venöz tromboz, hidrosefali gibi BOS basınç artışının sekonder nedenleri dışlandıktan sonra yapılan lomber ponksiyonda BOS açılış basıncının 25cm/su nun üzerinde olması ile hastalık tanısı konulmaktadır.

Hastalıkta görülen en yaygın semptomlar arasında baş ağrısı, görme alanında etkilenme, görme kaybı, çift görme, kulak çınlaması, dizziness ve kognitif etkilenme bulunmaktadır. Tedavi hedefi intrakranial basıncı düşürerek bu semptomların gerilemesini sağlamaktır. Bu sebeple diyetle kilo kaybı, medikal tedavi ve özellikle dirençli hastalarda çeşitli cerrahi yöntemler uygulanmaktadır.

İİH patogenezi için üzerinde fikir birliği oluşturulmuş bir mekanizma bulunmamakla beraber BOS üretim ve emilimi arasındaki dengesizliğin intrakranial basıncı arttırdığı bilinmektedir. İİH hastaları arasında obezitenin yüksek oranda görülmesi hastalık patogenezinde metabolik süreçlerin rolü olduğunu düşündürmektedir. Kilo kaybının semptom kontrolünde etkili olması, tam tersi kilo alımıyla hastalığın tekrarlaması bu durumu destekleyen bulgulardandır.[1] Ayrıca hastalığın özellikle doğurganlık çağındaki kadın hastalarda görülüyor olması hormonal faktörlerin de patogeneizde etkili olabileceği fikrini desteklemektedir.

Obezitenin İİH gelişimine yatkınlık oluşturduğu bilinse de altta yatan mekanizma net olarak ortaya konulamamıştır. Yapılan çalışmalarda obez insanlarda BOS üretiminin artması, obezitede artan karın içi basıncının beyinden venöz dönüşü engellemesi ve BOS emiliminin bozulması gibi nedenler suçlanmıştır.

Yağ dokusu tarafından salgılanan adipokin olarak adlandırılan maddeler vücuttaki enerji, lipid ve karbonhidrat metabolizmasını kontrol etmektedir. Adipokinlerin bir diğer görevi ise bağışıklık sistemi aktivitesini modüle etmektir.[2] Literatürde çeşitli adipokinlerin obeziteyle ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma mevcut olup bazılarının düzeylerinin obez insanlarla sağlıklı insanlar arasında anlamlı ölçüde değişkenlik gösterdiği bilinmektedir. Özellikle leptin düzeyinin obezitede arttığı; adiponektinin ise azaldığı yapılan çalışmalarda ulaşılan en yaygın sonuçlardandır. Ancak İİH tanılı hastalarda adipokin düzeyini araştıran yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca İİH ile adipokin düzeyleri arasındaki ilişkiyle ilgili birbirini desteklemeyen sonuçlar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda serum ve BOS leptin düzeylerinin İİH tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı ölçüde arttığı sonucuna ulaşılmış, bazı çalışmalarda bu fark saptanamamıştır.

Obezitede düzeylerinin değişkenlik gösterdiği bilinen adipokinlerin İİH gelişiminde rolünün olup olmayacağı ile ilgili bir sonuca varabilmek için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulduğu gerçeğinden yola çıkarak bu çalışmamızda İİH ile obezite arasındaki mekanizmaların belirlenmesinde adipokinlerin rolünün aydınlatılmasını amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İDİOPATİK İNTRAKRANİAL HİPERTANSİYON

2.1.1. Tanım

İdiopatik intrakranial hipertansiyon (İİH) bir nedenle ilişkilendirilemeyen kafa içi basınç artışının olduğu ve bu basınç artışına bağlı semptom ve bulguların görüldüğü ağırlıklı olarak genç ve fazla kilolu kadınları etkileyen bir hastalıktır. Hastalığın bir diğer yaygın isimlendirmesi “Psödötümör Serebri” olup, intrakranial yapısal lezyonla ilişkisi olmayan BOS basıncı artışını ifade etmektedir. Doğru tanımlama için söylemek gerekir ki, psödötümör serebri kliniğine yol açabilecek serebral venöz tromboz, hidrosefali, endokrin bozukluklar, ilaç kullanımı gibi sekonder sebeplerin olmadığı BOS basınç artışı olan hastalar primer psödötümör serebri yani İİH olarak değerlendirilmektedir.[3]

Adından da anlaşılacağı üzere idiyopatik olarak ortaya çıkan bu hastalıkta altta yatan patofizyolojik mekanizma açıklığa kavuşturulabilmiş değildir. Çeşitli sebeplerle BOS salınımı ve emilimi arasındaki düzensizlikler neticesinde intrakranial basıncın arttığı bilinmektedir. Hastalığın fazla kilolu popülasyonda görülme sıklığının yüksek olması obezite ile ortak bir patolojik sürecin bu duruma yol açabileceğini düşündürmektedir. Kadınlarda daha yaygın görülmesi bazı endokrin ve metabolik durumların suçlu olabileceği çıkarımını yaptırmaktadır.[4]

Hastalara yapılan beyin görüntülemelerinde bu yazıda da yer verilecek olan kafa içi basınç artışı ile ilişkili bulgular dışında patolojiye rastlanmamaktadır. Bir diğer önemli özellik ise lateral dekübit pozisyonda örnek alınarak elde edilmiş BOS açılış basıncı yüksek olmasına karşın BOS içeriği ile ilgili parametreler (biyokimya, seroloji gibi) normal sınırlardadır. Hastaların yaşadığı semptomlar ve muayene esnasında saptanan bulgular kafa içi basınç artışıyla ilişkilidir. Hastalar mental olarak aktif olup 6.sinir paralizisi dışında lateralizan muayene bulgusu bulunmamaktadır.[5]

İİH’de en sık görülen semptomlar baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, görme alanında daralma, görme kaybı, çift görme, kulak çınlaması, boyun ağrısı, sırt ağrısı, dengesizlik hissi olarak söylenebilir. Hastaların büyük çoğunluğunda baş ağrısı hekime başvuru sebebi olmaktadır. Migrenöz karakterde olabilen, devamlı ve

progresif seyirli, valsalva manevrası ve öksürmek gibi kafa içi basıncın arttığı durumlarda şiddetlenebilen, genellikle iki taraflı frontal ve retrooküler bölgelerde belirgin bir baş ağrısı hastaların yaklaşık olarak yüzde 80 inde tanı anında bulunmaktadır. İkinci sık görülen semptom ise görme ile ilgili durumlardır. Bunlar arasında görme alanında daralma, geçici görme kayıpları, görme keskinliğinde azalma, çift görme en başta gelenlerdir. Daha nadir klinik yakınmalar ise tinnitus, dizziness, affektif ve kognitif etkilenmedir.[6]

Hastalığın tedavisi intrakranial basıncı düşürerek bu semptomların geriletilmesi esasına dayanmaktadır. Bu amaçla boşaltıcı lomber ponksiyon uygulamaları, diyetle kilo kaybı, bir karbonik anhidraz enzim inhibitörü olan asetazolamid kullanımı ve medikal tedavilere yanıt alınamayan özellikle dirençli görsel semptomu olan hastalarda lumboperitoneal/ ventriküloperitoneal şant, optik sinir kılıf fenestrasyonu ve dekompresyonu, intrakranial venöz stent uygulaması gibi cerrahi yöntemler tercih edilebilmektedir.[7]

2.1.2.Epidemiyoloji

İİH prevalans ve insidansında büyük oranda kadın üstünlüğü mevcuttur. Erkek hastaların İİH tanılı tüm hastaların yaklaşık olarak %10 unu oluşturduğu düşünülmektedir. İnsidans genel popülasyonda ortalama 100.000 de 0.9 olarak belirlenmiş olup, 15-44 yaş arası kadınlarda yıllık görülme sıklığı 100.000 de 3.5 e çıkmaktadır[6] İdeal kilonun %20 veya üzerinde olan 20-44 yaş arası kadınlarda ise insidans 19,3/100.000 olmaktadır. Bu verilere bakılarak kadın cinsiyet, obezite ve İİH arasında ilişki olduğu söylenebilmektedir. [8]

Ergenlik dönemi öncesi çocuklarda İİH kadın ve erkek cinsiyette benzer sıklıkta görülmektedir. Aynı şekilde yine bu yaş grubu çocuklarda obeziteyle hastalık arasında net bir ilişki kurulamamaktadır. Yapılan epidemiyoloji çalışmalarının çoğu İİH sıklığının ülkeler arasında büyük değişkenlik göstermediğini söylese de bazı çalışmalarda coğrafi konumlar arasında çeşitli farklılıklar olduğu da saptanmıştır. Öyle ki insidansın 100.000 kişi başına Japonya'da 0.3, İngiltere'de 1.57, Amerika Birleşik Devletlerinde 0.9, Libya'da 2.2 olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.[8] Ek olarak obezite ile İİH arasında Asya toplumlarında batıdakiler kadar sağlam ilişki kurulamamıştır. Buna sebep olarak özellikle Uzakdoğu'da obezite prevalansının daha

düşük olması ve yine İİH tanılı hastalardaki obezite yüzdesinin bu ülkelerde daha düşük olması gösterilmektedir.[9]

2.1.3. Etiyoloji

İdiopatik İntrakranial Hipertansiyon terimi kafa içi basınç artışının sekonder nedenlerinin ekarte edildiği, herhangi bir nedenle ilişkilendirilememiş primer intrakranial hipertansiyon olgularını kapsar. Bu durumun BOS emilimi ve üretimindeki dengenin bozulmasına bağlı geliştiği düşünülmele beraber buna sebep olacak kanıtlanmış etyolojik bir neden bulunmamaktadır. Dolayısıyla İİH bir ekartasyon tanısıdır. Bu amaçla BOS basınç artışı yapabilecek etyolojik nedenlerin irdelenerek dışlanması, tetkik sonuçlarında bu durumu açıklayacak bir patoloji bulunamaması gerekmektedir. Eğer altta yatan başka bir hastalık ya da ilaç kullanımıyla nedensel bir ilişki kanıtlanabiliyor ise sekonder intrakranial hipertansiyon terimini kullanmak doğru olacaktır. Burada intrakranial hipertansiyona sebep olabilecek sekonder bazı nedenlerden bahsedeceğiz. Bunların çoğu için kesinleşmiş ilişki bulunmamakla beraber İİH tanısı konulmadan önce araştırılması ve dışlanması gereken durumlardır. (Tablo 1) [10]

Tablo 1. Sekonder İntrakranial Hipertansiyon Nedenleri

| Araştırma Yöntemi | Nedenler |
|--------------------------------|--|
| Öykü (Diğer tıbbi hastalıklar) | Anemi Adrenal yetmezlik, Addison Hastalığı Böbrek yetmezliği Akut / kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati Kafa travması Down sendromu, Turner sendromu Lupus Obstrüktif uyku apnesi Sistemik venöz hipertansiyon Vena kava superior sendromu |

| | |
|---------------------|---|
| | Geçirilmiş subaraknoid kanama veya menenjit |
| Öykü (İlaçlar) | A vitamini ve retinoidler Tetrasiklin, minosiklin, doksisisiklin Kortikosteroid geri çekilmesi Büyüme hormonu Lityum |
| Laboratuvar (serum) | Anemi |
| Laboratuvar (BOS) | Protein yüksekliği Menenjit (enfeksiyöz, inflamatuvar ya da neoplastik) |
| Nöroradyoloji | Kafa içi yer kaplayan oluşum Venöz sinüs trombozu Arteryo-venöz fistül Hidrosefali Kraniosinositoz Bilateral juguler venöz stenoz Subaraknoid hemoraji Omurilik tümörü |

2.1.4. Patogenez

Primer (İdiopatik) İntrakranial Hipertansiyon patogenezi net olarak ortaya konulmadığından bu bölümde yapılan çalışmalarda üzerinde durulan çeşitli teoriler üzerinden BOS basınç artış mekanizmaları açıklanmaya çalışılacaktır. BOS üretiminin artması ve BOS drenajındaki çeşitli sebeplerden kaynaklanan bozuklukların intrakranial basıncı arttırdığı genel kabul gören görüştür. Bunun dışında parankimal ödem, serebral kan hacminde artış, metabolik ve endokrin yolakların etkisi, ayrıca obezite ile ortak bazı nedenlerin olabileceği düşüncesi son yıllarda giderek artan çalışma konularını oluşturmaktadır.[11]

2.1.4.1.Artmış BOS Üretimi

Beyin omurilik sıvısının büyük çoğunluğu lateral ventriküllerdeki koroid pleksuslarda geri kalanı ise 3. ve 4. ventrikül koroid pleksusu, ayrıca kan beyin bariyeri ve endimal hücreler gibi alanlarda üretilir. Günlük üretim 500-600ml civarındadır. BOS üretimi, koroid pleksus epitel hücrelerindeki iyon taşıyıcılarının kontrolü altındadır. Bu hücreler arasında hareket eden iyonlar suyun hareketine ve dolayısıyla BOS salgılanmasına yol açar. BOS aşırı üretimi koroid pleksus papillomu ve koroid pleksus villöz hipertrofinde görülebilmektedir. Bu durumlarda hidrosefali görülür ve koroid pleksus boyutlarında artış saptanmaktadır. Buna karşılık İİH hastalarının makroskopik incelemesinde koroid pleksus hipertrofisi görülmemektedir. Ayrıca İİH'de hidrosefalinin de izlenmemesi, BOS hipersekresyonu düşüncesinden bir miktar uzaklaştırmaktadır. [12] Yine de bu konuda yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.1.4.2.Azalmış BOS Emilimi

İİH patogenezinde suçlanan bir diğer mekanizma BOS emilimindeki bozukluktur. BOS üretilip ventriküller içerisine salındıktan sonra ventriküler sistemde aşağı yönlü hareketine devam eder. 4.ventrikülden çıkış delikleri olan Luschka ve Magendie den geçerek bir kısmı spinal subaraknoid aralığa geçer. Diğer kısmı ise bazal sisternalar aracılığıyla kortikal subaraknoid mesafeye ulaşır. Kortikal subaraknoid boşlukta yer alan BOS, pial ve perforator arterler aracılığıyla korteksten derin beyaz cevhere ilerler. Beyaz cevherde perivasküler boşluk içerisinden astrosit tabanlarının oluşturduğu aquaporin kanallarıyla interstisyel aralığa geçiş sağlanır. Gilenfatik yol olarak adlandırılan bağlantılar sayesinde interstisyel alandaki sıvı büyük çaplı drenaj damarlarının etrafındaki perivenöz boşluklara ilerletilmiş olur. Burada beyindeki venöz sistem içerisine yerleşmiş araknoid granülasyonlardan büyük çoğunluğunun emildiği varsayılmaktadır. Geri kalan BOS'un bir kısmı kranial sinirler ayrıca kribriiform plaka ve devamında nazal mukoza yoluyla lenfatiklere drene olmaktadır. [13]

Yakın zamanda yapılan çalışmalar İİH patogenezinde gilenfatik yolak disfonksiyonu üzerine yoğunlaşmaktadır. Bu paravasküler kanal sistemini astroglial hücrelerin uç ayakları oluşturur ve aquaporin-4 kanalları aracılığıyla nihayetinde

venöz sinüslere akım sağlanır. Bu sayede BOS'un beyin parankiminden paravasküler boşluklar boyunca yeniden dolaşımı ve interstisyel sıvı ile değişimi sağlanır. [14] Gilenfatik disfonksiyon, arteriyel paravasküler boşluktan interstisyel boşluğa artan akıştan veya interstisyel sıvının venöz paravasküler boşluğa çıkışının bozulmasından veya her ikisinden kaynaklanabilir. Gilenfatik fonksiyon bozukluğu, interstisyel sıvının temizlenmesini engeller ve interstisyumda, paravasküler boşlukta veya her ikisinde sıvı akışı bozulur. İİH'de gilenfatik sistemde interstisyel sıvının paravasküler boşluklardan venöz sisteme geçişinde bozukluk olduğu bunun da intrakranial basınç artışıyla sonuçlanacak mekanizmaları başlatabileceği varsayılmaktadır.[13]

BOS çıkış direncindeki artma ya da subaraknoid boşluk ile venöz sinüsler arasındaki basınç gradyanındaki azalma neticesinde araknoid granülasyonlardan BOS emiliminde bir azalma meydana gelebilir. Artan BOS çıkış direnci, araknoid granülasyon ve lenfatiklerin kan hücreleri veya fibrozis ile bloke olduğu durumlarda görülebilir. Bu duruma örnek posthemorajik hidrosefalidir. Benzer bir etkiyle, hem malign menenjitteki BOS hipersellüleritesi hem de Guillian-Barré sendromundaki BOS protein artışı kafa içi basıncı yükseltebilir. Yine A vitamini eksikliğinde araknoid villustaki hücre dışı matriksin kalınlaştığı, bu durumun da BOS çıkış direncine yol açarak intrakranial basıncı arttırdığı düşünülmektedir.[12]

2.1.4.3. Artmış Venöz Basınç

İİH hastalarının büyük çoğunluğunda başta transvers sinüs olmak üzere serebral venöz sinüslerde stenoz raporlanmıştır. Stenozun etkisiyle araknoid granülasyonlardan BOS emilimi bozularak intrakranial basıncın arttığı düşünülmektedir. Bu sebeple stenoz saptanan hastalarda venöz sinüs stentleme gibi yöntemlerle venöz dolaşımı yönlendirerek kafa içi basınç düşürülmeye çalışılır. Ancak stenozun intrakranial basınç artışına sebep olduğunu vurgulayan çalışmaların aksine BOS basınç yüksekliğinden kaynaklandığını savunan görüşler de mevcuttur. [15] Dolayısıyla İİH'deki venöz sinüs stenozunun intrakranial basınç artışının nedeni mi sonucu mu olduğu konusu netliğe kavuşmamıştır.

2.1.4.4.Hormonal Durumlar, Obezite ve Adipoz Dokunun Etkisi

Her ne kadar obezite ile İİH arasındaki ilişkiyi açıklayan mekanizmalar net olarak ortaya konulamamış olsa da obezitenin İİH gelişimi için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Kilo alımı ile İİH tanılı hastalarda var olan semptomların arttığı, diyetle kilo kaybının tedavi yöntemlerinden biri olduğu kabul görmektedir. Hatta yakın zamanda kilo alınmış olması obez olmayanlarda dahi İİH gelişimi için risk faktörü olarak belirlenmiştir. Yapılan çok sayıda çalışmada vücut kitle indeksi (VKİ) ile İİH arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Daha yüksek bir VKİ daha kötü görsel sonuçlarla ilişkilendirilmiştir.[16] Obezitede santral yağlanmanın intraabdominal, plevral, kardiyak dolun ve santral venöz basınçları arttırdığı, bunlara sekonder intrakranial basınç artışı olduğuyula ilgili görüşler mevcut olsa da obez insanların çok az bir kısmında İİH görülmesi ve ayrıca İİH tanılı hastalardaki yağlanmanın metabolik sendrom için tipik bölge olan santral bölgelerden ziyade ağırlıklı olarak vücut alt kısımlarında görülüyor olması bu görüşlere şüpheyile yaklaşılmamasına sebep olmaktadır.[17] Ayrıca İİH'nin aşırı kilolu olmayan insanlarda neden ortaya çıktığı da bu teoriyle açıklanamaz. Dolayısıyla aradaki bağlantıyı kuvvetlendirebilecek daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.[16]

Genel popülasyonda giderek artan sıklıkta görülen obezite İİH görülme sıklığını da arttırmaktadır. Obezitede miktarı artan yağ dokusu, adipokinlerin de dahil olduğu çok sayıda hormonal açıdan aktif maddenin salınmasına kaynak oluşturmaktadır. Hedef hücrelerin yüzeyindeki spesifik reseptörleri sayesinde dolaşım kanına salınan adipokinler, beslenme, iştah, enerji dengesi, insülin ve glukoz metabolizması, lipid metabolizması, kan basıncının düzenlenmesi, vasküler remodeling, koagülasyon, inflamasyon gibi vücudun birçok fizyolojik işlevinde görevli klasik hormonlar gibi davranır. Dahası, adipokinler dokuların insülin duyarlılığını azaltabilir ve inflamasyon, ateroskleroz, diyabet ve sedef hastalığı gibi hastalıkların gelişimini tetikleyebilir.[18] Başlıca adipokinler leptin, adiponektin, resistin, visfatin, ghrelin, vaspin olarak sıralanabilir. Fizyolojik şartlarda leptin seviyesi yüksek olduğunda hipotalamustaki sinyaller aracılığıyla beyine yeterince yağ depolandığı ve tok olduğu bilgisi iletilir. Böylece iştah azaltılır. Obezitede yağ dokusunun fazlalığına bağlı olarak leptin salınımı artar ancak inflamasyona bağlı olarak leptin direnci gelişir. Literatürde İİH'li hastaların serum ve BOS adipokin seviyelerini inceleyen

çalışmaların sonuçları tutarlı değildir. Bu sonuç farklılıklarının kullanılan test duyarlılıklarının farklı olması, optimal olmayan kontrol grupları seçilmesi gibi sebeplerden kaynaklandığı düşünülmektedir.[19] Leptinin bir çalışmada serumda yükseldiği ancak VKİ kontrol edildiğinde bu etkinin olmadığı görülmüştür. Bazı çalışmalarda da BOS leptin düzeyleri sağlıklı kontrollere göre yüksek saptanmış ancak adipokin ve sitokin seviyelerindeki bu farklılıkların intrakranial basınç artışı için patojenik bir sebep mi yoksa hastalığın bir sonucu mu olduğu konusunda belirsizliğin devam ettiği vurgulanmıştır. [12]

İİH'nin ağırlıklı olarak genç obez kadınlarda görülmesi kadın steroid hormonlarının da patojenik bir rolü olabileceği düşüncesini doğurmuştur ancak hastalık için belirgin bir hormonal bozukluk henüz tanımlanmamıştır. Koroid pleksus epitel hücreleri üzerinde bulunan mineralokortikoid reseptörlerinin uyarımının BOS yapımını artırabileceği ileri sürülmüştür. [20] Literatürde İİH tanılı hastaların BOS östron seviyesinde kontrollere kıyasla yükseklik saptayan küçük örneklem olduğu bir çalışma mevcut olsa da daha büyük çaplı çalışmalarda FSH, LH, östradiol ve prolaktin düzeyleri açısından kadın hastalarla kadın kontroller arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. İİH'li hastaların %39-57 gibi yüksek bir yüzdesine polikistik over sendromu (PKOS) eşlik etmesi androjenlerin patolojide rolü olabileceğini düşündürmektedir. [19],[21] 97 kadın İİH hastasında yapılan bir çalışmada İİH'nin, obeziteden daha fazla insülin ve leptin direncine yol açtığı ve bir metabolik bozukluk hastalığı kabul edilmesi gerektiğiyle ilgili sonuca ulaşılmıştır.[22] İİH patogenezi aydınlatmak için çok yönlü nöroendokrin mekanizmaları adipoz dokuyla ilişkilendirebilecek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.1.5 Klinik Özellikler

İİH'nin klinik bulguları hastalar arasında önemli ölçüde değişkenlik gösterebilir. Bu durum tanıda gecikmelere yol açabilmektedir. Baş ağrısı ve görme ile ilişkili değişiklikler İİH için iki temel semptomu oluşturmaktadır. Bunun dışında dizziness, pulsatil tinnitus, sırt ve boyun ağrısı, bilişsel bozukluklar hatta koku alma bozukluğu gibi bulgular da değişik sıklıkta görülebilmektedir. [23]

Baş ağrısı hastaların %75-94'ünde görülen bir semptomdur ve en çok başvuru sebebinin oluşturmaktadır.[24] Yaşam kalitesinde bozulmanın önemli bir nedenidir.

İİH' de görülen baş ağrısı oldukça heterojen özellikler göstermekte olup genellikle iki taraflı, frontal veya retroorbital bölgede daha belirgin basınç hissi şeklinde kronik ve progresif bir baş ağrısı tariflenmektedir. Baş ağrısı pulsatil özellik göstermez ve günlük baş ağrısı olarak devamlı hissedilir. Öksürmek, öne eğilmek ve valsalva manevrası gibi kafa içi basıncın arttığı durumlarda kötüleşebilir. [25] Baş ağrısı yaklaşık %70 hastada migrenöz özellik göstermektedir.[26] Bu nedenle kronik migreni olan hastalarda İİH ile ilişkili baş ağrısının ayrımı zor olmaktadır. Hatta İİH hastalarının bazılarında BOS basıncı normal aralığa gelmesine rağmen baş ağrısının devam ediyor olması bu durumu daha da karmaşıktır. Migrenöz baş ağrısı olan hastalarda lomber ponksiyon sonrası migrene has bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi gibi bulguların düzeldiği gösterilmiştir.[27]Bu durum BOS basıncının düşmesi sonrası semptomatik düzelmenin diğer kronik baş ağrılarında da görülebileceğini ve İİH'ye ait bir özellik olmadığını düşündürür.[26] 2017 yılında yayınlanan ve İİH tanılı 165 hastanın değerlendirildiği IIHTT çalışmasında BOS basıncı ile baş ağrısının şiddeti arasında ilişki olmadığı saptanmıştır.[28] Hastaların bir kısmında baş ağrısına eşlik eden boyun ve sırt ağrısı, radiküler ağrı gibi semptomlar da vardır.[23]

Postural değişiklikle ortaya çıkan kısa süreli geçici görme kayıpları hastalarda sık görülen bir diğer semptomdur. İİH tanılı hastaların %68-72'sinde görüldüğü rapor edilmiştir. Bu durumun intrakranial basınç artışına bağlı optik sinir başındaki mikrodolaşımın bozulması ve geçici iskemi gelişmesine bağlı olduğu düşünülmektedir.[25] Geçici görme kaybı tek ya da çift taraflı olabilir süresi genellikle 60 saniyeden kısadır. Görmede tamamen kayıp ya da bulanıklaşma şeklinde tariflenebilir. Optik siniri etkileyen diğer durumlarda da ortaya çıkabilmesi nedeniyle İİH ilişkili papil ödeme spesifik bir bulgu değildir.

