T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

İDİOPATİK İNTRAKRANİAL HİPERTANSİYON HASTALARINDA SERUM VASPİN DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Jafar ZARDİ DEHKHARGHANİ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Recep YEVGİ

ERZURUM-2023

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : JAFAR ZARDİ DEHKHARGANI	**Sınav tarihi:** 16.10.2023
Anabilim Dalı : NÖROLOJİ	
Tez Danışmanı : Doç.Dr. Recep YEVGİ	
Tezin Konusu : "İdiopatik İntrakranial Hipertansiyon Hastalarında Serum Vaspin Düzeyinin Değerlendirilmesi"	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 5. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Doç.Dr. Mehmet Nuri KOÇAK	NÖROLOJİ	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Doç.Dr. Recep YEVGİ	NÖROLOJİ	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Doç.Dr. Mustafa CEYLAN	NÖROLOJİ	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇİNDEKİLER i

TABLOLAR DİZİNİ iii

ŞEKİLLER DİZİNİ iv

KISALTMALAR v

TEŞEKKÜR vii

ÖZET vii

ABSTRACT ix

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. Beyin Omurilik Sıvısı ve İntrakranial Basınç Düzenlenmesi 3

2.2. İdiopatik İntrakranial Hipertansiyon 8

2.3. Adiponektinler, İnflamasyon ve İİH 19

2.4. Vaspin ve İİH İlişkisi 22

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 25

3.1. Araştırma Tasarımı ve Çalışma Popülasyonu 25

3.2. Veri Toplama ve Araştırma Değişkenleri 26

3.3. Araştırma Süreçleri 26

3.4. Etik Konular ve İzinler 27

3.5. İstatistiksel Analiz 28

4. BULGULAR 29

5. TARTIŞMA 35

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 41

KAYNAKLAR 42

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1. Revize edilmiş Friedman kriterleri 15

Tablo 2. Adipokinler ve görevleri 19

Tablo 3. Hastaların gruplara göre demografik ve antropometrik özellikleri 29

Tablo 4. Vaka grubu hastalarının klinik özellikleri 30

Tablo 5. Hastaların gruplara göre biyokimyasal parametreleri 31

Tablo 6. Hastaların gruplara göre hormonal parametreleri 31

Tablo 7. Hastaların gruplara göre vaspin değerleri 32

Tablo 8. Hastaların laboratuvar parametrelerinin İİH tahmini açısından ROC analizi 33

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1. Beyin omurilik sıvısı dolaşımı 5

Şekil 2. Lomber ponksiyonda hasta pozisyonu ve anatomik lokalizasyon 13

Şekil 3. Adipokinlerin çeşitli dokuların fizyolojik süreçlerindeki düzenleyici görevleri 20

Şekil 4. Hastaların laboratuvar parametrelerinin İİH tahmini açısından ROC eğrileri 33

KISALTMALAR

11β-HSD1	: 11 B-Hidroksisteroid Dehidrogenaz Tip-1
ACZ	: Asetazolamid
AQP-1	: Aquaporin-1
AQP-4	: Aquaporin-4
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
DM	: Diabetes Mellitus
EAA	: Eğri Altındaki Alanı
EPCS	: Endotelyal Progenitör Hücre
GLP-1	: Glukagon Benzeri Peptid-1
HbA1c	: Glikolize Hemoglobin
HDL	: High-Density Lipoprotein
IGF-1	: İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü 1
İİH	: İdiopatik İntrakranial Hipertansiyon
İKB	: İntrakranial Basınç
LDL	: Low-Density Lipoprotein
LP	: Lomber Ponksiyon

MCP-1 : Monosit Kemotaktik Protein

MS : Multiple Skleroz

NO : Nitrik Oksit

ONSF : Optik Sinir Kılıf Fenestrasyonu

RA : Romatoid Artrit

ROC : Receiver Operating Curve

SLE : Sistemik Lupus Eritematozis

SS : Standart Sapma

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

TEŞEKKÜR

Tez danışmanım olarak bilgisinden ve deneyiminden faydalandığım Doç. Dr. Recep YEVGİ ’ye, asistanlığım boyunca hekimlik bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, Ana Bilim Dalı başkanımız Doç. Dr. Mehmet Nuri KOÇAK’a, hocalarım Doç. Dr Mustafa CEYLAN’a, Doç. Dr. Nuray BİLGE’ye, Doç. Dr. Fatma ŞİMŞEK’e, Dr. Öğr. Üyesi Alper EREN’e, Dr. Öğr. Üyesi Nazım KIZILDAĞ’a, ve Doç. Dr. Esra LALOĞLU’na teşekkür ederim.

Ayrıca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum kıdemlilerime, asistan arkadaşlarıma, kliniğimizde çalışan tüm hemşire, sekreter, teknisyen, personel arkadaşlarımıza, hayatım boyunca yanımda olan ve fedakarca destek sunan, eşim Şule’ye, oğlum Elyar’a ve kardeşlerime,

Teşekkür ederim.

Dr. Jafar ZARDİ

ÖZET

İdiopatik İntrakranial Hipertansiyon Hastalarında Serum Vaspin Düzeyinin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmanın amacı, idiopatik intrakranial hipertansiyon (İİH)'li hastalarda bir adiponektin olan vaspinin serum düzeyinin araştırılması ve vaspinin İİH tanısında bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı polikliniğine, 01.05.2022 ve 31.05.2023 tarihleri arasında başvuran, revize edilmiş Friedman kriterlerine göre İİH tanısı almış, 43 hasta alındı. Kontrol grubu olarak, baş ağrısı şikayeti olmayan 43 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Veriler vaka ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldı. Vaspin düzeylerinin İİH tanısını koymadaki tanısal performansı araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 43 İİH vakası ve 43 kontrol hastasının yaş dağılımı ve vücut kitle indeksi düzeyleri benzerdir. İİH vakalarının ortalama tanı süresi 27 ay ve BOS basıncı 300 mmH_2O'dur. Vaka grubunda glukoz, TG, LDL ve Vaspin (Vaka grubu ortanca=7,09 ng/mL, Kontrol grubu ortanca=4,70 ng/mL, $p<0,001$) düzeyleri daha yüksek iken, HDL, IGF-1 ve C-Peptid düzeyleri düşük bulunmuştur. Vaspin'in istatistiksel olarak anlamlı tanısal performansa sahip olduğu saptanmıştır (sensitivite=%88,4 ve spesifisite=%88,4).

Sonuç: İİH hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek saptanan Vaspin, İİH tanısında yüksek tanısal performansa sahiptir.

Anahtar Kelimeler: İdiopatik İntrakranial Hipertansiyon, Vaspin, Tanısal Performans, Sensitivite, Spesifisite.

ABSTRACT

Evaluation of the Serum Vaspin Level in Patients with Idiopathic Intracranial Hypertension

Aim: The aim of this study is to investigate the serum levels of vaspin, an adipokine, in patients with idiopathic intracranial hypertension (IIH) and to explore the potential utility of vaspin as a biomarker in the diagnosis of IIH.

Methods: A total of 43 patients diagnosed with IIH according to the revised Friedman criteria, who presented to the Neurology Department outpatient clinic of Atatürk University Faculty of Medicine Hospital between May 1, 2022, and May 31, 2023, were included in the study. As a control group, 43 healthy volunteers without a complaint of headache were enrolled. Data were compared between the case and control groups. The diagnostic performance of vaspin levels in establishing the diagnosis of IIH was investigated.

Results: The age distribution and body mass index (BMI) levels of the 43 IIH cases and 43 control patients included in the study were similar. The mean duration of diagnosis for IIH cases was 27 months, and cerebrospinal fluid (CSF) pressure was 300 mmH2O. In the case group, glucose, triglycerides (TG), low-density lipoprotein (LDL), and Vaspin levels (median in the case group = 7.09 ng/mL, median in the control group = 4.70 ng/mL, $p < 0.001$) were found to be higher, while high-density lipoprotein (HDL), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), and C-peptide levels were found to be lower. It was determined that Vaspin has statistically significant diagnostic performance (sensitivity = 88.4% and specificity = 88.4%).

Conclusion: Vaspin, which was found to be higher in IIH patients compared to the control group, has high diagnostic performance in the diagnosis of IIH.

Keywords: Idiopathic Intracranial Hypertension, Vaspin, Diagnostic Performance, Sensitivity, Specificity.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İdiopatik intrakranial hipertansiyon (İİH) herhangi bir etiyolojik faktörün gösterilemediği, intrakranial basınç (İKB) artışı ile karakterize klinik bir durum olarak tanımlanmaktadır (1, 2). Gelişmiş ülkelerde toplumdaki yıllık insidansının 100.000 kişide 0,9 olgu olduğu bildirilmekte, 15-44 yaş arası kadınlarda ise yıllık insidansın 100.000 kişide 3,5 olguya kadar yükseldiği rapor edilmektedir (3).

Önceki yıllarda yapılan çalışmalarda İİH insidansının etnik farklılıklara göre değişmediği çalışmaların yanında, Asya bölgesindeki ülkelerde insidansın daha düşük olduğunu bildiren çalışmalar mevcut (4). Obezitenin sık görüldüğü ülkelerde İİH insidansının daha yüksek olması, kadın cinsiyetin yanı sıra obezitenin de İİH ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (5, 6). İİH, obez erkek hastalarında görülmekle birlikte kadınlara göre daha ileri yaşlarda görülmektedir (7).

Beyin omurilik sıvısı (BOS) dinamiklerinde saptanan düzensizliklerin İİH patofizyolojisinde yer aldığı bildirilmekte, bununla birlikte bu süreçlerin nedenleri tam olarak açıklanamamaktadır (8, 9). Koroid pleksusdan BOS sentezinde artış, araknoid villüsler ile absorbsiyonda azalma ve anormal venöz basınç gradiyentinin patogenezde rol oynayabildiği düşünülmektedir. Bu kapsamda birçok farklı hipotez oluşturulmuş ve yapılan çalışmalar ile araştırılmıştır (10, 11).

Obezite ve vücut kitle indeksi (VKİ) artışının İİH için en önemli risk faktörlerinden biri olduğu, merkezi vücut yağ dağılımında artışın santral venöz basıncı artırarak BOS absorbsiyonunda azalmaya ve bunun sonucunda İKB'ta artışa neden olabildiği belirtilmektedir (12, 13). Obez hastalarda okült venöz mikro trombozların distal venöz dolaşım ile birlikte BOS drenajında benzer etkilere neden olarak İİH riskini artırabildiği tartışılan bir diğer hipotezi oluşturmaktadır (14). Son olarak obez hastalarda BOS sekresyonunu değiştirebilen farklı sitokin ve adipokinleri içeren nöroendokrin yolakların İİH oluşumunda rol alabileceği ifade edilmektedir. Bazı çalışmalarda obez İİH hastalarında leptin gibi adipokinlerin, serum ve BOS 'ta düzeylerin artmış olduğu gösterilmiştir (15-17).

Vaspin viseral doku tarafından sekrete edilen protektif adipokinlerden biridir. Vaspinin obez hastalarda ve tip 2 diyabet hastalarında dokuların insülin duyarlılığını artırdığı, damar endotel hücrelerinde oksijen radikallerinin üretimini azalttığı bildirilmiştir (18-20). Vaspin ve benzeri adipokinlerin kardiyovasküler sistem üzerinde değişik türde etkileri olduğu, obez hastalarda kalp ile birlikte beyin ve iskelet kası gibi dokularda mikrovasküler dolaşımı etkilediği, böylece obezite ilişkili bazı hastalıkların patogenezinde rolü olabileceği bildirilmektedir (21-23).

Tüm bu literatür bilgileri ışığında bu çalışmada İİH patofizyolojisinde yer alan inflamasyonun ve bir adiponektin olan vaspinin serum düzeyinin araştırılması, nöroloji klinik pratiğinde İİH patofizyolojisi ile ilgili literatüre katkı sunulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Beyin Omurilik Sıvısı ve İntrakranial Basınç Düzenlenmesi

İnsan beyni kognitif, somatik ve birçok yaşamsal fonksiyonun merkezinde yer alan ve bu fonksiyonların düzenlenmesinde de rol olan temel organdır. Beyin mekanik koruma sağlayan kafatası içerisinde yer almakta ve tüm fonksiyonlarını spinal kanal devamlılığı ile yerine getirmektedir. Beyin, spinal kord ve BOS; sistemik kan dolaşımı ile koordinasyon içerisinde çalışan, bununla birlikte endotel hücrelerinin sıkı bağlantıları (tight junction) ile oluşturulmuş kan beyin bariyeri ile korunan bir yapı şeklindedir. Kan beyin bariyeri iyonik ve moleküler geçirgenliği düzenleyerek santral sinir sisteminin güvenli bir şekilde görev yapmasından sorumludur (24, 25).

İKB; hidrosefali, İİH, ödem, travmatik beyin hasarları ve inme gibi birçok nörolojik durumda artış göstermektedir. İntrakranial basınçtaki kontrolsüz artışın altta yatan klinik durumun daha da kötüleşmesine yol açmakta ve beynin temel fonksiyonlarının yerine getirilmesinde sorun oluşturmaktadır. İKB'taki kontrolsüz artışın neden olduğu istenmeyen süreçler beyin fonksiyonlarının yerine getirilmesinde İKB homeostazisinin sağlanmasının önemini göstermektedir. Basınç dengesinin sağlanmasında BOS dolaşımı en önemli komponenti oluşturmakta, BOS sekresyonunu veya drenajını etkileyen bozukluklar İKB artışına neden olabilmektedir (26, 27).

2.1.1. Beyin omurilik sıvısı

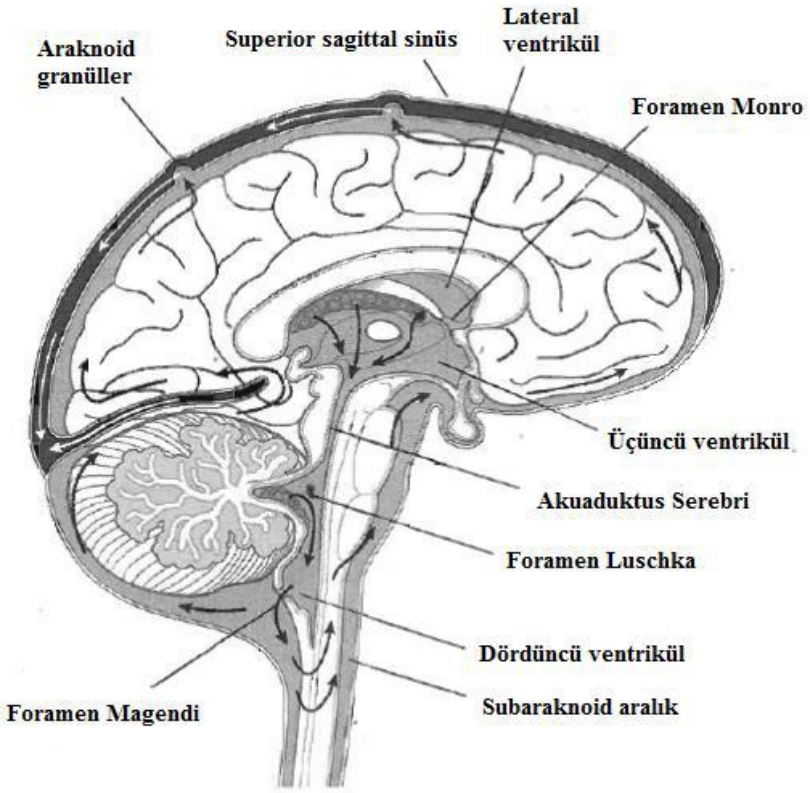
BOS'un önemli bir kısmı koroid pleksus tarafından oluşturulmaktadır. Koroid pleksus lateral ventrikül boyunca, 3. ventrikül tabanında ve 4. ventrikül kaudat kısmında yer almaktadır (28, 29). BOS'un bir kısmı ise ventriküler ependim ve beyin parankim içerisindeki yer alan kapillerlerden direkt olarak oluşmaktadır (28). Koroid pleksus; epitelyal hücrelerin tek sıra yer almasıyla oluşan bir vasküler stroma tarafından oluşturulur. Bu yapı birçok membran proteini, immün hücreler ve taşıyıcıları içererek kan beyin bariyerinin düzenlenmesinde görev almaktadır (30).

BOS üretiminin ortalama 0,3-0,4 mL/dk olduğu ve total BOS hacminin yaklaşık olarak 150 mL civarında olduğu bildirilmektedir (31). Son yapılan çalışmalarda ise total BOS hacminin 250 mL'ye yakın olduğu; özellikle atrofi, ventriküllerdeki ve sulkuslardaki genişleme ile birlikte total BOS hacminde %50 ile %100 civarında artış olabildiği gösterilmiştir (24, 32).

Lateral ve 3. ventrikül kanlanması anterior ve posterior koroidal arterlerden sağlanmaktadır. 4. ventrikül koroid pleksus ise anterior inferior ve posterior inferior serebellar arterlerden beslenmektedir (33).

Plazma ile karşılaştırıldığında BOS içerisinde Na, Cl ve HCO_3 konsantrasyonu daha yüksek, K, Mg, Ca katyonlarının konsantrasyonu ise daha düşüktür. BOS içerisinde folat ve tiamin gibi taşıyıcı proteinler ve düşük miktarda albümin yer almaktadır. BOS protein düzeyi kan protein düzeyinden daha düşüktür, BOS içerisinde 2 g protein/100 mL bulunurken kanda 7 g protein/100 mL bulunmaktadır (31, 34).

