



**T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ AD.**

**İdiopatik İntrakraniyal Hipertansiyon Tanılı Kadın Hastalarda Beyin Omurilik Sıvısı
Basınç Seviyeleri ile Periferik Kan ve BOS Androjen Düzeyleri Arasındaki İlişkinin
Değerlendirilmesi**

**Dr. Arif SARI
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Aysel MİLANLIOĞLU**

VAN-2025



**T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ AD.**

**İdiopatik İntrakraniyal Hipertansiyon Tanılı Kadın Hastalarda Beyin Omurilik Sıvısı
Basınç Seviyeleri ile Periferik Kan ve BOS Androjen Düzeyleri Arasındaki İlişkinin
Değerlendirilmesi**

**Dr. Arif SARI
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Aysel MİLANLIOĞLU**

VAN-2025

TEŞEKKÜR

Öncelikle bilgi ve tecrübesiyle beni yönlendiren, asistanlık sürecimin her aşamasında bana rehberlik eden ve mesleki gelişimimde kendisini bir rol model olarak gördüğüm tez danışmanım Prof. Dr. Aysel MİLANLIOĞLU' na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bölüm hocalarım Doç. Dr. Vedat ÇİLİNGİR ve Dr. Öğr. Üyesi Caner Baydar'a, bilgi ve deneyimleriyle bu süreçte bana destek oldukları için teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma, yardımcı sağlık personellerine teşekkür ederim.

Beni yetiştiren, sevgisini ve desteğini her zaman hissettiğim ve evlatları olmaktan gurur duyduğum babam Zafer SARI'ya annem Suna SARI'ya teşekkür ederim.

Her daim yanımda olan, varlığıyla bana güç veren, sabrı ve desteğiyle bu süreci anlamlı kılan kıymetli eşim ve meslektaşım Nuray GÜLLÜ SARI'ya bilgisi, fikirleri ve sonsuz anlayışıyla bana ilham verdiği, her adımda güven ve huzur aşıladığı için en içten teşekkürlerimi sunarım. Sevgili oğlum Hüseyin SARI' ya varlığı ve neşesiyle hayatıma yeni anlamlar kattığı için teşekkür ederim.

Dr. Arif SARI

VAN-2025

ÖZET

Amaç

İdiopatik intrakraniyal hipertansiyon (İİH), belirgin bir neden olmaksızın artmış intrakraniyal basınç ile karakterize edilen bir hastalıktır ve genellikle baş ağrısı, görme bozuklukları ve papil ödem gibi semptomlarla kendini gösterir. Kadınlarda erkeklere kıyasla daha sık görülmekte olup özellikle obezite, hormonal değişiklikler ve doğurganlık çağında olmak gibi faktörler hastalığın gelişiminde önemli rol oynamaktadır.

Son yıllarda, androjenlerin İİH patogeneğinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Özellikle testosteronun BOS üretimi ve intrakraniyal basınç üzerindeki etkileri üzerine yapılan çalışmalar, bu hormonun İİH ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu bağlamda çalışmamızda, İİH tanısı almış 52 kadın hastanın BOS açılış basınç seviyeleri ile plazma ve BOS androjen düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmanın temel amacı, İİH tanısı almış kadın hastalarda BOS basınç seviyeleri ile periferik kan ve BOS androjen düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Yöntem

Çalışmamız prospektif olarak planlanmış ve 15.01.2024- 15.07.2024 tarihleri arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi'nde yürütülmüştür.

Araştırmaya, 15-45 yaş aralığında olan ve İİH tanısı almış toplam 52 kadın hasta dahil edilmiştir. Ek nörolojik veya sistemik hastalık öyküsü bulunanlar, 15 yaş altı ve 45 yaş üstü bireyler ile erkek hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastalardan alınan BOS ve kan örneklerinde testosteron ve DHEA-S düzeyleri Kemiluminesans Mikropartikül İmmünolojik Yöntemi (CMIA) kullanılarak ölçülmüştür. BOS açılış basınç seviyeleri ile hormon düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Elde edilen veriler istatistiksel analiz yöntemleriyle değerlendirilmiş ve SPSS 27.0 istatistik programı kullanılarak korelasyon ve grup karşılaştırmaları yapılmıştır.