Diplopi İİH'li hastaların %18-38 inde görülür. Binoküler ve horizontal planda olan ve nedeni genellikle altıncı kranial sinir paralizisine bağlanan bir semptom olarak karşımıza çıkar. Altıncı sinir kafa içindeki uzun seyri nedeniyle intrakranial basınç artmasından kolay etkilenir ve basınç artışının bir sonucu olarak sıkışıp gerilir. İİH'li hastalarda üçüncü ve dördüncü kranial sinir felçleri de nadiren tanımlanmıştır. Hastalar bazen spesifik olmayan bir görsel bulguyu da çift görme olarak tarif edebilmektedir. Klinisyen binoküler diplopi ile karşılaştığında bunun

artmış kafa içi basıncına sekonder bir kranial sinir paralizisine bağlı oküler motilite bozukluğu olabileceği konusunda dikkatli olmalıdır.[29]

İİH'de görme kaybı, görme alanında kayıp veya görme keskinliğinde azalma olarak ortaya çıkabilir. Olguların yaklaşık %25'inde geri dönüşsüz bir miktar görme kaybı vardır, %5-10'u körlüğe ilerleyebilir.[30] Görme alanındaki kör nokta genişlemesi, intrakranial basınç artışının iyi tanımlanmış bir erken dönem bulgusu olarak bilinmektedir. Papil ödemi olan 82 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların %80'inde kör nokta genişlemesi şeklinde, %72 sinde ise nazal görme alanı defekti şeklinde görme alanı kusuru olduğu saptanmıştır.[31]. IIHTT çalışmasında ise genişlemiş kör nokta ve görme alanının alt yarısında parsiyel arkuat defekt en sık rastlanan görme alanı kayıpları olarak bulunmuştur. [28] Görme keskinliğinde azalma ise ilerleyen hastalık süresi ile ilişkilidir. İİH hastalarının 2/3'ünde görme keskinliği normaldir. Ancak nadiren 4 haftadan kısa sürede gelişen fulminan görme kayıpları da görülebiliyor olması nedeniyle hızlı gelişen görme kusuru olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Özellikle bu grup hastalar kalıcı görsel bulguların gelişmesini önlemek için acil cerrahi açınsından değerlendirilmelidir.[29]Yapılan çalışmalar İİH'li hastaların değerlendirilmesinde görme alanı takiplerinin görme keskinliğinden daha değerli olduğu konusunda fikir birliğine ulaşmış durumdadır.

İİH'de retrobulber optik sinir kılıfı içindeki BOS yoluyla iletilen yüksek basıncın optik sinir başına yansması sinirin intraoküler kısmının şişmesine ve burada iskemiyeye sebep olur. Bu durum papil ödem ile sonuçlanır. Papil ödem ilerledikçe ve uzadıkça optik sinir hasarı ve görme alanındaki daralma ilerler. Hastalar bir borunun içinden bakıyormuşçasına "tünel görme" durumundan bahsederler. Papil ödem hastaların büyük çoğunluğunda görülen bir bulgudur. Genelde çift taraflıdır ancak hastaların %3.6-10'unda tek taraflı da olabilir. [32] Papil ödemsiz İİH'nin genel prevalansı net olarak bilinmese de 353 hastanın dahil edildiği bir çalışmada %5.7 olarak belirlenmiştir. Yine bu çalışmada papil ödemin olmadığı hastalarda ortalama BOS açılış basıncı papil ödemli hastalara göre daha düşük saptanmıştır.[33] Papil ödemin özellikleri arasında yüksek disk, disk sınırlarında silinme ve büyük damarların seçilememesi yer alır. Drusen gibi psödopapil ödem yapan durumların ekartasyonu için ileri incelemeler gerekli olabilir. Optik disk çevresinde kanamalar ve lekeler nadiren görülebilir. Şiddetli vakalarda eksüdalar ve maküler yıldız görünümü ile

karşılaşılabılır. Şiddetli papil ödem vakalarına eğer erken müdahale edilmezse optik sinirdeki uzun süreli iskemi optik atrofiye yol açar ve bu da görme kaybının kalıcı olmasına sebep olabilir.[25] İİH'de tariflenen görme bozuklukları erkeklerde semptomların başlangıcından itibaren daha sık görülmektedir.

Hastaların %60 kadarında görülen tinnitus bir diğer sık semptom olup sıklıkla kalp ritmi ile senkron ve pulsatil bir özellikte ortaya çıkar. Genellikle bilateralidir.[6] Kulak çınlamasının, artan BOS basıncıyla oluşan vasküler titreşimlerin venöz sinüs duvarlarına iletilmesinden kaynaklandığı varsayılmaktadır. İİH'ye spesifik bir bulgu değildir. Arteriyovenöz malformasyon, anevrizma, arteryal stenoz, östaki tüpü disfonksiyonu gibi durumlarda da pulsatil tinnitus görülebilir.[34] %54 kadar hastada ani ışık parlamaları şeklinde tanımlanan fotopsi ile karşılaşılmaktadır.[6]

İİH'de görülen daha nadir semptomlar arasında sırt ve boyun ağrısı, pareteziler, omuz, bilek ve dizde artralji, ataksi ve yüz felci bulunur. İİH'li hastalarda depresyon ve anksiyetenin, obez veya normal kilolu kontrollere göre daha yaygın olduğu gösterilmiştir.[35] Bazen ilk semptom olarak bile karşılaşılabilen depresyonun İİH tanısına sahip olmaktan mı kaynaklandığı, yoksa ortak bir patogeneze mi geliştiği belirgin değildir. Bunun yanı sıra hastalarda konsantrasyon güçlüğü, hafıza ve dikkatte etkilenme şeklinde kognitif gerilemeyle ilişkili durumlarla da karşılaşılabılır. Bu durum hastalığın kendisinden kaynaklanabileceği gibi kronik baş ağrısı, görme bozukluğu, depresyon ve anksiyete ile de ilişkili olabilir.[3]

2.1.6. Muayene ve İncelemeler

İİH açısından uyarıcı özellikleri olan hastalarda nörolojik muayene ve devamında ileri incelemeler gerekmektedir. Özellikle kadınlarda genellikle migrenöz vasıfta unilateral kronik baş ağrıları veya valsava manevrası ve öksürme ile artan bilateral baş ağrısı, daha çok erkeklerde postural değişikliğin tetiklediği 1 dakikadan kısa süren geçici görme kayıpları, görme alanında farklı defisitlerle beraber olan görme kayıpları, horizontal diplopi, pulsatil tinnitus, rinore veya otere, mental olarak normal bir hastada asemptomatik dahi olsa bilateral veya unilateral papil ödem varlığı gibi durumlar İİH açısından klinisyeni uyarmalı ve ileri inceleme konusunda teşvik etmelidir.[23]

2.1.6.1. Nörolojik Muayene

Hastaların nörolojik muayenesinde kranial sinir anormallikleri dışında ek bir özelliğe rastlanmaz. BOS basınç artışından en çok etkilenen kranial sinir olan nervus abducens paralizisine yaklaşık %3 hastada rastlanmaktadır. Daha az sıklıkla 3. , 4. ve 7. kranial sinir anormallikleri de görülebilir. Olfaktör sinirde etkilenmeye bağlı koku alma bozukluğu olan hastalar da bildirilmiştir.[36]

İİH tanılı hastaların mental durumlarının normal olduğu, nöropsikiyatrik incelemelerde dikkat ve görsel-uzaysal yapılandırma ile ilgili bozukluklara rastlanabileceği söylenmektedir. 31 İİH hastasının dahil edildiği bir çalışmada intrakranial basınç ve baş ağrısı normale dönmeye rağmen 3 ay sonraki kontrolde bu hastalarda reaksiyon süresinde uzama ve işlem hızında yavaşlamanın devam ettiği belirtilmiştir. Ancak kronik baş ağrısının da bu fonksiyonlar üzerinde etkili olabileceği dolayısıyla bu sonucun İİH ile ilişkilendirilmesinin zor olacağı vurgulanmıştır.[37] İİH' de nörolojik muayene sonrası detaylı bir oftalmolojik muayene gerekmektedir.

2.1.6.2. Oftalmolojik Muayene

İİH'nin ayırt edici özelliği papil ödem varlığıdır. Bu nedenle göz dibi incelemesi bu hastalar için büyük önem taşımaktadır. Genellikle bilateral ancak tek taraflı veya asimetrik olabilir. Nadiren papil ödemin olmadığı İİH hastaları ile de karşılaşılabilir. Genel olarak daha yüksek papil ödem derecesi daha ciddi görme kaybı ile ilişkilendirilmiştir. Papil ödem İİH için en spesifik bulgu olduğundan direkt oftalmoskop veya indirekt oftalmoskop gibi stereoskopik yöntemlerle incelenmelidir. Erken evre papil ödem direkt oftalmoskop ile genellikle görülemediğinden bu durumda ileri inceleme yöntemlerine geçilmesi önerilir. Stereoskopik fundus fotoğrafı ve floresan anjiyografi, hafif papil ödemin varlığını belirlemede yardımcıdır.[3] Göz dibinde venöz pulsasyon kaybı genellikle ilk bulgudur ve intrakranial basınç artışını ifade etmektedir. Ancak birçok normal bireyde de spontan venöz pulsasyonun alınamayabileceği unutulmamalıdır. [38]

Papil ödem eşlik eden retinal kanamalar ve eksüdaların varlığına ve disk ödeminin şiddetine göre derecelendirilir. (Frisen skorlaması)(Tablo 2) Papil ödem uzadığında önce periferik görme alanında daralma ve fizyolojik kör noktada genişleme ve daha ileri aşamalarda körlük gelişebilir. Bu olguların takibi bilgisayarlı görme alanı

kontrolleriyle yapılmalıdır. Papilödem derecesi arttıkça, disk kenarlarının giderek yükselmesi optik diskin sınırlarını belirsiz hale getirir. Sinir baş kısmının çapı artar ve ödemli sinir lifi tabakası diskten ayrılan ana kan damarlarının bir veya daha fazla bölümünü gizler. Şiddetli papil ödemde optik sinir protrüde olur, peripapiller halo daha belirginleşir ve optik çukur yok olur. İleri hastalığa bağlı yerleşmiş optik atrofi varlığında papil ödem görülemeyeceği bilinmesi gereken bir durumdur.

Tablo 2. Papil Ödem Modifiye Frisen Skorlaması

| | |
|-------------------|--|
| Evre 0 (normal) | Normal disk |
| Evre 1 (minimal) | C harfi şeklinde halo(disk nazalinde tutulum) Diskin temporal sınırı normal |
| Evre 2 (hafif) | Optik diski çevreleyen dairesel halo Nazal sınırlarda kabarıklık Majör kan damarları olağan |
| Evre 3 (orta) | Dairesel halo + tüm disk sınırında kabarıklık En az 1 segmentte kan damarları izlenemez |
| Evre 4 (belirgin) | Disk sınırlarında silinme, optik disk çukurluğunu içeren kabarıklık Diskten çıkan major damarların tamamının izlenememesi |
| Evre 5 (şiddetli) | Hem disk üzerinde hem de disk çevresinde major damarların izlenememesi |

Hastaların göz dibi incelemelerinde bir diğer önemli husus drusen gibi psödopapil ödem nedenlerini gerçek papil ödemden ayırt edebilmektir. Retina pigment epiteli altında ekstraselüler madde birikimi olarak tanımlanan drusen de geçici göre kayıplarına neden olabilmektedir. Fundusun stereoskopik görüntülemesi papil ödemi diğer psödopapil ödem sebeplerinden ayırmakta yararlıdır.

İİH’de erken evre papil ödem varlığında görme keskinliği tipik olarak normal veya normale yakındır. Optik sinir iskemik hale geldikçe görme keskinliği de bozulur. İİH’de başvuru anında hastaların %10-29’unda görme keskinliğinin 20/20’den kötü olduğu söylenmektedir. [23] Görme alanında kayıp görme

keskinliğindeki kayıptan önce olmaktadır. Bu nedenle İİH'de görme fonksiyonunun değerlendirilmesi ve tedavi yanıtının izleminde görme alanı takipleri görme keskinliği incelemelerine göre daha hassastır. Hastalarda saptanan ilk görme alanı defekti genelde kör nokta genişlemesidir. Bunun dışında parsiyel inferior arkuat defekt, temporal, global, infero-nazal, postero-nazal ya da arkuat periferik görme alanı defisitlerine de rastlanabilir. Santral görmeyi sağlayan papillomaküler demet genellikle sonradan etkilenir.[26] Görme alanı değerlendirmesi için bilgisayarlı görme alanı testi ya da perimetriden yararlanılabilir. Perimetri görme alanının değerlendirilmesinde daha ayrıntılı bir değerlendirme imkanı sunmaktadır.[3]

2.1.6.3. Nöroradyoloji

Baş ağrısı olan bir hastada papil ödem saptanması klinisyene kafa içi basınç artışı olduğunu düşündürmeli ve intrakranial hipertansiyona sebep olabilecek durumların ekartasyonu için görüntüleme yapmaya yönlendirmelidir. Bu amaçla genellikle tercih edilen konvansiyonel beyin MRG ve MR venografi olmaktadır. Özellikle MR venografi sekonder intrakranial hipertansiyonun önemli nedenlerinden serebral venöz trombozu saptamada değerli bir yöntemdir. Birçok hastada tromboz dışında venöz anormallikler de saptanır. İİH hastalarının %65-90'ında tespit edilen transvers sinüs stenozu nörogörüntüleme yaygın karşılaşılan bulgulardandır.[39] MRG için uygun olmayan hastalarda beyinin bilgisayarlı tomografi ile görüntülenmesi de tercih edilebilmektedir. Görüntülemelerde beyin parankiminde ve ventriküllerde anormallik saptanmazken İİH için değerli bazı bulgulara rastlanabilir. Bu görüntüleme bulgularının varlığı İİH için tanı olasılığını artırır ancak olmaması tanıyı dışlatmamaktadır. Empty sella görünümü (sensitivite %65-80, spesifite %64-95.3), hipofiz boynunun posteriora yer değiştirmesi, göz küresinin posterior düzleşmesi (sensitivite %54-57, spesifite %97-100), preoptik subaraknoid mesafenin genişlemesi (sensitivite %51, spesifite %83), optik sinir orta bölümünde tortiozite (vertikal kinking), optik sinirde kontrastlanma, sagittal ve aksiyal planda optik sinir açısında düşme bu bulgulardan başlıcalarıdır.[40]

2.1.6.4. Lomber Ponksiyon

İİH açısından uyarıcı bulguları olan bir hastada nöroradyolojik görüntüleme yapılarak intrakranial hipertansiyonun santral sekonder nedenleri ekarte edildikten sonra yapılması gereken inceleme lomber ponksiyondur. Lateral dekübit pozisyonunda yapılan lomber ponksiyonda BOS açılış basıncının erişkinlerde 250 mmH₂O, çocuklarda ise 280mmH₂O'nun üzerinde saptanması patolojik kabul edilmektedir. Doğru basınç ölçümü için hasta rahatlamış ve BOS alınırken bacaklar ekstansiyona gelmiş olmalıdır. Tekrarlayan denemeler, ağrı, anksiyete, ilaç kullanımı vb. durumda basıncın doğru ölçülemeyebileceği unutulmamalıdır.[41]

Genel erişkin popülasyon için BOS açılış basıncının üst sınır 200 mmH₂O kabul edilmekte olup, 200-250mmH₂O arası değerler gri zon olarak değerlendirilir. Bu aralıkta bir açılış basıncı saptandığında İİH açısından değerlendirmede nöroradyolojik incelemelerde saptanması olası destekleyici bulgulardan faydalanılabilir. Alınan BOS örneği biyokimyasal ve mikrobiyolojik incelemeler açısından da değerlendirilir. Gerekli hallerde ek olarak kültür ekimi ve patolojik değerlendirmelere de başvurulabilir. İİH için alınan BOS'un bileşiminin normal sınırlarda olması gerekmektedir.

2.1.7. Tanı

İdiopatik intrakranial hipertansiyon tanısı için kullanılan Dandy kriterleri 2013 yılında Friedman tarafından güncellenerek son halini almıştır. Güncellenmiş son hali Modifiye Dandy kriterleri ya da Revize Friedman Kriterleri olarak adlandırılmaktadır. Papil ödem ve 6.kranial sinir paralizisinin olup olmadığı durumlar için ayrı alt başlıklar tanımlanmıştır. Her ikisinin de olmadığı hastalarda MR'da İİH için destekleyici olan bulgulardan faydalanılmaktadır. 2013 yılında revize edilerek son halini alan Modifiye Dandy Kriterleri Tablo 3'te gösterilmektedir.

Tablo 3. İİH Modifiye Dandy Kriterleri-2013

| |
|---|
| İİH tanısı için gerekli bulgular(A-E) Kesin İİH: A-E tamamı karşılanır Muhtemel İİH: A-D karşılanır, BOS açılış basıncı kesin tanı için gerekli değerden düşüktür |
| A. Papil Ödem |
| B. Kranial sinir anormallikleri dışında normal nörolojik muayene |
| C. Nörogörüntüleme; MR'da normal beyin parankimi (hidrosefali, kitle, struktural lezyon, anormal meningeal tutulum olmaması) MR yapılamıyor ise kontrastlı BT kullanılabilir |
| D. Normal BOS içeriği |
| E. Lateral dekübit pozisyonda BOS açılış basıncında yükseklik (erişkin için $\geq 250\text{mmH}_2\text{O}$, çocuk için $\geq 280\text{mmH}_2\text{O}$, eğer çocuk obez ve sedatize değilse $\geq 250\text{mmH}_2\text{O}$ kabul edilir) |
| Papil Ödem Yoksa: B-E karşılanmalı ek olarak unilateral ya da bilateral 6.kranial sinir paralizisi olmalıdır |
| Papil Ödem veya 6.Kranial Sinir Paralizisi Yoksa: B-E karşılanan ek olarak aşağıdaki MR bulgularından 3 ü olan hastada Olası İİH tanısı konur: 1-Empty Sella 2-Glob Posteriorunda Düzleşme 3-Perioptik Subaraknoid Boşlukta Genişleme (optik sinir tortiozitesi olabilir ya da olmayabilir) 4- Transvers Venöz Sinüs Stenozu |

2.1.8. Tedavi

İİH'de semptomların giderilmesi ve kalıcı görme kaybının önlenmesi tedavinin iki ana hedefini oluşturmaktadır. İİH'nin klinik seyri hastalar arasında değişkenlik gösterdiğinden tedavinin bireyselleştirilmesi doğru olacaktır. Sadece diyetle yaşam tarzı değişikliği bazı hastalarda yeterli olabilmekle beraber tedavide kullanılan çeşitli medikal ajanlar ve cerrahi yöntemler bulunmaktadır. Uygulanacak tedavi yöntemine

geçilmeden önce özellikle görme kaybı riski olan hastaların belirlenmesi faydalı olacaktır. Yapılan çalışmalarda erkek cinsiyet, puberte döneminde hastalık(12-13 yaş), 40 yaş üzeri olmak, morbid obezite, siyah ırk, uyku apne sendromu varlığı, anemi, sistemik hipertansiyon varlığı, hızlı bir başlangıç(fulminan seyir), başlangıçta görme keskinliğinin düşük ve görme alanı kaybının fazla olması, RAPD varlığı görme kaybı açısından kötü prognostik faktörler olarak belirlenmiştir.[42] Yine göz dibi incelemesinde Frisén evre 3-5 papil ödemi olan hastaların agresif tedavi edilmediklerinde daha kötü görsel sonuçlara sahip oldukları, papil ödemsiz İİH hastalarının ise görme kaybı açısından daha düşük riske sahip olduğu söylenmektedir.[43]

2.1.8.1. Diyet ve Kilo Kaybı

İİH hasta grubunun büyük çoğunluğunun fazla kilolu ve obez insanlardan oluşması kilo kaybının klinik iyileşme üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada yaklaşık %6'lık bir kilo kaybının papil ödemi düzelttiği bulunmuştur.[44] Literatürdeki başka çalışmalar da kilo kaybının intrakranial basınçta azalma, baş ağrısı ve papil ödemde gerileme ve dolayısıyla yaşam kalitesinde iyileşme ile ilişkili olduğunu söylemektedir. Bir çalışmada 15.7 kilogramlık bir ağırlık azalmasının intrakranial basıncı anlamlı ölçüde düşürdüğü bulunmuştur. [45] Bu nedenle hastalara diyet ve düzenli egzersiz programları önerilmelidir. Ancak yaşam tarzı değişikliği ile kilo kaybının sağlanamadığı özellikle morbid obez hastalarda bariatrik cerrahi de kilo kaybı için seçilecek tedavi yöntemi olabilir. Cerrahi olmayan yöntemlere göre kilo verme ve obezitenin metabolik problemlerini gidermede daha üstün olduğu söylenen bariatrik cerrahi uygulanan İİH hastalarının alındığı bir çalışmada cerrahi sonrası hastaların %90,2'sinde baş ağrısının azaldığı saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada cerrahi uygulanan grupta %100, ameliyatsız hastalarda %66.7 papil ödem düzelmesi görülmüştür. [46] Optik sinir hasarı olmayan hastalarda kilo kaybının ek medikal tedavi verilmeden tek başına uygulanabileceği söylene de kilo vermenin uzun zaman alacağı göz önünde bulundurulduğunda özellikle baş ağrısı ve görsel yakınmaları şiddetli hastalarda kilo kaybına ek tedaviler de uygulanmaktadır.

2.1.8.1.2. Karbonik Anhidraz İnhibitörleri

Bir karbonik anhidraz enzim inhibitörü olan asetazolamid çoğu İİH hastasında görsel semptomların geriletilmesinde ilk basamak ilaç olarak kullanılmaktadır. Karbonik anhidraz enziminin inhibe edilmesi koroid pleksustan BOS üretiminin azalmasına neden olur ve böylelikle intrakranial basıncı azaltılarak yakınmaların gerilemesi hedeflenir. Kilo kaybı uygulamasına ek olarak asetazolamid kullanan hastaların kilo kaybına ek plasebo alan hastalarla karşılaştırıldığı İİHTT çalışmasında 6 ay sonraki kontrollerde asetazolamid kullanımının görme, papil ödem ve yaşam kalitesinde daha fazla iyileşme ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Asetazolamidin faydasının özellikle tedavinin ilk ayında ortaya çıktığı ve orta-yüksek dereceli papil ödemi olan hastalarda etkinin en fazla olduğu bildirilmektedir. Tedavi başarısızlığı asetazolamid artı diyet grubunda plasebo artı diyete göre daha azdır. Görsel semptomlar üzerine etkili olan asetazolamidin baş ağrısı kontrolünde faydası sınırlıdır.[43] Önerilen başlangıç dozu günde iki kez 500mgdır. Şikayetlerin durumuna ve ilaç uyumuna göre 2-4 gr/gün e kadar doz artımı yapılabilir. Tedavi sırasında dozla ilişkili olarak ekstremitte ve ağız kenarında pareteziler, yorgunluk, mide bulantısı, iştahsızlık, tat almada bozulma, elektrolit bozuklukları, metabolik asidoz ve böbrek taşı gibi yan etkiler görülebilir. Elektrolit bozukluklarından özellikle hipokalemiye sık rastlanır ve oral potasyum takviyesiyle kolayca giderilir. Tüm bu yan etkilere rağmen ilacı alan hastalarda yaşam kalitesindeki iyileşme belirgin olmaktadır.

Topiramate karbonik anhidraz enzimini inhibe eden bir diğer medikal tedavi ajanı olup migren baş ağrısı profilaksisinde de kullanılan bir antiepileptiktir. Topiramatin kilo kaybı sağlayıcı etkisinin de olması İİH'de kullanımını teşvik etmektedir. Bir çalışmada görme alanı iyileşmesi ve diğer semptomların giderilmesinde asetazolamid ile benzer etkinliğe sahip olduğu bulunmuştur.[47] Günde 50mg olarak başlanıp duruma göre 100-150mg/gün e kadar çıkılabilen topiramate, asetazolamide benzer yan etki profiline sahip bir ilaçtır. İİH'de etkilidir, ancak kognitif fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisi tedaviyi kısıtlamaktadır.[48]

2.1.8.3. Diğer İlaçlar

Küçük bir pediatrik hasta kohortunda asetazolamid ile kombine edilen furosemidin daha düşük BOS basıncı, tedavi başlangıcından 6 hafta sonra daha iyi bir

linik yanıt sağladığı bulunmuştur. Bu çalışmaya dahil edilen 8 pediatrik hastanın tamamında papil ödem düzelmiştir.[49] Literatürde asetazolamid maksimum doza çıkılmasına rağmen görsel semptomları kötüleşen hastalarda furosemidin eklenmesi önerilmektedir.[50] Furosemid alan hastaların elektrolit bozuklukları açısından takiplerinin yapılması gerekir.

İİH'de glukokortikoid kullanımıyla ilgili akut görme kaybının olduğu fulminan seyirli hastalarda cerrahiye kadar geçen sürede kısa süreli intravenöz uygulanmasının faydalı olabileceği söylenmektedir. Ancak kilo alımı, venöz staz ve rebound olarak kafa içi basıncı arttırabilmeleri kullanımı kısıtlamaktadır.[3], [51]

2.1.8.4.Tekrarlayan Lomber Ponksiyon

Tekrarlayan lomber ponksiyon uygulaması özellikle semptom alevlenmesi olan hastalarda faydalı olabilmekle beraber ağrılı bir yöntem olması, özellikle obezlerde uygulanmasının zor olması, BOS enfeksiyonu, BOS kaçağı ve buna bağlı düşük basınç baş ağrısı gibi komplikasyonlar nedeniyle rutinde önerilmemektedir. Asetazolamid gibi karbonik anhidraz enzim inhibitörü kullanımının kontrendike olduğu gebelik döneminde ya da cerrahi yöntem uygulanacak hastalarda operasyona kadar geçen sürede geçici olarak başvurulabilir.