BOS birbiri ile devamlılığı olan yapılar içerisinde dolaşım göstermektedir. BOS koroid pleksuslardan başlayarak, beyin, spinal kord ve subaraknoid boşluk içerisinde dolaşımına devam etmekte, emilimin gerçekleştiği araknoid villüslerde son bulmaktadır. İntraventiküler yapı içerisinde de BOS dolaşımı tek yönlü (kraniokaudal) olarak gerçekleşmekte, lateral ventriküllerden Foramen Monro aracılığı ile 3. ventriküle, Aquaductus Sylvii ile 4. ventriküle, Foramen Magendi ve Foramen Luschka aracılığı ile beyin ve spinal kordun subaraknoid boşluğuna geçmektedir (24).



Şekil 1. Beyin omurilik sıvısı dolaşımı (35).

İnsan beyni 3 meningeal tabaka (dura mater, araknoid ve pia mater) ile çevrilidir. Subaraknoid boşluk dura ile araknoid membran arasında yer almaktadır. Subaraknoid boşluk ve perivasküler alan arasındaki BOS iletişimi mikron çapındaki stomata adı verilen leptomeningeal porlar aracılığıyla sağlanmaktadır. Farklı şekilde düzenlenmiş olan bu yapı subaraknoid boşluk ile perivasküler alanının iletişimini sağlamaktadır (36, 37). Nöron ve glialar arasında bulunan ekstraselüler boşlukta ise interstisyel sıvı yer almaktadır. İnterstisyel sıvı sistemik kan dolaşımından farklılık gösterir ve ayrı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu alanda yer alan sıvının içeriği BOS ile benzerlik göstermektedir. Ancak BOS ile benzerlik ventriküler ve beyin/spinal kord yüzeyine yakın bölgelerde geçerlidir ve bu bölgelerden uzaklaşıldıkça farklılaşmaktadır (38, 39).

BOS, dolaşım süreci içerisinde farklı mekanizmalar ile absorbe edilmektedir. BOS absorpsiyonu temel olarak araknoid granüller aracılığı ile gerçekleşmekte iken, çok az bir kısmı ise araknoid dokudaki kısa uzantılar aracılığı ile dura mater ve venöz sinüslerde olmaktadır (40).

BOS dolaşımının gerçekleştiği alan sistemik vasküler yapıdan kan-BOS bariyeri ile ayrılmaktadır. Beyin içerisindeki homeostazisten sorumlu olan diğer yapı kan-beyin bariyeri ise beyin parankimi ve vasküler sistem arasında bulunmaktadır (41). Koroid pleksus epiteli, kan-BOS bariyerini oluşturan temel oluşumdur. Diğer kılcal damar yapılarında olduğu gibi, koroid pleksusta bulunan kılcal damarlar da fenestrasyonlu yapıdadır. Ancak koroid pleksus epitelinin apikal uçları, sıkı bağlantılar (tight junction) ile şekillenmiş ve birçok moleküle geçirimsiz olma özelliğini oluşturmuştur (42).

Beynin normal fonksiyonlarını yerine getirmesi, nöronlar ve gliaların homeostazisini sağlayacak hassas bir mikroçevre oluşumu ile gerçekleşmektedir. Beynin sistemik dolaşımda gerçekleşen birçok durumdan doğrudan etkilenmesinden koruyan özel yapılanması; aynı zamanda gerekli olan besin maddelerinin ve diğer gereksinimlerin karşılanmasına, metabolizma sonucu oluşan atık moleküller ile birlikte hücre artıklarının etkin bir şekilde uzaklaştırılmasına olanak sağlar (43). Kan BOS bariyeri ve kan-beyin bariyeri, denge içerisinde bulunan bir iç ortamın oluşmasında ve nöronal yapının devamlılığının sağlanmasında görev alarak, hücrelerin işlevlerine devam edebilmesini sağlamaktadır (44).

Çoğunlukla lumber ponksiyon ile alınan BOS örneği enfeksiyoz durumlar başta olmak üzere birçok patolojik duruma tanı konulmasını sağlamaktadır. Santral sinir sisteminin en önemli ve sık karşılaşılan hastalıkları inflamasyon ilişkili olan klinik durumlardır ve BOS örneklemesi sıklıkla yapılmaktadır. BOS incelemesi ayrıca bazı dejeneratif ve genetik hastalıkların tansısında da kullanılmaktadır. İnterstisyel sıvı ile BOS'un sürekliliği hem inflamasyon ilişkili hem de diğer patolojik süreçleri değerlendirmeye fırsat tanımaktadır. İnterstisyel sıvı ve BOS, enerji gerektiren mekanizmalarla aktif olarak sentezlenmektedir. BOS incelemesi hastada oluşan moleküler, fizyolojik ve patolojik süreçlerin anlaşılmasına aracılık etmektedir (45).

BOS üretimi veya emilimi sürecindeki herhangi bir patolojik durum BOS basıncını, miktarını ve içeriğini etkilemektedir. Koroid pleksus papillomu BOS üretiminde artışa neden olabilirken, ventriküler yapı içerisinde veya subaraknoid boşlukta oluşan bir obstrüksiyon BOS emiliminin azalmasına, BOS basınç artışına ve hidrosefali tablosuna neden olabilmektedir (46).

BOS basıncında artış enfeksiyöz durumlar başta olmak üzere çeşitli patolojik durumlarda görülebilmektedir. BOS basınç artışının en sık bulgusu baş ağrısı gelişimidir. BOS basınç artması aynı zamanda bilinç değişikliği, ajitasyon, fokal veya jeneralize nöbet veya kafa çifti tutulum bulgularına neden olabilir.(47).

2.1.2. İntrakranial basınç düzenlenmesi

BOS dolaşımındaki değişiklikler İKB'ı doğrudan etkileyebilmektedir. İntrakranial kompartman; rijit, genişleme özelliği göstermeyen kafatası kemikleri ile çevrelenmiş kapalı bir sistem içerisinde yer almaktadır. Kafatası içerisinde yer alan beyin, vasküler sistem ve BOS İKB'ın belirli bir dengede tutulmasını sağlayacak şekilde etkileşim içerisinde bulunurlar. Bu yapılardan herhangi birindeki değişiklik etkileşimde olduğu diğer yapılarda değişikliğe neden olarak denge sağlanmaya çalışılmakta, bunun gerçekleştirilemediği ve dengenin sağlanamadığı durumlarda ise İKB artışı oluşmaktadır (48). İKB'de anlamlı düzeyde artış serebral perfüzyon basıncını değiştirerek beyin perfüzyonunda değişikliklere neden olmaktadır. Artmış İKB papilödem, görme kaybı ve ölüme neden olabilmektedir (46, 49).

İKB normal aralığı 5-15 mmHg olarak kabul edilmektedir. İKB'ın 30 mmHg düzeylerine kadar artışı patolojik süreçlerde görülebilmekte, 40 mmHg düzeylerindeki artış ise yaşamı tehdit edecek düzeyler olarak kabul edilmektedir (50). Hidrosefali, İİH, ödem, travmatik beyin hasarları, intrakranial kanama, subaraknoid kanama ve iskemik inme gibi santral sinir sistem patolojilerinin bir semptomu veya komplikasyonu olarak İKB artışı görülebilmektedir (48).

İKB'ın dengede tutulması beynin temel fonksiyonlarını yerine getirmesi için oldukça önemlidir. İKB, üç temel yapı tarafından oluşturulmaktadır. Bunlar; beynin hacmi, serebral kan akımı ve BOS volümüdür (51).

İnsanlarda günde yaklaşık olarak 500 mL BOS üretimi gerçekleşmektedir. Dolaşan BOS miktarının 120-150 mL arasında ve üretimin hızının 20 mL/saat olduğu bilinmektedir (52, 53). Üretilen BOS homeostazisinin korunması ve İKB'de belirgin değişikliklerin önlenmesi için drene edilmektedir. Homeostazisin sağlanmasında ve BOS drenajının gerçekleşmesinde görev alan moleküler mekanizmalar tam olarak açıklanmamakla birlikte BOS drenajında görev alan yapılar açık bir şekilde belirlenmiştir. Süperior saggital sinüs içerisinde yer alan araknoid villüslerden doğrudan venöz sistem içerisine BOS drenajı yapılmaktadır (54). Araknoid villüslerden BOS drenajının kesin mekanizması bilinmemektedir. Paraselüler su hareketinin veya araknoid villüslerdeki kapsül hücrelerinin BOS drenajında rol oynadığı düşünülmektedir (55). Diğer bir hipotez de ise BOS'un porin aracılı taşınma ile perivasküler alana drene edildiği ve parankime geçişi sağladığı ifade edilmektedir. Bu hipotez ile ventrikül içerisinden parankime doğru transependimal BOS akışı gerçekleştiği değerlendirmesi yapılmaktadır (56). Ayrıca lenfatik sistem aracılığı ile de BOS drenajının gerçekleşebildiği çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (54, 57).

İİH hastalarında yürütülen sınırlı sayıda çalışmada BOS dinamikleri değerlendirilmiştir. İİH tanısı konulan hastalar üzerinde yapılan iki çalışmada, BOS sekresyonunda artış ile ilişkili BOS hacminde bir artış olduğu belirtilmiştir (58, 59). İzotop sisternografinin kullanıldığı birkaç çalışmada İİH hastalarında BOS drenajına artmış direnç tespit edilmiş, ancak bu durumun İİH hastalarına özgü olmadığı artan venöz sinüs basıncı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (60, 61).

2.2. İdiopatik İntrakranial Hipertansiyon

İİH; patolojik nedenin açıklanamadığı İKB artışı ile tanımlanan nörolojik bir sendromdur. Hastalık seyri ve prognozu değişkenlik gösterebilmekte tanı ve tedavi

yönetiminde multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Patogenezi tam olarak açıklanamamakla birlikte retinoidler, steroid hormonları, VKİ, son zamandaki kilo alımı, sitokinler ve adipokin düzeylerinde artış gibi birçok faktör araştırılmıştır. Klinik bulguları da farklılık göstermekte, kronik baş ağrısı, görmede bozulma, diplopi ve tinitus sık bildirilen şikayetlerdir (1).

2.2.1. Tanımı, risk faktörleri ve epidemiyolojisi

2.2.1.1. İİH tanımı

İİH; İKB artışına neden olabilecek herhangi bir patolojik nedenin saptanamadığı klinik bir durum olarak tanımlanmaktadır. Bu tanımlama; sekonder intrakranial hipertansiyon gelişimine neden olabilecek herhangi bir medikal durumun, venöz anomalilerin, ilaç alımı veya maruziyeti gibi faktörlerin olmadığının dışlanmasını gerektiren bir süreç içermektedir. Sekonder intrakranial hipertansiyona neden olan faktörler maddeler halinde aşağıda sunulmuştur (1).

Sekonder intrakranial hipertansiyon nedenleri (1).

- Endokrin hastalıklar (Addison Hastalığı, hipoparatiroidizm)
- Uyku apnesi
- İlaçlar (tetrasiklin, doksisiklin, lityum v.b.)
- Retinoidlere maruziyet ve A hipervitaminoz
- Hormon maruziyeti (hCG, tiroksin, anabolik steroidler)
- Kronik kortikosteroid kullanımını bırakma
- Renal yetmezlik
- Turner sendromu
- Down sendromu
- Dural venöz sinüs trombozu
- Bilateral juguler ven trombozu
- Kalp yetmezliği nedenli sanral venöz hipertansiyon
- Arteriyovenöz malformasyonlar
- Süperior Vena Kava Sendromu

- Orta kulak veya mastoid enfeksiyonu
- Geçirilmiş menenjit veya subaraknoid kanama
- Guillain-Barre Sendromu
- Santral sistemde yerkaplayan kitle

2.2.1.2. İİH epidemiyolojisi ve risk faktörleri

Gelişmiş ülkelerde toplumdaki yıllık insidansının 100.000 kişide 1-2 olgu olduğu bildirilmekte, 15-44 yaş arası kadınlarda ise yıllık insidansın 100.000 kişide 3.5 olguya kadar yükseldiği rapor edilmektedir (3). Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarda İİH insidansının etnik farklılıklara göre değişmediği bildirilmekle birlikte, Asya bölgesindeki ülkelerde insidansın daha düşük olduğu rapor edilmektedir (4). Amerika gibi obezitenin sık görüldüğü ülkelerde İİH insidansının daha yüksek olması, kadın cinsiyetin yanı sıra obezitenin de İİH risk faktörlerinden biri olduğunu desteklemektedir (5, 6). İİH tanısı konulan erkek hastaların çoğunlukla obez kişiler olması ve kadın hastalar ile karşılaştırıldığında daha ileri yaşlarda tanı almaları hastalığın diğer epidemiyolojik özellikleri arasında yer almaktadır (7).

Durcan ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada 20-44 yaş arasındaki obez kadınlarda İİH insidansı 100.000'de 19 olgu olarak bildirilmiş, ideal kilodaki aynı yaş grubu kadınlarda ise insidans 100.000'de 0.9 olgu olarak rapor edilmiştir (62). Yetişkin yaş grubunda yer alan hastalarda yapılan çalışmalarda erkek hasta oranının oldukça düşük olduğu bildirilmekte ve erkek hastaların çoğunluğunun obez olduğu rapor edilmektedir (63, 64). İİH hastalarında kadın erkek oranı 8'e 1 olarak rapor edilmektedir (65, 66).

İİH'nin çocuklarda nadir olarak geliştiği rapor edilmektedir. Prepubertal dönemdeki çocuklarda cinsiyet ve obezite risk faktörü olarak bulunmamıştır (67, 68).

Obez ve obez olmayan hastalarda, özellikle son 12 ay içerisinde , %5 ile %15 arasında kilo alımının İİH oluşumu için önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir (12, 66). Ayrıca İİH semptomlarının rezolüsyonu sonrasında, VKİ'de artış gerçekleşmesinin, rekürrens ile ilişkili risk faktörü olduğu belirtilmektedir (69).

Obezitenin bir risk faktörü olarak gösterilmesi, BOS sekresyonunu değiştirebilen farklı sitokin ve adipokinleri içeren nöroendokrin yolakların, İİH oluşumunda rolünün araştırılmasına neden olmuştur. Bu kapsamda obez İİH hastalarında leptin gibi adipokinlerin artmış serum düzeyinin patolojik rolü araştırılmıştır (15-17).

Venöz sinüslerde obstrüksiyon nedeni ile venöz akımda değişiklik olmasının BOS reabsorbsiyonunu azalttığı düşünülmektedir. Araknoid villüslerin serebral venöz sinüslere uzanımları BOS absorbsiyonuna izin vermekte, bununla birlikte venöz sinüslerde gerçekleşen basınç artışı emilimi olumsuz etkilemektedir (1, 70, 71).

2.2.2. Klinik bulgular, tanı ve tedavi

2.2.2.1. Klinik belirti ve bulgular

İİH gelişen hastaların doktora başvurmasına neden olan en sık şikayet baş ağrısıdır ve hastaların % 84'ünde bildirilmektedir (72). Bu hastalarda görülen baş ağrısı progresif özellikte, sabit, dalgalanma özelliği göstermeyen veya öksürme/valsalva manevraları ile alevlenme özelliği gösteren karakterdedir. Baş ağrısı sıktıkla bilateral frontal veya retrooküler bölgeye yerleşimlidir(73, 74).

BOS değerlerinin normale dönmesi ile baş ağrısı şikayetlerinin düzelmesi beklenmekte, bazı hastalarda ise baş ağrısının devam ettiği bildirilmektedir (73). Bir çalışmada BOS basıncının yuksekliği ile baş ağrısı sıklığı arasında sınırlı bir korelasyon olduğu rapor edilmiştir (75).

İİH gelişen hastalarda en sık bildirilen ikinci semptom görmede bozulmadır. Bu hastalarda çeşitli görme alanı bozuklukları rapor edilmekte, özellikle kısmi inferior arkuad defekt ile ilişkili kör nokta genişlemesi bildirilmektedir (72). İİH'da hastaların yaklaşık %50'sinde görme alanında daralma bildirilmektedir. Hastaların %25'inde ise unilateral veya bilateral ciddi görme kayıpları oluşabildiği rapor edilmiştir (65, 76). Yapılan bir çalışmada özellikle fotofobi ile birlikte olan baş ağrısının hastaların genel

yaşam kalitesi ve görme kalitesine negatif etkileri olan en önemli faktörler olduğu gösterilmiştir (77).

Görme keskinliğinin vakaların 2/3'ünde korunduğu bildirilmekte, papillomaküler bölgede hasar oluşan veya ciddi görme kaybı gelişen vakalarda görme keskinliğinin de etkilendiği rapor edilmektedir (72). Erkeklerde kadınlardan farklı olarak görme bozukluklarının baş ağrısından daha sık geliştiği rapor edilmiştir (7).

Hastaların %20'sinden azında genellikle horizontal düzlemde gelişen diplopi bildirilmektedir. Diplopi gelişimin genellikle 6. sinir paralizi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (72).

Tinnitus, genellikle bilateral ve kalp atımı ile senkronize bir şekilde pulsatil karakterdedir. Her gün görülebileceği gibi daha nadir aralıklar ile oluşabildiği bildirilmiştir. Bazı hastalarda radiküler tarzda ağrı, baş dönmesi, duygusal ve bilişsel değişiklikler rapor edilmiştir (72). İİH klinik belirti ve bulguları aşağıda maddeler halinde özetlenmiştir.