Bulgular

İstatistiksel analiz sonuçlarına göre, BOS açılış basıncı ≥ 40 cmH₂O olan hastaların plazma testosteron, BOS testosteron ve plazma DHEA-S seviyelerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlenmiştir (p <0.05). Ayrıca, BOS açılış basıncı ile vücut kitle indeksi (BMI) arasında pozitif bir korelasyon gözlenmiştir.

ROC analizi sonuçlarına göre, DHEA-S (P) 295 ng/dL cut-off değeri kullanılarak BOS basıncı ≥ 40 cmH₂O olan hastaların %92,6 duyarlılıkla doğru şekilde sınıflandırılabilceğı belirlenmiştir. Testosteron (P) için 3.45 nmol/L cut-off değeri de benzer şekilde BOS basıncı yüksek hastaları ayırmada anlamlı bulunmuştur.

Sonuç

Bu çalışma, İİH patogeneğinde androjenlerin olası rolünü destekleyen bulgular sunmaktadır. Testosteron ve DHEA-S seviyelerinin BOS basıncı ile ilişkili olması, hormonal dengenin intrakraniyal basınç düzenlemesinde etkili olabileceğini göstermektedir. Özellikle yüksek BOS basıncı olan hastalarda periferik ve BOS testosteron seviyelerinin artış göstermesi, testosteronun BOS dinamiklerini etkileyebileceğine işaret etmektedir.

Bulgular, obezitenin de İİH gelişiminde önemli bir faktör olabileceğini desteklemektedir. BMI ile BOS basıncı arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmesi, aşırı kilo alımının intrakraniyal basıncı artırabileceğini göstermektedir. Bu durum, İİH hastalarında kilo kontrolünün hastalığın yönetiminde önemli bir strateji olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda ayrıca plazma DHEAS ve plazma testosteron seviyelerinin BOS açılış basıncını ön görmede kullanılabilecek parametreler olup olmadığını araştırdık. Elde ettiğimiz sonuçlar plazma DHEAS 295 ng/dL ve plazma testosteron 3.45 nmol/L'nin üzerinde olduğu seviyelerde BOS açılış basıncının da 40 cmH₂O ve üzerinde olabileceğini göstermiştir.

Bu çalışma, İİH'nin hormonal ve metabolik mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayarak yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine yardımcı olabilir. Özellikle hormonal dengenin modüle edilmesine yönelik tedavilerin, hastalığın seyrini olumlu yönde etkileyebileceğı düşünülmektedir.

SUMMARY

Objective

Idiopathic intracranial hypertension (ICH) is a disease characterized by increased intracranial pressure for no apparent reason and usually presents with symptoms such as headache, visual disturbances and papilledema. It is more common in women than in men and factors such as obesity, hormonal changes and being of childbearing age play an important role in its development.

In recent years, androgens have been suggested to play a role in the pathogenesis of ICH. In particular, studies on the effects of testosterone on CSF production and intracranial pressure suggest that this hormone may be associated with ICH. In this context, we analyzed the relationship between CSF opening pressure levels and plasma and CSF androgen levels in 52 female patients diagnosed with ICH. The main aim of the study was to evaluate the relationship between CSF pressure levels and peripheral blood and CSF androgen levels in female patients diagnosed with ICH.

Method

Our study was prospectively planned and conducted between 15.01.2024 and 15.07.2024 at Van Yüzüncü Yıl University Dursun Odabaş Medical Center.

A total of 52 female patients aged 15-45 years and diagnosed with ICH were included in the study. Patients with a history of additional neurologic or systemic diseases, individuals under 15 and over 45 years of age, and male patients were excluded from the study.

Testosterone and DHEA-S levels were measured in CSF and blood samples obtained from the patients using the Chemiluminescence Microparticle Immunologic Method (CMIA). The relationship between CSF opening pressure levels and hormone levels was analyzed. The data obtained were evaluated by statistical analysis methods and correlation and group comparisons were made using SPSS 27.0 statistical program.

Results

According to the results of statistical analysis, plasma testosterone, CSF testosterone and plasma DHEA-S levels were significantly higher in patients with CSF opening pressure ≥ 40

cmH₂O ($p < 0.05$). Furthermore, a positive correlation was observed between CSF opening pressure and body mass index (BMI).