2.1.8.5.Cerrahi Tedavi

İİH hastalarında medikal tedaviye rağmen görmesi kötüleşen hastalarda ve papil ödeme bağlı görme bozukluğu olan hastalarda (görme keskinliğinde azalma, görme alanı kaybı) cerrahi tedavi endikedir. Ayrıca akut başlangıçlı ve hızlı seyirli giden görme kusuru olan hastalara da zaman kaybetmeden cerrahi tedavi uygulanmalıdır. İki ana cerrahi yöntem şant operasyonları ve optik sinir kılı fenestrasyonudur. Bunların dışında venöz sinüs stentleme de uygulanabilmektedir. Her yöntemin farklı başarı ve komplikasyon oranları mevcut olmakla beraber hastanın durumu ve mevcut kliniğe göre cerrah tarafından uygun yöntem seçilmektedir.[3]

Ventriküloperitoneal (VP) ya da lumboperitoneal şant kullanarak BOS diversiyonu İİH'de en yaygın uygulanan cerrahi tekniklerdir. Şant operasyonu özellikle maksimum tıbbi tedaviye rağmen görme kaybı ilerleyici olan, baş ağrısı dirençli vakalarda tercih edilmektedir. Bu yöntemlerle baş ağrısı, papil ödem, görme

kaybı ve diplopinin iyileşmesi amaçlanır. [52] Şant operasyonu sonrası hastaların hemen tamamında baş ağrıları azalır ancak bir kısmında 3 yıl içerisinde baş ağrısı tekrarlayabilir. [30] Şant enfeksiyonu, BOS kaçağı, sırt ağrısı gibi komplikasyonlar, ayrıca şant disfonksiyonuna bağlı revizyon ihtiyacının olması şant operasyonlarının kısıtlayıcı etkilerindedir.[53]

İİH'de kullanılan bir diğer cerrahi uygulama optik sinir kılıf fenestrasyonudur. İleri evre papil ödeme bağlı şiddetli görme kaybı olan hastalarda optik siniri saran katmanlar arasında bir pencere açılarak yüksek basıncın optik sinir üzerinden diğer katmanlara aktarılması prensibine dayanır. Cerrahi uygulanan bölgedeki skarlaşmanın etkisiyle BOS birikimi önlenerek kafa içi basıncın optik sinir etrafına iletilmesi engellenmiş olur. Genellikle etkisi işlem yapılan göz üzerinde belirgindir ancak bazen kontralateral disk ödeminde de azalmaya sebep olabilir.[54] İşlemin asıl amacı görmenin korunması olup baş ağrısı üzerine etkisi belirgin değildir.[55] Yapılan büyük kapsamlı bir çalışmada(86 hasta) optik sinir fenestrasyonu uygulanan hastalarda görme keskinliğinin %94 ve görme alanındaki kaybın yüzde 88 oranında iyileştiği saptanmıştır.[56] Major komplikasyon oranı şant operasyonlarına göre daha düşüktür. Görme kaybı, santral retinal arter oklüzyonu, koroidal enfarkt, orbital hematoma, enfeksiyöz optik nörit, akomodasyon felci, diplopi ve hemoraji görülebilen başlıca komplikasyonlardandır. Fenestrasyon sonrası görülen fayda zamanla azalabilir ve nüks görülebilir. Nüksün birkaç ay-yıl içerisinde ortaya çıktığı bildirilmektedir. Bu durumda tekrar operasyon gerekir. Tekrarlayan girişimlerin başarı oranı ilk cerrahiyle benzer bulunmuştur.[57]

İİH'li hastaların büyük çoğunluğunda görüntüleme venöz sinüslerde stenoz saptanması venöz sinüs stentlemenin bu hastalıkta potansiyel faydasını gündeme getirmekle beraber patofizyolojideki belirsizliğin devam etmesi nedeniyle bu tedavi yöntemi tartışmalıdır. Venöz sinüs stentleme yapılan 136 hastanın verilerinin yer aldığı bir meta-analizde hastaların %97'sinde papil ödemde, yüzde 83'ünde baş ağrısında iyileşme bildirilmiştir.[58] Stent migrasyonu, tromboz, damar perforasyonu, subdural hematoma gibi komplikasyonlar değişen oranlarda bildirilmiştir. Kılavuzlar venöz sinüs stentleme yönteminin İİH'de güvenlik ve etkililiğiyle ilgili uzun vadeli verilerin yeterli olmadığını ve sadece seçilmiş hastalarda dikkatli uygulanması gerektiğini bildirmektedir.[59]

2.2.OBEZİTE ve İDİOPATİK İNTRAKRANIAL HİPERTANSİYON

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından vücutta sağlığı bozacak ölçüde aşırı yağ birikimi olarak tanımlanan obezite son yıllarda sıklığı giderek artan ve tüm dünyada genel ölümlerin 5. en sık nedeni olarak belirlenmiş bir hastalıktır. [60] Gelişiminde rolü olan bazı genetik faktörler tanımlansa da esas olarak düzensiz beslenme ve sedanter yaşam tarzı suçlanmaktadır. DSÖ evrelemesine göre VKİ 30'un üstü obezite olarak tanımlanır. 40'ın üstü ise morbid obezite olarak değerlendirilir.

Obezite diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, lipid metabolizma bozuklukları, çeşitli kanserler, uyku apnesi, reflü, iskelet sistemi bozuklukları, karaciğer yağlanması, infertilite vb. birçok sistemik hastalığa yol açabilmektedir. Azalmış insülin duyarlılığı, hiperinsülinemi, hiperglisemi, hipertansiyon ve dislipidemi gibi komponentleri olan metabolik sendromun tetikleyicisidir. Obezitenin nörolojik sistem üzerine etkilerine bakıldığında insülin direnci ile ilişkili bilişsel gerileme, azalmış serebral metabolizma ve nöronal disfonksiyon, serebral atrofi, sempatik sistemin kronik aktivasyonu sonucu azalmış motor ve duysal sinir fonksiyonu, polinöropati riskinde artış, anksiyete ve depresyon gibi sonuçlarla karşılaşmaktadır. [61]

İİH patogenezi net olarak bilinemesine de normal popülasyonda 100.000'de 0.9 olan insidansın ideal vücut ağırlığının yüzde 20 sinin üzerinde olan hastalarda 100.000 de 19.3'e kadar çıkması, yakın zamanda kilo alımının kilolu olmayan hastalarda dahi İİH semptom ve bulgularını kötüleştirilmesi, diyetle kilo vermenin hastalığın düzelmesinde etkili bir yöntem olması gibi nedenler İİH'ye ve obeziteye yol açan bazı ortak faktörlerin olduğunu ve bu iki hastalığın birbiriyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.[3] Obezitenin İİH'ye nasıl sebep olduğu belirsiz olmakla beraber santral obeziteye bağlı intraabdominal basıncın yükselmesinin kardiyak dolum basıncını arttırarak beyinden gelen venöz dönüşü engellediği ve BOS drenajını aksattığı buna bağlı kafa içi venöz basıncın yükselmesinin intrakranial hipertansiyona yol açtığını düşünen yayınlar vardır. Ancak tüm obez hastalarda kafa içi basınç yüksek değildir ve BOS basıncı ile VKİ arasındaki korelasyon güçlü değildir. Ayrıca kilo kaybının derecesi ile intrakranial basınçtaki azalma arasında da doğrudan bir ilişki bulunmaz.[62] Dolayısıyla denilebilir ki obezite ile İİH gelişimi arasında güçlü bir

ilişki vardır ancak obezite tek etken değildir. Obez popülasyonun az bir kısmında İİH görülmesi ve İİH'liler arasında normal VKİ'ye sahip hastaların da bulunması İİH gelişiminde obezite dışı başka faktörlerin de etkili olduğunu düşündürmektedir. Bir grup çalışmacı santral yağlanmanın sorumlu olabileceğini söylese de İİH hastalarının İİH olmayan obezlerle karşılaştırıldığı bir çalışmada İİH grubunda obezitenin sebep olduğu metabolik sendromu olan hastalara göre daha düşük bir bel/kalça oranı saptanmıştır. [19] Bu veri İİH'de santral obeziteye kıyasla daha yüksek miktarda alt vücut yağı bulunduğunun saptanması açısından önemlidir. Bilindiği üzere armut biçimli (jinekoid) yağ dağılımından sorumlu olan hormon östrojendir ve İİH'nin doğurganlık çağındaki kilolu kadınlarda yüksek oranda görülmesi patogeneizde östrojenin etkili olabileceğini düşündürür. Üreme dönemindeki kadınlarda östrojenlerin yükselmesi, jinekoid yağ dağılımının ergenlik dönemiyle ilişkili olması, adipositlerde androjenlerin östrojene aromatize olması ve postmenapozal kadınlarda hormon replasman tedavisi sonrası İİH gelişebildiğinin bildirilmesi östrojenin potansiyel rolünü desteklemektedir.[63] Bazı çalışmalarda da obezitenin sebep olduğu kronik inflamasyonun protrombotik bir duruma zemin hazırladığı bunun da İİH etyolojisinde rolü olabileceği üzerinde durulmaktadır. [64]

414 İİH hastasının alındığı bir çalışmada, VKİ>40 olan hastalarda şiddetli papilödem ile başvurma olasılığının ve takiplerde şiddetli görme kaybı gelişme ihtimalinin VKİ düşük olan gruba göre daha fazla olduğu bulunmuştur.[65] Yine 159 kadın İİH hastasının verilerinin incelendiği başka bir çalışmada VKİ>40 olanlarda görme alanı kusurlarının VKİ<40 olan gruba göre daha fazla olduğu saptanmıştır.[66], [67] 34 İİH vakasının 41 sağlıklı kontrolle karşılaştırıldığı bir çalışmada İİH hastalarında teşhisten önceki 12 ay içinde yüksek miktarda kilo alımı ve öncesinde obez olanlar ve olmayanlarda % 5-15'lik kilo alımıyla İİH gelişme riskinde artış olduğu saptanmıştır.[68] 25 İİH'li kadına düşük kalorili diyetin uygulandığı bir başka çalışma kilo veren tüm kadınlarda intrakranial basıncın azaldığını ve kontrol muayenelerinde papil ödem ve görme alanı testlerinde düzelmenin olduğunu göstermiştir. Ancak ilginç olan bu hastaların yalnızca 4'ünün BOS basıncının diyet sonrası 200mmH₂O'nun altına düşmüş olmasıdır. Bu da İİH'de BOS basıncı normal aralığı gelmeden de semptom kontrolü sağlanabileceği ile ilgili tartışmalara yol açmıştır.[45] 242 erişkinin dahil edildiği başka bir çalışmada da VKİ ile BOS açılış

basıncı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu obezitenin İİH olmayan hastalarda da BOS basıncını arttırdığını düşündürmektedir.[68]

İİH'li hastalarda yapılan çalışmalar kilo vermenin hastalık yönetiminde temel basamak olduğu sonucunu doğrulamaktadır. Bunun için diyet ve egzersiz programlarına ek olarak şiddetli obezite vakalarında bariatrik cerrahinin de yeri vardır. Bariatrik cerrahi uygulanan İİH hastalarında ameliyattan 1-3 yıl sonra baş ağrısı, papil ödem ve intrakranial basınçta azalma gibi belirti ve bulgularda gerileme olduğu saptanmıştır. Ancak bu olumlu faydanın görülebilmesi için kilo kaybının gerçekleşmiş olması gerekir. Ortalama 45-58 kg kilo kaybının bariatrik cerrahi sonrası İİH'de düzelme ile ilişkili olduğu söylenmektedir.[69] Ayrıca kilo alımı hasta obez olsun ya da olmasın İİH'yi kötüleştirir.[70] Obezite birçok yayında İİH'nin kötü prognostik faktörü olarak belirlenmiştir. Dolayısıyla bu hasta grubunda görmenin korunması için cerrahi tekniklere (şant, optik sinir kılıf fenestrasyonu vb.) başvurulması daha olasıdır. İİH sağaltımında olmazsa olmaz olan kilo kaybının konservatif yöntemlerle sağlanamadığı durumlarda bariatrik cerrahi de obez hastalara uygulanabilir. Yine de İİH hasta grubunda obezite cerrahisinin etkinliğini değerlendirmek için daha fazla yayına ihtiyaç duyulduğu bir gerçektir.[71]

2.3.ADİPOKİNLER

Adiposit, preadiposit, makrofaj, fibroblast ve stromal hücrelerden oluşan yağ dokusunun temelde enerji depolanması, ısı yalıtımı, bağışıklık, iç organların mekanik hasara karşı korunması gibi görevleri olduğu bilinmekle beraber son yıllarda asıl işlevlerinden birinin de endokrin fonksiyon olduğu saptanmıştır. [18],[72] Yağ dokusu, kabul edilen eski görüşten farklı olarak endokrin bir organ gibi davranmakta ve biyolojik olarak aktif çeşitli mediatörler üretmektedir. Son yıllarda gittikçe artan ve salgın seviyesine gelen obezite ile ilgili yapılan çalışmalar yağ dokusunun endokrinolojik görevlerinin saptanmasına ortam hazırlamıştır. Yağ dokusundan salınan bazı maddeler lipid ve karbonhidrat metabolizmalarını çeşitli yönlerde etkileyerek vücuttaki enerji dengesi, ayrıca beslenme ve iştah, kan basıncı düzenlenmesi, üreme fonksiyonu, inflamasyon ve bağışıklık sistemi modülasyonu gibi bir çok farklı alanda görev yapmaktadır.[73] Adipokin olarak adlandırılan bu maddeler

hormon, sitokin, vazodilatör ve çeşitli büyüme faktörlerinin dahil olduğu birçok farklı molekülden oluşur. Burada adipoz dokuyla ilişkili çeşitli adipokinler hakkında bilgi verilecektir.

2.3.1. Leptin

Leptin esas rolü iştahın düzenlenmesi ve kilo kontrolü olan obezite karşıtı peptid yapıda bir hormondur. [19] 7.kromozomun uzun kolundaki ob geni tarafından kodlanmaktadır. [74] Esas üretim yeri yağ dokusu olmasına karşın mide fundusu, karaciğer, iskelet kası, kalp, plasenta, over, meme bezleri gibi diğer bölgelerden de salınabilmektedir.[75] Dolaşıma salınan leptin, hipotalamusla iletişime geçerek santral sinir sistemi aracılığıyla immün ve endokrin sisteme etki eder. Hematopoez, anjiyogenez, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi, sempatik sinir sistemi aktivasyonunun düzenlenmesi, kemik yoğunluğunun belirlenmesi, termogenez, üreme ve beyin gelişimi gibi daha birçok alanda görevinin olduğu bilinmektedir. En önemli fonksiyonu vücuttaki yağ miktarının sabit tutulmaya çalışılmasıdır. Bu etkisi ile leptin bir obezite karşıtı hormon gibi davranmaktadır. Farelerde yapılan çalışmalarda leptini kodlayan ob geni olmayan farelerin (ob/ob), sağlıklı kontrollere göre 3 kat daha fazla vücut ağırlığına sahip olduğu saptanmıştır.[76] Ayrıca sağlıklı ve ob/ob farelere ayrı ayrı leptin enjekte edildiğinde her iki grupta da besin alımında azalma ve total vücut ağırlığında düşme olduğu görülmüştür. [77] Bu veriler leptinin besin alımını sınırlayıcı ve vücuttaki yağ miktarını dengeleyerek kilo alımına karşı koruyucu bir görevinin olduğunu desteklemektedir. Fizyolojik şartlarda leptin seviyesi yüksek olduğunda hipotalamustaki sinyaller iştahın azalmasına ve enerji harcanmasının artmasına yol açar. Leptin seviyesi düşükken bunun tam tersi gerçekleşir. Ancak beklenenin aksine obez hastalarda serum leptin düzeyi düşük değil yüksektir. Bu durumun obez hastaların hipotalamusunda leptine karşı gelişen reseptör duyarsızlığından ve ayrıca leptinin kendisine karşı gelişen dirençten kaynaklandığı düşünülmektedir. [19]

Vücutta besin ve enerji dengesini düzenleyen iki önemli hormon olan insülin ve leptin birbiriyle etkileşim halindedir. Leptin üretiminin ana düzenleyicisi olarak görev yapan insülin leptin salınımını uyarırken, leptin ise negafit feed-back ile pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını baskılar. Leptinin bir diğer etkisi de yağ dokuda

lipolizi uyarmasıdır. Yüksek yağlı diyet uygulamasıyla leptin seviyeleri düşer ve bu da kilo alımı ve obeziteye yatkınlık oluşturur.[78]

Leptin başta yağ doku olmak üzere vücutta üretildiği yerlerden dolaşıma salındıktan sonra kan-BOS bariyeri ve kan beyin bariyerinden geçerek santral sinir sistemi (SSS)'ne ulaşır. Leptin sinyal iletimi, leptin reseptörü aracılığıyla gerçekleşir. Bu reseptörün uzun ve kısa formları vardır, uzun formu hipotalamusta iştahla ilgili çekirdeklerde, kısa form ise özellikle leptinin kan-BOS bariyerinden transportunda görev alır. Leptin reseptörü beyinde, koroid pleksusta, leptomeninkslerde ve kan damarlarında gösterilmiştir.[79] Koroid pleksustaki leptin reseptörünün görevi net olarak bilinemesi de leptinin BOS'a taşınmasında rolü olduğu düşünülmektedir. [19]

Leptin sinyalindeki herhangi bir bozukluk vücut ağırlığında artışa yol açabilir. Hayvan çalışmalarında leptin geni susturulmuş farelerde hipoleptinemi görülürken, leptin reseptörü eksik farelerde ise hiperleptinemi ile karşılaşılmış ancak her iki durumda da sonuç obezite olmuştur.[19] Leptinin obezlerde etki gösterememesinin bir nedeni de leptin direncidir. Leptin geni olmayan obez farelere rekombinant leptin verildiğinde iştah, besin alımı, insülin ve glukoz düzeyi ve vücut ağırlığı azalırken leptin reseptör eksikliği olan farelere leptin verildiğinde herhangi bir değişiklik izlenmemesi obezitede asıl sorunun leptin eksikliğinden ziyade leptin direnci olduğunu düşündürmektedir. [80] Bu direnç leptinin kan beyin bariyerinden taşınmasında görevli taşıyıcıların fonksiyonundaki bozukluk, leptin reseptörlerinde ya da postreseptör fonksiyonlarda bir bozukluktan kaynaklanabilir. Asıl sorunun transport sistemi üzerindeki aksaklıktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Kan beyin bariyerinden taşınımındaki bu bozukluk dolaşımdaki leptine karşı dirence yol açarken SSS içerisindeki leptinin etkisinde bir değişikliğe yol açmaz.[81] Bir diğer çalışmada İİH hastalarında BOS leptin düzeyinin yüksek olduğu bulunmuştur. Bu yüksek BOS leptininin iştahı sınırlandırarak kilo alımına karşı koruyucu olması beklenirken bu hastalar yine fazla kiloludur. Bu da santral leptin direnci kavramını gündeme getirmektedir. [82] Obez insanlardaki serum leptin düzeyinin obez olmayanlara göre yaklaşık 5 kat yüksek saptanmasına karşın, BOS leptin düzeyinin sadece hafif yüksek olması leptin direncindeki ana faktörün leptinin SSS'ye taşınımındaki bozukluk olduğunu düşündüren bir diğer veridir.[74]

Erkek ve kadınlar arasında serum leptin düzeyleri arasında fark olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca VKİ ve vücut yağ kitlesi oranı ile serum leptin düzeyi arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır.[83] Leptinin kadınlarda erkeklere göre daha yüksek düzeyde saptanması, kadın baskınlığı olduğu bilinen İİH'nin patogenezinde leptinin rolü ile ilgili çalışmalara yoğunluk verilmesine sebep olmuştur. İİH'de leptin ve intrakranial basınç arasındaki ilişki net değildir. Koroid pleksustan BOS salgılanmasında rolü olan Na⁺/K⁺ATPaz üzerine akut uygulanan leptinin inhibitör etki gösterdiği ancak kronik olarak yüksek seyreden leptinin bu enzim aktivitesini arttırdığı hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. [84] Dolayısıyla leptinin uzun süreli yüksekliği Na⁺/K⁺ATPaz aktivasyonu ile BOS sekresyonunu arttırarak İİH hastalarında intrakranial basınç artışından sorumlu faktörlerden biri olabilir. Bu konuda yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.[19]

2.3.2. Adiponektin

Adiponektin anti-diyabetik, anti-inflamatuar ve anti-aterojenik etkiler gösteren insülin duyarlılaştırıcı rolü de olan polipeptid yapıda bir adipokindir. Bunlar dışında antifibrotik ve yara iyileşmesi üzerine olumlu etkisi, böbrek ve kolon koruyucu etkisi de bilinmektedir. [85] Esas olarak yağ dokudan salınmakla beraber karaciğer parankimi, osteoblast, miyosit, epitel hücreleri ve plasenta gibi çeşitli dokulardan da üretimi olduğu saptanmıştır.[86] Özellikle insülin duyarlılığı sağlaması nedeniyle diyabet ve metabolik sendromda tedavi çalışmaları için hedef haline gelmiştir. Adiponektin düşüklüğü başka çalışmalarda da insülin direnci, diyabet ve dislipidemi ile ilişkilendirilmiştir.[87] Obezitede artan yağ dokusu miktarına karşılık adiponektin düzeyi azalmaktadır. Vücut yağ oranı, bel kalça oranı ve intraabdominal yağ miktarıyla adiponektin düzeyi arasında negatif korelasyon bulunmaktadır. [88] Metabolik fonksiyon bozukluğunun varlığı ve ciddiyeti adiponektin düzeyi ile ters orantılı seyretilmektedir.[89] Yapılan çalışmalarda kilo vermenin serum adiponektin düzeyini arttırdığı, ancak kilo vermeden yapılan egzersizin bu etkiyi sağlamadığı gösterilmiştir.[90], [91]

Adiponektin anti inflammatuar etkisini makrofajlar üzerinden göstermektedir. Dolaşımdaki makrofaj alt türlerinden M1 üretimini baskılayıp M2 üretimini arttırır. M1 pro-inflamatuar (IL-1, IL-6, TNF-alfa gibi), M2 ise anti-inflamatuar (IL-10 gibi)

sitokinlerin salınımını sağlayan makrofaj türleridir. Koroner arterlerde bu anti-inflamatuar etki sayesinde koroner arter hastalığı oluşumunu önleyici rolü olmaktadır. Adiponektin ayrıca endotel disfonksiyonunu iyileştirerek, nitrik oksit salınımını arttırarak, reaktif oksijen radikallerinin üretimini baskılayarak, apoptozisi inhibe ederek, düz kas hücrelerinin göçünü ve proliferasyonunu engelleyerek ateroskleroza önler. Adiponektinin dokularda AdipoR1 ve AdipoR2 olmak üzere iki tane reseptörü bulunmaktadır. Bu reseptörleriyle etkileşip glukoz alımının artması ve glukoneogenezin baskılanması, yağ asidi oksidasyonunun artması, vazodilatasyon ve insülin aktivasyonu gibi çeşitli metabolik süreçlerde rol oynar. [92]

Adiponektin reseptörlerinin hipotalamus, hipokampus ve kortekste de eksprese edildiği bilinmektedir. AdipoR1 aktivasyonu, insülin sinyal yollarının etkinliğini artırarak kan şekerinin düzenlenmesine yardımcı olur. Bu sayede insülin direncini azaltır ve tip 2 diyabet gibi metabolik rahatsızlıkları kontrol etmeye yardımcı olabilir. AdipoR2, PPAR-alfa yolunun aktivasyonunu destekler. PPAR-alfa, hücre içinde çeşitli genlerin ifadesini düzenleyen bir nükleer reseptördür. AdipoR2 aktivasyonu, PPAR-alfa'yı uyarır ve bu reseptörün hücre içindeki hedef genlere bağlanmasını sağlar. PPAR-alfa aktivasyonu, inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltmaya yardımcı olabilir. Bu, nöral plastisiteyi artırabilir, nöronal bağlantıların güçlenmesiyle öğrenme ve hafıza desteklenebilir. Adiponektinin anti-inflamatuar etkilerinin nöroprotektif mekanizmalara destek verdiği düşünülmektedir. Azalmış adiponektinin ise insülin duyarlılığında azalmaya yol açtığı ve insülin sinyalindeki bozulmanın da bilişsel bozuklukla ilgili olduğu bilinmektedir. [93]

Bir çalışmada adiponektin nötralize edici antikor uygulanan farelerde stres kaynaklı depresif davranışlar görülmüş, ekzojen adiponektin uygulamasının da antidepresan etki sağladığı görülmüştür. [94] Bir antidiyabetik olan PPAR-gamma agonisti olan rosiglitazonun antidepresan ve anksiyolitik etkilerinin adiponektin eksikliği olan farelerde izlenmediği bildirilmiştir.[95] Adiponektinin antidepresan etkisinden sorumlu mekanizma net bilinmese de hayvan çalışmaları adiponektin sinyallemesinin AdipoR2 aracılığıyla korku anılarının yok edilmesine katkı sağladığını göstermektedir. Bu veriler adiponektin üretiminin arttırılması ve AdipoR2 uyarımının posttravmatik stres bozukluğu gibi psikiyatrik bozuklukların tedavisine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.[96]

Adiponektinin başka bir hayvan çalışmasında nitrik oksit salınımını sağlayarak ateroskleroza ve hipertansiyonu önlediği, ayrıca serebral inflamatuvar yanıtı baskılayıp, amiloid-beta birikimini engelleyerek vasküler kognitif bozukluğa karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir.[97] İİH tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada bu hasta grubunda serum adiponektin düzeyi sağlıklı kontrollere göre düşük saptanmıştır ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.[98] Adiponektinin periferik dokular ve santral sinir sistemindeki bu koruyucu mekanizmaları nedeniyle insülin duyarlılığını sağlayarak metabolik bozuklukların giderilmesinde ve bilişsel bozukluğun iyileştirilmesinde bir tedavi ajanı olarak kullanılması konusunda çalışmalar sürmektedir.[93]

2.3.3. Visfatin

Büyük çoğunluğu visseral yağ dokudan salınan visfatin ilk olarak pre-B hücreleri koloni uyarıcı faktör olarak tanımlanmış ancak karaciğer, kalp ve iskelet kası ayrıca beyinde eksprese edilen NAD⁺ (nikotinamid adenin dinükleotid) sentezinde hız kısıtlayıcı enzimatik işlevi olduğu saptanmıştır. Tüm işlevleri net olarak anlaşılamamış olsa da transkripsiyon, translasyon, hücre içi sinyal iletimi ve temel enerji metabolizması gibi önemli görevleri olduğu düşünülmektedir.[99] Hücre içinde i-NAMPT(nikotinamid fosforibosiltransferaz) ve hücre dışında e-NAMPT olarak bulunan visfatin, i-NAMPT formuyla NAD⁺ sentezinde rol oynarken, e-NAMPT formuyla hormon benzeri bir etki yapar. Visfatinin insülin sinyal yollarına etkisi obezite diyabet gibi metabolik bozukluklarla ilişkilendirilmesine yol açar.[100] Adipoz doku dışında lenfosit, monosit, nötrofil gibi kan hücreleri ve ayrıca karaciğerden salındığı bildirilmektedir. Dokulardaki insülin reseptörüne insülinin bağlanma noktasından farklı bir noktadan bağlanan visfatin bu sayede insülinle yarışmaya girmeden insülin benzeri etkiler gösterebilen bir adipokindir. İnsülin sinyal yollarının aktivasyonu sayesinde glukoz alımını ve dokuların insülin hassasiyetini uyarmaktadır.[101] Bu nedenle visfatin insülin direnci, diyabet ve obezite gibi metabolik hastalıkların patogeneziyle ilgili çalışmaların hedefi haline gelmiştir. Bazı çalışmalarda tip 2 diyabetli hastaların serum visfatin düzeyi sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunurken her iki grup arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı çalışmalar da vardır.[102], [103] Aynı şekilde plazma visfatin düzeyleriyle obezite ve

VKİ ilişkisini araştıran çalışmalarda da çelişkili sonuçlara rastlanmıştır. Bazı alışmalar obezitede düzeyinin yükseldiğini saptarken, bir takım çalışmada ise obez grupta daha düşük serum visfatin seviyelerine rastlanmıştır.[104], [105] Yine diyabet,obezite, koroner arter hastalığı, ateroskleroz gibi hastalıklarda serum visfatin seviyelerinin arttığını ve iskemik inmede de visfatin düzeyinin yükseldiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır.[106], [107] Visfatinin iskemik inme için bağımsız bir risk faktörü olabileceği söylenmektedir.[107] İskemik inme grubunda hemorajik inmeye göre visfatinin daha yüksek olduğunu bildiren yayınlar da vardır.[108] NAD+ için enzim görevi gördüğünden mitokondriyal bozukluğu iyileştirerek nöroprotektif rolünün olabileceği düşünülmektedir.[109] Nispeten yeni tanımlanmış bir adipokin olması nedeniyle bütün görevleri anlaşılabilmış değildir. Bu nedenle nörolojik ve diğer metabolik hastalıkların patogenezini anlamaya yönelik visfatinle ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.3.4. Apelin