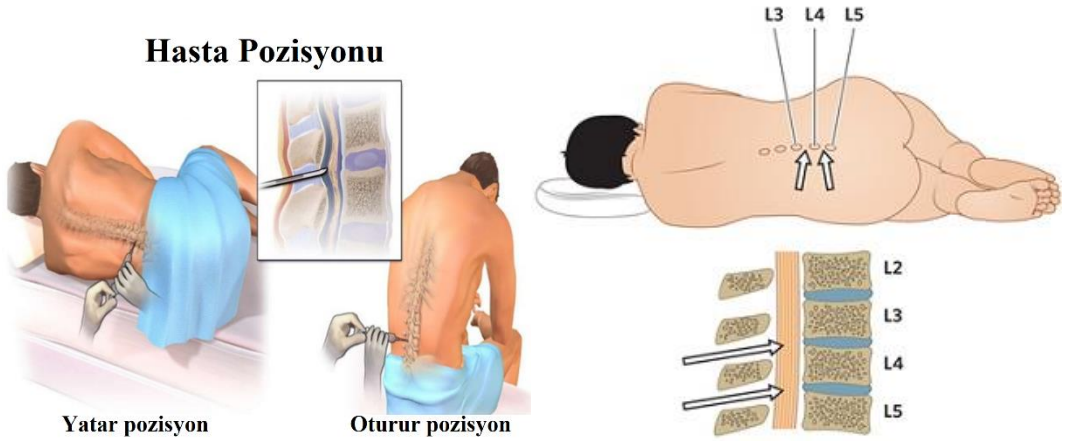
<u>İİH klinik belirti ve bulguları</u>;

- Kronik baş ağrısı
- Geçici episodlar şeklinde unilateral veya bilateral görme kaybı, bir dakikadan daha kısa süreli, sıklıkla postüral değişikliklerin presipite ettiği
- Farklı özelliklerde görme alanı defektleri
- Horizontal düzlemde gelişen diplopi
- Bilateral pulsatil özellikte tinitus
- Bilateral veya nadiren unilateral papilödem

2.2.2.2. Tanı yöntemleri

İİH tanısında güncel yaklaşım hastaların anamnezinin detaylı bir şekilde alınması ve oftalmolojik muayenenin sonuçlarına dayanmaktadır. Bununla birlikte başta venöz sinüs trombozu olmak üzere artmış kafa içi basıncına neden olabilecek sekonder nedenlerin dışlanması gerekmektedir. Bu kapsamda, lomber ponksiyon (LP) ile BOS örneklemesi öncesinde nöroradyolojik değerlendirmenin yapılması gerekmektedir. Sonrasında BOS basıncı başta olmak üzere, BOS'un diğer özellikleri incelenmelidir (78). Gerekli nöroradyolojik inceleme sonrasında LP yapılması, BOS açılış basıncının ölçülmesi ile birlikte diğer BOS biyokimyasal analizlerin yapılması ve hücre varlığının, hücre morfolojisinin incelenmesi tanı ve ayırıcı tanı için gereklidir (79, 80).

LP ilk kez hidrosefali tedavisinde kullanılmış sonraki yıllarda tedavi amacı dışında enfeksiyoz süreçler başta olmak üzere çeşitli hastalıkların tanı ve ayırıcı tanısı için uygulanmıştır. LP, lomber 3-4 veya lomber 4-5 vertebral aralıktan subaraknoid boşluğa girilerek yapılan işlemin ismidir (81, 82). Şekil 2'de LP'da hasta pozisyonu ve anatomik lokalizasyon gösterilmiştir.



Şekil 2. Lomber ponksiyonda hasta pozisyonu ve anatomik lokalizasyon

Bu yöntem ile subaraknoid aralıkta dolaşan BOS'un basıncı, hücre içeriği ve biyokimyasal içeriği gibi temel fizyolojik özelliklerindeki değişiklikler değerlendirilebilmektedir (83). LP öncesinde girişim bölgesinde enfeksiyon varlığı, herniasyon riskine neden olabilecek kafa içi basınç artışı durumları ve ciddi koagülopati varlığı gibi kontrendikasyon oluşturan durumlar açısından hasta mutlaka değerlendirilmelidir (84). Kontrendikasyon açısından gerekli ön değerlendirilmelerin yapıldığı, asepsis ve antisepsi kurallarına uyulduğu şartlarda LP ciddi komplikasyon oranı oldukça düşük ve güvenilir bir tanı yöntemi olarak kabul edilir. LP en sık komplikasyonları baş ağrısı ve uygulama bölgesinde sırt ağrısı gelişimidir. Bu komplikasyonlar çoğunlukla ek tedavi gerektirmeden kendi kendini sınırlamaktadır (85, 86).

İİH tanısı için BOS basıncının ölçülmesi ile birlikte izlenmesi en önemli bulgulardan birini oluşturmaktadır. Revize Friedman kriterleri kapsamında BOS açılış basıncının yetişkinlerde >250 mmH_2O, çocuklarda >280 mmH_2O olması gereklidir (Tablo 1) (87). BOS açılış basıncı en ideal ölçümü için hastalara sedasyon uygulamadan, lateral yatış pozisyonunda bacağın ekstansiyon da olduğu dinlenme pozisyonunda LP'nin uygulanması gereklidir (88). Bununla birlikte BOS açılış basıncının bazı sağlıklı insanlarda da 250 mmH_2O üzerinde saptanabilmesi nedeni ile BOS açılış basıncının 250 mmH_2O ile 300 mmH_2O arasında olması "gri zon" olarak değerlendirilmektedir (89). Bu nedenle İİH klinik şüphesinin yüksek olduğu hastalarda tekrarlayan LP veya daha invaziv intrakranial basınç izlemi yapılmalıdır (79).

İİH tanısı için BOS basıncında artışın gösterilmesi ile birlikte enfeksiyoz nedenlerin ve malignitelerin dışlanması için BOS hücre içeriği ve BOS biyokimyası değerlendirilmelidir. Anormal BOS sitolojisi, pleositoz, hipoglikoraşi ve artmış protein düzeyleri varlığında enfeksiyoz nedenler ve maligniteler düşünülmelidir. Klinik şüphe varlığında nörosifiliz için mikrobiyal testler ve antijen testleri de çalışılmalıdır (87, 90).

İİH tanısı için revize Friedman kriterleri kullanılmaktadır (87, 91). Revize edilmiş Friedman kriterleri Tablo 1'de sunulmuştur (87).

Revize Friedman kriterlerine göre hasta A-E maddelerindeki bütün kriterleri karşılıyor ise kesin İİH tanısı konulmaktadır. Papilödem olmayan olgularda ise B-E arası kriterlerin karşılanması ve buna ek olarak da tek veya çift taraflı abdusens siniri felcinin bulunması gerekmektedir (87).

Tablo 1. Revize edilmiş Friedman kriterleri

İİH tanısı için gerekli kriterler

A) Papilödem
B) Kraniyal sinir anormallikleri haricinde normal nörolojik muayene bulguları
C) Nörogörüntüleme: Normal beyin parankim bulguları (MRG'de hidrosefali, kitle veya yapısal lezyonlar ve anormal meningeal kontraslanma yok)
D) Normal BOS biyokimyası
E) Yüksek BOS açılış basıncı: Erişkinler için > 250 mmSu, çocuklarda > 280 mmSu, çocuk (obez değil ve sedatize edilmemiş) > 250 mmSu

Papilödemsiz İİH Tanısı İçin Gerekli Kriterler

B-E kriterleri ile birlikte unilateral veya bilateral abdusens sinir paralizi

Papilödemin saptanmadığı İİH olası tanısı için aşağıdaki 3 veya daha fazla kriterin karşılanması

1- Boş sella
2- Globe posteriorunda düzleşme
3- Perioptik subaraknoid boşlukta şişkinlik (optik sinir kıvrımlanması var veya yok.)
4- Transvers venöz sinüs stenozu.

2.2.2.3. Tedavi yöntemleri

Obezitenin bu hastalarda en önemli risk faktörü olarak saptanması tedavide düşük kalorili diyetin önerilmesini desteklemektedir. Prospektif bir çalışmada 25 aşırı kilolu kadın 3 ay süresince düşük kalorili diyetle takip edilmiş ve ortalama 15.7 kilogram verdikleri görülmüştür. Bu çalışmada hastaların ortalama İKB değerinde 8 cmH2O azalma gözlenmiş, baş ağrısı test skoru, optik disk elevasyonunda ve sinir kılıf çapında anlamlı azalma olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada bazı hastalarda geçici görme kaybı, tinitus ve diplopi de iyileşme rapor edilmiştir. Ayrıca bu iyileşmelerin diyeti bıraktıktan sonra ki 3 aylık dönemde de devam ettiği bildirilmiştir (92).

Obezite cerrahisinin papilödem ve baş ağrısını azaltmada düşük kalorili diyetten daha etkili olduğu bildirilmektedir. Ayrıca bu yaklaşım, BOS diversiyon operasyonlarından daha güvenli ve az maliyetli olduğu rapor edilmiştir (93, 94).

Aşırı kilolu olmayan veya ağır semptomu olan hastalarda düşük kalori diyeti tek başına yeterli değildir ve farmakolojik tedaviler gerekmektedir. Farmakolojik tedavide amaç semptomlarda gerileme sağlanması ve görme fonksiyonlarının korunmasıdır. Karbonik anhidraz potent enzim inhibitörü olan asetazolamid (ACZ) hala İİH hastalarında kullanılan ana ilaçtır ve koroid pleksusta BOS sekresyonunun azaltılmasını sağlamaktadır (1, 95). ACZ tedavisinin kontrandike olduğu veya intolerans olan hastalarda Topiramat, furosemid veya oktreotid tedavileri bazı çalışmalarda denenmiştir (96, 97).

Farmakolojik tedavinin başarısız olduğu veya tolere edilemediği hastalar ile semptomların hızlı bir şekilde tedavi edilmesi gereken durumlarda non-medikal tedavi yaklaşımları uygulanmaktadır. Bu tedavi yaklaşımlar içerisinde LP ile BOS boşaltılması ve bazı cerrahi prosedürler yer almaktadır (1, 98).

LP nin tanısal rolü ile birlikte özellikle hızla semptomatik olan vakalarda görme fonksiyonlarının düzeltilmesi ve korunmasında tedavi edici rolü söz konusudur. Hastalarda tek bir LP ile tam remisyonun sağlandığını bildiren çalışmalar literatürde yer almaktadır. LP ile ortalama 20-30 mililitre BOS boşaltılması, kollabe olan

transvers sinüsün yeniden açılmasını, BOS dolaşımının tekrar düzenlenmesini sağlayacak şekilde serebral venöz basıncın azaltılmasını sağlamaktadır (99, 100).

Cerrahi prosedürler içerisinde BOS şant operasyonları, transvers sinüse stent konulması ve optik sinir kılıf fenestrasyonu (ONSF) yer almaktadır (101, 102). Cerrahi tedavi yaklaşımlarının baş ağrısı azaltılmasında görme semptomlarının iyileştirilmesinde olduğu kadar etkili olmadığı bildirilmektedir. Bu nedenle cerrahi tedavi yaklaşımlarının sadece baş ağrısı olan hastalarda uygulanması önerilmemektedir (103).

Optik sinir kılıfı fenestrasyonu özellikle tek taraflı görme semptomları olan, baş ağrısı olmayan veya hafif düzeyde baş ağrısı şikayeti olan hastalarda tercih edilmektedir (102).

Cerrahi BOS diversiyon operasyonları; ventikülo-atrial, ventrikülo-peritoneal ve lumbo-peritoneal şant prosedürlerini içermektedir. Bu operasyonlarla ilişkili en sık bildirilen komplikasyonlar şant obstrüksiyonu, enfeksiyon ,BOS kaçağı, serebellar tonsiller herniasyon, subdural ve subaraknoid kanamadır (100, 104).

2.2.3. Patogenez

BOS üretimi, emilimi ve gradiyentinde düzensizliklerin İİH patofizyolojisinde yer aldığı bilinmekte, bununla birlikte bu patofizyolojik süreçlerin nedenleri tam olarak açıklanamamaktadır (8, 9). Bu kapsamda, birçok farklı hipotez farklı çalışmalar ile araştırılmış, koroid pleksuslardan BOS üretiminde artmanın, araknoid villüslerde gerçekleşen absorbsiyonda azalmanın ve anormal venöz basınç gradiyentinin patogenezinde rol oynayabildiği gösterilmiştir (10, 11).

Obezite ve VKİ artışının İİH için en önemli risk faktörlerinden biri olduğu, merkezi vücut yağ dağılımında artışın santral venöz basıncı artırarak BOS absorbsiyonunda azalmaya ve bunun sonucunda İKB'ta artışa neden olabildiği ifade edilmektedir (12, 13). Obez hastalarda okült venöz mikro trombozların distal venöz

dolaşım ile birlikte BOS drenajında benzer etkilere neden olarak İİH riskini artırabildiği yapılan çalışmalar ile belirlenen faktörler arasındadır (14).

Son yapılan çalışmalar İİH patogenezinde hormonların, androjenlerin ve glukokortikoidlerin rolü olduğunu desteklemektedir. Birçok İİH tanısı konulan hasta obez olduğu ve kardiyovasküler hastalıklar için artmış risk faktörleri taşıdığı bildirilmiştir. Kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalıkları, inme, geçici iskemik atak, tip 2 diyabet ve hipertansiyon İİH tanısı olan kadın hastalarda daha yüksek oranda görülmektedir (54).

BOS moleküler düzenlenmesinin nasıl gerçekleştiği tam olarak açıklanamamıştır ve birçok patolojik durum ile ilişkili anormal BOS bulgularının mekanizmalarının daha çok çalışma ile ortaya konulması gerekmektedir (54).

Obez hastalarda BOS sekresyonunu değiştirebilen farklı sitokin ve adipokinleri içeren nöroendokrin yolakların İİH oluşumunda rol alabileceği ifade edilmektedir. Bir adipokin olan leptin hipotalamusta doyma hissi üzerine etkileri olduğu ve İİH ile ilişkili olabileceği çeşitli çalışmalar ile araştırılmıştır. Bazı çalışmalarda obez İİH hastalarında leptin gibi adipokinlerin serum artmış düzeyi araştırılmıştır (15-17). Leptin seviyelerinin, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu, ancak VKİ eşleştirmeleri yapıldığında aynı ilişkinin gösterilemediği belirtilmiştir (10, 72).

İİH patogenezini açıklamak için araştırılan mekanizmalarından biri de beyindeki su kanalları olan aquaporinlerdir (105). Özellikle koroid pleksuslarda yer alan aquaporin-1 (AQP1) ve aquaporin-4 (AQP-4) kanallarının patogenezde rolü olabileceği ifade edilmiştir. Retinolun AQP1'in transkripsiyonunu uyararak bu yolla koroid pleksustaki su hareketini arttırdığı ve sonuç olarak artmış İKB'a neden olabileceği kaydedilmiştir (1, 33).

2.3. Adiponektinler, İnflamasyon ve İİH

Adipoz dokunun vücudumuzda sadece enerji deposu ve mekanik bir bariyer olarak görev yapmadığı, en önemli ve en büyük endokrin organlardan biri olduğu ile ilgili çalışmalar çeşitli hastalıkların etiyopatogenezinin araştırılmasına neden olmuştur. Adipoz doku adipositokinler olarak ifade edilen, nöroendokrin ve immün fonksiyonlar başta olmak üzere birçok sistemi etkileyebilen mediyatörler salgılamaktadır (106-108). Salgılanan adipokinler ve temel görevleri Tablo 2'de sunulmuştur.

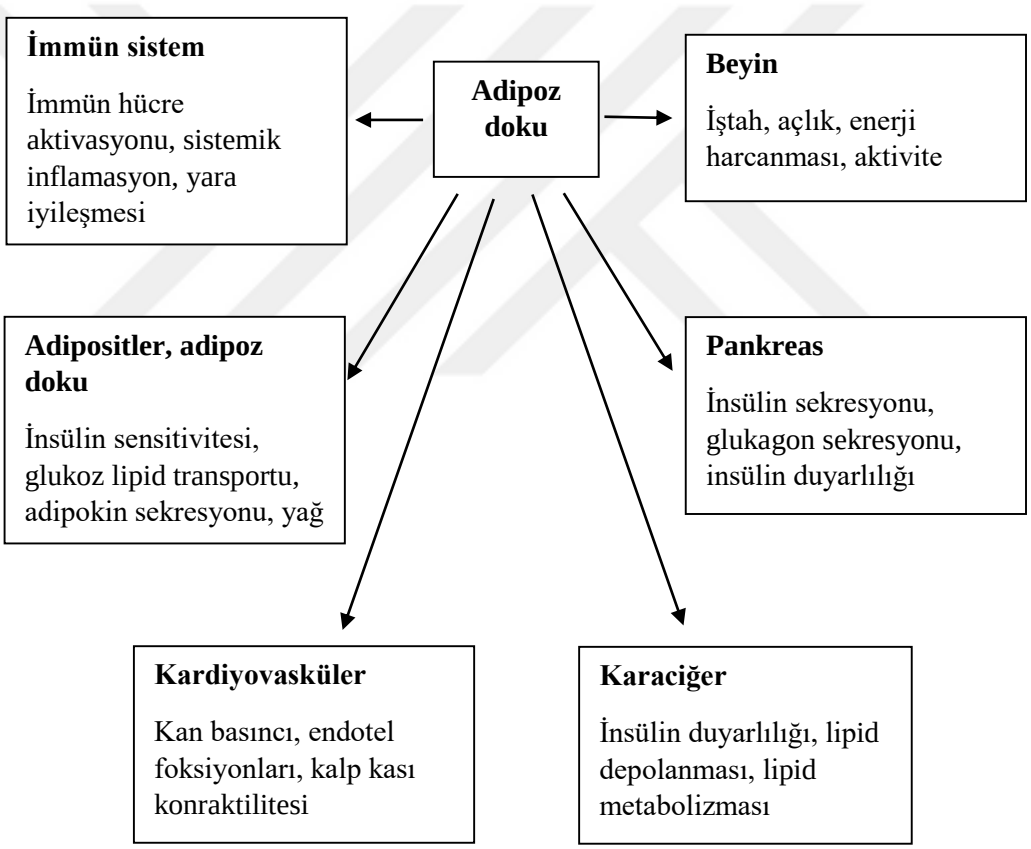
Tablo 2. Adipokinler ve görevleri (108).