According to the results of ROC analysis, it was determined that patients with CSF pressure ≥ 40 cmH₂O could be correctly classified with a sensitivity of 92.6% using a cut-off value of 295 ng/dL for DHEA-S (P). The cut-off value of 3.45 nmol/L for testosterone (P) was similarly found to be significant in differentiating patients with high CSF pressure.

Conclusion

This study provides evidence supporting the possible role of androgens in the pathogenesis of ICH. The correlation of testosterone and DHEA-S levels with CSF pressure suggests that hormonal balance may be effective in intracranial pressure regulation. In particular, peripheral and CSF testosterone levels increased in patients with high CSF pressure, indicating that testosterone may affect CSF dynamics.

The findings support that obesity may also be an important factor in the development of ICH. The positive correlation between BMI and CSF pressure suggests that excessive weight gain may increase intracranial pressure. This suggests that weight control in patients with ICH may be an important strategy in the management of the disease.

In our study, we also investigated whether plasma DHEAS and plasma testosterone levels are parameters that can be used to predict CSF opening pressure. Our results showed that CSF opening pressure may be 40 cmH₂O and above when plasma DHEAS is above 295 ng/dL and plasma testosterone is above 3.45 nmol/L.

This study may contribute to a better understanding of the hormonal and metabolic mechanisms of ICH and may help to develop new therapeutic approaches. In particular, it is thought that treatments aimed at modulating hormonal balance may positively affect the course of the disease.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iv
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 TANIM.....	2
2.2 TANI KRİTERLERİ	2
2.3 TARİHÇE	3
2.4 EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.5 RISK FAKTÖRLERİ VE PATOFİZYOLOJİ.....	4
2.5.1 Obezite	4
2.5.2 Polikistik Over Sendromu (PKOS)	4
2.5.3 Vitamin A ve Retinoidler	4
2.5.4 BOS Üretiminde Artış.....	4
2.5.5 BOS Absorpsiyonunda Azalma	5
2.5.6 Hormonal Faktörler.....	5
2.5.7 İlaçlar	5
2.5.8 Serebral Venöz Basıncıta Artış	6
2.5.9 Demir Eksikliği Anemisi	6
2.5.10 Obstrüktif Uyku Apnesi	6
2.5.11 Androjenler	6
2.6 KLİNİK BULGULAR	9
2.6.1 Baş Ağrısı.....	9
2.6.2 Papil Ödem.....	9
2.6.3 Tinnitus	10
2.6.4 Diplopi	10
2.6.5 Diğer semptomlar.....	11
2.7 GÖRÜNTÜLEME BULGULARI.....	11
2.7.1 Empty sella.....	11
2.7.2 Posterior glob düzleşmesi	12
2.7.3 Optik sinir kılıfı kalınlaşması.....	13
2.7.4 Optik sinir tortiyozitesi	13
2.7.5 Transvers sinüs stenozu	14
2.8 TEDAVİ	15
2.8.1 Kilo Kontrolü	15
2.8.2. Medikal Tedavi	16
2.8.3 Cerrahi Tedavi	17
3.GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. ARAŞTIRMANIN AMACI	20
3.2. ARAŞTIRMANIN TİPİ	20
3.3. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI	20
3.4. ARAŞTIRMANIN KAPSAMI.....	20
3.5. ARAŞTIRMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ:	20
3.6. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ:	20
3.7. VERİ TOPLAMA TEKNİĞİ VE ARAÇLARI.....	20
3.8. ETİK KURUL İZNİ.....	21
3.9 İSTATİSTİKSEL ANALİZ:	21
4.BULGULAR	22
5.TARTIŞMA	33

SİMGELER VE KISALTMALAR

AQP1: Aquaporin-1

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

DHEA: Dihidroepiandrosteron

DHEAS: Dihidroepiandrosteron Sülfat

DHT: Dihidrottestosteron

EPO: Eritropoietin

FSH: Follikül Stimulan Hormon

GLP-1: Glukagon benzeri peptid-1

GnRH: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

İİH: İdiopatik İntrakraniyal Hipertansiyon

LH: Lüteinizan Hormon

LPS: Lomberperitoneal Şant

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRV: Manyetik Rezonans Venografi