G proteinine bağlı reseptörün endojen ligandı olarak tanımlanmış olan apelin yağ doku dışında kalp, akciğer, retina, beyin ve böbrek gibi birçok dokuda eksprese edilen peptid yapıda bir adipokindir.[110] APJ isimli reseptörüne bağlanarak vücuttaki birçok temel fizyolojik sürecin düzenlenmesinde görev alır. Kan basıncı ve miyokard kontraktilesinin düzenlenmesi, su dengesi, enerji ve glukoz metabolizması, bağışıklık, hücre proliferasyonu gibi birçok temel görevi bulunmakla beraber anjiogeneze katkısı sayesinde dokulara daha fazla besin ve oksijen sunulmasını da sağlar.[106]

Literatürde serum apelin düzeyindeki yükselmenin metabolik hastalıklarla ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Apelin, insülin duyarlılığını arttırarak dokulara glukoz alımını uyarır, ayrıca lipoliz ve yağ asidi oksidasyonunu düzenler. [111] Lipid metabolizmasında düzenleyici rolü olan apelin ile ilgili yapılan çalışmalarda apelin eksikliği olan farelerin dolaşımdaki serbest yağ asit düzeylerinin daha yüksek olduğu ve artan vücut yağlanması, insülin direnci ve hiperinsülinemi geliştiği bulunmuştur. Tam tersi fazla apelin uygulanan transgenik farelerde ise obeziteye karşı direnç gelişimi saptanmıştır.[112], [113] Obez fare modellerinde ise apelin ekspresyonunun arttığı bunun da insülin direnci ve inflamasyonu azalttığı

bulunmuştur.[114] Obez insanlarda yapılan apelin enjeksiyonunun insülin duyarlılığında artma sağladığı, ayrıca farelerde kronik apelin tedavisi sonrası yağ kütlesinde azalma ve kas oksidatif kapasitesinde iyileşme olduğu gösterilmiştir.[115], [116] Tip 2 diyabetli obez hastalarda, diyabetik olmayan obezlere göre serum apelin seviyelerinin anlamlı ölçüde yüksek bulunması, ancak diyabetik hastalarda VKİ ile apelin düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunamaması artan apelin seviyesinin obeziteyle değil, direkt diyabetin kendisiyle ilişkili olduğunu düşündürmektedir. [117], [118] Bazı çalışmalarda ise VKİ arttıkça serum apelin düzeyinin doğru orantılı şekilde arttığı gösterilmiştir. [119] Plazma apelin düzeyinin obez hastalarda sağlıklı kontrollere göre değiştiği söylenebilmekle beraber bu konudaki çalışma verileri arasında tutarsızlık bulunmaktadır. Obezitede apelinin rolünü araştıran çalışmalarda birbirini desteklemeyen sonuçlar bulunmuştur. Apelin seviyesinin obezitede arttığı, bunun da obezite ve neden olduğu hastalıklara karşı son koruyucu mekanizmalardan olduğu söylene de bu konunun aydınlatılmaya açık bir konu olduğu ve daha fazla sayıda çalışmalara ihtiyaç duyulduğu kesindir.[120] [121]

Apelin damar bütünlüğünü sağlayarak adipositlerde lipid birikimini düzenler, yağ asitlerinin damar dışına çıkıp adiposit hipertrofisi geliştirmesini engeller, ayrıca endotelde nitrik oksit (NO) aracılı vazodilatasyon sağlar ve kalp üzerine pozitif inotrop etki gösterir. [122] Anjiogenetik etkisi sayesinde kolleteral damar oluşumuna yardım eder. İskemik inmeli hastalarda yapılan çalışmalarda inme sonrası inflamatuvar yanıtı düzenleyerek nöronal hasarı baskıladığı, yeni damar oluşumunu indüklediği, aterosklerotik plak stabilizasyonu sağladığı ve nöroprotektif rolünün olduğu söylenmektedir. Ayrıca iskemik inmeli hastalarda kontrollere göre serum apelin seviyesinin daha yüksek olduğunu söyleyen çalışmalar vardır.[108]

2.3.5.Adipsin

Kompleman faktör D olarak da bilinen adipsin alternatif kompleman yolunun aktivasyonunda rol oynayan bir serin proteaz enzimidir. [123] Başta adipositlerden bunun dışında monosit ve makrofajlar ayrıca az miktarda beyin astrosit hücrelerinden de salındığı bilinmektedir.[124], [125] Adipsin ile glukoz metabolizması ve obezite arasındaki ilişkiler yakın zamanda tanımlanmıştır. Pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını arttırdığı bilinen kompleman faktör C3a'nın salınımı adipsin tarafından

uyarılır. Tip 2 diyabet ve beta hücre yetmezliği olan hastalarda serum adipsin düzeyinin az olduğu bulunmuştur.[126] Adipsin dokulara glukoz alımını kolaylaştırır ve adipositlerde trigliserit sentezini artırır. Adipsin geni ablasyona uğratılmış farelerde bozulmuş glukoz metabolizması ve diyete bağlı obezite geliştiği gösterilmiştir. Hayvanlarda yapılan başka çalışmalarda da obez ve diyabetik deneklerde plazma adipsin seviyelerinin düşük olduğu bulunmuştur.[127] Ancak insanlarda yapılan araştırmalarda bazı ilginç bulgular vardır. Beta hücre disfonksiyonu olan diyabetik hastalardaki serum adipsin seviyesi beta hücreleri korunmuş diyabetik hastalardakine göre daha düşüktür. Bu da adipsin konsantrasyonundaki düşüklüğün beta hücre hücre yetmezliğiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Beta hücreleri nispeten sağlam olan bozulmuş glukoz toleransına sahip ve diyabetik hastalarda serum adipsini daha yüksektir. Bu da adipsinin diyabetteki bozulmuş insülin salınımını telafi edici endojen bir mekanizma olduğu düşüncesini desteklemektedir.[128], [129]

Literatürde serum adipsin seviyesi ile vücut ağırlığı ve VKİ arasında pozitif ilişki olduğunu söyleyen yayımlar vardır. Bu etki toplam vücut ağırlığı arttıkça yağ dokusunun da miktarının artması ile ilişkilendirilmiştir.[130] Yine serum adipsin düzeylerinin karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda obez grupta sağlıklı kontrollere göre adipsin seviyesinin anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur.[127], [131] Metabolik sendromun erken evrelerinde adipsin konsantrasyonu artar, bu durum her bir yağ dokusu ünitesi başına azalmış adipsin sentezini telafi etmek için üretimin arttığı hipotezine dayandırılmaktadır.[126]

2.3.6. Resistin

Resistin vücutta insülinin etkisine direnç göstererek glukoz metabolizmasını bozan bir adipokindir. Birçok adipokinden farklı olarak başlıca salınım yeri adipositlerden ziyade kemik iliği, monosit ve makrofaj hücreleridir.[132] Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar metabolik etkilerini anlamaya yardımcı olmuştur. Aşırı resistin üretimi ya da dışardan verilmesi hepatik glukoz üretiminin artmasına ve hiperglisemiye neden olur. Farelere resistin verilmesiyle hepatik insülin direnci geliştiği, aksine resistin antikoru uygulanması ile tam tersi etki görüldüğü bu sayede obeziteyle indüklenen hipergliseminin önüne geçilebildiği gösterilmiştir.[133] Resistin adiposit farklılaşmasını engeller, ayrıca karaciğer ve kasta trigliserit

depolanmasını artırır. Resistin düzeyi yüksek santral obeziteye sahip kişilerde tip 2 diyabet gelişme riskinde artış olduğu söylenmektedir.[134]

Diyabetik olmayan obez kişiler üzerinde yapılan çok sayıda çalışma, yüksek serum resistin düzeyleri ile VKİ arasında anlamlı ilişki bulmuştur.[135] Bu, obezitenin vücutta artan yağ dokusuyla birlikte resistin üretimini artırabileceğini düşündürmektedir. Bariatrik cerrahi geçiren hastalarda operasyondan 3-6 ay sonra resistin seviyelerinde düşme olduğunu saptayan çalışmaların yanı sıra anlamlı değişiklik olmadığını bildiren yayınlar da vardır.[136],[137]

Resistin ekspresyonu monosit-makrofaj dönüşümü sırasında artar ve bu açıdan IL-6, TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinler ve matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) ile benzerlik gösterir. Resistinin proinflamatuvar sitokinlerin salınımını arttırdığı, ayrıca endotel disfonksiyonu, NO salınımının baskılanması, makrofajlarda lipid birikimi ve köpük hücre oluşumu gibi birçok mekanizmayla ateroskleroz gelişimine yol açtığı söylenmektedir.[135] [138] Çalışmacılar artan resistin düzeyi ile kardiyovasküler hastalık gelişim riski ve koroner arter hastalığı semptom şiddeti arasında da ilişki olduğunu söylemektedir.[139] Resistinin enflamatuvar etkilerinin nörodejenerasyona ve SSS hastalıklarına da yola açabileceği düşünülmektedir. Ancak çalışma verilerinde farklı sonuçlara ulaşıldığı görülmektedir. Hiperresistineminin mitokondrial disfonksiyona sebep olarak Alzheimer Hastalığı patogenezinde katkıda bulunabileceği söylene de bunun tam tersi olarak resistinin kültürlenmiş nöronlarda oksidatif stresi azaltarak nörotoksositeye karşı koruyucu olabileceği de bildirilmektedir. Dolayısıyla resistinin nörodejenerasyon üzerine ne yöne etki ettiğini aydınlatmak için yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. [135], [139]

Resistin, insülin duyarlılığını azaltıcı etkilere sahip olduğu için, yüksek serum resistin düzeyleri, tip 2 diyabet riskini artırabilir. Ancak, resistin ile obezite ve insülin direnci arasındaki ilişki karmaşıktır ve tam olarak anlaşılammıştır. Bazı araştırmalar, resistin seviyeleri ile insülin direnci veya diyabet arasında daha zayıf veya karışık bir ilişki bulmuşlardır.[140] Ayrıca, genetik faktörler, yaş, cinsiyet ve diğer metabolik faktörler gibi birçok değişken resistin düzeylerini etkileyebilir. Sonuç olarak yüksek serum resistin düzeylerinin obezite ve tip 2 diyabet gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülse de resistin ve obezite arasındaki ilişki karmaşık olup, bu ilişkinin

aydınlatılabilmesi, tam mekanizma ve etkileşimlerin ortaya konulabilmesi için daha fazla çalışma gerekmektedir.[135]

3. AMAÇ

İdiopatik intrakranial hipertansiyon, kendisine sebep olan patogenetik mekanizmaları açıklığa kavuşmamış bir hastalık olup, sebebini anlamaya yönelik yapılan çok sayıda araştırmanın sonucu fikir birliğine ulaşmamış durumdadır. Hasta popülasyonunun büyük çoğunluğunun fazla kilolu kadınlardan oluşması adipöz dokunun ve birtakım hormonal faktörlerin bu hastalıkta rolünün fazla olabileceğini düşündürmektedir. Obezitede miktarı artan yağ dokusu, adipokinlerin de dahil olduğu çok sayıda hormonal açıdan aktif maddenin salınmasına kaynak oluşturur. Hedef hücrelerin yüzeyindeki spesifik reseptörleri sayesinde dolaşım kanına salınan adipokinler, beslenme, iştah, enerji dengesi, insülin ve glukoz metabolizması, lipid metabolizması, kan basıncının düzenlenmesi, vasküler remodeling, koagülasyon, inflamasyon gibi vücudun birçok fizyolojik işlevinde görevli klasik hormonlar gibi davranan maddelerdir. Literatürde çeşitli adipokinlerle yapılan çalışmalar göstermektedir ki bu maddelerin dolaşım kanındaki düzeyleri obezitede değişmektedir. Vücut ağırlığı ve toplam yağ dokusu miktarı arttıkça leptin düzeylerinin arttığı, adiponektin düzeylerinin azaldığı bilinse de İİH’de adipokin düzeylerini karşılaştıran çok sayıda çalışma bulunmamaktadır. Çalışma sonuçları incelendiğinde ise birbirini desteklemeyen sonuçlar görmek mümkündür. Bu çalışmanın amacı İİH’de daha önce seviyelerine bakılmış olan leptin ve adiponektinin düzeylerinin tekrar incelenerek literatürdeki verilerle karşılaştırmasının yapılması ve daha önce İİH’li hastalarda hiç çalışılmamış olan apelin, adipsin, visfatin ve resistin düzeylerinin sağlıklı kontrollerle kıyaslanarak hasta grubunda ne ölçüde değiştiğinin aydınlatılmasıdır. Bu verilerden yola çıkarak İİH gelişiminde muhtemel sorumlu yağ doku ve buradan salınan hormonlar ile hastalık patofizyolojisi arasında kurulabilecek ilişkinin güçlendirilmesi ve literatüre katkı yapılması planlanmaktadır.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda, İdiopatik İntrakranial Hipertansiyon tanısı ile takip ve tedavisi yapılan hastalardaki serum adipokin düzeyleri ile sağlıklı kontrollerdeki adipokin düzeylerinin karşılaştırıldığı prospektif bir vaka-kontrol çalışmasıdır. Araştırmanın etik açıdan uygunluğu, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 19.10.2021 tarih ve 19 sayılı toplantısında görüşülmüş etik açıdan sakınca olmadığı 21.10.2021 tarih ve 60116787-020-119862 sayılı etik kurul onay yazısı ile bildirilmiştir.

4.1. ÖRNEKLEM

Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenen ve Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanan bu çalışma, Ekim 2021-Kasım 2023 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniğinde yapılmıştır. Çalışmaya İİH tanısı alan 32 hasta ve 32 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir.

4.1.1. Vaka Grubu

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi nöroloji polikliniğine başvuran, değerlendirmeler sonucunda İİH ön tanısı oluşarak nöroloji servisine interne edilen hastalardan seçilmiştir. Bu hastalara nörolojik ve oftalmolojik muayene sonrasında nörogörüntüleme yapılmış ve hastalar akabinde lomber ponksiyon işlemine tabi tutulmuştur. Modifiye Dandy Kriterleri'ne göre İİH tanısı alan hastalardan onam alınarak serum adipokin düzeylerinin incelenmesine yönelik venöz kan örneği toplanmıştır.

4.1.1.1. Vaka Grubu İçin Dahil Olma Kriterleri

-18-65 yaş arası olmak

-Modifiye Dandy kriterlerine göre İdiopatik intrakranial hipertansiyon tanısı almış olmak

- Ek nörolojik hastalığın olmaması
- Çalışmaya katılım öncesinde hastanın kendisinin hastaya ait verilerin kullanılmasına ilişkin yazılı olur vermiş olması

4.1.1.2. Vaka Grubu İçin Dışlama Kriterleri

- İİH ön tanısı ile interne edilen ancak nörogörüntüleme intrakranial yer kaplayıcı oluşum, venöz sinüs trombozu gibi kafa içi basınç artışının sekonder sebeplerinden biri saptanan hastalar
- Lomber ponksiyonda BOS açılış basıncı yüksek çıkan ancak bu durumun sekonder intrakranial hipertansiyona sebep olabilecek ilaç kullanımı ile ilişkilendirildiği hastalar
- Takip edildiği dönemde kayıtları eksik ya da yetersiz olan hastalar

4.1.2. Kontrol Grubu

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine başvuran kronik nörolojik hastalık öyküsü olmayan kişilerden seçilmiş olup, hastalardan onam alınarak serum adipokin düzeylerinin incelenmesine yönelik venöz kan örneği toplanmıştır.

4.1.2.1. Kontrol Grubu İçin Dahil Olma Kriterleri

- Çalışmaya katılım öncesinde kişinin kendisine ait verilerin kullanılmasına ilişkin yazılı olur vermiş olması
- İdiopatik İntrakranial Hipertansiyon tanısı olmaması
- Santral sinir sistemini etkileyen ek başka hastalığın olmaması
- Yaş, cinsiyet ve VKİ açısından vaka grubu ile benzer dağılıma sahip bir kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir

4.1.2.2. Kontrol Grubu İçin Dışlama Kriterleri

- Kronik nörolojik hastalığın olması
- 18-65 yaş aralığı dışında olmak

4.1.3. Gönüllüler İçin Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

Gönüllü katılımcılar çalışmanın herhangi bir döneminde kendi istekleri doğrultusunda çalışmadan ayrılabilmiştir.

4.2. GEREÇ

4.2.1 Hasta Bilgileri Formu

Hasta bilgileri formu tarafımızca oluşturulmuş olup, hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ, semptomatoloji, nörolojik ve oftalmolojik muayene, laboratuvar ve nörogörüntüleme bulgularını içermektedir.

4.2.2. İnsan Leptin, Adiponektin, Visfatin, Resistin, Adipsin ve Apelin ELISA Kiti

Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'ndan 27.04.2023 tarihli alınan onayla İnsan leptin, adiponektin, visfatin, resistin, adipsin ve apelin düzeyleri için BT Lab (Bioassay Technology Laboratory,Shangai, China) ticari kiti edinilmiştir.

4.3. YÖNTEM

4.3.1. Vaka ve Kontrol Grubunun Dahil Edilmesi, Venöz Kan Toplanması

Araştırma Ekim 2021-Kasım 2023 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilimdalı'nda yürütülmüştür. Nöroloji polikliniğine başvuran anamnez ve muayene sonuçlarına göre İİH ön tanısı oluşan ve nöroloji servisine interne edilen hastalar kafa içi basınç artışına sebep olabilecek intrakranial patolojilerin ekartasyonu amacıyla konvansiyonel beyin MRG ve MR venografiye tabi tutulmuştur. Kafa içi basınç artışına yol açan santral patoloji saptanmayan hastalara lateral dekübit pozisyonda lomber ponksiyon işlemi yapılarak BOS açılış basıncı not edilmiştir. Modifiye Dandy Kriterleri'ne göre İİH tanısı konulan hastaların BOS örneğinden ayrıca BOS biyokimya, seroloji ve sitoloji parametreleri çalışılmıştır. Kontrol grubu ise kronik nörolojik hastalığı bulunmayan ve İİH grubu ile yaş, cinsiyet

ve VKİ açısından benzer dağılıma sahip sağlıklı bireylerden oluşturulmuştur. Bahsi geçen kriterlere uyan 32 hasta ve 32 sağlıklı kontrol çalışmaya katılmak için bilgilendirilip, onam alındıktan sonra kanları 10 cc biyokimya tüpüne alınmış, örnekler yaklaşık 15 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra 10 dakika boyunca 3500 devirde santrifüj edilmiş ve elde edilen serum örnekleri insan leptin, adiponektin, visfatin, resistin, adipsin ve apelin düzeyleri için analiz yapılana kadar eppendorf tüpler içinde -80 °C' de saklanmıştır.

4.3.2. Serum Adipokin Düzeylerinin Belirlenmesi

İnsan leptin, adiponektin, visfatin, resistin, adipsin ve apelin düzeyleri BT Lab (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China) ticari kitleri kullanılarak çalışılmıştır. Analiz öncesi toplanan bütün örnekler ve kitler oda sıcaklığına getirilmiştir. Çalışmada kullanılan kitlerin standart ve kimyasalları hazırlandıktan sonra mikrolakada bulunan kuyucuklara standartlar ve örnekler pipetlenmiştir. Ardından prospektüste anlatılan adımlar izlenerek örneklerin testlerin konsantrasyonlarına göre renklendirilmesi sağlanmıştır. Renk oluşumu gözlemlendikten sonra 450 nanometrede (nm) Biotek Elx800 Mikrolaka okuyucu (BioTek Instruments Inc.USA) kullanılarak kuyucukların absorbands değerleri okunmuştur. Gen5 data analiz programı ile serum absorbands değerleri kullanılarak konsantrasyonlar hesaplanmıştır. Bulunan değerler leptin ng/ml, adiponektin mg/L, visfatin ng/ml, resistin ng/L, adipsin ng/ml ve apelin ng/L şeklindedir.

4.3.3. Verilerin İstatiksel Olarak Değerlendirilmesi

Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.)) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve ortanca, en küçük – en büyük değerler; kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Bağımsız Gruplarda t testi kullanılmıştır. Parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımlı grup incelemelerinde; Parametrik test varsayımları sağlandığında Bağımlı Gruplarda t testi;

Parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanılmıştır. Ayrıca kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki kare analizi ve sayısal değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Tüm analizlerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.3.4. Verilerin Karşılaştırılması

İİH ve kontrol grubu yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, VKİ, serum LDL, VLDL, HDL, trigliserit ve vitamin-D düzeyleri açısından incelenmiş ve veriler iki grupta istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Vaka ve kontrol grubunda serum adipokin düzeylerine bakılmış ve her iki grup verileri istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. İİH grubu kendi içinde semptomlar, nörolojik ve oftalmolojik muayene bulguları, göz dibi incelemeleri, nörogörüntüleme bulguları BOS parametreleri açısından değerlendirilmiştir. Vaka ve kontrol grubunda serum adipokin düzeyleri ile diğer tanımlayıcı değişkenlerin korelasyon analizi yapılmıştır. Ayrıca İİH grubu kendi içerisinde obezite olanlar ve olmayanlar olarak iki alt gruba ayrılmış ve bu iki grup arasında tariflenen semptomlar, nörolojik muayene bulguları ve radyolojik bulgular, BOS açılış basıncı, serum adipokin düzeyleri ve diğer değişkenler (BOS glukoz, BOS protein, serum glukoz, LDL, VLDL, total kolesterol, trigliserit, vitamin D, anormal hormon varlığı) açısından istatistiki karşılaştırma yapılmıştır.

5. BULGULAR

Ekim 2021-Kasım2023 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji kliniğinde yapılan bu çalışmada vaka grubunda 32, kontrol grubunda 32 olmak üzere toplamda 64 katılımcı bulunması planlanmıştır. Ancak vaka grubundan 2 katılımcı, kontrol grubundan ise 1 katılımcının serum adipokin düzeyleri, ilgili adipokin kiti için tanımlanmış referans değerlerinin dışında tespit edildiği için bu 3 katılımcının verileri çalışma dışarısında bırakılmış ve çalışma İdiopatik İntrakranial Hipertansiyon tanılı katılımcıların oluşturduğu vaka grubunda 30, vaka grubuna yaş, cinsiyet ve VKİ açısından benzer dağılımda olan nörolojik hastalığı bulunmayan sağlıklı kişilerin oluşturduğu kontrol grubunda ise 31 katılımcı olacak şekilde tamamlanmıştır. Ayrıca çalışmada vaka ve kontrol grubunda serum düzeyi bakılarak karşılaştırılması planlanan adipsin ile ilgili laboratuvar sonuçları her iki gruptaki sonuçların çoğunun adipsin kiti için tanımlanan okuma aralığının (0,5-100 ng/ml) dışında kalması ve geriye kalan katılımcı sonucu sayısının istatistiksel analiz yapmak için güvenli bir örneklem büyüklüğü oluşturmaya yetmemesi sebebiyle adipsinin çalışmada değerlendirmek için uygun bir parametre olmadığı düşünülmüş ve çalışma dışında bırakılmıştır. Bu durum adipsin için temin edilen ticari kitin araştırma ve geliştirme aşamasındaki problemlerden ayrıca katılımcıların yaşadıkları klinik ya da kullandıkları ilaçlara bağlı adipsinin okunmasına engel olabilecek antikor vb. durumlara sahip olabilmesi gibi nedenlerden kaynaklanıyor olabilir.

5.1. GENEL VERİLER

Bu çalışmada toplamda 61 katılımcı bulunmaktadır. Bunların 30'u vaka grubunda, 31'i ise kontrol grubunda yer almaktadır. Vaka grubunun %83,3'ü (n=25) kadın olup %16,7'si (n=5) erkek; kontrol grubunun %80,6'sı (n=25) kadın olup, %19,4'ü (n=6) erkektir. Vaka ve kontrol grupları arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$). Vaka grubunun yaş ortalaması 32,5 (20-63) kontrol grubunun yaş ortalaması ise 34,2 (21-56) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık bulunmamaktadır

($p>0,05$). Vaka grubunun median VKİ 29,7 ve kontrol grubunun 27,9 olup her iki grup arasında VKİ bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

Vaka grubunun nörolojik semptom dağılımına bakıldığında hastaların %93,3'ünde (n=28) baş ağrısı, %90'ında (n=27) görme kaybı, %13,3'ünde (n=4) diplopi, %30'unda (n=9) diziness, %23,3'ünde (n=7) tinnitus, %23,3'ünde (n=7) boyun ağrısı olduğu görülmektedir. 6.kranial sinir paralizi olan 1 hasta ve 3.sinir paralizisinin bulunduğu 1 hasta dışında hastaların %93,3'ünün (n=28) nörolojik muayenesinde anormallik saptanmamıştır. Oftalmolojik incelemelerde hastaların %33,3'ünde (n=10) sağ göz, %33,3'ünde de (n=10) sol gözde görme keskinliğinde çeşitli derecelerde azalma saptanmıştır. Göz dibi bakısında hastaların %83,3'ünde (n=25) farklı evrelerde papil ödem saptanmıştır. İİH için destekleyici olduğu tanımlanmış olan nöroradyolojik bulguların bir veya birkaçı hastaların %53,3 ünde (n=16) MRG incelemelerinde saptanmıştır. Hastaların %36,7'sinde (n=11) hormon panelinde anormallik tespit edilmiştir. Hastaların BOS basıncının ortanca değeri 290 mmH₂O olup maksimum değer 600mmH₂O olarak saptanmıştır. BOS protein düzeyi ortanca olarak 28 mg/dL (13-228), BOS glukoz seviyesi ise 59,5 mg/dL (38-80) tespit edilmiştir.

5.2. KARŞILAŞTIRMALAR

Çalışmada bakılan laboratuvar parametrelerinden ortanca LDL vaka grubunda 108,5 mg/dL (69-193) olup kontrol grubunda 120 mg/dL (66-136), ortanca VLDL düzeyi vaka grubunda 26 mg/dL (9-65), kontrol grubunda 19 mg/dL (10-90), ortanca trigliserit düzeyi vaka grubunda 142,5 mg/dL (45-325), kontrol grubunda 93 mg/dL (15,8-456) olarak bulunmuş olup gruplar arasında serum LDL, VLDL ve trigliserit ortanca değerleri açısından anlamlı fark bulunmamaktadır($p>0,05$). Serum HDL'nin ortanca değeri vaka grubunda 44,5 mg/dL (32-64), kontrol grubunda ise 51 mg/dL (23-83) tespit edilmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttur ($p<0,05$). Gruplar arasında vitamin-D düzeyi de karşılaştırılmış; vaka grubunda ortanca değer 19 U/L (6,82-64,8), kontrol grubunda 18,4 U/L (7,77-52,9) bulunmuştur. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($p>0,05$) Vaka ve kontrol grubunun laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 4' te verilmiştir.