Adipokinler	**Hedef görevleri**
Leptin	İştah, doyma ve gıda alımının düzenlenmesi, üreme, vasküler hemostaz ve büyüme
Adiponektin	Antidiyabetik, antiinflamatuar
Chemerin	Kemotaksis, adipogenez regülasyonu
TNF	Pro inflamatuar
IL-1	Pro inflamatuar
PGF21	Adipozit içine glukoz alınması, yağ kullanımı,
Retinol bağlayıcı protein	İnsülin direncinin düzenlenmesi
Vaspin	Gıda alımının azaltılması, hiperglisemi
Monosit kemotaktik protein (MCP-1)	Kemotaksis, inflamasyon
Progranülin	İnflamasyon

Leptin keşfi sonrasında artan bilgi birikimi araştırmacıların adipoz doku ilgisini artırmıştır. Birçok adipokinin beyin, kalp, karaciğer, iskelet kası, vasküler yapı, pankreas ve immün sistemde önemli biyolojik süreçlerin regülasyonunda görev aldığı

göstermiştir. Elde edilen bilgi birikimi çerçevesinde adipositokinlerin obezite ve obezite ilişkili metabolik ve kardiyovasküler komorbidite gelişimlerindeki roller en çök araştırılan konuların başında gelmektedir. Adipoz dokudan sentezlenen adipokinler aracılığı ile çeşitli dokulardaki düzenleyici rolleri şekil 3 de özetlenmiştir (108).

Şekil 3'te adipokinlerin çeşitli dokuların fizyolojik süreçlerindeki düzenleyici görevleri verilmiştir. (108).



Şekil 3. Adipokinlerin çeşitli dokuların fizyolojik süreçlerindeki düzenleyici görevleri

Leptin tüm adipokinler içerisinde en çok araştırılan mediyatördür. Leptinin enerji dengesi, büyüme ve yağ dağılımı üzerine etkilerinin yanı sıra immün fonksiyonlar üzerine etkileri söz konusudur (109). Gainsford ve arkadaşları immün

hücrelerden leptin reseptörlerinin eksprese edildiğini göstermiştir (110). Monosit ve makrofajların leptin reseptörleri eksprese ettikleri, leptinin monosit proliferasyonunu uyararak TNF-α ve IL-6 gibi iflamatuar sitokin salınımını uyardığı bildirilmiştir (111). Nötrofillerin de leptin reseptörleri eksprese ettikleri, leptinin ise nötrofil kemotaksisini uyardığı gösterilmiştir (112).

Leptin sinyal yolaklarında defisit olan farelerin sistemik lupus eritematozis (SLE), multiple skleroz (MS), romatoid artrit (RA) ve tip 1 diyabet gibi otoimmün hastalıklardan korunduğu bildirilmiştir (109). SLE hastaları ile yürütülen klinik çalışmalarda leptin düzeyinin yüksek olduğu, leptin düzeyinde artış ile hastalık aktivitesinde artış görüldüğü rapor edilmiştir (113, 114). RA hastaları ile yürütülen bazı çalışmalarda leptin seviyesinin yüksek olduğu gösterilmiş, diğer çalışmalarda ise ilişki bulunmamıştır. MS hastaları ile yürütülen çalışmalarda da benzer şekilde leptin düzeyi ile hastalık remisyonu veya tekrarlaması arasında net bir ilişki ortaya konulamamıştır (109, 115).

Adipokinlerin fibrozis, inflamasyon ve vasküler hemostazın sağlanmasında potent etkili sitokinler olduğu bildirilmektedir. Güncel çalışmalar, adipokinlerin bazı obezite ilişkili hastalıkların patogenezinde rolü olduğunu desteklemektedir (116, 117). Omentin, vaspin ve apelinin kardiyovasküler sistem üzerinde geniş etkileri olduğu gösterilmiştir (21, 118). Yapılan bir çalışmada omentin-1'in (omentinin kanda dolaşan en önemli izoformu) inflamasyonu baskılayarak obezite ilişkili hastalıkların semptomlarının iyileşmesinde rol aldığı gösterilmiştir (119).

Adipoz doku dağılımının İİH gelişiminde rolü olabileceği bildirilmektedir. Adipokinler büyük bir oranda adipoz doku tarafından sentezlenen sitokinlerdir. Leptin İİH hastaları ile yürütülen çalışmaların odağında olan adipokindir. Adiponektin ve resistin düzeyleri İİH hastalarının serum ve BOS örneklerinde anlamlı düzeyde farklı bulunmamıştır (17).

İİH hastalarında serum ve BOS örneklerinde leptin düzeyinin araştırıldığı çalışmalarda birbirleri ile çelişen farklı sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, obez İİH tanısı olan kadın hastalarda leptin seviyesi daha yüksek bulunmuştur.

Bununla birlikte, leptin artışının VKİ ile pozitif korelasyonu olduğu gösterilmiş ancak, cinsiyet ve kilo eşleşmesi yapıldığında leptin düzeyinde anlamlı artış gösterilememiştir (10). Bir diğer çalışmada ise, İİH hastaları ile diğer nörolojik hastalıkları olan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada BOS leptin düzeyleri yaş, cinsiyet ve VKİ eşleşmeleri yapılmasına rağmen İİH hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (17). Literatürde yer alan diğer çalışmalarda ise BOS leptin düzeyi İİH ile kontrol grubu hastalarında farklı bulunmamıştır (120, 121).

Hayvan modellerinde leptinin obezite ile ilişkisi vurgulanmıştır. Leptin sinyal süreçlerindeki disregülasyon uygunsuz kilo alımına neden olabilmekte ve leptin ile obezite ilişkisini açıklayabilmektedir. İİH hastalarının BOS'unda saptanan yüksek leptin seviyeleri doygunluk hissini azaltmakta ve kontrolsüz kilo alımına neden olmaktadır. Bu nedenle İİH hastalarında leptin direnci olabileceği vurgulanmaktadır (15, 17).

Leptin düzeylerin cinsiyete göre değiştiği, kadınlarda daha yüksek leptin seviyelerinin saptandığı bildirilmektedir. Bununla birlikte leptin cinsiyet farklılığının kadınlarda İİH daha yüksek oranda görülmesi ilişkisi tam olarak açıklanamamıştır (15).

2.4. Vaspin ve İİH İlişkisi

Bir adipokin olan vaspin serin proteaz inhibitör ailesinden, 392-395 aminoasitten oluşan bir sitokindir. Hida ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada anti-tripsin ile yaklaşık %40'lık bir sekans homolojisi göstermesi nedeni ile vaspin'in serpin ailesinin üyesi olabileceği belirtilmiştir (122). Serpin adı, bu ailenin spesifik serin proteaz inhibitörü olarak ana fonksiyonunu ifade etmektedir (123).

Vaspin adipoz doku kökenli olması ve bir adipositokin olarak sınıflandırılmasına rağmen karaciğer, pankreas, BOS, bağırsak, akciğer ve overlerde de bulunmaktadır (124, 125). Vaspinin özellikle obezite gelişimi, insülin direnci ve

çeşitli inflamatuar hastalıkların etiyopatogenezinde rol oynadığı kabul edilmektedir (126, 127).

Vaspinin nitrik oksit (NO) aktivitesi üzerine olumlu etkileri olduğu, bu özelliği ile anti-aterosklerotik etkiler gösterdiği bildirilmektedir (128, 129). Karotid stenozu tanısı konulan hastalarda yürütülen bir çalışmada iskemik olay gelişimi ile düşük vaspin seviye arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.(130).

Vaspin, viseral doku tarafından sekrete edilen protektif adipokinlerden biri olarak bildirilmektedir. Vaspinin obez hastalarda ve tip 2 diyabet hastalarında dokuların insülin duyarlılığını artırdığı, damar endotel hücrelerinde oksijen radikallerinin üretimini azalttığı rapor edilmiştir (18-20). Vaspin ve benzeri adipokinlerin kardiyovasküler sistem üzerinde çeşitli etkileri olduğu, obez hastalarda kalp ile birlikte beyin ve iskelet kası gibi dokularda mikrovasküler dolaşımı etkilediği, böylece obezite ilişkili bazı hastalıkların patogenezinde rolü olabileceği tartışılmaktadır (21-23).

Vaspin geni ile ilgili çalışmalar visseral yağ kitlesi, tip 2 Diabetes Mellitus (DM) ve obezite riski ile vaspin arasında anlamlı ilişki olabileceği vurgulanmıştır (131, 132). Vaspin geninin bazı alellerindeki mutasyonların metabolik sendrom gelişimi ile ilişkili olabileceği ifade edilmektedir (133).

Vaspinin direk veya indirekt olarak glukoz kan düzeyinin düşmesinde görev alan ve yeme isteğini azaltıcı etkileri olan bazı proteinlerin denatürasyonunda rol alan proteazları inhibe ettiği düşünülmektedir (19).

Serum vaspin düzeyinde artış ile sistolik ve diastolik kan basıncı arasında korelasyon olduğu bildirilmektedir. Ciddi koroner arter hastalığı ile düşük serum vaspin düzeylerinin korele olduğu, unstabil anjina pektoris hastalarında serum vaspin düzeylerinin düşük olduğu rapor edilmiştir. Vaspinin endotelyal hücrelerde koruyucu etkileri olduğu in-vitro çalışmalar ile desteklenmiştir (134, 135).

Endotelyal progenitör hücreler (EPCs) kemik iliğinden orijin alan, matür hücrelere farklılaşma kapasiteleri olan ve dolayısyla endotel onarım süreçlerinde görev alan hücrelerdir. EPC'lerin disfonksiyonu ise birçok kardiyovasküler hastalık ile ilişkili bulunmuştur (136, 137). Yapılan bir çalışmada vaspin tedavisinin EPC'lerin migrasyon, proliferasyon ve farklılaşma kapasitelerinde artış sağladığı, endotel onarım sürecine olumlu katkı sunduğu belirtilmiştir (128, 138).

Bir hayvan deneyi çalışmasında hipertansif ratlara düzenli vaspin tedavisi uygulanmış ve hipertansiyon semptomlarında düzelme olduğu gösterilmiştir (139). Başka bir hayvan deneyi çalışmasında vaspin tedavisinin endotel hücrelerinden NO sentezini artırdığı, izole edilmiş aortada yağ asitleri ilişkili endotel bağımlı vazorelaksasyonda azalmayı önlediği rapor edilmiştir (129). Esansiyel hipertansiyon hastalarında adipokinlerin rolünü araştıran klinik bir çalışmada serum vaspin düzeyinin hipertansif hastalarda azaldığı vurgulanmış, çalışma sonuçlarının preklinik çalışma verilerini desteklediği belirtilmiştir (23).

Bir nöroendokrin doku olan adipoz doku ve sekrete ettiği adipositokinler; günümüzde çeşitli hastalıkların patogenezinin açıklanmasında, araştırılmaya devam edilmektedir. Özellikle leptinin BOS sekresyonu veya absorbsiyonu üzerine etkileri ile birlikte periferik vasküler yapılar üzerine etkileri araştırılmış, İİH etiyopatogenezindeki rolü gösterilmeye çalışılmıştır. Bununla birlikte yapılan çalışmalar, adipoz doku ile İİH gelişimi arasındaki ilişkiyi net olarak açıklayamamaktadır. Hastalığın gelişiminde adipoz dokunun ve sentezlediği diğer adipokinlerin daha geniş çalışmalar ile araştırılması gerektiği bu çalışmalar sonucunda vurgulanmaktadır (15).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Araştırma Tasarımı ve Çalışma Popülasyonu

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı polikliniğine, 01.05.2022 ve 31.05.2023 tarihleri arasında başvuran, revize edilmiş Friedman kriterlerine göre İİH tanısı almış hastalar çalışmaya kabul edildi. Kontrol grubu olarak baş ağrısı şikayeti olmayan sağlıklı gönüllüler çalışmaya alındı.

Çalışma, çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterlerine uyan,43'u vaka ve 43'u kontrol grubu olamak üzeri toplam 86 katılımcı ile yürütülmüştür.

Vaka grubunun çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş üzerinde olmak,
- Revize Friedmann kriterlerine göre İİH tanısı almış olmak,
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmaktır.

Kontrol grubunun çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş üzerinde olmak,
- Baş ağrısı şiakyeti olmamak,
- Bilinen herhangi sistemik hastalık öyküsü olmamak,
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmaktır.

Çalışmadan dışlanma kriterleri ise;

- İİH dışında santral sinir sistemi tutulumu olan herhangi bir hastalığa sahip olmak,
- Böbrek yetmezliği olmak,
- Karaciğer yetmezliği olmak,
- Tanı almış malignitesi olmak,
- Diabetes Mellitus tanısı olmak,
- Obstrüktif uyku apne sendromu olmak(partner sorgulaması yapılarak)

- Kafa içi basıncı etkileyebilecek; steroid, danazol, tamoksifen, levonorgestrel, oksitosin, tetrasiklin, nalidiksik asit, sullfunamid, non steroid anti-inflamatuvar ilaç, all-trans retinoik asit, lityum kullanıyor olmaktır.

3.2. Veri Toplama ve Araştırma Değişkenleri

Çalışmanın verileri; katılımcıların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar parametreleri ve serum Vaspin düzeylerini içermektedir.

Demografik ve klinik özellikler; hastaların yaş (yıl), cinsiyet, boy (m), vücut ağırlığı (kg), metabolik sendrom kriterlerini (obezite, hipertansiyon, insülin direnci indeksleri, lipid profili) içermektedir.

Bu kriterler içinde obezitenin değerlendirilmesinde vücut kitle indeksi (VKİ) aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmış ve kullanılmıştır.

$$\text{VKİ} = \frac{\text{Vücut ağırlığı (kg)}}{\text{Boy (m)}^2}$$

3.3. Araştırma Süreçleri

Çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre 43 vaka ve 43 kontrol toplam 86 katılımcı ile çalışmaya devam edilmiştir. Katılımcılara çalışma hakkında bilgi verildikten ve katılım onayları alındıktan sonra veri toplama aşamasına geçilmiştir. Sonrasında hastalara demografik ve klinik özellikler formu gözlem altında hekim tarafından uygulanmıştır. Toplanan veriler bilgisayar ortamına aktarılmıştır. Hastaların laboratuvar parametreleri hastanenin elektronik medikal kayıtlarından elde edilerek bilgisayar ortamına aktarılmıştır.

Hasta bilgileri alındıktan sonra hastalar serum Vaspin düzeylerinin ölçülmesi için uygun oldukları en yakın zaman içinde polikliniğe davet edilmiştir. Katılımcılara,

serum numunesinin alınacağı sabah saat 08:00 ve 09:00 arasında ve aç karnına gelmeleri söylenmiştir.

Numune alım günü, poliklinikte hastaları hekim karşılamış, hastaların açlık durumu teyit edildikten sonra, kan alma hemşiresi tarafından hastaların antekübital bölgesinden venöz kan olacak şekilde kan numunesi alınmıştır. Biyokimya tüpüne alınan kan numunesi isimlendirilip kayıt edildikten sonra, 4000 rpm hızında 10 dakika süreyle santrifüj edilerek serum elde edilmiştir. Elde edilen serum numuneleri eppendorf tüplerine alındıktan sonra etiketlenerek -80°C derece sıcaklıkta saklanmak üzere buzdolabına alınmıştır.

Serum numuneleri oda sıcaklığında bekletilerek çözüldükten sonra Bostonchem Human Vaspin ELISA Kiti (Bostonchem, MA, USA cat no:BLS-2012 HU) kullanılarak vaspin düzeyleri hastanemiz biyokimya laboratuvarında ölçülmüştür. Ölçüm sırasında üretici firmanın kılavuzları kaynak olarak kullanılmıştır. Vaspin düzeyleri "ng/mL" olarak elde edilmiş ve kayıt edilmiştir.

3.4. Etik Konular ve İzinler

Çalışmaya başlamadan önce Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na başvurulmuş ve etik kurul onayı alınmıştır (Etik Kurul Onay Numarası: B.30.2.ATA.0.01.00/545 ve Onay Tarihi: 26.04.2022) (Ek-1).

Çalışma öncesinde, araştırmaya alınmaya uygun bulunan hastalar çalışma ile ilgili bilgilendirilmiş ve sonrasında çalışmaya katılım için yazılı onamları alınmıştır.

Hastaların araştırmaya katılıp katılmaması aldıkları hizmeti etkilememiştir. Hastaların araştırmaya katılması veya katılmaması için hiçbir baskı kurulmamış ve/veya bu konuda hastalara hiçbir destek sağlanmamıştır.

Araştırmanın planlama, tasarım, yürütme ve raporlama dahil tüm evrelerinde İyi Klinik Uygulamalar (Good Clinical Practice) ilkelerine ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun hareket edilmiştir.

Araştırmaya alınan katılımcıların kişisel verileri toplanmamış, toplanan veriler ise araştırmanın bilimsel amaçları dışında kullanılmamıştır.

Araştırmanın yapılmasında hiçbir kişi, kurum veya kuruluştan finansal destek sağlanmamıştır.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistik analizleri SPSS versiyon 20 istatistik yazılımı ile yapılmıştır. Sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılımı uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerin sunumunda normal dağılım gösteren sürekli sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma (SS), normal dağılım göstermeyen sürekli sayısal değişkenler için ortanca ve minimum (min) ve maksimum (max) değerleri, kategorik değişkenler için ise sayı (n) ve yüzde (%) değerleri kullanılmıştır. İki grup arasında normal dağılım gösteren sürekli sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Student t Testi, normal dağılım göstermeyen sürekli sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Hastaların laboratuvar parametrelerinin İİH varlığını tahmin etmedeki tanısal performansını belirlemede ROC analizi kullanılmıştır. ROC analizinde eğri altındaki alanın (EAA) istatistiksel olarak anlamlılığı değerlendirilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı tanısal performansa sahip laboratuvar parametreleri için en iyi kesim noktası Youden İndeksi kullanılarak belirlenmiştir. Belirlenen en iyi kesim noktasına göre bu parametrelerin sensitivite, spesifisite değerleri ve %95 GA hesaplanmıştır. $p<0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmanın dahil edilme ve dışlanma kriterlerine göre 43 vaka ve 43 kontrol hastasının verileri analize dahil edilmiştir.