Na⁺/K⁺ ATPaz: Sodyum/Potasyum ATPaz

OSKF: Optik Sinir Kılıfı Fenestrasyonu

PKOS: Polikistik Over Sendromu

SHBG: Seks Hormonu Bağlayıcı Globülin

VPS: Ventriküloperitoneal Şant

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Parsiyel empty sella MR görüntüsü

Şekil 2. Posterior glob düzleşmesi MR görüntüsü

Şekil 3. Optik sinir kılıfının kalınlaşması MR görüntüsü

Şekil 4. Optik sinir tortiyozitesi MR görüntüsü

Şekil 5. Sağ transvers sinüs stenozu venografi görüntüsü

Şekil 6. Plazma DHEAS ile BMI ilişkisi

Şekil 7. BOS DHEAS ile BMI ilişkisi

Şekil 8. Plazma Testosteron ile BMI ilişkisi

Şekil 9. BOS Testosteron ile BMI ilişkisi

Şekil 10. BOS basıncı ile BMI ilişkisi

Şekil 11. Yaş ile BOS basıncı ilişkisi

Şekil 12. MR bulgusu ile BOS basıncı ilişkisi

Şekil 13: BOS Basıncı 40 cmH₂O Eşiğinde Venografi Korelasyon Grafiği

Şekil 14: BOS Basıncı 40 cmH₂O Eşiğinde Plazma DHEA-S Korelasyon Grafiği

Şekil 15. BOS Basıncı 40 cmH₂O Eşiğinde Plazma Testosteron Korelasyon Grafiği

Şekil 16. BOS Basıncı 40 cmH₂O Eşiğinde BOS Testosteron Korelasyon Grafiği

Şekil 17: BOS Basıncı ile Plazma DHEA-S Korelasyon Grafiği

Şekil 18: BOS Basıncı ile Plazma Testosteron Korelasyon Grafiği

Şekil 19: BOS Basıncı ile BOS Testosteron Korelasyon Grafiği

Şekil 20: DHEA-S plazma Cut-Off Değerinin Ayırt Edici Gücü

Şekil 21: Testosteron plazma Cut-Off Değerinin Ayırt Edici Gücü

Şekil 22: Testosteron BOS Cut-Off Değerinin Ayırt Edici Gücü

1-GİRİŞ VE AMAÇ

İdiopatik intrakraniyal hipertansiyon (İİH), ender görülen ancak önemli bir nörolojik patolojidir. İdiopatik intrakraniyal hipertansiyon, artmış intrakraniyal basınçla karakterizedir ve genellikle baş ağrısı, görme bozukluğu ve optik disk ödemi gibi semptomlarla kendini gösterir. Kadınlarda sık görülme eğilimindedir ve özellikle obezite, hormonal değişiklikler ve doğurganlık çağı gibi risk faktörlerinin varlığında daha belirgindir. Patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen, İİH'nin altında yatan mekanizmaların aydınlatılması, etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için hayati öneme sahiptir.

Son yıllarda, androjenlerin İİH patogenezinde potansiyel bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Özellikle, testosteronun İİH patogenezindeki etkisi üzerine artan bir ilgi bulunmaktadır. Bununla birlikte, İİH tanılı kadın hastalarda periferik kan ve BOS androjen düzeyleri arasındaki ilişki hala net değildir ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın amacı, İİH tanılı kadın hastalarda BOS basınç seviyeleri ile periferik kan ve BOS androjen düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemektir. Bu ilişkinin anlaşılması, İİH'nin patofizyolojisi hakkında daha derin bir anlayış sağlayabilir ve hastalığın tedavisinde yeni hedeflerin belirlenmesine katkıda bulunabilir.

Bu çalışmanın temel amacı, İİH tanılı kadın hastalarda BOS basınç seviyeleri ile periferik kan ve BOS androjen düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Bu ilişkinin aydınlatılması, İİH'nin patogenezinin daha iyi anlaşılmasına ve hastalığın etkili yönetimine yönelik stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Bu çalışmanın sonuçları, İİH'nin tedavisi ve prognozu üzerinde olumlu etkiler sağlayabilecek potansiyel tedavi stratejilerinin belirlenmesine yardımcı olabilir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

İdiopatik intrakraniyal hipertansiyon, beyin yapısında herhangi bir anatomik bozukluk veya BOS'da belirgin patolojik değişiklikler olmaksızın, artmış kafa içi basıncının belirti ve semptomlarını içeren klinik belirtileri ifade eder (1).