Tablo 4. Vaka ve kontrol grubunun laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

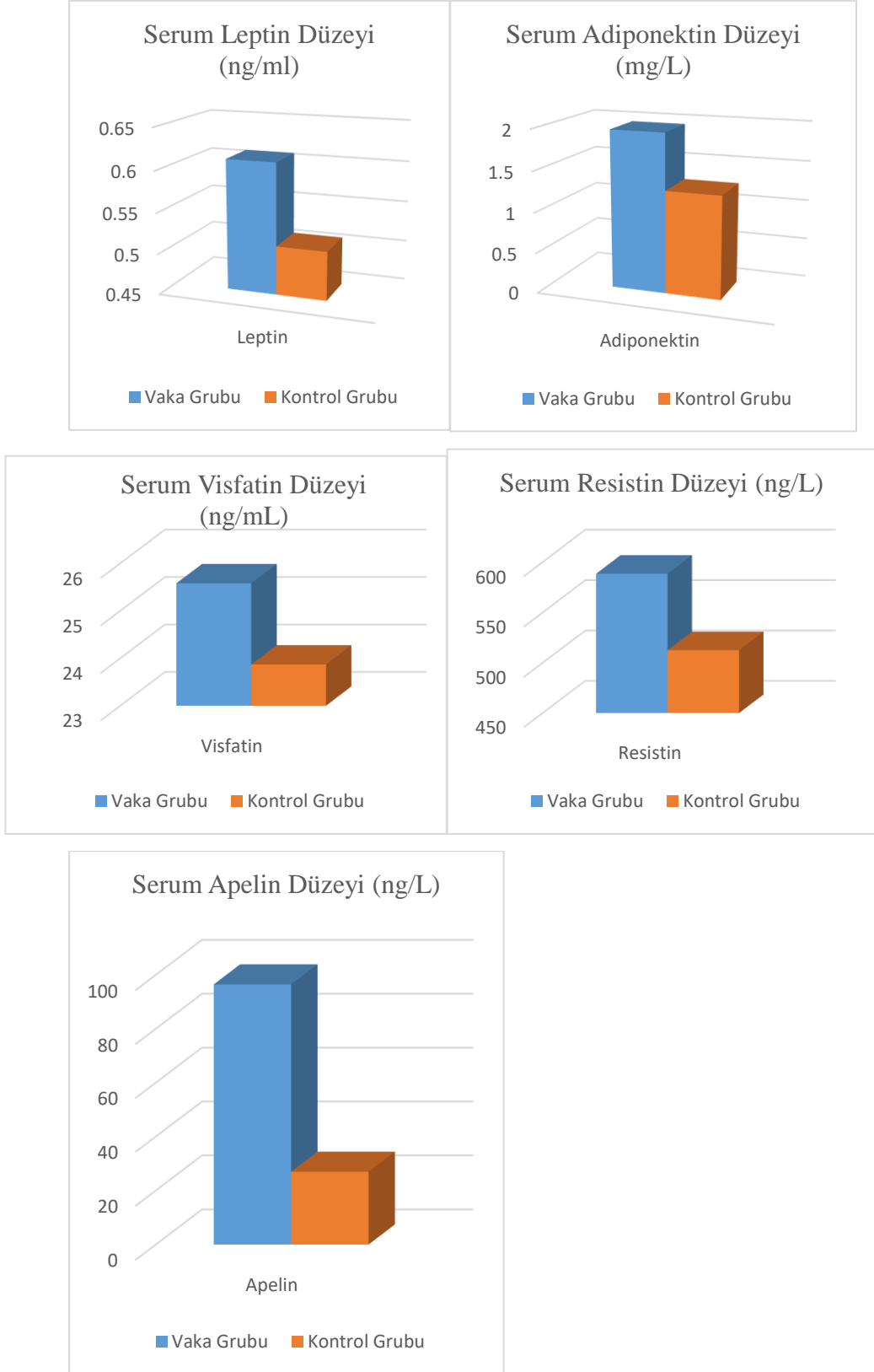
| Özellikler | Vaka Ortanca(min- max) | Kontrol Ortanca(min- max) | p değeri |
|----------------------------|------------------------------|---------------------------------|---------------|
| LDL (mg/dL) | 108,5 (69-193) | 120(30-185) | 0,315 |
| VLDL(mg/dL) | 26 (9-65) | 19 (10-90) | 0,398 |
| HDL (mg/dL) | 44,5 (32-64) | 51(23-83) | 0,028* |
| Trigliserit (mg/dL) | 142,5 (45-325) | 93(15,8-456) | 0,204 |
| Vitamin-D (U/L) | 19 (6,82-64,8) | 18,4(7,77-52,9) | 0,54 |

Vaka ve kontrol grubunda karşılaştırılması yapılan serum adipokinleri leptin, adiponektin, visfatin, resistin ve apelin dir. Serum leptin değeri ortanca vaka grubunda 0,61ng/ml (0,2-9,88), kontrol grubunda 0,51 ng/ml (0,24-9,88), adiponektin değeri ortanca vaka grubunda 1,96 mg/L (0,27-59,12), kontrol grubunda 1,27 mg/L (0,3-54,64),visfatin ortanca değeri vaka grubunda 25,58 ng/ml (0,51-120,28), kontrol grubunda 23,83 ng/ml (0,51-122,16) ve resistin değeri ortanca vaka grubunda 588,56 ng/L (312,65-5904,14), kontrol grubunda 512,68 ng/L (419,81-5297,38) olarak tespit edilmiştir. Vaka ve kontrol grubunda serum leptin, adiponektin, visfatin ve resistin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Vaka grubunda serum apelin değeri ortanca 96,5 ng/L (7,12-1677,5), kontrol grubunda ise ortanca 26,97 ng/L (5,01-1200,82) olarak bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcuttur($p<0,05$). Tablo 5’te vaka ve kontrol grubunun serum adipokin düzeyleri açısından karşılaştırmalı verileri sunulmuştur.

Tablo 5. Vaka ve kontrol grubunun serum adipokin düzeylerinin karşılaştırılması

| Özellikler | Vaka Grubu | | | Kontrol Grubu | | | Gruplar arası p |
|--------------------------|------------------|------------------------|------------------|-----------------|------------------------|----------------|-----------------|
| | A.O. ± S.S. | Med(IQR) | Min-Max | A.O. ± S.S. | Med(IQR) | Min-Max | |
| Leptin(ng/ml) | 1,68±2,43 | 0,61(0,41-1,29) | 0,2-9,88 | 1,49 ± 2,4 | 0,51(0,38-0,84) | 0,24- 9,88 | 0,302 |
| Adiponektin(mg/L) | 8,32±14,02 | 1,96(1,12-8,28) | 0,27-59,12 | 7,75 ± 14,48 | 1,27(0,85-3,76) | 0,3- 54,64 | 0,215 |
| Visfatin(ng/ml) | 37,23±33,19 | 25,58(14,31-53,6) | 0,51-120,28 | 37,32 ±31,65 | 23,87 (21,18-26,89) | 0,52-122,16 | 0,801 |
| Resistin(ng/L) | 1246,81 ±1457,37 | 588,56(480,89-1197,66) | 312,65 - 5904,14 | 1084,44±1296,73 | 512,68 (477,14-563,61) | 419,81-5297,38 | 0,209 |
| Apelin(ng/L) | 279,12±413,37 | 96,5(21,28-373,36) | 7,12-1677,5 | 200,05 ± 372,08 | 26,97(8-71,86) | 5,01-1200,82 | 0,033* |

Vaka ve kontrol grubunun serum leptin, adiponektin, visfatin, resistin ve apelin düzeylerinin karşılaştırıldığı grafikler Şekil 1’de verilmiştir. Bakılan tüm adipokin değerleri vaka grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir ancak sadece serum apelin düzeyinde vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik mevcuttur (p=0,033). Diğer adipokinlerin (leptin, adiponektin, visfatin, resistin) serum düzeyleri arasında 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).



Şekil 1. Vaka ve kontrol grubunda serum leptin, adiponektin, visfatin, resistin, apelin düzeyleri

Vaka grubu obezite olanlar ($VKİ \geq 30$) ve olmayanlar ($VKİ < 30$) olarak iki alt gruba ayrılarak yapılan karşılaştırmada $VKİ \geq 30$ olan 14 katılımcı olup, $VKİ < 30$ olan 16 katılımcı bulunmaktadır. Obezite grubundaki katılımcılarla diğer grup arasında cinsiyet dağılımı, baş ağrısı, diplopi, tinnitus, dizziness, boyun ağrısı gibi semptomların ve ayrıca nörolojik muayene bulgularının varlığı bakımından istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Ayrıca göz dibi incelemelerinde her iki grupta papil ödemi olan hastaların yüzdesi de benzerdir. ($p > 0.05$) Ancak obezite grubunda oftalmolojik muayenede görme keskinliğinde azalma saptanan hastaların yüzdesi diğer gruptaki ($VKİ < 30$) görme keskinliğinde azalma olan hastaların yüzdesinden anlamlı derecede yüksektir. ($p = 0,019$)

Vaka grubunda yapılan bu alt grup analizinde obezite grubunda hastaların %71,4'ünde İİH için destekleyici radyolojik bulgu saptanırken bu oran obezite olmayan grupta %37,5 olarak belirlenmiştir. Obezite grubunda İİH için destekleyici radyolojik bulgu ile karşılaşılma oranı daha yüksek olmasına rağmen bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmüştür. ($p = 0,063$) Obezite grubu ve $VKİ < 30$ olan grup arasında BOS açılış basıncı, BOS glukoz ve protein düzeyi, serum glukoz, LDL, HDL, trigliserit ve vitamin D düzeyleri, anormal hormonal profil varlığı ayrıca çalışmada değerlendirilen serum adipokin düzeyleri (leptin, adiponektin, visfatin, resistin, apelin) açısından da anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p > 0.05$) Serum VLDL seviyesi obezite grubunda diğer gruba göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. ($p = 0,025$)

5.3. SERUM ADİPOKİN DÜZEYLERİYLE TANIMLAYICI DEĞİŞKENLERİN KORELASYONU

Vaka grubunda BOS basıncı (mmH₂O), BOS glukoz (mg/dL) ve BOS protein (mg/dL) düzeyleri ile serum leptin, adiponektin, visfatin, resistin ve apelin düzeylerinin korelasyon analizi yapılmış, BOS proteini ile serum adiponektin ve apelin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilen negatif bir korelasyon bulunmuştur. Vaka grubunda bakılan diğer BOS parametreleri ile serum adipokin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir. Veriler Tablo 6'da gösterilmektedir.

Tablo 6. Vaka grubunda serum adipokin düzeyleri ile BOS parametrelerinin korelasyonu

| | | Leptin | Adiponektin | Visfatin | Resistin | Apelin |
|----------------------------|---|---------------|--------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| BOS Basıncı (cmH2O) | r | 0,086 | 0,118 | 0,088 | -0,065 | 0,225 |
| | p | 0,650 | 0,535 | 0,643 | 0,732 | 0,232 |
| BOS Glukoz (mg/dL) | r | -0,214 | -0,056 | -0,356 | -0,165 | -0,283 |
| | p | 0,256 | 0,767 | 0,053 | 0,385 | 0,130 |
| BOS Protein (mg/dL) | r | -0,294 | -0.498** | -0,348 | -0,252 | -0.416* |
| | p | 0,115 | 0,005 | 0,060 | 0,179 | 0,022 |

Vaka ve kontrol grubunda serum leptin, adiponektin, visfatin, resistin ve apelin düzeyleri ile yaş, vücut ağırlığı, VKİ, serum LDL, VLDL, HDL, trigliserit ve vitamin-D düzeyleri arasında korelasyon analizi yapılmıştır. Buna göre vaka ve kontrol grubunda serum LDL, VLDL, HDL, trigliserit ve vitamin-D düzeyleri ile serum adipokin düzeyleri (leptin, adiponektin, visfatin, resistin, apelin) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Vaka grubu verileri Tablo 7’de, kontrol grubu verileri ise Tablo 8’de gösterilmektedir.

Tablo 7. Vaka grubunda serum adipokin düzeyleri ile laboratuvar parametrelerinin korelasyonu

| | | Leptin | Adiponektin | Visfatin | Resistin | Apelin |
|--------------------|---|---------------|--------------------|-----------------|-----------------|---------------|
| LDL | r | -0,066 | -0,087 | -0,023 | -0,124 | -0,092 |
| | p | 0,730 | 0,646 | 0,905 | 0,514 | 0,627 |
| VLDL | r | -0,032 | 0,133 | 0,088 | 0,067 | 0,072 |
| | p | 0,868 | 0,484 | 0,646 | 0,724 | 0,707 |
| HDL | r | -0,087 | -0,122 | 0,082 | 0,035 | -0,030 |
| | p | 0,646 | 0,522 | 0,667 | 0,856 | 0,876 |
| Trigliserit | r | -0,117 | 0,032 | 0,011 | -0,005 | -0,013 |
| | p | 0,539 | 0,868 | 0,955 | 0,978 | 0,947 |
| Vitamin-D | r | 0,021 | -0,232 | 0,006 | 0,104 | 0,087 |
| | p | 0,911 | 0,217 | 0,974 | 0,586 | 0,646 |

Tablo 8. Kontrol grubunda serum adipokin düzeyleri ile laboratuvar parametrelerinin korelasyonu

| | | Leptin | Adiponektin | Visfatin | Resistin | Apelin |
|--------------------|---|---------------|--------------------|-----------------|-----------------|---------------|
| LDL | r | 0,052 | 0,214 | 0,093 | 0,188 | 0,287 |
| | p | 0,782 | 0,248 | 0,620 | 0,312 | 0,117 |
| VLDL | r | -0,016 | 0,124 | -0,094 | 0,093 | 0,138 |
| | p | 0,934 | 0,507 | 0,614 | 0,617 | 0,460 |
| HDL | r | 0,015 | -0,015 | 0,205 | 0,042 | 0,050 |
| | p | 0,938 | 0,935 | 0,268 | 0,821 | 0,789 |
| Trigliserit | r | 0,065 | 0,168 | -0,098 | -0,011 | 0,102 |
| | p | 0,730 | 0,366 | 0,601 | 0,952 | 0,583 |
| Vitamin-D | r | 0,167 | 0,059 | 0,348 | 0,130 | 0,134 |
| | p | 0,370 | 0,752 | 0,055 | 0,486 | 0,471 |

Vaka ve kontrol grubunda serum leptin, adiponektin, visfatin, resistin ve apelin düzeyleri ile katılımcıların yaş, vücut ağırlığı ve VKİ verileri arasında korelasyon analizi yapılmıştır. Vaka ve kontrol grubunun her ikisinde de vücut ağırlığı ve VKİ ile serum adipokin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Vaka grubunda yaş ile serum leptin, adiponektin, visfatin, resistin ve apelin düzeylerinin her biri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir negatif korelasyon bulunmuştur. Kontrol grubunda yaş ve serum adipokin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktur. Vaka grubunda yaş, vücut ağırlığı ve VKİ ile serum adipokin düzeylerinin korelasyon analizini gösteren veriler Tablo 9’da sunulmaktadır.

Tablo9. Vaka grubunda yaş, vücut ağırlığı ve VKİ ile serum adipokin düzeylerinin korelasyonu

| | | Leptin | Adiponektin | Visfatin | Resistin | Apelin |
|-----------------------|---|-----------------|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Yaş | r | -0.476** | -0.576** | -0.466** | -0.462* | -0.632** |
| | p | 0,008 | 0,001 | 0,010 | 0,010 | 0,000 |
| Vücut Ağırlığı | r | -0,075 | -0,084 | -0,191 | -0,018 | -0,290 |
| | p | 0,692 | 0,661 | 0,312 | 0,923 | 0,120 |
| VKİ | r | -0,094 | -0,024 | -0,126 | -0,074 | -0,246 |
| | p | 0,621 | 0,898 | 0,506 | 0,696 | 0,190 |

6. TARTIŞMA

İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon (İİH) kafa içi basınç artışının sebep olduğu baskın olarak üreme dönemindeki vücut ağırlığı fazla olan kadınları etkileyen, görülme sıklığının genel popülasyonda 100.000’de 0,5-2 olduğu tahmin edilen bir hastalıktır. [29] Hastalığın altında yatan patogenetik mekanizma açık olmamakla beraber çeşitli nedensel faktörler ileri sürülmektedir. Hastaların büyük çoğunluğunun fazla kilolu ve obez kadınlardan oluşması etyolojide adipoz dokudan salınan bazı hormonların etkili olabileceğini düşündürmektedir. İİH tanılı hastalarda yapılan çalışmalarda obezite oranı bu hastalarda %57-100 gibi bir aralıkta bildirilmektedir.[25] Ayrıca obez popülasyonda İİH prevalansı 100.000’de 19’a kadar çıkmaktadır.[30] Birtakım patojenik teoriler, İİH’nin gelişiminde obezitenin rolünü anlamaya yönelik araştırmalara yol göstermektedir. Obezitede miktarı artan yağ dokusu çeşitli hormonlar ve moleküllerin salınmasına kaynak oluşturur. Adipokinler, yağ dokusundan salınan ve çeşitli metabolik süreçleri düzenleyen peptit yapıdaki moleküllerdir. Obezite durumu adipokin salınımını etkileyerek metabolizma ve enerji dengesi üzerinde önemli bir etki yapabilir. Bu da İİH patogenezindeki sorumlu mekanizmalardan biri olabilir. Bu amaçla literatürde daha önce İİH’li hastalarda adipokin düzeyi değişkenliğini araştıran çalışmalar olmuştur. Ancak sınırlı sayıda olan çalışmalar arasında çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Leptin ve adiponektin İİH’li hastalarda en sık araştırılan adipokinlerden olup serum ve BOS düzeyleriyle ilgili farklı sonuçlar görmek mümkündür.

Çalışmaya dahil olan 30 İİH hastasının %83,3’ü kadın, %16,7’si erkektir. Ayrıca vaka grubunda yaş ortalaması $35,9 \pm 13,16$ olarak saptanmıştır. Cinsiyet açısından belirgin kadın üstünlüğü saptanması ve İİH hastalarındaki yaş ortalaması literatür verileri ile benzerdir.[6], [141] Kontrol grubunda kadın oranı %80,4, erkek oranı %19,6’dır. Her iki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel fark bulunmamaktadır. Vaka grubunda ortanca VKİ değeri 29,7 olarak bulunmuş ve çalışmaya dahil edilen hastaların %83,3’ünde VKİ >25, %50’sinde VKİ >30 olduğu görülmüştür. VKİ açısından İİH grubundaki oransal dağılım literatür verileriyle benzerdir. [25]Vaka ve kontrol grubunun yaş ve VKİ değerleri kıyaslandığında her iki grup arasında bu iki değişken açısından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık

olmadığı görülmektedir. Böylelikle serum adipokin düzeylerinin vaka ve kontrol grubunda karşılaştırılmasında cinsiyet, yaş ve VKİ farklılıklarından doğabilecek sonuç değişkenliğinin önüne geçilmiştir.

İİH'li hastalarda bugüne kadar yapılmış araştırmalar en sık semptomun baş ağrısı ve görme kaybı olduğunu göstermektedir.[25], [142] Bizim çalışmamızda da benzer şekilde İİH tanılı hastaların %93,3 ünde görülen baş ağrısı ve %90'ında görülen geçici görme kaybının en sık semptomlar olduğu dikkati çekmektedir. İİH tanı kriterlerinde de yer aldığı üzere hastaların nörolojik muayenesinde intrakranial basınç artışından etkilenen 6.kranial sinirin tutulumuyla ilgili dışa bakış parezisi dışında lateralizan muayene bulgusu olmaması gerekmektedir. Çalışmaya dahil ettiğimiz 30 İİH hastasının 1 tanesinde 6.kranial sinir etkilenimine bağlı bir gözde dışa bakış kısıtlılığı, 1 hastanın da geçmiş yıllarda travmatik 3.kranial sinir parezisi öyküsü mevcuttu. Vaka grubu katılımcılarımız literatürde belirtilen İİH hastalarından nörolojik muayene bulguları açısından farklılık göstermemektedir. Vaka grubundaki katılımcıların % 83,3' ünde farklı evrelerde papil ödem mevcutken %16,7' sinde papil ödem yoktur. 2009 da yapılan bir çalışmada papil ödemsiz İİH hastalarının tüm İİH hastalarının %5,7 si olduğu tahmin edilmiştir. Çalışmamızdaki papil ödemsiz İİH hastalarının oranı literatürde belirlenen orandan bir miktar yüksektir.[33] Ancak bu farklılık çalışmaya dahil edilen toplam İİH hastalarının sayısının az olmasıyla ilişkili olabilir.

Vaka ve kontrol grubunda karşılaştırması yapılan laboratuvar parametrelerinden serum LDL, VLDL, trigliserit ve Vitamin-D düzeyleri açısından her 2 grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Serum HDL'nin ortanca değeri vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Kontrol grubunda HDL'nin vaka grubuna göre daha yüksek saptanması kontrol grubunun sağlıklı erişkin hastalardan seçilmesi ile ilişkili olabilir. HDL obezite ve metabolik sendrom bağlantılı hastalıklarda düzeyi düşen, buna karşılık yüksek düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok sistemik rahatsızlıktan koruyucu olduğu bilinen bir lipoproteindir. HDL ayrıca antiinflamatuvar özelliklere sahip antioksidan ve antitrombotik rolleri de olan bir moleküldür. Glisemik kontrolü iyileştirdiği ve endotel hücrelerinin onarımını destekleyip anjiogeneze katkı sağladığı da bilinmektedir.[143],[144] Obezitede artan yağ dokusu miktarıyla bağlantılı olarak açıl

karnitin, diaçilgliserit, gliserofosfolipit, lizogliserofosfolipid ve yağ asitleri gibi lipit metabolizma unsurlarındaki değişiklikler mitokondrilerde oksidatif hasarı tetikler ve mitokondrial disfonksiyon gelişir. 2023 yılında yapılan bir çalışmada 60 İİH hastası ve bu hastalarla VKİ açısından eşleştirilmiş 20 kişiden oluşan kontrol grubunda bu lipit metabolizması unsurları karşılaştırılmıştır. Hem hasta grubu, hem de kontrol grubu VKİ >35 olan ve VKİ dağılımı birbirine denk olan katılımcılardan oluşmasına karşılık İİH grubunda lipit metabolizmasıyla ilgili bozuklukların kontrol grubuna göre belirgin olması bu durumun İİH patogenezinde daha önce araştırılmamış olan bu yolların etkili olabileceği çıkarımını yaptırmıştır. [145] İİH tanılı obez grupta açıl karnitinler, yağ asitleri, gliserofosfolipitler ve lizogliserofosfolipidler gibi lipit sınıflarının bağıl konsantrasyonundaki değişkenliğe İİH tanısı olmayan obez grupta rastlanmaması bu konuda yapılacak ileri çalışmaların hastalık etiyojisinin ortaya konulmasında ve İİH gelişiminde obezitenin rolünün netleştirilmesine olanak sağlayacaktır. Bizim çalışmamızda da vaka ve kontrol grubu VKİ açısından denk olmasına karşılık bir lipid metabolizma unsuru olan HDL'nin vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük çıkması İİH'nin patogenezinde obeziteden ayrılan birtakım yolların olabileceği çıkarımını yaptırmaktadır. İİH hastalarının hepsinin obez olmaması ve obez olan her hastada İİH gelişmemesi bu iki hastalığın yakın ilişki içerisinde ancak bir noktada patofizyolojik süreçleri ayrılan durumlar olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz LDL, VLDL, HDL ve trigliserit gibi lipit profili komponentlerinin dışında gelecekte yapılacak daha kapsamlı ve derinlemesine metabolit analizleri bu konunun aydınlatılmasında faydalı olacaktır.

Çalışmada değerlendirdiğimiz serum adipokinleri leptin, adiponektin, visfatin, resistin ve apelin olup bu 5 adipokininin her birinin serum seviyesinde vaka grubunda kontrol grubuna göre yükseklik tespit edilmiş ancak sadece apelindeki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Leptin daha önce İİH'li hastalarda yapılan çalışmalarda en çok üzerinde durulan adipokindir. Leptinin ana görevi, vücuttaki yağ depolarını kontrol etmek ve enerji dengesini düzenlemektir. Vücutta yağ hücrelerinin miktarı arttığında leptin salınımı artar ve artan leptin, hipotalamik sinyaller aracılığıyla iştahı azaltırken enerji harcamasını artırır. [146] Bu etkisiyle leptin tokluk hormonu olarak adlandırılır ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Ancak obez hastalarda leptin düzeyi yüksektir. Fizyolojik şartlarda kilo alımını sınırlayıcı etki

gösteren leptin obezite durumunda bu görevini gerçekleştiremez. Bu da leptin direnci kavramını gündeme getirmektedir. Leptin direnci için iki mekanizma söz konusudur: bunlardan birincisi leptinin kan beyin bariyerinden santral sinir sistemine taşınmasında görevli taşıyıcı sistemlerde reseptör düzeyinde bir direnç, ikincisi ise santral sinir sistemine düzgün olarak taşınabilen leptine hipotalamus seviyesinde sinyal duyarsızlığı gelişmesi ve buna bağlı gelişen santral direnç. [147] Taşınma sistemindeki bozukluğu destekleyen bir bulgu olarak obezite durumunda BOS/serum leptin oranının düşmesi örnek gösterilebilir. Leptin düşüklüğü olan obez farelerin BOS'una dışarıdan leptin verilmesiyle kilo kaybının sağlanması yine aynı teoriyi destekleyen bir başka bulgudur.[148] Santral direnç durumundan söz edebilmek içinse BOS leptin düzeyinin yüksek olmasına karşılık obez bir fenotip gereklidir. Burada SSS'ye normal olarak taşınabilen leptin hipotalamik sinyal başarısızlığı nedeniyle görevini yapamamaktadır. Bu iki durumun patolojik yolları farklı olmasına karşılık her ikisinde de sonuç obezite olmaktadır. [82] Leptin geni olmayan farelerde hipoleptinemi görülürken, leptin reseptörü deneysel olarak nakavt edilmiş farelerde ise hiperleptinemi görülür. Ancak her iki grupta da insülin direnci ve obezite geliştiği izlenmektedir.[149]