Tablo 3'te hastaların gruplara göre demografik ve antropometrik özellikleri verilmiştir.

Tablo 3. Hastaların gruplara göre demografik ve antropometrik özellikleri

Özellik	**Çalışma grupları**		**Tüm grup**	***p***
	Vaka (n=43)	**Kontrol (n=43)**		
Cinsiyet, n (%)				
Kadın	38 (88,4)	38 (88,4)	76 (88,4)	na
Erkek	5 (11,6)	5 (11,6)	10 (11,6)	
Yaş (yıl), Ortalama±SS	41,2±11,2	41,0±10,9	41,1±11,1	0,999[a]
VKİ (kg/m^2), Ortalama±SS	30,5±5,3	30,6±4,1	30,5±5,1	0,999[a]

[a] Student t Testi kullanılmıştır.

Vaka grubunun ve kontrol grubunun 38'i (%88,4) kadın iken 5'i (%11,6) erkektir. Vaka grubunun yaş ortalaması 41,2±11,2 yıl, kontrol grubunun 41,0±10,9 yıl iken çalışma grupları arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.

Vaka grubunun VKİ ortalaması 30,5±5,3 kg/m^2, kontrol grubunun ortalaması 30,6±4,1 kg/m^2 olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 3).

Tablo 4'te vaka grubu hastalarının klinik özellikleri sunulmuştur.

Tablo 4. Vaka grubu hastalarının klinik özellikleri

Özellik	**Vaka grubu (n=43)**
Tanı süresi (ay), Ortanca (min-max)	27 (3-120)
BOS basıncı (mmH_2O), Ortanca (min-max)	300 (120-560)
Ek hastalık, n (%)*	
Hipertansiyon	5 (11,6)
Gerilim tipi baş ağrısı	3 (7,0)
Anksiyete	3 (7,0)
Depresyon	1 (2,3)
Koroner arter hastalığı	2 (4,7)
Hipotiroidi	3 (7,0)
Hipertiroidi	1 (2,3)
Hiperlipidemi	1 (2,3)
Kullanılan ilaç, n (%)*	
Asetazolamid	39 (90,7)
Topiramat	18 (41,9)
Antihipertansif (perindopril+amlodipin1,lekandipin1,amlodipin1,metoprolol2)	5 (11,6)
Antidepresan(venlafaksin2,fluoksetin1,duloksetin1)	4 (9,3)
Diüretik(furosemid)	1 (2,3)
Antilipidemik(rosuvastatin)	1 (2,3)

* Bir hastada birden fazla ek hastalık ve ilaç kullanımı olduğu için yüzde toplamı %100'den fazladır.

Vaka grubunda yer alan İİH hastalarının ortanca tanı süresi 27 ay iken, hastaların BOS basıncı ortancası 300 mmH_2O olarak bulunmuştur.

Vaka grubu hastalarda en sık gözlenen ek hastalıklar ise; hipertansiyon (%11,6), nörolojik hastalıklar (%11,6) ve psikiyatrik hastalıklar (%7,0) ve hipotiroididir (%7,0).

Hastaların 39'unda (%90,7) ACZ, 18'inde (%41,9) topiramat kullanılmışken, 5 hasta (%11,6) antihipertansif ve 4 hasta (%9,3) antidepresan kullanmaktadır (Tablo 4).

Tablo 5'te hastaların gruplara göre biyokimyasal parametreleri verilmiştir.

Tablo 5. Hastaların gruplara göre biyokimyasal parametreleri

Parametre	**Çalışma grupları**		***p***
	Vaka (n=43)	**Kontrol (n=43)**	
Glukoz (mg/dL), Ortanca (min-max)	88,0 (69,0-143,0)	80,0 (62,0-124,0)	**0,001**[a]
HbA1c (%), Ortanca (min-max)	5,3 (3,8-8,7)	5,1 (3,9-6,0)	0,132[a]
TG (mg/dL), Ortanca (min-max)	135,0 (40,0-390,0)	102,0 (52,0-336,0)	**0,032**[a]
LDL (mg/dL), Ortanca (min-max)	107,0 (47,0-219,0)	82,0 (43,0-145,0)	**<0,001**[a]
HDL (mg/dL), Ortanca (min-max)	46,0 (24,0-75,0)	54,0 (26,0-82,0)	**0,012**[a]

[a] Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır.

Çalışma grupları arasında Glikolize Hemoglobin (HbA1c) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Buna karşın, kan glukoz düzeyi ortancası vaka grubunda 88,0 mg/dL ve kontrol grubunda 80,0 mg/dL'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001).

Ayrıca, trigliserid (TG) ve low-density lipoprotein (LDL) düzeyleri vaka grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekken (p=0,032 ve p<0,001), high-density lipoprotein (HDL) değeri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktür (p=0,012) (Tablo 5).

Tablo 6'da hastaların gruplara göre hormonal parametreleri sunulmuştur.

Tablo 6. Hastaların gruplara göre hormonal parametreleri

Parametre	**Çalışma grupları**		***p*[a]**
	Vaka (n=43)	**Kontrol (n=43)**	

IGF-1 (ng/mL), Ortanca (min-max)	130,0 (65,0-341,0)	175,0 (80,0-266,0)	**0,010**
C-Peptid (ng/mL), Ortanca (min-max)	3,9 (1,2-15,2)	5,1 (2,2-20,0)	**0,028**
Açlık insülin (mIU/L), Ortanca (min-max)	11,1 (2,3-187,0)	10,0 (2,7-171,0)	0,572

[a] Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır.

Çalışma grupları açlık insülin düzeyi açısından istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. Buna karşın, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ortancası 130,0 ng/mL ve kontrol gurubunda 175,0 ng/mL olarak saptanmıştır. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,010). Bununla birlikte, C-Peptid düzeyi ortancası İİH hastalarında 3,9 ng/mL iken, kontrol grubunda 5,1 ng/mL'dir. Vaka ve kontrol grubunda C-Peptid düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p=0,028) (Tablo 6).

Tablo 7'de hastaların gruplara göre vaspin değerleri verilmiştir.

Tablo 7. Hastaların gruplara göre vaspin değerleri

Parametre	**Çalışma grupları**		***p*[a]**
	Vaka (n=43)	**Kontrol (n=43)**	
Vaspin (ng/mL)			
Ortanca (min-max)	7,09 (2,24-8,76)	4,70 (2,03-7,46)	**<0,001**
Ortalama±SS	6,96±1,25	4,81±1,42	

[a] Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır.

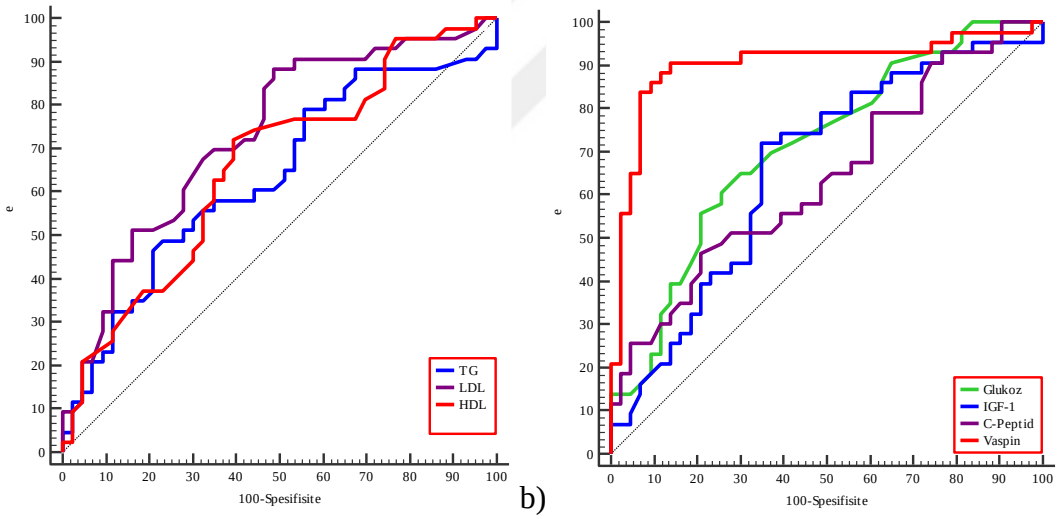
Vaka grubunun vaspin düzeyi ortancası 7,09 ng/mL ve ortalaması 6,96±1,25 ng/mL iken, kontrol grubunun ortancası 4,70 ng/mL ve ortalaması 4,81±1,42 ng/mL olarak bulunmuştur. Gruplar arasında saptanan bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001) (Tablo 7).

Tablo 8'de ve Şekil 4'te hastaların laboratuvar parametrelerinin İİH tahmini açısından ROC analizi sonuçları ve ROC eğrileri verilmiştir.

Tablo 8. Hastaların laboratuvar parametrelerinin İİH tahmini açısından ROC analizi

Parametre	EAA	*p*	Kesim noktası[a]	Sensitivite (%95 GA)	Spesifisite (%95 GA)
VKİ (kg/m^2)	0,730	**<0,001**	>26,0	81,4 (66,6-91,6)	65,1 (49,1-79,0)
TG (mg/dL)	0,634	**0,028**	>137,0	48,8 (33,3-64,5)	76,7 (61,4-88,2)
LDL (mg/dL)	0,730	**<0,001**	>82,0	88,4 (74,9-96,1)	51,2 (35,5-66,7)
HDL (mg/dL)	0,658	**0,008**	≤52,0	72,1 (56,3-84,7)	60,5 (44,4-75,0)
Glukoz (mg/dL)	0,711	**<0,001**	>83,0	65,1 (49,1-79,0)	69,8 (53,9-82,8)
IGF-1 (ng/mL)	0,662	**0,007**	≤156,0	72,1 (56,3-84,7)	65,1 (49,1-79,0)
C-Peptid (ng/mL)	0,638	**0,021**	≤3,7	46,5 (31,2-62,3)	79,1 (64,0-90,0)
Vaspin (ng/mL)	0,901	**<0,001**	>6,4	88,4 (74,9-96,1)	88,4 (74,9-96,1)

[a]En iyi kesim noktası Youden İndeksi kullanılarak hesaplanmıştır.
EAA: Eğri altındaki alan, GA: Güven aralığı.



a) b)

Şekil 4. Hastaların laboratuvar parametrelerinin İİH tahmini açısından ROC eğrileri. Grafiklerde sırasıyla; (a) TG, LDL, HDL, (b) Glukoz, IGF-1, C-Peptid, ve vaspin parametrelerinin ROC eğrileri sunulmuştur. Grafiklerde, en büyük eğri altındaki alanın (d) vaspin için olduğu görülmektedir.

TG (EAA: 0,634 ve p=0,028), LDL (EAA: 0,730 ve p<0,001), HDL (EAA: 0,658 ve p=0,008), glukoz (EAA: 0,711 ve p<0,001), IGF-1 (EAA: 0,662 ve p=0,007), C-Peptid (EAA: 0,638 ve p=0,021) ve Vaspin (EAA: 0,901 ve p<0,001) düzeylerinin

İİH varlığını tahmin etmede istatistiksel olarak anlamlı tanısal performansa sahip olduğu bulunmuştur.

Buna göre, TG'in en iyi kesim noktası >137,0 mg/dL için belirlenen sensitivitesi %48,8 ve spesifisitesi %76,7, LDL'nin en iyi kesim noktası >82,0 mg/dL için belirlenen sensitivitesi %88,4 ve spesifisitesi %51,2, HDL'nin en iyi kesim noktası ≤52,0 mg/dL için belirlenen sensitivitesi %72,1 ve spesifisitesi %60,5, glukozun en iyi kesim noktası >83,0 mg/dL için belirlenen sensitivitesi %65,1 ve spesifisitesi %69,8, IGF-1'in en iyi kesim noktası ≤156,0 ng/mL için belirlenen sensitivitesi %72,1 ve spesifisitesi %65,1, C-Peptid'in en iyi kesim noktası ≤3,7 ng/mL için belirlenen sensitivitesi %46,5 ve spesifisitesi %79,1 ve Vaspin'in en iyi kesim noktası >6,4 ng/mL için belirlenen sensitivitesi %88,4 ve spesifisitesi %88,4 olarak bulunmuştur (Tablo 8 ve Şekil 4).

5. TARTIŞMA

İİH altta yatan nedenin tespit edilemediği intrakranial basınç artışı ile seyreden bir nörolojik sendrom olarak tanımlanmaktadır. Hastalık klinik seyri ve prognozu kişiden kişiye farklılık göstermekte, tanı, tedavi ve yönetimi için multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir (15, 140). Patogenezi tam olarak açıklanamamakta, steroid hormonlar, retinoidler, VKİ, yeni kilo alımı, sitokin ve adipokinler gibi olası nedenlerini ilişkili olduğu faktörleri tanımlamaya çalışan birçok çalışma yürütülmektedir (1).

İİH prepupertal dönemde görülebilmekle birlikte hastaların büyük bölümünde ilk belirti ve bulgular erişkin dönemde oluşmakta ve tanı erişkin dönemde konulmaktadır (104, 141, 142). Yetişkin dönem (18 yaş ve üzeri) hastaların dahil edildiği bir çalışmada, hastaların %89'unun kadın olduğu ve hastaların yaş ortalamasının 30,2 yıl olduğu bildirilmiştir (140). Sundholm ve arkadaşları tarafından yürütülen 2000-2016 yılları arasında İİH tanısı konulan 902 hastanın dahil edildiği çalışmada ilk tanı yaş ortalaması 32,2 yıl olarak bulunmuştur (143). Çalışmamızda 18 yaş ve üzeri hastalar dahil edilmiş ve yaş ortalaması 41,2 yıl olarak bulunmuştur. Fazla kilolu veya obezite oranlarının yüksek olduğu toplumlarda hem İİH insidansının daha yüksek olduğu hem de İİH ilk belirti ve bulguların daha erken yaşlarda görülebildiği bildirilmektedir (5, 6). Çalışmamızda hastaların yaş ortalamasının diğer çalışmalardan daha yüksek olmasında; ülkemiz fazla kilolu veya obez kişi oranın Amerika Birleşik devletleri gibi ülkelerden daha düşük olması ile birlikte diğer sosyo kültürel faktörlerden kaynaklandığını düşünüyoruz.

Baş ağrısının İİH hastalarında hayat kalitesini olumsuz etkileyen en önemli semptomlardan biri olduğu belirtilmekte, bu hastalarda hastane başvurusun en sık nedeni olduğu vurgulanmaktadır (144, 145). Baş ağrısı başta olmak üzere İİH ile ilişkili belirti ve bulguların, kronik migren ve diğer klinik tablolar ile ilişkilendirilmesi tanı konulmasında güçlüğe ve tanıda gecikmeye neden olmaktadır (146, 147). Bizim çalışmamızda tanı süresi ortanca değeri 27 ay olarak bulunmuş, bu sürenin 3 ile 120

ay arasında değiştiği gösterilmiştir. İİH belirti ve bulgularının birçok klinik tablo ile ayırıcı tanıda karışması ile birlikte, kişilerin demografik ve sosyo-kültürel özelliklerindeki farklılıkların tanı süresindeki değişkenlikten sorumlu olduğu düşünülmektedir.

İİH patogenezini açıklamak için yürütülen çalışmalarda, obezite ve kadın cinsiyet ile birlikte çeşitli kronik hastalıkların ve ilaç kullanımlarının rolü olabileceği ifade edilmektedir (3, 148, 149). Sundholm ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada; toplam 902 İİH tanısı konulan hastada ek hastalıklar ve ilaç kullanımları ile İİH ilişkisi araştırılmıştır (143). Bu çalışmada böbrek yetmezliği, demir eksikliği anemisi, arteriyel hipertansiyon, SLE ve koagülopatinin İİH riskini kontrol grubu ile karşılaştırıldığında artırdığı bulunmuştur. Farklı vaka kontrol çalışmalarında hipertansiyon ile İİH arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (150, 151). Diğer bir çalışmada arteriyel hipertansiyonun özellikle ileri yaştaki (> 40 yıl) İİH hastalarında yaygın olduğu belirtilmiştir (152). Kılıç ve arkadaşları tarafından yayımlanan bir derlemede; VKİ'inde artış ve yakın zamanda kilo alımı ile birlikte, anemi, böbrek hastalıkları ve hipertansiyon İİH ile ilişkili en sık saptanan ek hastalıklar olarak rapor edilmiştir (153). Bizim çalışmamızda hipertansiyon 5 hastada, tiroid hastalıkları 4 hastada bildirilmiş, diğer ek hastalıklar ise çoğunlukla 1'er hastada tespit edilmiştir. Çalışmamızın sınırlı hasta sayısı ile yürütülmesi, birçok alt hastalığın oldukça nadir olması nedeni ile bu hastalıkların İİH gelişimdeki rolü analizleri yapılamadı. Çeşitli kronik hastalıklar ile İİH gelişimi arasındaki ilişkinin gösterilebilmesi için geniş serilerin dahil edildiği kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Obezite ve VKİ artışının İİH ile ilişkili en önemli risk faktörü olduğu çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (12, 66, 69). Merkezi vücut yağ dağılımının santral venöz basınç ve beraberinde intrakranial basınç artışına neden olabildiği, bu değişikliğin sonuç olarak BOS absorbsiyonunda azalma ile sonuçlandığı çalışmalar ile desteklenmektedir (13). Bir diğer teori obez hastalarda aşikar olmayan venöz mikro-trombozların venöz dolaşımı ve beraberinde BOS drenajını olumsuz etkilediği ve İİH riskini artırdığı şeklindendir (14).