Leptin sinyalindeki düzensizliğin uygunsuz kilo alımına yol açtığı kabul edilen bir gerçektir. İİH'li hastaların da büyük çoğunluğunun obez olması leptin disfonksiyonunun bu hastalarda nedensel bir faktör olabileceği düşüncesini doğurmuştur. Bu amaçla literatürde yapılan çalışmalarda leptin düzeyi değişkenliği incelenmiş ve birbirinden farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Bir çalışmada İİH hasta grubundaki serum leptin düzeyi, obez ve zayıf kontrollerle kıyaslanmış; İİH grubunda serum leptin düzeyi her iki gruba göre de yüksek tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada leptin düzeyi ile VKİ arasında kontrol grubunda anlamlı korelasyon tespit edilmişken hasta grubunda bu durum görülmemiştir.[150] Başka bir çalışmada İİH'li hastalarla yaş, cinsiyet ve VKİ açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontroller arasında serum leptin düzeyi açısından fark olmadığı ancak BOS leptin düzeyinin İİH grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada İİH'li hastalarda VKİ ile BOS leptin düzeyi arasında korelasyon tespit edilmemiştir.[82] Santral leptin yüksekliğinin tokluk durumunu algılayarak besin alımını kısıtlaması ve dolayısıyla ağırlığın azalması beklenir ancak bu hasta grubu obez ve fazla kiloludur. Bu da İİH patogenezinde santral leptin direnci varlığını düşündürmektedir. Bunu destekler bir

diğer çalışma verisi obezitede azalan BOS/serum leptin oranına karşılık bu çalışmada İİH'li hastalarda BOS/leptin oranının artmış olmasıdır. BOS leptin düzeyinin bakıldığı başka bir çalışmada İİH'li hastalarla kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edilememiştir. Ancak bu çalışmanın sınırlılığı örneklem sayısının azlığı olarak belirtilmiştir. [151] İİH'li hastalarla obez kontroller arasında serum leptin düzeyini karşılaştıran bir çalışma iki grup arasında anlamlı bir farklılık olmadığı sonucuna ulaşmıştır.[152] İİH'li hastalar ile VKİ'leri hasta grubuna göre daha düşük olan kontrollerin dahil edildiği başka bir çalışmada ise serum leptin düzeyinin hasta grubunda kontrollere göre yüksek olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.[153] Görüldüğü üzere İİH'li hastalarda yapılan çalışmalarda serum ve BOS leptin seviyeleri açısından farklı sonuçlar bildirilmektedir. Biz çalışmamızda kontrol grubunu İİH grubu ile yaş, cinsiyet ve VKİ açısından benzer dağılıma sahip katılımcılardan seçmeyi tercih ettik. Literatürdeki çalışmalar dolaşımdaki leptin düzeyinin yaşla beraber azaldığını, leptin salınımlarında cinsiyetten doğan farklılıklar olabileceğini ve VKİ arttıkça serum leptin düzeyinde artma olabileceğini söylemektedir.[154], [155] Kadınlarda leptin salınımlarının erkeklere göre daha fazla olduğu söylenebilir, ancak bu durumun İİH'nin daha çok kadınlarda görülmesiyle ilişkisi açıklığa kavuşmamıştır. [19],[155] Yaş, cinsiyet ve VKİ'nin leptin salınımı üzerine olası etkilerini ortadan kaldırmak için vaka ve kontrol grubumuzu bu değişkenler açısından birbirine eş katılımcılardan seçtik. Çalışmamızın vaka grubunda serum leptin düzeyi kontrol grubuna göre yüksek tespit edilse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Leptin ve VKİ arasında korelasyon analizi yapıldığında vaka ve kontrol grubunun ikisinde de anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Bu veri Lampl ve arkadaşlarının İİH'li hastalarda yaptığı bir çalışmanın sonucunu kısmen destekler niteliktedir. Bahsi geçen çalışmada serum leptin düzeyi İİH'li hastalarda kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiş ancak VKİ ile leptin arasında İİH grubunda anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada kontrol grubunda VKİ ile leptin düzeyi arasında pozitif bir korelasyona ulaşılmıştır. [150] Ancak biz böyle bir sonuç tespit edemedik. Kontrol grubundaki katılımcı sayımızın daha önceki çalışmalara dahil edilen katılımcı sayısından az olması bunun bir sebebi olabilir. Literatürdeki çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da İİH'li hastalarda serum leptin

düzeyle ile yaş arasında negatif korelasyon bulunmuştur ($p=0.008$, $\rho=-0.476$). Ancak kontrol grubunda yaş ve serum leptin düzeyi arasında negatif korelasyon görsekte bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. BOS açılış basıncı ile leptin düzeyleri arasındaki korelasyonu inceleyen bazı çalışmalarda yüksek BOS basınçlarında daha yüksek serum ve BOS leptini izlenebileceği söylenmiş olmakla beraber leptinin intrakranial basınç üzerine etkisi ve yol açtığı mekanizmalar netliğe kavuşmamıştır.[82] Bizim çalışmamızda serum leptin düzeyi ile BOS açılış basıncı arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda serum leptin düzeyi İİH grubunda kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiş ancak yaş, cinsiyet ve VKİ'nin etkisi ortadan kaldırılarak yeniden analiz edildiğinde serum leptin düzeyleri arasında İİH grubuyla kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Daha ileri çalışmalarda leptinin BOS düzeyine de bakılmış; serum düzeyi açısından fark görülmezken İİH grubunda BOS hiperleptinemi görülmüştür.[19] Bizim çalışmamızın bu açıdan literatüre yaptığı katkı İİH grubuyla yaş, cinsiyet, VKİ farkı ortadan kaldırılarak oluşturulan kontrol grubu arasında serum leptin düzeyleri açısından farklılık olmadığına saptanmasıdır. Çalışmanın eksik bir yönü BOS leptin düzeylerinin değerlendirilmemiş olmasıdır. Serum leptin düzeyleri açısından kontrol grubuyla benzer sonuçlara sahip bu hasta grubumuzda İİH ortaya çıkmasının muhtemel bir nedeni santral leptin direnci olabilir. Vaka grubunda serum leptin düzeyi ile toplam vücut ağırlığı, VKİ ve BOS açılış basınçları arasında anlamlı korelasyon bulunamamış olmamız İİH'li hastalarda intrakranial basınç artışının sadece toplam yağ dokusu miktarı artışı ve buradan salınan hormonal faktörlerin BOS salınımını etkilemiş olması gibi nispeten basit faktörlerle açıklanabilecek bir durum olmadığını, patogeneizde aydınlatılmaya muhtaç daha karmaşık birçok nedensel durumun var olduğunu düşündürmektedir.

İİH'de obez kontrollere göre daha fazla hiperleptinemi görülmesi, hiperleptineminin sistemik insülin direnciyle ilişkili bir durum olup diğer metabolik bozuklukların bir yansıması olması, ancak İİH'li hastalarda leptin düzeyi ile BOS basıncı arasındaki korelasyonun literatürde belirgin şekilde gösterilememesi gibi bulgular İİH'nin santral sinir sistemine izole bir hastalık olmanın ötesinde sistemik metabolik bozulmanın bir sonucu olarak ortaya çıktığı hipotezini giderek güçlenmektedir.[22] Bu veriler bize hiperleptineminin doğrudan BOS sekresyonunu

arttırmak suretiyle İİH'ye sebep olmaktan ziyade metabolizma ve enerji dengesi üzerine çoklu yolakları etkileyerek sistemik bir bozulmaya sebep olduğunu ve bunun sonucunda tam olarak belirlenememiş mekanizmalarla İİH geliştiğini düşündürmektedir. Bu nedenle İİH patogenezi ortaya koyma noktasında leptinin periferik ve santral etkilerini daha kapsamlı değerlendirecek çalışmalara gelecekte ihtiyaç duyulduğu bir gerçektir.

Adiponektin insülin duyarlılığını arttıran bir adipokin olup antidiyabetik, antiinflamatuvar ve antiaterojenik bir polipeptittir.[156] Diğer birçok adipokin aksine obezitede düzeyinin düştüğü kabul edilir. Adipokin düzeyindeki azalma insülin direnci gelişimine neden olur ve obez hastalarda buna bağlı hiperinsülinemi ve dislipidemi gelişir. İnsülin duyarlılaştırıcı etkisi sayesinde adiponektin serbest yağ asidi ve glukoz düzeylerini düşürür ve hepatik glukoneogenezi azaltır. Adiponektin düzeyinin düzenlenmesi subkutan yağ dokusundan değil omental yağ dokusundan olmaktadır. Abdominal yağ dokusunun fazla olduğu obez ve aşırı kilolu kişilerde adiponektin düzeylerinin daha düşük olmasının sebebi olarak bu durum gösterilmektedir. [157] Düşük kalorili beslenme adiponektin düzeyini arttırırken, insülin ve obezite adiponektin düzeyini düşürmektedir.[92] Daha önce İİH'li hastalarla sağlıklı kontrollerin serum adiponektin düzeyini karşılaştıran 1 çalışma mevcut olup bu çalışmaya 33 İİH hastası, hasta grubuna yaş ve cinsiyet olarak denk 40 sağlıklı katılımcı dahil edilmiştir. İİH grubunda serum adiponektin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmakla beraber İİH grubunun VKİ'sinin kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek olduğu görülmektedir. VKİ etkisi ortadan kaldırılarak yeniden değerlendirilme yapıldığında her iki grup arasında serum adiponektin düzeyleri açısından farklılık görülmemesi başlangıçta saptanan düşük adiponektin seviyesinin VKİ farklılığından kaynaklanan bir durum olduğu çıkarımını yaptırmaktadır.[98] Kadınlarda adiponektin düzeyinin erkeklere göre daha yüksek olduğu kabul edilir. Bunun gerekçesi olaraksa testosteronun adiponektinin yüksek molekül ağırlıklı formu üzerine olan baskılayıcı etkisi gösterilmektedir.[158] Biz de çalışmamızda vaka ve kontrol grubu arasında adiponektin serum seviyelerini karşılaştırırken yaş, cinsiyet ve VKİ'nin etkisini ortadan kaldırarak birbirine bu özellikler açısından benzer iki grup arasında kıyaslama yapmayı tercih ettik. Çalışma sonucunda ise her iki grup arasında serum adiponektin düzeyleri açısından anlamlı bir

farklılığa ulaşamadık. Ancak bu durumun sebebi katılımcı sayısının kısıtlılığı olabilir. Yapılan analiz sonucu VKİ ile serum adiponektin düzeyleri arasında negatif korelasyon bulmayı beklerdik ancak vaka ve kontrol grubunun ikisinde de VKİ ile adiponektin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyona rastlanmamıştır. Çalışmada ulaştığımız bir diğer sonuç vaka grubunda yaş ile serum adiponektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon saptanmasıdır. ($p=0.001$, $\rho=-0.576$) Ancak yaş ve serum adiponektin düzeyi arasındaki bu ilişki kontrol grubunda gösterilememiştir. Vaka grubunda yaş ilerledikçe serum adiponektin düzeyinin düşmesi ancak kontrol grubunda bu farkın görülmemesi İİH grubunda BOS dinamikleri üzerine inflamatuvar kaskadın olası bir etkisini düşündürmektedir. Bilindiği üzere adiponektin antiinflamatuvar etkisi olan bir adipokin olup düzeyindeki düşüklük santral sinir sistemindeki enflamasyon mekanizmalarının bazılarının ortaya çıkmasına yol açabilir. Sağlıklı kontrollerde yaş ilerledikçe serum adiponektin düzeyinde belirgin düşüklük izlenmezken vaka grubunda yaş ilerledikçe adiponektin düşüklüğü görülmesi bu kişilerde İİH ortaya çıkmasının nedenlerinden birinin adiponektinin antiinflamatuvar etkisinin ortadan kalkmasıyla gelişebilecek inflamatuvar süreçler olabileceğini düşündürmektedir. Adiponektin seviyesinin düşmesiyle antiinflamatuvar etki yıllar içerisinde azalır ve buna sekonder bağışıklık düzenleyici mekanizmalar yavaşça devreden çıkmaya başlar ve dolayısıyla SSS'de gelişebilecek bir inflamasyon İİH patogenezinde sorumlu bir faktör olabilir. İnflamasyonun olası etkisini destekleyen bir diğer bulgumuz ise BOS protein düzeyiyle serum adiponektin düzeyi arasındaki negatif korelasyondur. BOS proteini SSS'deki patolojinin hassas bir göstergesi olup enfeksiyonlar, intrakranial kanama, malignite, MS ve Guillain Barre Sendromu gibi nörolojik hastalıklar, bazı endokrin anormallikler, ilaç kullanımı ve çeşitli inflamatuvar durumlarda düzeyi yükselmektedir.[159] Çalışmada değerlendirdiğimiz leptin, visfatin ve resistin düzeyleri ile BOS protein düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamışken adiponektin ve apelin düzeylerinin BOS protein seviyesi arttıkça düştüğünü tespit ettik. İİH'nin inflamatuvar bir durum olduğu düşünülmeyle birlikte, bu inflamasyonun spesifik nedenleri tam olarak anlaşılammıştır. Bazı araştırmalar IL-6, TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin İİH'de artmış olabileceğini göstermiştir. [20] Yine birtakım çalışmalarda İİH'li hastalarda TNF- α , IFN- γ , IL-4, IL-10, IL-12 ve IL-17 gibi sitokinlerin serum düzeyinin sağlıklı

kontrollere ve MS hastalarına göre daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır.[160] Çalışmamızda BOS protein artışıyla adiponektin düzeylerinde düşüşün gözlemlenmesi bir açıdan adiponektinin etkisinin azalmasıyla SSS'de hakim olması muhtemel inflamasyonun İİH'ye yol açabileceğini düşündürmektedir. Çünkü BOS protein artışı ve serum adiponektin düşüklüğünün ikisi de proinflamatuvar durumlarda beklenen değişikliklerdir. Ancak çalışmamızın kontrol grubunda BOS proteini değerlendirilmediğinden bu sonucun sadece İİH'li hastalarda ortaya çıkan bir bulgu olup olmadığı konusunda yorum yapamamaktayız. Antiinflamatuvar etkisini makrofajlar üzerinden gösteren adiponektin dolaşımdaki makrofaj alt türlerinden proinflamatuvar sitokin salınımını sağlayan M1'in üretimini baskılayıp antiinflamatuvar sitokin salgılatan M2'nin üretimini artırır.[92] Ancak adiponektin düzeyi azaldığında proinflamatuvar sitokinler hakim hale gelir ve bu ortam etkisinde SSS'de meydana gelebilecek inflamasyon İİH gelişiminde nedensel bir faktör olarak rol oynayabilir. İİH'li hastalarda adipöz dokudan TNF- α salınımının artması TNF- α aracılı NF- κ B indüksiyonuna bu da oksidasif strese sebep olur. Oksidatif stresin etkisiyle LDL oksidasyonu indüklenir ve dislipidemi gelişimi tetiklenir. [161] Her ne kadar çalışmamızda vaka ve kontrol grubu arasında serum adiponektin düzeyi açısından farklılık tespit edemesekte vaka grubunda yaşla adiponektinin düşmesi ancak sağlıklı kontrollerde bu etkinin gözlenmemesi İİH patogenezinde adiponektinin rolünün yağ dokusu dağılımındaki değişkenlikten ibaret olmadığını, İİH'de olası suçlu mekanizmalardan olan inflamasyonun adiponektin düşüklüğüyle tetiklenebileceği düşüncesini desteklemektedir. İİH'li hastalar ve sağlıklı kontrollerde serum adiponektin düzeyini daha kapsamlı değerlendirecek ayrıca serum ve BOS sitokin düzeylerinin de dahil edilerek adiponektinin rolünün bu hastalıkta netleştirilmesine yardımcı olacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Visfatin insülini taklit edici etkileri olan bu sayede glukoz toleransını iyileştiren ve görevleri nispeten yeni anlaşılmalıya başlanmış bir adipokindir.[162] Yapılan çalışmalar serum visfatin seviyelerinin omental yağ dokusu miktarıyla güçlü bir korelasyon gösterdiğini ayrıca visfatin konsantrasyonlarının tip 2 diyabetle bağımsız ve önemli bir ilişkisinin olduğunu söylemektedir.[163], [164] Visfatin düzeyinin obezite ve tip 2 diyabette yükseldiğini bildiren çalışmalar olmakla beraber, vücut yağı ile visfatin seviyesi arasında anlamlı ilişki olmadığını söyleyen çalışmalar da görmek

mümkündür.[104],[164], [165] Hatta bazı çalışma sonuçlarında obezitede visfatin düzeyinin düştüğü belirtilmektedir.[166] Obez diyabetik farelerde kilo alımıyla yağ dokudan visfatin salınımının arttığı görülmüştür. Ayrıca farelere dışarıdan visfatin uygulanmasıyla insülin duyarlılığında artmayla beraber kan glukoz seviyesinin düştüğü gösterilmiştir. [167], [168] Tüm bu çalışmalara rağmen visfatinin diyabete karşı koruyucu bir rolünün mü olduğu yoksa diyabet gelişim mekanizmasında sorumlu faktörlerden biri mi olduğu noktasında belirsizlik sürmektedir. Visfatin daha önce İİH hastalarında araştırılmamış bir adipokin olup bildiğimiz kadarıyla çalışmamız bu konuyu araştıran ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. Çalışmamızda vaka grubu ve bu gruba yaş, cinsiyet ve VKİ açısından eşit dağılıma sahip kontrol grubu arasında serum visfatin düzeyleri karşılaştırılmış, vaka grubunda visfatin düzeyi daha yüksek saptanmış ancak bu fark istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır. Serum visfatin düzeyi ile VKİ korelasyonunda vaka ve kontrol grubunun her ikisinde de anlamlı sonuca rastlanmamıştır. Bu bulgu açısından çalışmamız visfatin ile VKİ arasında anlamlı bir ilişki olmadığı sonucuna ulaşan çalışmaları destekler niteliktedir. Literatürdeki bir çalışma VKİ arttıkça serum visfatin seviyesinin yükseldiğini buna karşılık BOS visfatin düzeyinin düştüğünü bulmuştur. Bu çalışmada VKİ yüksek hastalarda BOS visfatinin düşük olmasına vücut yağı arttıkça düzeyi artan visfatinin kan beyin bariyerinden santral sinir sistemine taşınmasındaki aksamanın sebep olması şeklinde bir açıklama getirilmiştir. Ancak yine de yazarlar normal kilolularda ve obezlerde visfatinin kan beyin bariyerinden normal taşınma sürecini ortaya koyan çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir.[169] Visfatin aynı zamanda inflamatuvar bir sitokin olup sepsiste nötrofil apoptozunu arttırmasının yanı sıra TNF- α , IL-8 gibi inflamasyonu tetikleyen sitokinlerin salınımını da arttırmaktadır. [164] Bizim çalışmamızda İİH grubuyla kontrol grubu arasında visfatin düzeyleri arasında fark saptanmasa da vaka ve kontrol grubundaki katılımcıların sayısının arttırılarak daha geniş kohortlarda bu adipokinin karşılaştırılması visfatinin İİH üzerine adipozite ve inflamatuvar yollar gibi çeşitli mekanizmalar yönünden etkisinin değerlendirilmesi konusunda faydalı olabilir. Çalışmamız BOS açılış basıncı ile visfatin düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon bulamamıştır ancak İİH'li hastalarda serum ve BOS düzeylerini araştırarak daha kapsamlı çalışmalar visfatinin intrakranial

basınç dengesi ve İİH patogenezindeki diğer BOS dinamikleri üzerine ne yönde etki ettiğinin değerlendirilmesi konusunda literatüre katkı yapacaktır.

Resistin insülin duyarlılığını azaltan pro-inflamatuvar bir adipokindir. Yağ hücreleri dışında monosit ve makrofaj gibi inflamasyonda görevli hücrelerden de salınımı olmaktadır. [135] Resistinin özellikle karaciğer, kas ve yağ dokusunda insülinin etkilerine direnç gösterdiği, bu durumun da glukozun etkili bir şekilde kullanılmasını engelleyerek tip 2 diyabet gibi metabolik bozuklukların gelişmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Birçok insan ve hayvan modelinde obezite ve diyabetle ilişkili olarak serum ve BOS'ta resistin düzeylerinde artış gösterilmiştir. [170]Yüksek resistin insülin direncine sebep olurken, düşük düzeyleri ise tam tersi etkiye sahiptir.[171] Obez bireylerde yağ dokudan TNF- α , IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımının arttığı ve bunun da resistin salınımını stimüle ettiği düşünülmektedir. Düzeyi artan resistin ise insülin direnci aracılığıyla diyabet gelişimine zemin hazırlamaktadır. [172]Bu gibi durumlar, resistinin bu hastalıkların patofizyolojisi için önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Hasta popülasyonunun büyük çoğunluğunu obez kadınların oluşturduğu İİH'de resistinin rolünü araştıran bir çalışma bildiğimiz kadarıyla bulunmamaktadır. Çalışmamızda yaş, cinsiyet ve VKİ açısından benzer dağılımda olan vaka ve kontrol grubu arasında serum resistin düzeyi karşılaştırılmış istatistiksel olarak anlamlı olmasa da vaka grubunda resistin seviyesi daha yüksek bulunmuştur. Yüksek VKİ'lerde yağ hücrelerinin miktarının artmasıyla ilişkili olarak resistin salınımının arttığı bildirilmektedir.[173] Ancak bizim çalışmamızda vaka ve kontrol grubundaki katılımcıların VKİ'leri ile serum resistin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyona ulaşamamıştır. Bu açıdan çalışmamız obezitede serum resistin düzeyinin arttığını bildiren çalışmaları desteklememektedir. Bu durumun sebebi vaka ve kontrol grubundaki katılımcıların sayısının azlığı olabilir. İİH'li hastalarda intrakranial basınç artışının olası mekanizmalarından biri artmış yağ dokusunun intraabdominal basıncı arttırarak santral venöz sistem üzerinden kafa içi basıncı yükseltmiş olduğu hipotezidir. Ancak bu hipotezi destekleyebilmek için hastalarda VKİ arttıkça intrakranial basıncın da korele olarak arttığını görebilmek gerekmektedir. Literatürde bazı çalışmalar toplam yağ dokusu miktarıyla serum resistin düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmektedir. İİH patogenezinde santral obezite ve bunun tetiklediği mekanizmalarla

intrakranial basınç artışı hipotezini resistin aracılığıyla destekleyebilmek için VKİ ile resistin düzeyleri arasındaki pozitif korelasyonu doğrulayıp buna ek olarak serum resistin düzeyi arttıkça BOS açılış basıncında da buna paralel bir artışı gösterebilmek gerekmektedir. Ancak biz çalışmamızda serum resistin düzeyleri ile BOS açılış basıncı arasında anlamlı ilişki bulamadık. Bu noktada verilerimiz literatüre İİH için az önce belirtilen hipotezi destekleyici bir veri sunamamaktadır. Ancak hasta kohortumuzun küçük olması, resistin değerlerinin hasta ve kontrollerde birbirine benzer sonuçlarda olması, ayrıca VKİ ve resistin düzeyi arasında bir korelasyon bulamamış olmamız gibi nedenlerle bu sonuçların İİH için güvenle kullanılabilmesi için İİH’de resistinin rolünün araştırıldığı daha geniş kapsamlı çalışmalarda bu verilerin tutarlı bir şekilde desteklendiğinin görmek gerekmektedir. Resistinin İİH patogenezinin olası katkılarından biri inflamasyonu tetikleyici etkisi olabilir. Bilindiği üzere İİH patogenezinde inflamasyonun rolü olduğu kabul edilmektedir. İnflamatuar süreçlerin rolü, özellikle beyin omurilik sıvısının dolaşımı ve emilimi üzerinden tetiklenen birçok kompleks mekanizmayı içerebilir. İnflamasyonun, beyin zarları veya çevresindeki dokularda belirgin hücresel yanıtlara neden olarak intrakraniyal basıncın artmasına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda TNF- α , IL-6, IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin serum ve BOS düzeylerinin İİH’de arttığı görülmektedir.[174] Resistin kendisi de proinflamatuvar bir sitokin olup diğer proinflamatuvar sitokinlerin salınımını da arttırmaktadır. [132]Bu nedenle İİH ve inflamasyon arasındaki ilişkinin netleştirilmesinde resistinin rolünü araştıran daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Apelin santral sinir sistemi başta olmak üzere kalp, akciğer, meme dokusu gibi birçok yerde sentezlenen ve APJ isimli reseptörüyle işlev gören peptid yapıda bir adipokindir. [175] Beyinde APJ reseptörü ile ilgili mRNA beyaz cevherdeki glial hücrelerde daha yüksek oranda eksprese edilmektedir.[176] Apelinin farklı sistemleri etkileyen birçok görevi tanımlanmıştır. Hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinde APJ reseptörü aracılığıyla su içme davranışını düzenleyerek sıvı dengesinin sağlanmasında görev almaktadır.[122] Bazı çalışmalarda obez insanlarda insülin düzeyiyle beraber apelinin de yüksek olduğu bulunmuştur. Apelinin hücre içine glukoz girişini artırdığı, antiinflamatuvar özellik gösteren adiponektini arttırıp, proinflamatuvar IL-6’yı azalttığı gösterilmiştir.[177] Hücre içine glukoz girişini

sağlayarak insülin duyarlılaştırıcı yönde etki yapan apelinin obezitede düzeyinin yüksek olması bazı yazarlar tarafından obezitenin sebep olduğu patolojik yollara karşı koruyucu bir görev üstlendiği yorumunun yapılmasına sebep olmuştur.[121] Yapılan bazı çalışmalarda VKİ arttıkça serum apelin seviyesinin arttığı gösterilmiştir. [119] Buna karşılık diyabetik obez hastalarla diyabetik olmayan obez hastaların karşılaştırıldığı bir çalışma serum apelin düzeyinin diyabetik grupta daha yüksek olduğunu, dolayısıyla apelin yüksekliğinin VKİ'den ziyade diyabetin kendisiyle ilgili bir durum olabileceğini belirtmiştir.[118] Apelin, kahverengi adipositlerde de bulunur ve bu hücrelerin aktivasyonuna katkıda bulunabilir. Kahverengi adiposit aktivitesinin artması, genellikle vücut ısısını artırarak enerji harcamasını artırır. Obezite durumunda apelin seviyelerinin artmasının bir nedeni, kahverengi adipositlerin sayı ve aktivitesinin artırılması yoluyla enerji harcanmasının teşvik edilmeye çalışılması olabilir.[178] Bazı çalışmalarda LDL yükseldikçe apelin düzeyinin düştüğü ayrıca apelin eksikliği olan farelerin artan vücut yağlanması sergilediği görülmüştür. Buna karşılık obez sıçanlarda kardiyak apelin ve APJ reseptör ekspresyonunun arttığı bunun da insülin direnci ve inflamasyonun hafifletilmesinde telafi edici bir mekanizma olduğunu düşünen yayınlar da mevcuttur. [111]Bunu destekleyici bir veri obez farelere dışarıdan verilen apelinin insülin duyarlılığını arttırarak adipositler tarafından glukoz alımının indüklendiğinin gösterilmesidir. [179]Görüldüğü gibi apelinin obezite ve enerji homeostazı üzerindeki rolü hala tam olarak anlaşılammıştır ve bu alandaki araştırmalar devam etmektedir. Gelecekte yapılacak çalışmalar obezite ile ilişkilendirilen kompleks mekanizmaların anlaşılması ve potansiyel tedavi stratejilerinin geliştirilebilmesi için önemlidir. Yaptığımız literatür taramasında daha önce İİH'li hastalarda apelinin rolünü araştıran bir çalışma bulamadık. Çalışmamıza dahil ettiğimiz İİH tanılı hastalardan oluşan vaka grubuyla bu gruba yaş, cinsiyet ve VKİ açısından benzer dağılımda olan kronik nörolojik hastalığı bulunmayan katılımcılardan oluşan kontrol grubu arasında serum apelin düzeyleri karşılaştırılmış ve vaka grubunda serum apelin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulunmuştur. (p=0.033) Ancak serum apelin düzeyi ile VKİ arasında vaka ve kontrol grubunda anlamlı bir korelasyona rastlanmamıştır. Bu açıdan çalışmamız Dayem ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı ve apelinin VKİ üzerine anlamlı bir katkı yapmadığını bildiren çalışmaya benzer bir sonuca ulaşmıştır.[118]Apelinin