Yapılan çalışmalarda obezite ve kadın cinsiyetin belirleyici özellikleri vurgulanmış, bununla birlikte farklı faktörleri rolü olabileceğinin araştırılması gerektiği ifade edilmiştir (105, 154). Çeşitli ilaçların (tetrasiklin, oral kontraseptif v.b.), klinik tabloların (migren, hipertansiyon), sitokinler ve adipokinlerin İİH patogenezinde ki rolleri araştırılmıştır (66, 105, 155, 156). Pollak ve arkadaşları İİH hastalarında çeşitli laboratuvar parametrelerini incelemişler, bu parametreler ile hastalık ve seyri ilişkisini göstermeyi amaçlamışlardır (157). Onlar çalışmalarında hastaların kan glukoz seviyelerinde artış, total kolesterol, LDL, ve TG seviyelerinde artış, HDL seviyesinde ise azalma olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda benzer şekilde kan glukoz, TG ve LDL seviyelerinde İİH hasta grubunda anlamlı artış, HDL düzeylerinde ise anlamlı azalma gösterilmiştir. İİH tanısı olan hastalarda bazı metabolik ve hormonal değişikliklerin hastalık seyrini etkileyebileceği, bu hastalarda kapsamlı laboratuvar incelemeleri yapılmasının yararlı olacağını düşünüyoruz. Sonuçlarımızın daha kapsamlı çalışmalar ile desteklenmesi, bu laboratuvar parametrelerinin prognostik rollerinin de olabileceğinin araştırılması gerekmektedir.

Grech ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir derlemede; glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1; Glucagon-like peptide-1) ve 11 β-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 (11β-HSD1; 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1) İİH hastalarında BOS dinamiklerinde rol oynadığı vurgulanmıştır (158). Aynı çalışmada bu markırların yeni bir tedavi hedefi olarak değerlendirilebileceği yeni klinik çalışmalar ile araştırılması gerektiği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda IGF-1 ve C-Peptid düzeylerinin vaka grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiş, açlık insülin değerleri ise iki grup arasında benzer bulunmuştur. İİH'larda oluşan metabolik bozulma glukoz regülasyonunun yönetimini güçleştirmektedir (159, 160). Obezite ve İİH'nın her ikisi de kronik inflamasyon ile ilişkili durumlardır ve hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar gibi benzer sağlık problemleri ile ilişkilidir. Çeşitli inflamatuar sitokinlerin salınımı uzamış ve giderek artan, progresif pankreatik B hücrelerinde azalmaya neden olabilmektedir. Artmış serum vaspin düzeylerinin tip-2 diyabet hastalarında insülin direnci ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (161, 162). Pankreatik B hücrelerini korumak ve insüllin direncinin üstesinden gelmek için çeşitli kompansatuar mekanizmalar içerisinde adipoz doku ve salınan sitokinler rol

alabilmektedir. Çalışmamız verileri steroid ve androjenler başta olmak üzere çeşitli hormonal faktörlerin İİH patogenezindeki rolü ile birlikte klinik bulgular ve tedavi yanıtlarında araştırılması gerektiğini desteklemektedir.

Obezitenin kronik inflamatuar bir süreç olduğu adipoz dokudan sentezlenen çeşitli pro-inflamauar sitokin, adipokin ve kemokin artışı ile desteklenmektedir (16). Leptin, ghrelin, IL-6, MCP-1 gibi inflamatuar özellikli adipokin ve sitokinlerin serum düzeylerinde artış obez hastalarda bildirilmiştir. Bu inflamatuar sitokinlerin İİH tanısı olan hastaların serum ve BOS örneklerinde arttığı gösterilmiştir (11, 157). Bununla birlikte sitokin ifadesinin İİH hastalarında farklılık arz ettiği, patogenezdeki rollerinin tam olarak açıklanamadığı çalışmalarda vurgulanmaktadır (120, 163). Obezite biyokimyasal parametreleri ile serum vaspin düzeyi arasında ilişki gösterilmiş, adipoz dokunun obezite ve ciddi insülin direncinin üstesinden gelmek için vaspin üretimini kompansatuar bir mekanizma olarak artırdığı gösterilmiştir (164). Artan vaspin anti-inflamatuar ve anti-aterojenik etkiler ile İİH hastalarında obezite ilişkili bozulan metabolik durumun kompanzasyonu, dolayısı ile iyi prognostik bir biyobelirteç olarak değerlendirilebileceğini düşünmekteyiz. Öncelikle in vitro sonrasında in vivo çalışmalar ile İİH patogenezinde bu bakış açısının değerlendirilmesi gerekmektedir.

Nöroendokrin ve immün fonksiyonlar üzerine olan etkileri nedeni ile ilk keşfedilen adipositokinlerden biri olan leptin çeşitli hastalıkların patogenezinde araştırılmıştır (106-108). SLE, MS, RA ve tip 1 diyabet leptinin patogenezdeki rolünün araştırıldığ otoimmün inflamatuar süreçlerin yer aldığı hastalıklar arasındadır (109, 115). Ball ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada leptin, resistin, adiponektin, insulin, IL-1, IL-6, IL-8 ve TNFα gibi markırların İİH ile ilişkisi araştırılmıştır (17). Bu çalışmada BOS leptin düzeylerinin yaş, cinsiyet ve VKİ parametrelerinden bağımsız olarak İİH hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde artığı gösterilmiştir. Leptin seviyelerinin obez hastalarda yükseldiği ve santral leptin direnci oluştuğu gösterilmiştir. Artan leptin düzeylerinin koroid pleksus epitelinde NA+/K+ ATP kanallarının aktivitesinde artışa neden olarak BOS sekresyonunu artırabildiği bildirilmiştir (15). Dhungana ve arkadaşları tarafında yürütülen çalışmada ise ELISA ile serum ve BOS leptin düzeylerinin İİH hastalarında ve kontrol grubundan daha yüksek olduğu, farkın

istatistiksel anlamlı olmadığı bulunmuştur (120). Çalışmanın oldukça sınırlı hasta ve kontrol grubu ile yapılmasının sonuçlarda etkili olduğu ifade edilmiştir. İlk keşfedilen adipositokinlerden olan leptin'in İİH ile ilişkisini araştıran çalışmalardaki farklı sonuçlar diğer adipoz doku kökenli sitokinlerin araştırılmasını ve adipoz dokunun rolünü ortaya konulmasını yolunu açmıştır.

Bir diğer adipokin olan vaspinin özellikle obezite gelişimi, insülin direnci ve çeşitli inflamatuar hastalıkların etiyopatogenezinde rol aldığı bildirilmiştir (126, 127). Vaspinin kalp ile birlikte beyin ve iskelet kası gibi dokularda mikrovasküler dolaşımı etkileyerek obezite ilişkili bazı hastalıkların patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir (21-23). Vaspinin endotelyal hücrelerde koruyucu etkiler gösterdiği in-vitro çalışmalar ile gösterilmiş, sistolik ve diastolik kan basıncı düzenlenmesinde görev alabileceği ifade edilmiştir (134, 135). Yapılan bir hayvan deneyi çalışmasında, düzenli vaspin tedavisinin hipertansif ratlarda hipertansiyon semptomlarında düzelme sağladığı belirtilmiştir (139).

Literatürde yer alan vaspin ile ilgili çeşitli çalışmalar bu adipokinin; tip 2 diyabet hastalarında dokuların insülin duyarlılığını artırdığı, NO aktivitesi üzerine olumlu etkileri olduğunu ve anti-aterosklerotik etkiler gösterdiği, damar endotel hücrelerinde oksijen radikallerinin üretimini azalttığı ve endotelyal hücrelerde koruyucu etkiler gösterdiği, özellikle obez hastalarda dokularda mikrovasküler dolaşımı etkilediği bulunmuştur (58, 123, 124, 126, 132, 165). Bununla birlikte patogenezinin tam olarak açıklanamayan İİH hastalarında vaspin düzeyinin rolü araştırılmamıştır. Bizim çalışmamızda vaka grubunun vaspin düzeyi ortalaması 6,96 ng/mL bulunmuş, kontrol grubundan (4,81 ng/mL) istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca >6,4 ng/mL kesim noktası ile çalışmamızda araştırılan tüm parametrelerden daha yüksek sensitivite ve spesifite değerlerine sahip olduğu bulunmuştur. Bilgilerimiz bir adipokin üyesi olan vaspinin obezite, metabolik semdromlar ve diyabet gibi kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü oluşturan klinik durumların patogenezinde rolü olduğunu desteklemektedir (166). Vaspin doğrudan vasküler hücreleri etkileyebilen, anti-inflmatuar ve anti-apoptotik özellikleri ile bir vasküler hastalık olan İİH patogenezinde yer aldığını düşünmekteyiz. Sonuçlarımız serum vaspin düzeyinin İİH hastalarında inflamatur sürecin göstergesi

bir biyomarkır olarak kullanılabileceğini desteklemektedir. Vaspin bu hastalarda artmış inflamasyon, anti-oksidatif etkiler ve apopotozun inhibe edilerek vasküler yeniden yapılanmada (remodeling) rol alabilir. Sonuçlarımızın daha kapsamlı çalışmalar ile desteklenmesi gerektiğini, yeni alternatifleri tedavi yaklaşımları arasında vaspin ile ilişkili süreçlerin araştırılması gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Öncelikle çalışmamız tek bir merkezde yürütülmüş, bu nedenle dahil edilme ve dışlanma kritelerini karşılayan sınırla sayıda hasta verileri kullanılmıştır. Sonuçlarımızın yorumlanırken bu durumun göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Ayrıca sınırlı sayıda hastanın dahil edilmesi nedeni ile çalışmamızda; hastaların genel veya görme ile ilgili bulguları, bu bulguların değerlendirmesine dayanan klinik ağırlıkları ve hafif veya ağır klinik tablolar ilişkili faktörler incelemeleri yapılmadı. Klinik ağırlık ile ilgili risk faktörlerinin araştırılması için geniş serilerin dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak kadın cinsiyet ile birlikte obezitenin İİH gelişiminde önemli risk faktörleri olduğu önceki çalışmalara benzer şekilde bu çalışmada da gösterildi. Bununla birlikte inflamatuar bir adipokin olan vaspinin patogenezde rolü olabileceği vurgulandı. İİH patofizyolojisinin tam olarak açıklanamadığı, en önemli tedavi yaklaşımını kilo verilmesi ile birlikte BOS üretiminin inhibe edilmesinin olduğu bilinmektedir. Patogenezde rolü olabilecek vaspin gibi mediatörlerin rollerinin ortaya konulması farklı tedavi yaklaşımlarının uygulanmasına fırsat sunabilecektir. Sonuçlarımızın daha kapsamlı çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmaya alınan 43 İİH vakası ve 43 kontrol hastasının %88,4'ü kadın ve %11,6'sı erkek iken, vaka grubu ve kontrol grubu yaş dağılımı ve VKİ düzeyleri benzerdir.

İİH vakalarının ortalama tanı süresi 27 ay ve BOS basıncı 300 mmH_2O iken, tedavide ilk tercih ACZ (%90,7) ve ikinci tercih ise topiramattır (%41,9).

Vaka grubunda glukoz, TG, LDL ve Vaspin düzeyleri daha yüksek iken, HDL, IGF-1 ve C-Peptid düzeyleri düşük bulunmuştur.

İİH varlığını tahmin etmede glukoz, TG, LDL, HDL, IGF-1, C-Peptid ve Vaspin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı tanısal performansa sahip olduğu saptanmıştır.

Bu laboratuvar parametreleri arasında en yüksek sensitiviteye sahip parametreler Vaspin (%88,4) ve LDL (%88,4) iken, en yüksek spesifisiteye sahip parametre Vaspin (%88,4) olarak bulunmuştur.

Tüm bu sonuçlar beraber değerlendirildiğinde; İİH varlığını tahmin etmede Vaspin düzeyinin diğer laboratuvar parametrelerine göre daha yüksek tanısal performansa sahip olduğu görülmüştür.

İİH patogenezin tam olarak açıklanamadığı ve tedavinin kilo verilmesi ile birlikte BOS dinamiklerine odaklandığı günümüzde, sonuçlarımız vaspinin patogenezin açıklanmasında ve tedavi alternatiflerinde değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Diğer adipokinler ile birlikte vaspin çeşitli mekanizmalar üzerinden İİH patogenezinde rol alabilir ve bu kapsamada in vitro çalışmalar ile bulgularımızın desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Toscano S, Lo Fermo S, Reggio E, Chisari CG, Patti F, Zappia M. An update on idiopathic intracranial hypertension in adults: a look at pathophysiology, diagnostic approach and management. J Neurol. 2021 Sep;268(9):3249-68. PubMed PMID: 32462350. Epub 20200527.

2. Samanci B, Samanci Y, Tuzun E, Altiokka-Uzun G, Ekizoglu E, Icoz S, et al. Evidence for potential involvement of pro-inflammatory adipokines in the pathogenesis of idiopathic intracranial hypertension. Cephalalgia. 2017 May;37(6):525-31. PubMed PMID: 27193133. Epub 20160518.

3. Chen J, Wall M. Epidemiology and risk factors for idiopathic intracranial hypertension. Int Ophthalmol Clin. 2014 Winter;54(1):1-11. PubMed PMID: 24296367. Pubmed Central PMCID: PMC3864361.

4. Thurtell MJ. Idiopathic Intracranial Hypertension. Continuum (Minneap Minn). 2019 Oct;25(5):1289-309. PubMed PMID: 31584538.

5. Yabe I, Moriwaka F, Notoya A, Ohtaki M, Tashiro K. Incidence of idiopathic intracranial hypertension in Hokkaido, the northernmost island of Japan. J Neurol. 2000 Jun;247(6):474-5. PubMed PMID: 10929282.

6. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2014 Aug 30;384(9945):766-81. PubMed PMID: 24880830. Pubmed Central PMCID: PMC4624264. Epub 20140529.

7. Bruce BB, Kedar S, Van Stavern GP, Monaghan D, Acierno MD, Braswell RA, et al. Idiopathic intracranial hypertension in men. Neurology. 2009 Jan 27;72(4):304-9. PubMed PMID: 18923135. Pubmed Central PMCID: PMC2677502. Epub 20081015.

8. Degnan AJ, Levy LM. Pseudotumor cerebri: brief review of clinical syndrome and imaging findings. AJNR Am J Neuroradiol. 2011 Dec;32(11):1986-93. PubMed PMID: 21680652. Pubmed Central PMCID: PMC7964411. Epub 20110616.

9. Baykan B, Ekizoğlu E, Altıokka Uzun G. An update on the pathophysiology of idiopathic intracranial hypertension alias pseudotumor cerebri. Agri. 2015;27(2):63-72. PubMed PMID: 25944131.

10. Lampl Y, Eshel Y, Kessler A, Fux A, Gilad R, Boaz M, et al. Serum leptin level in women with idiopathic intracranial hypertension. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002 May;72(5):642-3. PubMed PMID: 11971053. Pubmed Central PMCID: PMC1737898.

11. Edwards LJ, Sharrack B, Ismail A, Tench CR, Gran B, Dhungana S, et al. Increased levels of interleukins 2 and 17 in the cerebrospinal fluid of patients with idiopathic intracranial hypertension. Am J Clin Exp Immunol. 2013;2(3):234-44. PubMed PMID: 24179731. Pubmed Central PMCID: PMC3808932. Epub 20131016.

12. Szewka AJ, Bruce BB, Newman NJ, Biousse V. Idiopathic intracranial hypertension: relation between obesity and visual outcomes. J Neuroophthalmol. 2013 Mar;33(1):4-8. PubMed PMID: 22217456. Pubmed Central PMCID: PMC3323689.

13. Sugerman HJ, DeMaria EJ, Felton WL, 3rd, Nakatsuka M, Sismanis A. Increased intra-abdominal pressure and cardiac filling pressures in obesity-associated pseudotumor cerebri. Neurology. 1997 Aug;49(2):507-11. PubMed PMID: 9270586.

14. Kesler A, Kliper E, Assayag EB, Zwang E, Deutsch V, Martinowitz U, et al. Thrombophilic factors in idiopathic intracranial hypertension: a report of 51 patients

and a meta-analysis. Blood Coagul Fibrinolysis. 2010 Jun;21(4):328-33. PubMed PMID: 20400894.

15. Markey KA, Uldall M, Botfield H, Cato LD, Miah MA, Hassan-Smith G, et al. Idiopathic intracranial hypertension, hormones, and 11β-hydroxysteroid dehydrogenases. J Pain Res. 2016;9:223-32. PubMed PMID: 27186074. Pubmed Central PMCID: PMC4847593. Epub 20160419.

16. Sinclair AJ, Ball AK, Burdon MA, Clarke CE, Stewart PM, Curnow SJ, et al. Exploring the pathogenesis of IIH: an inflammatory perspective. J Neuroimmunol. 2008 Sep 15;201-202:212-20. PubMed PMID: 18676028. Epub 20080803.

17. Ball AK, Sinclair AJ, Curnow SJ, Tomlinson JW, Burdon MA, Walker EA, et al. Elevated cerebrospinal fluid (CSF) leptin in idiopathic intracranial hypertension (IIH): evidence for hypothalamic leptin resistance? Clin Endocrinol (Oxf). 2009 Jun;70(6):863-9. PubMed PMID: 18771566. Epub 20080902.

18. Feng R, Li Y, Wang C, Luo C, Liu L, Chuo F, et al. Higher vaspin levels in subjects with obesity and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2014 Oct;106(1):88-94. PubMed PMID: 25151227. Epub 20140727.