adiponektine benzer bir şekilde proinflamatuvar sitokinleri baskılayıcı görevi olduğu bilinmektedir. Ayrıca daha önce belirtildiği gibi kendisi antiinflamatuvar olan adiponektin düzeyini yükselttiği de belirtilmiştir. [177] İİH patogenezine yönelik yapılan bazı çalışmalar IL-6, TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin bu hastalıkta kontrollere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. [20] Çalışmamızda İİH grubunda apelin düzeyini anlamlı olarak daha yüksek bulduk. Bu durum İİH'de muhtemel sorumlu olan inflamasyonun tetikleyici mediatörlerini baskılamaya yönelik bir kurtarıcı mekanizmanın devreye girerek dengeyi antiinflamatuvar tarafa kaydırmaya çalışmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu kurtarıcı mekanizmanın İİH'li hastalarda apelin olabileceğini varsaymaktayız. İİH'de düzeyi artan proinflamatuvar sitokinlere tepki olarak serum apelin düzeyi yükseliyor olabilir. Ancak bunu doğrulamak için daha kapsamlı çalışmalar gerekmektedir. Biz çalışmamızda inflamatuvar sitokinleri değerlendirmedik. Dolayısıyla bakmış olduğumuz adipokinlerin inflamatuvar sistem mediatörleri ile arasındaki ilişki ve bunun tetiklediği mekanizmalarla İİH patogenezine yapılacak olası katkı hakkında bu noktada kapsamlı veri sunamamaktayız. Yine de İİH'de apelinin muhtemel rolüne dikkat çeken ilk çalışma olması sebebiyle verilerimizin değerli olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmada ulaştığımız bir diğer sonuçsa vaka grubunda yaş ve serum apelin düzeyi arasında saptanan anlamlı negatif korelasyondur. Vaka grubunda yaş arttıkça serum apelin düzeyinin düştüğünü tespit ettik ancak bu durum kontrol grubunda izlenmedi. Bu durumla karşılaştığımız bir diğer adipokin ise adiponektindi. Adiponektin ve apelinin her ikisinin de antiinflamatuvar etkilerinin olduğu bilinmektedir. Burada İİH hastalarında yaşla antiinflamatuvar adipokinlerin düzeyinin azalmasının İİH patogenezine etki etme ihtimali gündeme gelmektedir. İİH'li hastalarda adiponektin düzeyinde kontrollere göre fark bulmasakta apelin düzeyini vaka grubunda kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulduk. Antiinflamatuvar etkili bu 2 adipokinin vaka grubunda yaşla azalıyor olmasına yukarıda belirttiğimiz kurtarıcı mekanizmanın İİH grubunda yaş ilerledikçe etkisini yitirmesiyle inflamasyonu baskılayıcı etkisinin giderek azalması ve böylelikle İİH gelişmesine inflamatuvar yönden zemin hazırlanmış olması şeklinde açıklama getirilebilir. Çalışmamızın bir diğer ilginç verisi ise araştırdığımız 5 adipokinden (leptin, adiponektin, visfatin, resistin, apelin) sadece adiponektin ve apelin serum düzeylerinin BOS proteini ile istatistiksel olarak negatif korele olduğunun

görülmesidir. Adiponektin ile ilgili sonuçların tartışıldığı kısımda da açıklandığı üzere BOS protein artışının inflamatuvar süreçlerden kaynaklanabilecek bir durum olduğu bilinmektedir. Her ne kadar İİH hastalarımızda BOS proteini patolojik değerlerde olmasa da (İİH’de tanım gereği zaten BOS içeriğinin normal olması gerekmektedir) protein miktarı yükseldikçe adiponektin ve apelin düzeyinin düştüğü görülmüştür. Bu durum bu adipokinlerin seviyesindeki azalmanın dengeyi proinflamasyon yönüne kaydırmış olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Bu şekilde inflamatuvar hücreler BOS’a geçecek ve ileride oluşabilecek muhtemel inflamasyon kaynaklı BOS protein yüksekliğinin yolu açılmış olacaktır. Bu verilerle İİH patogenezi arasında nedensellik kurabilmek için çalışmamız yeterli olmayıp örneklem büyüklüğü arttırılıp bu adipokinlere ek olarak serum ve BOS’ta proinflamatuvar ve antinflamatuvar sitokinlerin incelenmesinin faydalı olabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca ilgili adipokinlerin BOS seviyelerinin de analiz edilerek çeşitli sitokin düzeyleriyle arasındaki korelasyonun incelenmesi İİH patogenezinde inflamasyonun ve adipoz dokudan salınan adipokinlerin rolünün aydınlatılmasında literatüre katkı sunacaktır.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

İdiopatik İntrakranial Hipertansiyon kendisine sebep olan patolojik süreçlerin net olarak ortaya konulamadığı, etyolojiye yönelik farklı hipotezlerin ortaya atıldığı bir hastalıktır. Hastaların büyük çoğunluğunun obez olması nedeniyle birtakım yazarlarca miktarı artan adipoz doku ve bunun tetiklediği mekanizmalar üzerinde durulmuş olsa da obez olan her hastada İİH görülmemektedir. Ayrıca İİH tanılı hastaların bir kısmı da normal VKİ'ye sahiptir. Bu nedenle obezite ve İİH arasındaki bağlantının güçlendirilebilmesi için yağ dokunun rolünün daha kapsamlı araştırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Adipokinler yağ dokudan salınan, besin alımı, enerji dengesi, insülin duyarlılığı, lipit ve glukoz metabolizması, kardiyovasküler sistem, inflamasyon ve bağışıklık sistemi modülasyonu gibi birçok farklı alanda rolleri olan hormonlardır. Daha önce İİH'li hastalarda en çok araştırılan adipokin leptin olup adiponektin ile ilgili de çok az sayıda çalışma mevcuttur. Visfatin, resistin ve apelin ise daha önce İİH'li hastalarda araştırılmamıştır. Bu açıdan ilk olma özelliği bulunan çalışmamızda ulaştığımız sonuçlar şunlardır:

1) Serum apelin düzeyi İİH'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksektir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. (p=0.033)

2) Serum leptin, adiponektin, visfatin ve resistin düzeyleri İİH'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksektir ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. (p>0.005)

3) Serum leptin, adiponektin, visfatin, resistin ve apelin düzeyleri ile vaka ve kontrol grubundaki katılımcıların VKİ'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyona rastlanmamıştır. (p>0.05)

4) İİH tanılı VKİ ≥ 30 olan hastalarla İİH tanılı VKİ <30 olan hastalar arasında serum adipokin düzeyleri açısından anlamlı farklılık yoktur. (p>0.05)

5) İİH'li hastalarda yaş ile serum leptin, adiponektin, visfatin, resistin ve apelin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir negatif korelasyon saptanmıştır.(p<0.005)

6) Serum leptin, adiponektin, visfatin, resistin ve apelin düzeyleri ile BOS açılış basıncı arasında anlamlı bir korelasyona rastlanmamıştır. (p>0.05)

7) Serum adiponektin ve apelin düzeyi ile BOS protein seviyesi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir negatif korelasyon saptanmıştır.($p<0.005$)

Biz çalışmamızda katılımcıların VKİ'leri ile serum adipokin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulamadık. Bu açıdan verilerimiz adipokin düzeylerinin sadece yağ dokusu miktarı ya da VKİ ile korele olmadığını, düzey değişkenliğine sebep olabilecek birçok nedensel faktörün bulunduğunu ve bunların aydınlatılması gerektiğini bildiren çalışmaları desteklemektedir. Ancak ulaştığımız bu bulgu katılımcı sayısının azlığıyla ilişkili olabilir. İİH' nin nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle çalışmaya dahil edebildiğimiz hasta sayısı azdı. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı ise serum düzeyini araştırdığımız adipokinlerin BOS incelemelerinin yapılmamış olmasıdır. Yüksek test maliyeti nedeniyle bu analize gidemedik. Ancak inflamatuvar sistemi düzenleyici rolü de olan adipokinlerin kan beyin bariyeri geçirgenliği ve BOS homeostazında değişkenlik gibi netliğe kavuşmamış mekanizmalarla bir şekilde İİH patogenezinde etki ettiğini düşünmekteyiz. İİH'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptadığımız apelin antiinflamatuvar etkili bir adipokindir. İİH'li hastalarda apelin seviyesindeki bu yükselme İİH'de hakim olduğu düşünülen inflamasyona tepki olarak bağışıklık sisteminin kurtarıcı bir mekanizmasını yansıtıyor olabilir. Bu hipotezin doğrulanabilmesi için daha geniş hasta popülasyonlarında yapılacak çalışmalarla bahsedilen bulgular tutarlı bir şekilde desteklenmeli ve inflamatuvar sistemde rolü olan diğer sitokinlerle apelin arasındaki ilişki ayrıntılı olarak incelenmelidir.

Sonuç olarak İİH'de proinflamatuvar süreçlerin hakim olduğunu bildiren çalışma verilerinden yola çıkarak adipokinlerin inflamatuvar sistem mediatörleriyle arasındaki ilişkiyi ortaya koyabilmek için çeşitli sitokinlerle korelasyonunun incelendiği, ayrıca BOS ve serum düzeyinin İİH'li hastalar ve sağlıklı kontroller arasında karşılaştırıldığı geniş kapsamlı çalışmaların yapılması gerekmektedir. Böylelikle yağ dokudan salınan bu biyoaktif maddelerin İİH patogenezinde muhtemel etkisinin daha açık şekilde ortaya konulmasına imkan sağlanmış olunacaktır.

8. KAYNAKLAR

- [1] M. N. P. Souza, B. de A. L. Costa, F. R. D. R. Santos, and I. Fortini, "Update on Idiopathic Intracranial Hypertension Management," *Arq Neuropsiquiatr*, vol. 80, no. 5 Suppl 1, p. 227, May 2022, doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2022-S110.
- [2] K. Zorena, O. Jachimowicz-Duda, D. Ślęzak, M. Robakowska, and M. Mrugacz, "Adipokines and Obesity. Potential Link to Metabolic Disorders and Chronic Complications," *Int J Mol Sci*, vol. 21, no. 10, May 2020, doi: 10.3390/IJMS21103570.
- [3] D. I. Friedman, "The pseudotumor cerebri syndrome," *Neurol Clin*, vol. 32, no. 2, pp. 363–396, 2014, doi: 10.1016/J.NCL.2014.01.001.
- [4] C. Hornby, S. P. Mollan, H. Botfield, M. W. O'Reilly, and A. J. Sinclair, "Metabolic Concepts in Idiopathic Intracranial Hypertension and Their Potential for Therapeutic Intervention," *Journal of Neuro-Ophthalmology*, vol. 38, no. 4, 2018. doi: 10.1097/WNO.0000000000000684.
- [5] D. I. Friedman, G. T. Liu, and K. B. Digre, "Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children," *Neurology*, vol. 81, no. 13, 2013. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a55f17.
- [6] J. Mondragon and V. Klovenski, "Pseudotumor Cerebri," *StatPearls*, Sep. 2022, Accessed: Sep. 23, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536924/>
- [7] S. R. Ahmad and H. E. Moss, "Update on the diagnosis and treatment of idiopathic intracranial hypertension," *Semin Neurol*, vol. 39, no. 6, 2019, doi: 10.1055/s-0039-1698744.
- [8] J. Chen and M. Wall, "Epidemiology and Risk Factors for Idiopathic Intracranial Hypertension," *Int Ophthalmol Clin*, vol. 54, no. 1, pp. 1–11, 2014, doi: 10.1097/IIO.0B013E3182AABF11.
- [9] T. W. Kim, H. K. Choung, S. I. Khwang, J. M. Hwang, and H. J. Yang, "Obesity may not be a risk factor for idiopathic intracranial hypertension in Asians," *Eur*

- J Neurol*, vol. 15, no. 8, pp. 876–879, Aug. 2008, doi: 10.1111/J.1468-1331.2008.02207.X.
- [10] S. P. Mollan *et al.*, “Review: Idiopathic intracranial hypertension: consensus guidelines on management,” *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 89, no. 10, p. 1088, Oct. 2018, doi: 10.1136/JNNP-2017-317440.
- [11] Z. Alimajstorovic *et al.*, “Guide to preclinical models used to study the pathophysiology of idiopathic intracranial hypertension,” *Eye (Basingstoke)*, vol. 34, no. 8. 2020. doi: 10.1038/s41433-019-0751-1.
- [12] S. P. Mollan, F. Ali, G. Hassan-Smith, H. Botfield, D. I. Friedman, and A. J. Sinclair, “Review: Evolving evidence in adult idiopathic intracranial hypertension: pathophysiology and management,” *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 87, no. 9, p. 982, Sep. 2016, doi: 10.1136/JNNP-2015-311302.
- [13] M. L. de S. Bezerra, A. C. A. de F. Ferreira, and R. de Oliveira-Souza, “Pseudotumor Cerebri and Glymphatic Dysfunction,” *Front Neurol*, vol. 8, no. JAN, p. 16, Jan. 2017, doi: 10.3389/FNEUR.2017.00734.
- [14] O. Jones, J. Cutsforth-Gregory, J. Chen, M. T. Bhatti, J. Huston, and W. Brinjikji, “Idiopathic Intracranial Hypertension is Associated with a Higher Burden of Visible Cerebral Perivascular Spaces: The Glymphatic Connection,” *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 42, no. 12, p. 2160, Dec. 2021, doi: 10.3174/AJNR.A7326.
- [15] B. D. Riggeal *et al.*, “Clinical course of idiopathic intracranial hypertension with transverse sinus stenosis,” *Neurology*, vol. 80, no. 3, p. 289, Jan. 2013, doi: 10.1212/WNL.0B013E31827DEBD6.
- [16] E. Boyter, “Idiopathic intracranial hypertension,” *J Am Acad Physician Assist*, vol. 32, no. 5, pp. 30–35, May 2019, doi: 10.1097/01.JAA.0000554732.85914.91.
- [17] L. E. Andrews, G. T. Liu, and M. W. Ko, “Idiopathic intracranial hypertension and obesity,” *Horm Res Paediatr*, vol. 81, no. 4, pp. 217–225, 2014, doi: 10.1159/000357730.
- [18] K. Zorena, O. Jachimowicz-Duda, D. Ślęzak, M. Robakowska, and M. Mrugacz, “Adipokines and Obesity. Potential Link to Metabolic Disorders and

- Chronic Complications,” *Int J Mol Sci*, vol. 21, no. 10, May 2020, doi: 10.3390/IJMS21103570.
- [19] K. A. Markey *et al.*, “Idiopathic intracranial hypertension, hormones, and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases,” *J Pain Res*, vol. 9, p. 223, Apr. 2016, doi: 10.2147/JPR.S80824.
- [20] B. Baykan, E. Ekizoğlu, and G. Altıokka Uzun, “An update on the pathophysiology of idiopathic intracranial hypertension alias pseudotumor cerebri,” *Agri*, vol. 27, no. 2, pp. 63–72, Apr. 2015, doi: 10.5505/AGRI.2015.22599.
- [21] V. Toscano, G. Sancesario, P. Bianchi, C. Cicardi, D. Casilli, and P. Giacomini, “Cerebrospinal fluid estrone in pseudotumor cerebri: A change in cerebral steroid hormone metabolism?,” *J Endocrinol Invest*, vol. 14, no. 2, 1991, doi: 10.1007/BF03350271.
- [22] C. S. J. Westgate *et al.*, “Systemic and adipocyte transcriptional and metabolic dysregulation in idiopathic intracranial hypertension,” *JCI Insight*, vol. 6, no. 10, 2021, doi: 10.1172/jci.insight.145346.
- [23] M. Wall *et al.*, “The Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial: Clinical Profile at Baseline,” *JAMA Neurol*, vol. 71, no. 6, pp. 693–701, Jun. 2014, doi: 10.1001/JAMANEUROL.2014.133.
- [24] V. Giuseffi, M. Wall, P. Z. Siegel, and P. B. Rojas, “Symptoms and disease associations in idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): A case-control study,” *Neurology*, vol. 41, no. 2, pp. 239–244, 1991, doi: 10.1212/WNL.41.2_PART_1.239.
- [25] K. A. Markey, S. P. Mollan, R. H. Jensen, and A. J. Sinclair, “Understanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management, and future directions,” *Lancet Neurol*, vol. 15, no. 1, pp. 78–91, Jan. 2016, doi: 10.1016/S1474-4422(15)00298-7.
- [26] M. Wall *et al.*, “The idiopathic intracranial hypertension treatment trial: clinical profile at baseline,” *JAMA Neurol*, vol. 71, no. 6, pp. 693–701, 2014, doi: 10.1001/JAMANEUROL.2014.133.

- [27] J. Hoffmann *et al.*, “The effect of CSF drain on the optic nerve in idiopathic intracranial hypertension,” *J Headache Pain*, vol. 20, no. 1, May 2019, doi: 10.1186/S10194-019-1004-1.
- [28] D. I. Friedman *et al.*, “Headache in Idiopathic Intracranial Hypertension: Findings From the Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial,” *Headache*, vol. 57, no. 8, pp. 1195–1205, Sep. 2017, doi: 10.1111/HEAD.13153.
- [29] N. Raof and J. Hoffmann, “Diagnosis and treatment of idiopathic intracranial hypertension,” *Cephalalgia*, vol. 41, no. 4, p. 472, Apr. 2021, doi: 10.1177/0333102421997093.
- [30] E. Boyter, “Idiopathic intracranial hypertension,” *J Am Acad Physician Assist*, vol. 32, no. 5, pp. 30–35, May 2019, doi: 10.1097/01.JAA.0000554732.85914.91.
- [31] L. Pollak, E. Zohar, Y. Glovinsky, and R. Huna-Baron, “Reevaluation of presentation and course of idiopathic intracranial hypertension – a large cohort comprehensive study,” *Acta Neurol Scand*, vol. 127, no. 6, pp. 406–412, Jun. 2013, doi: 10.1111/ANE.12060.
- [32] S. Bidot, B. B. Bruce, A. M. Saindane, N. J. Newman, and V. Biousse, “Asymmetric papilledema in idiopathic intracranial hypertension,” *Journal of Neuro-Ophthalmology*, vol. 35, no. 1, pp. 31–36, Mar. 2015, doi: 10.1097/WNO.0000000000000205.
- [33] K. B. Digre, B. K. Nakamoto, J. E. A. Warner, W. J. Langeberg, S. K. Baggaley, and B. J. Katz, “A Comparison of Idiopathic Intracranial Hypertension With and Without Papilledema,” *Headache*, vol. 49, no. 2, p. 185, Feb. 2009, doi: 10.1111/J.1526-4610.2008.01324.X.
- [34] K. J. Meador and T. R. Swift, “Tinnitus from intracranial hypertension,” *Neurology*, vol. 34, no. 9, pp. 1258–1561, 1984, doi: 10.1212/WNL.34.9.1258.
- [35] J. J. Kleinschmidt, K. B. Digre, and R. Hanover, “Idiopathic intracranial hypertension,” *Neurology*, vol. 54, no. 2, pp. 319–319, Jan. 2000, doi: 10.1212/WNL.54.2.319.

- [36] B. Samancı *et al.*, “Assessment of the Olfactory Function in Patients With Idiopathic Intracranial Hypertension Using the Sniffin’ Sticks Test: A Case-Control Study,” *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, vol. 59, no. 6, pp. 848–857, Jun. 2019, doi: 10.1111/HEAD.13538.
- [37] H. M. Yri, B. Fagerlund, H. B. Forchhammer, and R. H. Jensen, “Cognitive function in idiopathic intracranial hypertension: A prospective case-control study,” *BMJ Open*, vol. 4, no. 4, 2014, doi: 10.1136/bmjopen-2013-004376.
- [38] A. S. Jacks and N. R. Miller, “Spontaneous retinal venous pulsation: Aetiology and significance,” *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, vol. 74, no. 1. 2003. doi: 10.1136/jnnp.74.1.7.
- [39] A. J. Degnan and L. M. Levy, “Pseudotumor cerebri: Brief review of clinical syndrome and imaging findings,” *American Journal of Neuroradiology*, vol. 32, no. 11. 2011. doi: 10.3174/ajnr.A2404.
- [40] M. A. Ridha *et al.*, “Magnetic Resonance Imaging Findings of Elevated Intracranial Pressure in Cerebral Venous Thrombosis Versus Idiopathic Intracranial Hypertension with Transverse Sinus Stenosis,” *Neuro-Ophthalmology*, vol. 37, no. 1, p. 1, 2013, doi: 10.3109/01658107.2012.738759.
- [41] D. Soler, T. Cox, P. Bullock, D. M. Calver, and R. O. Robinson, “Diagnosis and management of benign intracranial hypertension,” *Archives of Disease in Childhood*, vol. 78, no. 1. 1998. doi: 10.1136/adc.78.1.89.
- [42] B. B. Bruce, S. Kedar, G. P. Van Stavern, J. J. Corbett, N. J. Newman, and V. Biousse, “Atypical idiopathic intracranial hypertension: Normal BMI and older patients,” *Neurology*, vol. 74, no. 22, 2010, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e0f838.
- [43] M. Wall *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*, vol. 311, no. 16, 2014, doi: 10.1001/jama.2014.3312.
- [44] L. N. Johnson, G. B. Krohel, R. W. Madsen, and G. A. March, “The role of weight loss and acetazolamide in the treatment of idiopathic intracranial

- hypertension (pseudotumor cerebri),” *Ophthalmology*, vol. 105, no. 12, 1998, doi: 10.1016/S0161-6420(98)91234-9.
- [45] A. J. Sinclair *et al.*, “Low energy diet and intracranial pressure in women with idiopathic intracranial hypertension: Prospective cohort study,” *BMJ (Online)*, vol. 341, no. 7764, 2010, doi: 10.1136/bmj.c2701.
- [46] J. H. Manfield, K. K. H. Yu, E. Efthimiou, A. Darzi, T. Athanasiou, and H. Ashrafian, “Bariatric Surgery or Non-surgical Weight Loss for Idiopathic Intracranial Hypertension? A Systematic Review and Comparison of Meta-analyses,” *Obesity Surgery*, vol. 27, no. 2. 2017. doi: 10.1007/s11695-016-2467-7.
- [47] J. Finsterer, D. Földy, and E. Fertl, “Topiramate Resolves Headache from Pseudotumor Cerebri,” *Journal of Pain and Symptom Management*, vol. 32, no. 5. 2006. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2006.07.009.
- [48] N. Çelebisoy, F. Gökçay, H. Şirin, and Ö. Akyürekli, “Treatment of idiopathic intracranial hypertension: Topiramate vs acetazolamide, an open-label study,” *Acta Neurol Scand*, vol. 116, no. 5, 2007, doi: 10.1111/j.1600-0404.2007.00905.x.
- [49] J. F. Schoeman, “Childhood Pseudotumor Cerebri: Clinical and Intracranial Pressure Response to Acetazolamide and Furosemide Treatment in a Case Series,” *J Child Neurol*, vol. 9, no. 2, 1994, doi: 10.1177/088307389400900205.
- [50] Y. Y. Matthews, “Drugs used in childhood idiopathic or benign intracranial hypertension,” *Archives of Disease in Childhood: Education and Practice Edition*, vol. 93, no. 1. 2008. doi: 10.1136/adc.2006.107326.
- [51] G. T. Liu, J. S. Glaser, and N. J. Schatz, “High-dose methylprednisolone and acetazolamide for visual loss in pseudotumor cerebri,” *Am J Ophthalmol*, vol. 118, no. 1, 1994, doi: 10.1016/S0002-9394(14)72847-8.
- [52] S. J. Hickman, N. Raouf, H. Panesar, J. M. McMullan, I. M. Pepper, and B. Sharrack, “Visual outcomes from shunting for idiopathic intracranial hypertension,” *Neuro-Ophthalmology*, vol. 38, no. 6, 2014, doi: 10.3109/01658107.2014.956183.

- [53] P. W. Brazis, "Clinical review: The surgical treatment of idiopathic pseudotumour cerebri (idiopathic intracranial hypertension)," *Cephalalgia*, vol. 28, no. 12, 2008. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01778.x.
- [54] A. H. Alsuhaibani, K. D. Carter, J. A. Nerad, and A. G. Lee, "Effect of optic nerve sheath fenestration on papilledema of the operated and the contralateral nonoperated eyes in idiopathic intracranial hypertension," *Ophthalmology*, vol. 118, no. 2, 2011, doi: 10.1016/j.ophtha.2010.06.025.
- [55] J. F. Acheson, W. T. Green, and M. D. Sanders, "Optic nerve sheath decompression for the treatment of visual failure in chronic raised intracranial pressure," *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, vol. 57, no. 11, 1994. doi: 10.1136/jnnp.57.11.1426.
- [56] J. T. Banta and B. K. Farris, "Pseudotumor cerebri and optic nerve sheath decompression," *Ophthalmology*, vol. 107, no. 10, 2000, doi: 10.1016/S0161-6420(00)00340-7.
- [57] T. C. Spoor, J. M. Ramocki, M. P. Madion, and M. J. Wilkinson, "Treatment of pseudotumor cerebri by primary and secondary optic nerve sheath decompression," *Am J Ophthalmol*, vol. 112, no. 2, 1991, doi: 10.1016/S0002-9394(14)76698-X.
- [58] S. R. Satti, L. Leishangthem, and M. I. Chaudry, "Meta-analysis of csf diversion procedures and dural venous sinus stenting in the setting of medically refractory idiopathic intracranial hypertension," *American Journal of Neuroradiology*, vol. 36, no. 10, 2015, doi: 10.3174/ajnr.A4377.
- [59] A. Rohr, L. Dörner, R. Stingele, R. Buhl, K. Alfke, and O. Jansen, "Reversibility of venous sinus obstruction in idiopathic intracranial hypertension," *American Journal of Neuroradiology*, vol. 28, no. 4, 2007.
- [60] K. B. Smith and M. S. Smith, "Obesity Statistics," *Primary Care - Clinics in Office Practice*, vol. 43, no. 1, 2016. doi: 10.1016/j.pop.2015.10.001.
- [61] P. D. O'Brien, L. M. Hinder, B. C. Callaghan, and E. L. Feldman, "Neurological consequences of obesity," *The Lancet Neurology*, vol. 16, no. 6, 2017. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30084-4.