19. Blüher M. Vaspin in obesity and diabetes: pathophysiological and clinical significance. Endocrine. 2012 Apr;41(2):176-82. PubMed PMID: 22139797. Epub 20111203.

20. Phalitakul S, Okada M, Hara Y, Yamawaki H. Vaspin prevents methylglyoxal-induced apoptosis in human vascular endothelial cells by inhibiting reactive oxygen species generation. Acta Physiol (Oxf). 2013 Nov;209(3):212-9. PubMed PMID: 23782902. Epub 20130710.

21. Ha EE, Bauer RC. Emerging Roles for Adipose Tissue in Cardiovascular Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018 Aug;38(8):e137-e44. PubMed PMID: 30354196. Pubmed Central PMCID: PMC6205733.

22. Janesick A, Blumberg B. Endocrine disrupting chemicals and the developmental programming of adipogenesis and obesity. Birth Defects Res C Embryo Today. 2011 Mar;93(1):34-50. PubMed PMID: 21425440. Pubmed Central PMCID: PMC4919125.

23. Serinkan Cinemre FB, Cinemre H, Bahtiyar N, Kahyaoglu B, Agac MT, Shundo H, et al. Apelin, Omentin-1, and Vaspin in patients with essential hypertension: association of adipokines with trace elements, inflammatory cytokines, and oxidative damage markers. Ir J Med Sci. 2021 Feb;190(1):97-106. PubMed PMID: 32583310. Epub 20200624.

24. Mehta NH, Suss RA, Dyke JP, Theise ND, Chiang GC, Strauss S, et al. Quantifying cerebrospinal fluid dynamics: A review of human neuroimaging contributions to CSF physiology and neurodegenerative disease. Neurobiol Dis. 2022 Aug;170:105776. PubMed PMID: 35643187. Pubmed Central PMCID: PMC9987579. Epub 20220525.

25. Daneman R, Prat A. The blood-brain barrier. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2015 Jan 5;7(1):a020412. PubMed PMID: 25561720. Pubmed Central PMCID: PMC4292164. Epub 20150105.

26. Johnston I, Teo C. Disorders of CSF hydrodynamics. Childs Nerv Syst. 2000 Nov;16(10-11):776-99. PubMed PMID: 11151732.

27. Leinonen V, Vanninen R, Rauramaa T. Cerebrospinal fluid circulation and hydrocephalus. Handb Clin Neurol. 2017;145:39-50. PubMed PMID: 28987185.

28. Sakka L, Coll G, Chazal J. Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases. 2011 2011/12/01/;128(6):309-16.

29. Nakada T, Kwee IL. Fluid Dynamics Inside the Brain Barrier: Current Concept of Interstitial Flow, Glymphatic Flow, and Cerebrospinal Fluid Circulation in the Brain. The Neuroscientist. 2018 2019/04/01;25(2):155-66.

30. Lun MP, Monuki ES, Lehtinen MK. Development and functions of the choroid plexus–cerebrospinal fluid system. Nature Reviews Neuroscience. 2015 2015/08/01;16(8):445-57.

31. Spector R, Robert Snodgrass S, Johanson CE. A balanced view of the cerebrospinal fluid composition and functions: Focus on adult humans. Experimental Neurology. 2015 2015/11/01/;273:57-68.

32. Chazen JL, Dyke JP, Holt RW, Horky L, Pauplis RA, Hesterman JY, et al. Automated segmentation of MR imaging to determine normative central nervous system cerebrospinal fluid volumes in healthy volunteers. Clinical Imaging. 2017 2017/05/01/;43:132-5.

33. Damkier HH, Brown PD, Praetorius J. Cerebrospinal fluid secretion by the choroid plexus. Physiol Rev. 2013 Oct;93(4):1847-92. PubMed PMID: 24137023.

34. Podkovik S, Kashyap S, Wiginton Jt, Kang C, Mo K, Goodrich M, et al. Comparison of Ventricular and Lumbar Cerebrospinal Fluid Composition. Cureus. 2020 Jul 21;12(7):e9315. PubMed PMID: 32850195. Pubmed Central PMCID: PMC7444742. Epub 20200721.

35. Mokri B. The Monro–Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. Neurology. 2001;56(12):1746-8.

36. Mastorakos P, McGavern D. The anatomy and immunology of vasculature in the central nervous system. Science Immunology. 2019;4(37):eaav0492.

37. MacGregor Sharp M, Bulters D, Brandner S, Holton J, Verma A, Werring DJ, et al. The fine anatomy of the perivascular compartment in the human brain: relevance

to dilated perivascular spaces in cerebral amyloid angiopathy. Neuropathology and applied neurobiology. 2019;45(3):305-8.

38. Syková E, Nicholson C. Diffusion in brain extracellular space. Physiological reviews. 2008;88(4):1277-340.

39. Thorne RG, Nicholson C. In vivo diffusion analysis with quantum dots and dextrans predicts the width of brain extracellular space. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2006;103(14):5567-72.

40. Proulx ST. Cerebrospinal fluid outflow: a review of the historical and contemporary evidence for arachnoid villi, perineural routes, and dural lymphatics. Cellular and Molecular Life Sciences. 2021 2021/03/01;78(6):2429-57.

41. Tumani H, Huss A, Bachhuber F. The cerebrospinal fluid and barriers–anatomic and physiologic considerations. Handbook of clinical neurology. 2018;146:21-32.

42. Lippoldt A, Liebner S, Andbjer B, Kalbacher H, Wolburg H, Haller H, et al. Organization of choroid plexus epithelial and endothelial cell tight junctions and regulation of claudin-1,-2 and-5 expression by protein kinase C. Neuroreport. 2000;11(7):1427-31.

43. Abbott NJ, Pizzo ME, Preston JE, Janigro D, Thorne RG. The role of brain barriers in fluid movement in the CNS: is there a ‘glymphatic’system? Acta neuropathologica. 2018;135:387-407.

44. Hawkins BT, Davis TP. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. Pharmacological reviews. 2005;57(2):173-85.

45. Rosenberg G. Cerebrospinal fluid: Formation, absorption, markers, and relationship to blood–brain barrier. Primer on Cerebrovascular Diseases: Elsevier; 2017. p. 25-31.

46. Leinonen V, Vanninen R, Rauramaa T. Cerebrospinal fluid circulation and hydrocephalus. Handbook of clinical neurology. 2018;145:39-50.

47. Hoffmann J. Impaired cerebrospinal fluid pressure. Handbook of clinical neurology. 2018;146:171-85.

48. Bothwell SW, Janigro D, Patabendige A. Cerebrospinal fluid dynamics and intracranial pressure elevation in neurological diseases. Fluids Barriers CNS. 2019 Apr 10;16(1):9. PubMed PMID: 30967147. Pubmed Central PMCID: PMC6456952. Epub 20190410.

49. Hiploylee C, Colbourne F. Intracranial pressure measured in freely moving rats for days after intracerebral hemorrhage. Experimental neurology. 2014;255:49-55.

50. Dunn LT. Raised intracranial pressure. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002 Sep;73 Suppl 1(Suppl 1):i23-7. PubMed PMID: 12185258. Pubmed Central PMCID: PMC1765599.

51. Kim D-J, Czosnyka Z, Kasprowicz M, Smieleweski P, Baledent O, Guerguerian A-M, et al. Continuous monitoring of the Monro-Kellie doctrine: is it possible? Journal of neurotrauma. 2012;29(7):1354-63.

52. Pollay M, Hisey B, Reynolds E, Tomkins P, Stevens FA, Smith R. Choroid plexus Na+/K+-activated adenosine triphosphatase and cerebrospinal fluid formation. Neurosurgery. 1985;17(5):768-72.

53. Steffensen AB, Oernbo EK, Stoica A, Gerkau NJ, Barbuskaite D, Tritsaris K, et al. Cotransporter-mediated water transport underlying cerebrospinal fluid formation. Nature communications. 2018;9(1):2167.

54. Eftekhari S, Westgate CSJ, Uldall MS, Jensen RH. Preclinical update on regulation of intracranial pressure in relation to idiopathic intracranial hypertension.

Fluids Barriers CNS. 2019 Nov 26;16(1):35. PubMed PMID: 31767019. Pubmed Central PMCID: PMC6878629. Epub 20191126.

55. Pollay M. The function and structure of the cerebrospinal fluid outflow system. Cerebrospinal fluid research. 2010;7:1-20.

56. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β. Science translational medicine. 2012;4(147):147ra11-ra11.

57. Da Mesquita S, Louveau A, Vaccari A, Smirnov I, Cornelison RC, Kingsmore KM, et al. Functional aspects of meningeal lymphatics in ageing and Alzheimer's disease. Nature. 2018;560(7717):185-91.

58. Akay R, Kamisli O, Kahraman A, Oner S, Tecellioglu M. Evaluation of aqueductal CSF flow dynamics with phase contrast cine MR imaging in idiopathic intracranial hypertension patients: preliminary results. European Review for Medical & Pharmacological Sciences. 2015;19(18).

59. Blair GW, Thrippleton MJ, Shi Y, Hamilton I, Stringer M, Chappell F, et al. Intracranial hemodynamic relationships in patients with cerebral small vessel disease. Neurology. 2020 May 26;94(21):e2258-e69. PubMed PMID: 32366534. Pubmed Central PMCID: PMC7357294. Epub 20200504.

60. Malm J, Kristensen B, Markgren P, Ekstedt J. CSF hydrodynamics in idiopathic intracranial hypertension: a long-term study. Neurology. 1992 Apr;42(4):851-8. PubMed PMID: 1565241.

61. Mondragon J, Klovenski V. Pseudotumor Cerebri. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.; 2023.

62. Durcan FJ, Corbett JJ, Wall M. The incidence of pseudotumor cerebri. Population studies in Iowa and Louisiana. Arch Neurol. 1988 Aug;45(8):875-7. PubMed PMID: 3395261.

63. Al Abdulsalam HK, Ajlan AM. Idiopathic intracranial hypertension in males. Neurosciences (Riyadh). 2017 Jul;22(3):220-3. PubMed PMID: 28678218. Pubmed Central PMCID: PMC5946368.

64. Yousaf MIK, Shi P, Cordoves Feria RM, Ghani MR, Robertson DA. Pseudotumor Cerebri Syndrome Without Headache in an Obese Male With Eight Restricted Cerebrospinal Fluid (CSF) Oligoclonal Bands: A Case Report. Cureus. 2022 Feb;14(2):e22024. PubMed PMID: 35340471. Pubmed Central PMCID: PMC8912171. Epub 20220208.

65. Kosmorsky GS. Idiopathic intracranial hypertension: pseudotumor cerebri. Headache. 2014 Feb;54(2):389-93. PubMed PMID: 24512582.

66. Daniels AB, Liu GT, Volpe NJ, Galetta SL, Moster ML, Newman NJ, et al. Profiles of obesity, weight gain, and quality of life in idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). Am J Ophthalmol. 2007 Apr;143(4):635-41. PubMed PMID: 17386271.

67. Kesler A, Fattal-Valevski A. Idiopathic intracranial hypertension in the pediatric population. J Child Neurol. 2002 Oct;17(10):745-8. PubMed PMID: 12546428.

68. Gaier ED, Heidary G. Pediatric Idiopathic Intracranial Hypertension. Semin Neurol. 2019 Dec;39(6):704-10. PubMed PMID: 31847041. Epub 20191217.

69. Ko MW, Chang SC, Ridha MA, Ney JJ, Ali TF, Friedman DI, et al. Weight gain and recurrence in idiopathic intracranial hypertension. A case-control study. 2011;76(18):1564-7.

70. Hirsch N. Cerebrospinal fluid and its physiology. Anaesthesia & Intensive Care Medicine. 2013 2013/09/01/;14(9):379-80.

71. Fera F, Bono F, Messina D, Gallo O, Lanza PL, Auteri W, et al. Comparison of different MR venographytechniques for detecting transversesinus stenosis in idiopathic intracranialhypertension. Journal of Neurology. 2005 2005/09/01;252(9):1021-5.

72. Wall M, Kupersmith MJ, Kieburtz KD, Corbett JJ, Feldon SE, Friedman DI, et al. The Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial: Clinical Profile at Baseline. JAMA Neurology. 2014;71(6):693-701.

73. Olesen J. Preface to the Second Edition. Cephalalgia. 2004;24(1_suppl):9-10.

74. Ball AK, Clarke CE. Idiopathic intracranial hypertension. The Lancet Neurology. 2006 2006/05/01/;5(5):433-42.

75. Friedman DI, Quiros PA, Subramanian PS, Mejico LJ, Gao S, McDermott M, et al. Headache in Idiopathic Intracranial Hypertension: Findings From the Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial. Headache. 2017 Sep;57(8):1195-205. PubMed PMID: 28752894. Pubmed Central PMCID: PMC5799151. Epub 20170728.

76. Shah V, Kardon R, Lee AG, Corbett J, Wall M. Long-term follow-up of idiopathic intracranial hypertension: the Iowa experience. Neurology. 2008;70(8):634-40.

77. Haywood KL, Mars TS, Potter R, Patel S, Matharu M, Underwood M. Assessing the impact of headaches and the outcomes of treatment: A systematic review of patient-reported outcome measures (PROMs). Cephalalgia. 2018;38(7):1374-86. PubMed PMID: 28920448.

78. Wakerley B, Tan M, Ting E. Idiopathic intracranial hypertension. Cephalalgia. 2015;35(3):248-61.

79. Mollan SP, Davies B, Silver NC, Shaw S, Mallucci CL, Wakerley BR, et al. Idiopathic intracranial hypertension: consensus guidelines on management. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018 Oct;89(10):1088-100. PubMed PMID: 29903905. Pubmed Central PMCID: PMC6166610. Epub 20180614.

80. Sengupta S, Eckstein C, Collins T. The Dilemma of Diagnosing Idiopathic Intracranial Hypertension Without Papilledema in Patients With Chronic Migraine. JAMA Neurol. 2019 Sep 1;76(9):1001-2. PubMed PMID: 31259997.

81. Ljubisavljevic S. Postdural puncture headache as a complication of lumbar puncture: clinical manifestations, pathophysiology, and treatment. Neurol Sci. 2020 Dec;41(12):3563-8. PubMed PMID: 32997283. Epub 20200930.

82. Schreiber ML. Lumbar Puncture. Medsurg Nursing. 2019;28(6):402-4.

83. Bakırhan DŞ, Mehtap T. Post Dural Ponksiyon Baş Ağrısında Hemşirelik Yaklaşımları. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2022;11(4):1602-8.

84. Wright BL, Lai JT, Sinclair AJ. Cerebrospinal fluid and lumbar puncture: a practical review. J Neurol. 2012 Aug;259(8):1530-45. PubMed PMID: 22278331. Epub 20120126.

85. Roos KL. Lumbar puncture. Semin Neurol. 2003 Mar;23(1):105-14. PubMed PMID: 12870112.

86. Cooper N. Lumbar puncture. Acute Med. 2011;10(4):188-93. PubMed PMID: 22111091.

87. Friedman DI, Liu GT, Digre KB. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. Neurology. 2013;81(13):1159-65.

88. Neville L, Egan RA. Frequency and amplitude of elevation of cerebrospinal fluid resting pressure by the Valsalva maneuver. Can J Ophthalmol. 2005 Dec;40(6):775-7. PubMed PMID: 16391647.

89. Hoffmann J, Mollan SP, Paemeleire K, Lampl C, Jensen RH, Sinclair AJ. European headache federation guideline on idiopathic intracranial hypertension. J Headache Pain. 2018 Oct 8;19(1):93. PubMed PMID: 30298346. Pubmed Central PMCID: PMC6755569. Epub 20181008.

90. Wang MTM, Bhatti MT, Danesh-Meyer HV. Idiopathic intracranial hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management. J Clin Neurosci. 2022 Jan;95:172-9. PubMed PMID: 34929642. Epub 20211217.

91. Dandy WE. Intracranial pressure without brain tumor: diagnosis and treatment. Annals of surgery. 1937;106(4):492.

92. Sinclair AJ, Burdon MA, Nightingale PG, Ball AK, Good P, Matthews TD, et al. Low energy diet and intracranial pressure in women with idiopathic intracranial hypertension: prospective cohort study. Bmj. 2010;341.

93. Manfield JH, Yu KKH, Efthimiou E, Darzi A, Athanasiou T, Ashrafian H. Bariatric Surgery or Non-surgical Weight Loss for Idiopathic Intracranial Hypertension? A Systematic Review and Comparison of Meta-analyses. Obesity Surgery. 2017 2017/02/01;27(2):513-21.

94. Merola J, Selezneva L, Perkins R, Lang J, Barry J, Leach P. Cerebrospinal fluid diversion versus bariatric surgery in the management of idiopathic intracranial hypertension. British Journal of Neurosurgery. 2020;34(1):9-12.

95. Committee TNIIHSGW. Effect of Acetazolamide on Visual Function in Patients With Idiopathic Intracranial Hypertension and Mild Visual Loss: The Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial. JAMA. 2014;311(16):1641-51.

96. Panagopoulos G, Deftereos S, Tagaris G, Gryllia M, Kounadi T, Karamani O, et al. Octreotide: a therapeutic option for idiopathic intracranial hypertension. Neurol Neurophysiol Neurosci. 2007;1:1-6.

97. Nia AM, Srinivasan VM, Lall R, Kan P. Dural Venous Sinus Stenting in Idiopathic Intracranial Hypertension: A National Database Study of 541 Patients. World Neurosurg. 2022 Nov;167:e451-e5. PubMed PMID: 35973522. Epub 20220813.

98. Wang YS, Chen H, Wang Y, Zhang JD, Li CY, Shi XW. [Surgical treatment of ventriculoperitoneal shunt guided by ultrasound to the patients with idiopathic intracranial hypertension]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2016 Jun 21;96(23):1856-8. PubMed PMID: 27356799.

99. Ahmad SR, Moss HE. Update on the Diagnosis and Treatment of Idiopathic Intracranial Hypertension. Semin Neurol. 2019 Dec;39(6):682-91. PubMed PMID: 31847039. Pubmed Central PMCID: PMC7713505. Epub 20191217.

100. Abubaker K, Ali Z, Raza K, Bolger C, Rawluk D, O'Brien D. Idiopathic intracranial hypertension: lumboperitoneal shunts versus ventriculoperitoneal shunts – case series and literature review. British Journal of Neurosurgery. 2011 2011/02/01;25(1):94-9.

101. Ahmed R, Friedman DI, Halmagyi GM. Stenting of the Transverse Sinuses in Idiopathic Intracranial Hypertension. Journal of Neuro-Ophthalmology. 2011;31(4).

102. Alsuhaibani AH, Carter KD, Nerad JA, Lee AG. Effect of optic nerve sheath fenestration on papilledema of the operated and the contralateral nonoperated eyes in idiopathic intracranial hypertension. Ophthalmology. 2011 Feb;118(2):412-4. PubMed PMID: 20801522.

103. Mollan SP, Davies B, Silver NC, Shaw S, Mallucci CL, Wakerley BR, et al. Idiopathic intracranial hypertension: consensus guidelines on management. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2018;89(10):1088-100.

104. Mollan SP, Ali F, Hassan-Smith G, Botfield H, Friedman DI, Sinclair AJ. Evolving evidence in adult idiopathic intracranial hypertension: pathophysiology and management. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2016;87(9):982-92.

105. Biousse V, Bruce BB, Newman NJ. Update on the pathophysiology and management of idiopathic intracranial hypertension. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012 May;83(5):488-94. PubMed PMID: 22423118. Pubmed Central PMCID: PMC3544160. Epub 20120315.

106. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. Nat Clin Pract Rheumatol. 2007 Dec;3(12):716-24. PubMed PMID: 18037931.

107. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. N Engl J Med. 2004 Jun 3;350(23):2362-74. PubMed PMID: 15175438.

108. Blüher M, Mantzoros CS. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. Metabolism. 2015 Jan;64(1):131-45. PubMed PMID: 25497344. Epub 20141023.

109. Taylor EB. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity. Clin Sci (Lond). 2021 Mar 26;135(6):731-52. PubMed PMID: 33729498. Pubmed Central PMCID: PMC7969664.

110. Gainsford T, Willson TA, Metcalf D, Handman E, McFarlane C, Ng A, et al. Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of

hemopoietic cells. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1996;93(25):14564-8.

111. Santos-Alvarez J, Goberna R, Sánchez-Margalet V. Human Leptin Stimulates Proliferation and Activation of Human Circulating Monocytes. Cellular Immunology. 1999 1999/05/25/;194(1):6-11.

112. Souza-Almeida G, D'Avila H, Almeida PE, Luna-Gomes T, Liechocki S, Walzog B, et al. Leptin Mediates In Vivo Neutrophil Migration: Involvement of Tumor Necrosis Factor-Alpha and CXCL1. Frontiers in Immunology. 2018 2018-February-06;9. English.

113. Diaz-Rizo V, Bonilla-Lara D, Gonzalez-Lopez L, Sanchez-Mosco D, Fajardo-Robledo NS, Perez-Guerrero EE, et al. Serum levels of adiponectin and leptin as biomarkers of proteinuria in lupus nephritis. PloS one. 2017;12(9):e0184056.

114. Wang X, Qiao Y, Yang L, Song S, Han Y, Tian Y, et al. Leptin levels in patients with systemic lupus erythematosus inversely correlate with regulatory T cell frequency. Lupus. 2017;26(13):1401-6. PubMed PMID: 28409523.

115. Tian G, Liang J-N, Wang Z-Y, Zhou D. Emerging role of leptin in rheumatoid arthritis. Clinical and Experimental Immunology. 2014;177(3):557-70.

116. Falaschetti E, Hingorani AD, Jones A, Charakida M, Finer N, Whincup P, et al. Adiposity and cardiovascular risk factors in a large contemporary population of pre-pubertal children. European heart journal. 2010;31(24):3063-72.

117. Janesick A, Blumberg B. Endocrine disrupting chemicals and the developmental programming of adipogenesis and obesity. Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews. 2011;93(1):34-50.

118. Qi XY, Qu SL, Xiong WH, Rom O, Chang L, Jiang ZS. Perivascular adipose tissue (PVAT) in atherosclerosis: a double-edged sword. Cardiovasc Diabetol. 2018

Oct 10;17(1):134. PubMed PMID: 30305178. Pubmed Central PMCID: PMC6180425. Epub 20181010.

119. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2006 Jun;290(6):E1253-61. PubMed PMID: 16531507. Epub 20060310.

120. Dhungana S, Sharrack B, Woodroofe N. Cytokines and chemokines in idiopathic intracranial hypertension. Headache. 2009 Feb;49(2):282-5. PubMed PMID: 19222599.

121. Behbehani R, Mabrook A, Abbas JM, Al-Rammah T, Mojiminiyi O, Doi SA. Is cerebrospinal fluid leptin altered in idiopathic intracranial hypertension? Clin Endocrinol (Oxf). 2010 Jun;72(6):851-2. PubMed PMID: 19788589. Epub 20090924.

122. Hida K, Wada J, Zhang H, Hiragushi K, Tsuchiyama Y, Shikata K, et al. Identification of genes specifically expressed in the accumulated visceral adipose tissue of OLETF rats. J Lipid Res. 2000 Oct;41(10):1615-22. PubMed PMID: 11013303.

123. Weiner J, Zieger K, Pippel J, Heiker JT. Molecular Mechanisms of Vaspin Action - From Adipose Tissue to Skin and Bone, from Blood Vessels to the Brain. Adv Exp Med Biol. 2019;1111:159-88. PubMed PMID: 30051323.

124. Li Q, Chen R, Moriya J, Yamakawa J, Sumino H, Kanda T, et al. A novel adipocytokine, visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor (vaspin), and obesity. J Int Med Res. 2008 Jul-Aug;36(4):625-9. PubMed PMID: 18652756.

125. Kurowska P, Mlyczyńska E, Barbe A, Staub C, Gregoraszczuk E, Dupont J, et al. Vaspin in the pig ovarian follicles: expression and regulation by different hormones. Reproduction. 2019 Aug;158(2):135-46. PubMed PMID: 31063973.

126. Heiker JT. Vaspin (serpinA12) in obesity, insulin resistance, and inflammation. J Pept Sci. 2014 May;20(5):299-306. PubMed PMID: 24596079. Epub 20140305.

127. Nakatsuka A, Wada J, Iseda I, Teshigawara S, Higashio K, Murakami K, et al. Visceral adipose tissue-derived serine proteinase inhibitor inhibits apoptosis of endothelial cells as a ligand for the cell-surface GRP78/voltage-dependent anion channel complex. Circ Res. 2013 Mar 1;112(5):771-80. PubMed PMID: 23307819. Epub 20130110.

128. Sun N, Wang H, Wang L. Vaspin alleviates dysfunction of endothelial progenitor cells induced by high glucose via PI3K/Akt/eNOS pathway. Int J Clin Exp Pathol. 2015;8(1):482-9. PubMed PMID: 25755737. Pubmed Central PMCID: PMC4348872. Epub 20150101.

129. Jung CH, Lee WJ, Hwang JY, Lee MJ, Seol SM, Kim YM, et al. Vaspin increases nitric oxide bioavailability through the reduction of asymmetric dimethylarginine in vascular endothelial cells. PLoS One. 2012;7(12):e52346. PubMed PMID: 23284999. Pubmed Central PMCID: PMC3532208. Epub 20121228.

130. Aust G, Richter O, Rohm S, Kerner C, Hauss J, Klöting N, et al. Vaspin serum concentrations in patients with carotid stenosis. Atherosclerosis. 2009 May;204(1):262-6. PubMed PMID: 18848328. Epub 20080902.

131. Müssig K, Staiger H, Machicao F, Thamer C, Machann J, Schick F, et al. RARRES2, encoding the novel adipokine chemerin, is a genetic determinant of disproportionate regional body fat distribution: a comparative magnetic resonance imaging study. Metabolism. 2009 Apr;58(4):519-24. PubMed PMID: 19303973.

132. Kempf K, Rose B, Illig T, Rathmann W, Strassburger K, Thorand B, et al. Vaspin (SERPINA12) genotypes and risk of type 2 diabetes: Results from the MONICA/KORA studies. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2010 Mar;118(3):184-9. PubMed PMID: 18726871. Epub 20080825.

133. Mehanna ET, Mesbah NM, Ghattas MH, Saleh SM, Abo-Elmatty DM. Association of chemerin Rs17173608 and vaspin Rs2236242 gene polymorphisms with metabolic syndrome in Egyptian women. Endocr Res. 2016;41(1):43-8. PubMed PMID: 26472663. Epub 20151015.

134. Li HL, Peng WH, Cui ST, Lei H, Wei YD, Li WM, et al. Vaspin plasma concentrations and mRNA expressions in patients with stable and unstable angina pectoris. Clin Chem Lab Med. 2011 Sep;49(9):1547-54. PubMed PMID: 21913793.

135. Jung CH, Lee WJ, Hwang JY, Seol SM, Kim YM, Lee YL, et al. Vaspin protects vascular endothelial cells against free fatty acid-induced apoptosis through a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. Biochem Biophys Res Commun. 2011 Sep 23;413(2):264-9. PubMed PMID: 21893030. Epub 20110827.

136. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. N Engl J Med. 2003 Feb 13;348(7):593-600. PubMed PMID: 12584367.

137. Fadini GP, Miorin M, Facco M, Bonamico S, Baesso I, Grego F, et al. Circulating endothelial progenitor cells are reduced in peripheral vascular complications of type 2 diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol. 2005 May 3;45(9):1449-57. PubMed PMID: 15862417.

138. Aicher A, Heeschen C, Mildner-Rihm C, Urbich C, Ihling C, Technau-Ihling K, et al. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells. Nat Med. 2003 Nov;9(11):1370-6. PubMed PMID: 14556003. Epub 20031012.

139. Sakamoto Y, Kameshima S, Kakuda C, Okamura Y, Kodama T, Okada M, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor prevents the development of monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats. Pflugers Arch. 2017 Nov;469(11):1425-32. PubMed PMID: 28776262. Epub 20170803.

140. Pollak L, Zohar E, Glovinsky Y, Huna-Baron R. Reevaluation of presentation and course of idiopathic intracranial hypertension--a large cohort comprehensive study. Acta Neurol Scand. 2013 Jun;127(6):406-12. PubMed PMID: 23278763. Epub 20121231.

141. Rush JA. Pseudotumor cerebri: clinical profile and visual outcome in 63 patients. Mayo Clin Proc. 1980 Sep;55(9):541-6. PubMed PMID: 7412408.

142. Matthews YY, Dean F, Lim MJ, McLachlan K, Rigby AS, Solanki GA, et al. Pseudotumor cerebri syndrome in childhood: incidence, clinical profile and risk factors in a national prospective population-based cohort study. Arch Dis Child. 2017 Aug;102(8):715-21. PubMed PMID: 28356250. Epub 20170329.

143. Sundholm A, Burkill S, Waldenlind E, Bahmanyar S, Nilsson Remahl AIM. A national Swedish case-control study investigating incidence and factors associated with idiopathic intracranial hypertension. Cephalalgia. 2021 Dec;41(14):1427-36. PubMed PMID: 34407644. Pubmed Central PMCID: PMC8619724. Epub 20210818.

144. Mulla Y, Markey KA, Woolley RL, Patel S, Mollan SP, Sinclair AJ. Headache determines quality of life in idiopathic intracranial hypertension. J Headache Pain. 2015;16:521. PubMed PMID: 25982204. Pubmed Central PMCID: PMC4436432. Epub 20150515.

145. Digre KB, Bruce BB, McDermott MP, Galetta KM, Balcer LJ, Wall M. Quality of life in idiopathic intracranial hypertension at diagnosis: IIH Treatment Trial results. Neurology. 2015 Jun 16;84(24):2449-56. PubMed PMID: 25995055. Pubmed Central PMCID: PMC4478032. Epub 20150520.

146. Mollan SP, Hoffmann J, Sinclair AJ. Advances in the understanding of headache in idiopathic intracranial hypertension. Curr Opin Neurol. 2019 Feb;32(1):92-8. PubMed PMID: 30547900. Pubmed Central PMCID: PMC6343949.

147. Hoffmann J, Goadsby PJ. Update on intracranial hypertension and hypotension. Curr Opin Neurol. 2013 Jun;26(3):240-7. PubMed PMID: 23594732.

148. Sodhi M, Sheldon CA, Carleton B, Etminan M. Oral fluoroquinolones and risk of secondary pseudotumor cerebri syndrome: Nested case-control study. Neurology. 2017 Aug 22;89(8):792-5. PubMed PMID: 28754842. Epub 20170728.

149. Etminan M, Khosrow-Khavar F, Sodhi M, Carleton B, Magee LA, Tremlett H, et al. Pseudotumor cerebri syndrome with different types of hormonal contraceptives in women of child-bearing age. Eur J Neurol. 2020 Dec;27(12):2625-9. PubMed PMID: 32810878. Epub 20200904.

150. Giuseffi V, Wall M, Siegel PZ, Rojas PB. Symptoms and disease associations in idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): a case-control study. Neurology. 1991 Feb;41(2 (Pt 1)):239-44. PubMed PMID: 1992368.

151. Ireland B, Corbett JJ, Wallace RB. The search for causes of idiopathic intracranial hypertension. A preliminary case-control study. Arch Neurol. 1990 Mar;47(3):315-20. PubMed PMID: 2310315.

152. Zayit-Soudry S, Leibovitch I, Kesler A. Idiopathic intracranial hypertension after 40 years of age: clinical features in 23 patients. Eur J Ophthalmol. 2008 Nov-Dec;18(6):989-93. PubMed PMID: 18988173.

153. Kilic K, Korsbæk JJ, Jensen RH, Cvetkovic VV. Diagnosis of idiopathic intracranial hypertension - the importance of excluding secondary causes: A systematic review. Cephalalgia. 2022 May;42(6):524-41. PubMed PMID: 34822742. Epub 20211125.

154. Wall M. Idiopathic intracranial hypertension. Neurol Clin. 2010 Aug;28(3):593-617. PubMed PMID: 20637991. Pubmed Central PMCID: PMC2908600.

155. Fraser C, Plant GT. The syndrome of pseudotumour cerebri and idiopathic intracranial hypertension. Curr Opin Neurol. 2011 Feb;24(1):12-7. PubMed PMID: 21150597.

156. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. Neurology. 2007 Jan 30;68(5):343-9. PubMed PMID: 17261680.

157. Pollak L, Zohar E, Glovinsky Y, Huna-Baron R. The laboratory profile in idiopathic intracranial hypertension. Neurol Sci. 2015 Jul;36(7):1189-95. PubMed PMID: 25596710. Epub 20150118.

158. Grech O, Mollan SP, Wakerley BR, Alimajstorovic Z, Lavery GG, Sinclair AJ. Emerging themes in idiopathic intracranial hypertension. J Neurol. 2020 Dec;267(12):3776-84. PubMed PMID: 32700012. Pubmed Central PMCID: PMC7674362. Epub 20200722.

159. Fernández-Rojo MA, Gongora M, Fitzsimmons RL, Martel N, Martin SD, Nixon SJ, et al. Caveolin-1 is necessary for hepatic oxidative lipid metabolism: evidence for crosstalk between caveolin-1 and bile acid signaling. Cell Rep. 2013 Jul 25;4(2):238-47. PubMed PMID: 23850288. Epub 20130711.

160. Schwencke C, Braun-Dullaeus RC, Wunderlich C, Strasser RH. Caveolae and caveolin in transmembrane signaling: Implications for human disease. Cardiovasc Res. 2006 Apr 1;70(1):42-9. PubMed PMID: 16412403. Epub 20060110.

161. El-Mesallamy HO, Kassem DH, El-Demerdash E, Amin AI. Vaspin and visfatin/Nampt are interesting interrelated adipokines playing a role in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Metabolism. 2011 Jan;60(1):63-70. PubMed PMID: 20605615. Epub 20100601.

162. Chen MP, Chung FM, Chang DM, Tsai JC, Huang HF, Shin SJ, et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2

diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Jan;91(1):295-9. PubMed PMID: 16234302. Epub 20051018.

163. Hornby C, Mollan SP, Botfield H, O'Reilly MW, Sinclair AJ. Metabolic Concepts in Idiopathic Intracranial Hypertension and Their Potential for Therapeutic Intervention. J Neuroophthalmol. 2018 Dec;38(4):522-30. PubMed PMID: 29985799. Pubmed Central PMCID: PMC6215484.

164. Klöting N, Berndt J, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön MR, et al. Vaspin gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. Biochem Biophys Res Commun. 2006 Jan 6;339(1):430-6. PubMed PMID: 16298335. Epub 20051115.

165. Adderley NJ, Subramanian A, Nirantharakumar K, Yiangou A, Gokhale KM, Mollan SP, et al. Association Between Idiopathic Intracranial Hypertension and Risk of Cardiovascular Diseases in Women in the United Kingdom. JAMA Neurol. 2019 Sep 1;76(9):1088-98. PubMed PMID: 31282950. Pubmed Central PMCID: PMC6618853.

166. Li Z, Ma C, Li L, Pan X, Chen L. Vaspin serum concentration in patients with type 2 diabetes and carotid plaque. J Int Med Res. 2012;40(5):1670-6. PubMed PMID: 23206449.