- [62] J. P. Berdahl, D. Fleischman, J. Zaydlarova, S. Stinnett, R. Rand Allingham, and M. P. Fautsch, "Body mass index has a linear relationship with cerebrospinal fluid pressure," *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, vol. 53, no. 3, 2012. doi: 10.1167/iovs.11-8220.
- [63] A. Kesler, E. Kliper, G. Shenkerman, and N. Stern, "Idiopathic Intracranial Hypertension Is Associated with Lower Body Adiposity," *Ophthalmology*, vol. 117, no. 1, 2010, doi: 10.1016/j.ophtha.2009.06.030.
- [64] A. J. Sinclair *et al.*, "Exploring the pathogenesis of IIH: An inflammatory perspective," *J Neuroimmunol*, vol. 201–202, no. C, 2008, doi: 10.1016/j.jneuroim.2008.06.029.
- [65] A. J. Szewka, B. B. Bruce, N. J. Newman, and V. Biousse, "Idiopathic intracranial hypertension: Relation between obesity and visual outcomes," *Journal of Neuro-Ophthalmology*, vol. 33, no. 1, 2013, doi: 10.1097/WNO.0b013e31823f852d.
- [66] L. E. Andrews, G. T. Liu, and M. W. Ko, "Idiopathic Intracranial Hypertension and Obesity," *Horm Res Paediatr*, vol. 81, no. 4, pp. 217–225, May 2014, doi: 10.1159/000357730.
- [67] M. K. Baldwin, B. Lobb, E. Tanne, and R. Egan, "Weight and visual field deficits in women with idiopathic intracranial hypertension," *J Womens Health*, vol. 19, no. 10, 2010, doi: 10.1089/jwh.2009.1804.
- [68] A. B. Daniels *et al.*, "Profiles of Obesity, Weight Gain, and Quality of Life in Idiopathic Intracranial Hypertension (Pseudotumor Cerebri)," *Am J Ophthalmol*, vol. 143, no. 4, 2007, doi: 10.1016/j.ajo.2006.12.040.
- [69] H. J. Sugerman, W. L. Felton, A. Sismanis, J. M. Kellum, E. J. DeMaria, and E. L. Sugerman, "Gastric surgery for pseudotumor cerebri associated with severe obesity," in *Annals of Surgery*, 1999. doi: 10.1097/00000658-199905000-00005.
- [70] M. W. Ko *et al.*, "Weight gain and recurrence in idiopathic intracranial hypertension: A case-control study," *Neurology*, vol. 76, no. 18, 2011, doi: 10.1212/WNL.0b013e3182190f51.

- [71] N. Mancera, M. M. Murr, and M. Drucker, "Bariatric surgery and its impact on pseudotumor cerebri: A case report," *Am J Ophthalmol Case Rep*, vol. 10, 2018, doi: 10.1016/j.ajoc.2018.01.047.
- [72] S. Cinti, "Adipose Organ Development and Remodeling," *Comprehensive Physiology*, vol. 8, no. 4. 2018. doi: 10.1002/cphy.c170042.
- [73] S. Feijóo-Bandín *et al.*, "Adipokines and inflammation: Focus on cardiovascular diseases," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 21, no. 20. 2020. doi: 10.3390/ijms21207711.
- [74] K. Aslan, Z. Serdar, and H. A. Tokullugil, "Multifonksiyonel hormon: leptin," *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, vol. 30, no. 2, 2004.
- [75] M. S. Ulama and M. SariKaya, "ADAPTATION OF THE EFFECT OF CHROMIUM MINERAL SUPPLEMENT ON SERUM IRISIN, LEPTIN AND GHRELIN HORMONE LEVELS TO EXERCISE TRAININGS," *J Pharm Negat Results*, vol. 13, no. 4, 2022, doi: 10.47750/pnr.2022.13.04.078.
- [76] J. L. Halaas *et al.*, "Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene," *Science (1979)*, vol. 269, no. 5223, 1995, doi: 10.1126/science.7624777.
- [77] M. Y. Wang *et al.*, "Leptin therapy in insulin-deficient type I diabetes," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 107, no. 11, 2010, doi: 10.1073/pnas.0909422107.
- [78] M. Obradovic *et al.*, "Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication," *Frontiers in Endocrinology*, vol. 12. 2021. doi: 10.3389/fendo.2021.585887.
- [79] C. Bjørbæk *et al.*, "Expression of leptin receptor isoforms in rat brain microvessels," *Endocrinology*, vol. 139, no. 8, 1998, doi: 10.1210/en.139.8.3485.
- [80] M. G. McConway, D. Johnson, A. Kelly, D. Griffin, J. Smith, and A. M. Wallace, "Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans," *Ann Clin Biochem*, vol. 37, no. 5, 2000, doi: 10.1258/0004563001899771.
- [81] W. A. Banks *et al.*, "Triglycerides Induce Leptin Resistance at the Blood-Brain Barrier," *Diabetes*, vol. 53, no. 5, 2004, doi: 10.2337/diabetes.53.5.1253.

- [82] A. J. Sinclair *et al.*, “Elevated cerebrospinal fluid (CSF) leptin in idiopathic intracranial hypertension (IIH): evidence for hypothalamic leptin resistance?,” *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 70, no. 6, 2009, doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03401.x.
- [83] F. MacAluso *et al.*, “Body Mass Index and Leptin Are Related to Cognitive Performance over 10 Years in Women with and Without HIV Infection,” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 107, no. 3, 2022, doi: 10.1210/clinem/dgab759.
- [84] J. Beltowski, “Leptin and the Regulation of Renal Sodium Handling and Renal Na⁺- Transporting ATPases: Role in the Pathogenesis of Arterial Hypertension,” *Curr Cardiol Rev*, vol. 6, no. 1, 2010, doi: 10.2174/157340310790231644.
- [85] S. Obeid *et al.*, “Adiponectin confers protection from acute colitis and restricts a B cell immune response,” *Journal of Biological Chemistry*, vol. 292, no. 16, 2017, doi: 10.1074/jbc.M115.712646.
- [86] A. E. Achari and S. K. Jain, “Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 18, no. 6, 2017. doi: 10.3390/ijms18061321.
- [87] J. M. Bruun *et al.*, “Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: In vivo and in vitro investigations in humans,” *Am J Physiol Endocrinol Metab*, vol. 285, no. 3, 48-3, 2003, doi: 10.1152/ajpendo.00110.2003.
- [88] D. A. Patel, S. R. Srinivasan, J. H. Xu, W. Chen, and G. S. Berenson, “Adiponectin and its correlates of cardiovascular risk in young adults: the Bogalusa Heart Study,” *Metabolism*, vol. 55, no. 11, 2006, doi: 10.1016/j.metabol.2006.06.028.
- [89] M. C. Chen, C. J. Lee, C. F. Yang, Y. C. Chen, J. H. Wang, and B. G. Hsu, “Low serum adiponectin level is associated with metabolic syndrome and is an independent marker of peripheral arterial stiffness in hypertensive patients,” *Diabetol Metab Syndr*, vol. 9, no. 1, 2017, doi: 10.1186/s13098-017-0247-8.

- [90] M. W. Hulver *et al.*, “Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action,” *Am J Physiol Endocrinol Metab*, vol. 283, no. 4 46-4, 2002, doi: 10.1152/ajpendo.00150.2002.
- [91] Y. Arita *et al.*, “Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity,” *Biochem Biophys Res Commun*, vol. 257, no. 1, 1999, doi: 10.1006/bbrc.1999.0255.
- [92] H. Fang and R. L. Judd, “Adiponectin regulation and function,” *Compr Physiol*, vol. 8, no. 3, 2018, doi: 10.1002/cphy.c170046.
- [93] M. R. Rizzo, R. Fasano, and G. Paolisso, “Adiponectin and cognitive decline,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 21, no. 6. 2020. doi: 10.3390/ijms21062010.
- [94] J. Liu *et al.*, “Adiponectin is critical in determining susceptibility to depressive behaviors and has antidepressant-like activity,” *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 109, no. 30, 2012, doi: 10.1073/pnas.1202835109.
- [95] M. Guo, C. Li, Y. Lei, S. Xu, D. Zhao, and X. Y. Lu, “Role of the adipose PPAR γ 3-adiponectin axis in susceptibility to stress and depression/anxiety-related behaviors,” *Mol Psychiatry*, vol. 22, no. 7, 2017, doi: 10.1038/mp.2016.225.
- [96] J. Bloemer *et al.*, “Role of Adiponectin in Central Nervous System Disorders,” *Neural Plasticity*, vol. 2018. 2018. doi: 10.1155/2018/4593530.
- [97] M. Jian, J. S. C. Kwan, M. Bunting, R. C. L. Ng, and K. H. Chan, “Adiponectin suppresses amyloid- β oligomer (A β O)-induced inflammatory response of microglia via AdipoR1-AMPK-NF- κ B signaling pathway,” *J Neuroinflammation*, vol. 16, no. 1, 2019, doi: 10.1186/s12974-019-1492-6.
- [98] R. Kassubek *et al.*, “Morphological alterations of the hypothalamus in idiopathic intracranial hypertension,” *Ther Adv Chronic Dis*, vol. 13, 2022, doi: 10.1177/20406223221141354.
- [99] P. Wang and C. Y. Miao, “NAMPT as a Therapeutic Target against Stroke,” *Trends in Pharmacological Sciences*, vol. 36, no. 12. 2015. doi: 10.1016/j.tips.2015.08.012.

- [100] A. Dakroub *et al.*, “Visfatin: A Possible Role in Cardiovasculo-Metabolic Disorders,” *Cells*, vol. 9, no. 11, 2020, doi: 10.3390/cells9112444.
- [101] A. Tokunaga *et al.*, “The -1535 promoter variant of the visfatin gene is associated with serum triglyceride and HDL-cholesterol levels in Japanese subjects,” *Endocr J*, vol. 55, no. 1, 2008, doi: 10.1507/endocrj.K07E-039.
- [102] R. Retnakaran *et al.*, “Correlation of circulating full-length visfatin (PBEF/NAMPT) with metabolic parameters in subjects with and without diabetes: A cross-sectional study,” *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 69, no. 6, 2008, doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03264.x.
- [103] T. F. Chan *et al.*, “Decreased Plasma Visfatin Concentrations in Women With Gestational Diabetes Mellitus,” *J Soc Gynecol Investig*, vol. 13, no. 5, 2006, doi: 10.1016/j.jsigi.2006.04.007.
- [104] E. Ingelsson *et al.*, “Clinical correlates of circulating visfatin levels in a community-based sample,” *Diabetes Care*, vol. 30, no. 5, 2007, doi: 10.2337/dc06-2353.
- [105] W. X. Jian *et al.*, “The visfatin gene is associated with glucose and lipid metabolism in a Chinese population,” *Diabetic Medicine*, vol. 23, no. 9, 2006, doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01909.x.
- [106] D. Yu, B. Huang, B. Wu, and J. Xiao, “Association of serum vaspin, apelin, and visfatin levels and stroke risk in a Chinese case-control study,” *Medicine (United States)*, vol. 100, no. 12, 2021, doi: 10.1097/MD.00000000000025184.
- [107] L. F. Lu *et al.*, “Elevated Visfatin/Pre-B-cell Colony-enhancing Factor Plasma Concentration in Ischemic Stroke,” *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, vol. 18, no. 5, 2009, doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.01.003.
- [108] N. Ilhan, S. Susam, O. Canpolat, and O. Belhan, “The emerging role of leptin, Adiponectin and Visfatin in Ischemic/Hemorrhagic stroke,” *Br J Neurosurg*, vol. 33, no. 5, 2019, doi: 10.1080/02688697.2019.1578862.
- [109] W. Zhang *et al.*, “Neuronal protective role of PBEF in a mouse model of cerebral ischemia,” *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, vol. 30, no. 12, 2010, doi: 10.1038/jcbfm.2010.71.

- [110] M. Q. Liu, Z. Chen, and L. X. Chen, "Endoplasmic reticulum stress: A novel mechanism and therapeutic target for cardiovascular diseases," *Acta Pharmacologica Sinica*, vol. 37, no. 4, 2016. doi: 10.1038/aps.2015.145.
- [111] C. Li *et al.*, "The Role of Apelin–APJ System in Diabetes and Obesity," *Frontiers in Endocrinology*, vol. 13, 2022. doi: 10.3389/fendo.2022.820002.
- [112] P. Yue *et al.*, "Apelin decreases lipolysis via Gq, Gi, and AMPK-dependent mechanisms," *Endocrinology*, vol. 152, no. 1, 2011, doi: 10.1210/en.2010-0576.
- [113] T. Yamamoto *et al.*, "Apelin-transgenic mice exhibit a resistance against diet-induced obesity by increasing vascular mass and mitochondrial biogenesis in skeletal muscle," *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, vol. 1810, no. 9, 2011, doi: 10.1016/j.bbagen.2011.05.004.
- [114] N. R. Kohan, S. Nazifi, M. R. Tabandeh, and M. A. Lari, "Effect of L-carnitine supplementation on apelin and apelin receptor (Apj) expression in cardiac muscle of obese diabetic rats," *Cell J*, vol. 20, no. 3, 2018, doi: 10.22074/cellj.2018.5408.
- [115] C. Attané *et al.*, "Apelin treatment increases complete fatty acid oxidation, mitochondrial oxidative capacity, and biogenesis in muscle of insulin-resistant mice," *Diabetes*, vol. 61, no. 2, 2012, doi: 10.2337/db11-0100.
- [116] P. Gourdy *et al.*, "Apelin administration improves insulin sensitivity in overweight men during hyperinsulinaemic-euglycaemic clamp," *Diabetes Obes Metab*, vol. 20, no. 1, 2018, doi: 10.1111/dom.13055.
- [117] M. G. Cavallo *et al.*, "Altered Glucose Homeostasis Is Associated with Increased Serum Apelin Levels in Type 2 Diabetes Mellitus," *PLoS One*, vol. 7, no. 12, 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0051236.
- [118] S. M. Abd El Dayem, A. A. Battah, A. E. M. El Bohy, R. N. Yousef, A. M. Ahmed, and A. A. Talaat, "Apelin, nitric oxide and vascular affection in adolescent type 1 diabetic patients," *Open Access Maced J Med Sci*, vol. 5, no. 7, 2017, doi: 10.3889/oamjms.2017.204.
- [119] J. Boucher *et al.*, "Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity," *Endocrinology*, vol. 146, no. 4, 2005, doi: 10.1210/en.2004-1427.

- [120] M. B. Wysocka, K. Pietraszek-Gremplewicz, and D. Nowak, "The role of apelin in cardiovascular diseases, obesity and cancer," *Frontiers in Physiology*, vol. 9, no. MAY. 2018. doi: 10.3389/fphys.2018.00557.
- [121] E. Yuzbashian *et al.*, "Is apelin gene expression and concentration affected by dietary intakes? A systematic review," *Crit Rev Food Sci Nutr*, vol. 58, no. 4, 2018, doi: 10.1080/10408398.2016.1262325.
- [122] M. J. Kleinz and A. P. Davenport, "Emerging roles of apelin in biology and medicine," *Pharmacology and Therapeutics*, vol. 107, no. 2. 2005. doi: 10.1016/j.pharmthera.2005.04.001.
- [123] R. Natarajan *et al.*, "Adipsin Is Associated with Multiple Sclerosis: A Follow-Up Study of Adipokines," *Mult Scler Int*, vol. 2015, 2015, doi: 10.1155/2015/371734.
- [124] R. T. White *et al.*, "Human adipsin is identical to complement factor D and is expressed at high levels in adipose tissue," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 267, no. 13, 1992, doi: 10.1016/s0021-9258(19)50409-4.
- [125] J. E. Volanakis and S. V. L. Narayana, "Complement factor D, a novel serine protease," *Protein Science*, vol. 5, no. 4. 1996. doi: 10.1002/pro.5560050401.
- [126] J. C. Lo *et al.*, "Adipsin is an adipokine that improves β cell function in diabetes," *Cell*, vol. 158, no. 1, 2014, doi: 10.1016/j.cell.2014.06.005.
- [127] M. Milek *et al.*, "Adipsin Serum Concentrations and Adipose Tissue Expression in People with Obesity and Type 2 Diabetes," *Int J Mol Sci*, vol. 23, no. 4, 2022, doi: 10.3390/ijms23042222.
- [128] N. Gómez-Banoy *et al.*, "Adipsin preserves beta cells in diabetic mice and associates with protection from type 2 diabetes in humans," *Nat Med*, vol. 25, no. 11, 2019, doi: 10.1038/s41591-019-0610-4.
- [129] Q. Zhou *et al.*, "Relationship between serum adipsin and the first phase of glucose-stimulated insulin secretion in individuals with different glucose tolerance," *J Diabetes Investig*, vol. 9, no. 5, 2018, doi: 10.1111/jdi.12819.
- [130] X. Wu *et al.*, "Contribution of Adipose-Derived Factor D/Adipsin to Complement Alternative Pathway Activation: Lessons from Lipodystrophy,"

- The Journal of Immunology*, vol. 200, no. 8, 2018, doi: 10.4049/jimmunol.1701668.
- [131] G. Derosa *et al.*, “Adipocytokine levels in obese and non-obese subjects: An observational study,” *Inflammation*, vol. 36, no. 4, 2013, doi: 10.1007/s10753-013-9620-4.
- [132] D. Tripathi, S. Kant, S. Pandey, and N. Z. Ehtesham, “Resistin in metabolism, inflammation, and disease,” *FEBS Journal*, vol. 287, no. 15. 2020. doi: 10.1111/febs.15322.
- [133] C. M. Steppan *et al.*, “The hormone resistin links obesity to diabetes,” *Nature*, vol. 409, no. 6818, 2001, doi: 10.1038/35053000.
- [134] L. K. Heilbronn *et al.*, “Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects,” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 89, no. 4, 2004, doi: 10.1210/jc.2003-031410.
- [135] E. Acquarone, F. Monacelli, R. Borghi, A. Nencioni, and P. Odetti, “Resistin: A reappraisal,” *Mechanisms of Ageing and Development*, vol. 178. 2019. doi: 10.1016/j.mad.2019.01.004.
- [136] C. Edwards, A. K. Hindle, S. Fu, and F. Brody, “Downregulation of leptin and resistin expression in blood following bariatric surgery,” *Surg Endosc*, vol. 25, no. 6, 2011, doi: 10.1007/s00464-010-1494-z.
- [137] D. A. De Luis *et al.*, “Resistin levels in morbid obese patients following the biliopancreatic diversion surgery,” *Hormone and Metabolic Research*, vol. 43, no. 3, 2011, doi: 10.1055/s-0030-1270529.
- [138] M. S. Jamaluddin, S. M. Weakley, Q. Yao, and C. Chen, “Resistin: Functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease,” *British Journal of Pharmacology*, vol. 165, no. 3. 2012. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01369.x.
- [139] W. L. Hu, S. Bin Qiao, Q. Hou, and J. S. Yuan, “Plasma resistin is increased in patients with unstable angina,” *Chin Med J (Engl)*, vol. 120, no. 10, 2007, doi: 10.1097/00029330-200705020-00004.

- [140] K. Z. Su *et al.*, “Relation of Circulating Resistin to Insulin Resistance in Type 2 Diabetes and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Frontiers in Physiology*, vol. 10. 2019. doi: 10.3389/fphys.2019.01399.
- [141] B. B. Bruce *et al.*, “Idiopathic intracranial hypertension in men,” *Neurology*, vol. 72, no. 4, 2009, doi: 10.1212/01.wnl.0000333254.84120.f5.
- [142] M. Wall, “Update on Idiopathic Intracranial Hypertension,” *Neurologic Clinics*, vol. 35, no. 1. 2017. doi: 10.1016/j.ncl.2016.08.004.
- [143] K. T. Trajkovska and S. Topuzovska, “High-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport: Strategies for raising HDL cholesterol,” *Anatol J Cardiol*, vol. 18, no. 2, 2017, doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.7608.
- [144] B. G. Drew, K. A. Rye, S. J. Duffy, P. Barter, and B. A. Kingwell, “The emerging role of HDL in glucose metabolism,” *Nature Reviews Endocrinology*, vol. 8, no. 4. 2012. doi: 10.1038/nrendo.2011.235.
- [145] Z. Alimajstorovic *et al.*, “Dysregulation of Amino Acid, Lipid, and Acylpyruvate Metabolism in Idiopathic Intracranial Hypertension: A Non-targeted Case Control and Longitudinal Metabolomic Study,” *J Proteome Res*, vol. 22, no. 4, 2023, doi: 10.1021/acs.jproteome.2c00449.
- [146] C. Bjørbaek and B. B. Kahn, “Leptin signaling in the central nervous system and the periphery.,” *Recent progress in hormone research*, vol. 59. 2004. doi: 10.1210/rp.59.1.305.
- [147] J. S. Flier, “Obesity Wars: Molecular Progress Confronts an Expanding Epidemic,” *Cell*, vol. 116, no. 2. 2004. doi: 10.1016/S0092-8674(03)01081-X.
- [148] M. Van Heek *et al.*, “Diet-induced obese mice develop peripheral, but not central, resistance to leptin,” *Journal of Clinical Investigation*, vol. 99, no. 3, 1997, doi: 10.1172/JCI119171.
- [149] R. B. S. Harris, “Parabiosis between db/db and ob/ob or db/+ mice,” *Endocrinology*, vol. 140, no. 1, 1999, doi: 10.1210/endo.140.1.6449.
- [150] Y. Lampl *et al.*, “Serum leptin level in women with idiopathic intracranial hypertension,” *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 72, no. 5, 2002, doi: 10.1136/jnnp.72.5.642.

- [151] R. Behbehani, A. Mabrook, J. M. K. Abbas, T. Al-Rammah, O. Mojiminiyi, and S. A. R. Doi, "Is cerebrospinal fluid leptin altered in idiopathic intracranial hypertension?," *Clinical Endocrinology*, vol. 72, no. 6, 2010. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03722.x.
- [152] P. S. Subramanian, N. Goldenberg-Cohen, S. Shukla, L. J. Cheskin, and N. R. Miller, "Plasma ghrelin levels are normal in obese patients with idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri)," *Am J Ophthalmol*, vol. 138, no. 1, 2004, doi: 10.1016/j.ajo.2004.02.014.
- [153] S. Dhungana, B. Sharrack, and N. Woodroffe, "Cytokines and chemokines in idiopathic intracranial hypertension," *Headache*, vol. 49, no. 2, 2009, doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.001329.x.
- [154] S. Y. Nam, J. Kratzsch, K. W. Kim, K. R. Kim, S. K. Lim, and C. Marcus, "Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of leptin, NPY, and α -MSH in obese women and their relationship to negative energy balance," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 86, no. 10, 2001, doi: 10.1210/jc.86.10.4849.
- [155] R. E. Ostlund, J. W. Yang, S. Klein, and R. Gingerich, "Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates.," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 81, no. 11, 1996, doi: 10.1210/jcem.81.11.8923837.
- [156] T. P. Combs, A. H. Berg, S. Obici, P. E. Scherer, and L. Rossetti, "Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 108, no. 12, 2001, doi: 10.1172/JCI14120.
- [157] M. Romero-Gómez *et al.*, "Serum leptin levels correlate with hepatic steatosis in chronic hepatitis C," *American Journal of Gastroenterology*, vol. 98, no. 5, 2003, doi: 10.1016/S0002-9270(03)00185-0.
- [158] A. Böttner *et al.*, "Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 89, no. 8, 2004, doi: 10.1210/jc.2004-0303.
- [159] B. Shahan, E. Y. Choi, and G. Nieves, "Cerebrospinal fluid analysis," *Am Fam Physician*, vol. 103, no. 7, 2021, doi: 10.5005/jp/books/14203_26.

- [160] V. Biouesse, B. B. Bruce, and N. J. Newman, "Update on the pathophysiology and management of idiopathic intracranial hypertension," *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, vol. 83, no. 5, 2012. doi: 10.1136/jnnp-2011-302029.
- [161] Y. Matsuzawa, "Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease," *Atheroscler Suppl*, vol. 6, no. 2, 2005, doi: 10.1016/j.atherosclerosissup.2005.02.003.
- [162] M. Fasshauer, M. Blüher, M. Stumvoll, P. Tönnessen, R. Faber, and H. Stepan, "Differential regulation of visfatin and adiponectin in pregnancies with normal and abnormal placental function," *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 66, no. 3, 2007, doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02751.x.
- [163] A. Fukuhara *et al.*, "Visfatin: A protein secreted by visceral fat that Mimics the effects of insulin," *Science (1979)*, vol. 307, no. 5708, 2005, doi: 10.1126/science.1097243.
- [164] M. P. Chen *et al.*, "Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 91, no. 1, 2006, doi: 10.1210/jc.2005-1475.
- [165] J. Berndt *et al.*, "Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans," *Diabetes*, vol. 54, no. 10, 2005, doi: 10.2337/diabetes.54.10.2911.
- [166] C. Pagano *et al.*, "Reduced plasma visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 91, no. 8, 2006, doi: 10.1210/jc.2006-0361.
- [167] C. E. Kendal-Wright, D. Hubbard, and G. D. Bryant-Greenwood, "Chronic Stretching of Amniotic Epithelial Cells Increases Pre-B Cell Colony-Enhancing Factor (PBEF/Visfatin) Expression and Protects Them from Apoptosis," *Placenta*, vol. 29, no. 3, 2008, doi: 10.1016/j.placenta.2007.12.008.
- [168] J. Hector *et al.*, "TNF- α alters visfatin and adiponectin levels in human fat," *Hormone and Metabolic Research*, vol. 39, no. 4, 2007, doi: 10.1055/s-2007-973075.

- [169] M. Hallschmid, H. Randevara, B. K. Tan, W. Kern, and H. Lehnert, "Relationship between cerebrospinal fluid visfatin (PBEF/Nampt) levels and adiposity in humans," *Diabetes*, vol. 58, no. 3, 2009, doi: 10.2337/db08-1176.
- [170] P. Cisternas, M. Martinez, R. S. Ahima, G. William Wong, and N. C. Inestrosa, "Modulation of Glucose Metabolism in Hippocampal Neurons by Adiponectin and Resistin," *Mol Neurobiol*, vol. 56, no. 4, 2019, doi: 10.1007/s12035-018-1271-x.
- [171] E. D. Muse, T. K. T. Lam, P. E. Scherer, and L. Rossetti, "Hypothalamic resistin induces hepatic insulin resistance," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 117, no. 6, 2007, doi: 10.1172/JCI30440.
- [172] O. A. Mojiminiyi and N. A. Abdella, "Associations of resistin with inflammation and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus," *Scand J Clin Lab Invest*, vol. 67, no. 2, 2007, doi: 10.1080/00365510601032532.
- [173] C. M. Steppan and M. A. Lazar, "The current biology of resistin," *Journal of Internal Medicine*, vol. 255, no. 4, 2004. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01306.x.
- [174] P. Julayanont, A. Karukote, D. Ruthirago, D. Panikkath, and R. Panikkath, "Idiopathic intracranial hypertension: Ongoing clinical challenges and future prospects," *Journal of Pain Research*, vol. 9, 2016. doi: 10.2147/JPR.S60633.
- [175] A. Li, Q. Zhao, L. Chen, and Z. Li, "Apelin/APJ system: an emerging therapeutic target for neurological diseases," *Molecular Biology Reports*, vol. 50, no. 2, 2023. doi: 10.1007/s11033-022-08075-9.
- [176] A. D. Medhurst *et al.*, "Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand apelin," *J Neurochem*, vol. 84, no. 5, 2003, doi: 10.1046/j.1471-4159.2003.01587.x.
- [177] S. Zhu *et al.*, "Apelin stimulates glucose uptake through the PI3K/Akt pathway and improves insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes," *Mol Cell Biochem*, vol. 353, no. 1–2, 2011, doi: 10.1007/s11010-011-0799-0.

- [178] A. Than *et al.*, “Apelin enhances brown adipogenesis and browning of white adipocytes,” *Journal of Biological Chemistry*, vol. 290, no. 23, 2015, doi: 10.1074/jbc.M115.643817.
- [179] F. P. M. O’Harte, V. Parthasarathy, C. Hogg, and P. R. Flatt, “Acylated apelin-13 amide analogues exhibit enzyme resistance and prolonged insulin releasing, glucose lowering and anorexic properties,” *Biochem Pharmacol*, vol. 146, 2017, doi: 10.1016/j.bcp.2017.10.002.