2.2 Tanı Kriterleri

İdiopatik intrakraniyal hipertansiyonun klinik özellikleri, tıp literatüründe 1880'lerden itibaren tanımlanmış olmasına rağmen, kesin tanı koymak için gerekli tekniklerin kullanılması, özellikle de ventrikülografının 1918 yılında yaygın şekilde kullanılmaya başlanmasıyla mümkün hale gelmiştir. Bu dönemde ventrikülografi, BOS dolaşımının değerlendirilmesinde ve intrakraniyal basıncın ölçülmesinde önemli bir araç olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle, ventrikülografının kullanılması, İİH tanısının doğru ve güvenilir bir şekilde konmasına imkân sağlamıştır (2).

Bu nedenle, İİH kesin tanısının belirlenmesi için önemli ilerlemeler, özellikle Dyke ve Davidoff ile Dandy ve meslektaşlarının çalışmalarıyla sağlanmıştır. Bu çalışmalar, artmış BOS açılış basıncının ve ventrikülografide normal ventriküler sistemin birlikte bulunmasının gerekliliğini vurgulamıştır (2).

Modifiye Dandy kriterleri, düzenli veya küçük simetrik bir ventrikülün varlığının Dandy kriterlerine dahil edilmesiyle formüle edildi (3).

Modifiye Dandy kriterleri
Belirti ve bulguların kafa içi basıncı artışı sendromunu göstermesi.
Bilinci açık ve konfüzyonu olmayan bir hastada lokalizasyon gösteren nörolojik bulgu tespit edilmemesi.
Beyin omurilik sıvısının mikroskobik incelemesinin normal olması ve beyin omurilik sıvısı basıncının 250 mmH20 veya daha yüksek olması.
Kraniyal görüntülemenin normal olması, ancak boş sella veya küçük ventriküllerin dışında herhangi bir anormallik bulunmaması.
İntrakraniyal venöz sinüs basıncının yapısal ya da sistemik bir nedenden dolayı yükselmemesi durumunda basınç yüksekliğini açıklayacak başka bir nedenin bulunmaması.
Görme bozukluğu dışında klinik seyrin genellikle iyi olması.

2.3 Tarihçe

İdiopatik intrakraniyal hipertansiyonun ilk olarak 1897'de Quincke tarafından tanımlanmış olup, zamanla toksik hidrosefali, otitik hidrosefali, hipertansif meningeal hidrops, psödoabse gibi çeşitli farklı isimlerle anılmıştır (4).

1904 yılında Nönne sendromunu küresel bir bakış açısıyla inceledi ve "Psödotümör serebri" adını verdi. Nönne bu durumu, beyin tümörünün olmadığı ancak intrakraniyal tümör belirtilerinin sergilendiği bir durum olarak tanımladı. 1937'de Dandy, beyin tümörü olmayan 22 kafa içi basınç artışı vakasını tanımlamıştır.

Foley, 1955'te bu durumu basitçe benign intrakraniyal hipertansiyon olarak adlandırdı; ancak "benign" teriminin kullanılması daha sonra tartışmalara neden oldu.

Corbett ve Thompson, papilödemle ilişkilendirilen görme alanı kaybının olası riski nedeniyle terimi "benign" yerine "idiopatik" ile değiştirmiştir. "İdiopatik" terimi, beyinde herhangi bir patolojik durum veya venöz trombüs kanıtı olmayan süreçleri tanımlar (5).

2.4 Epidemiyoloji

İdiopatik intrakraniyal hipertansiyon, herhangi bir yaş grubunda ortaya çıkabilir ancak genellikle üçüncü dekatta diğer yaş gruplarına göre daha sık görülür. Erkeklerle oranla kadınlarda daha sık görülür ve oran genellikle 2:1 ile 10:1 arasında değişebilmektedir. Genel popülasyonda İİH sıklığı 1/100.000 civarındayken, doğurganlık çağındaki obez kadınlarda bu sayı 20/100.000 gibi bir rakama çıkabilmektedir. Buna karşılık, erkeklerde İİH insidansı yaklaşık 0,3/100.000 civarındadır ve çocuklarda bu rakam biraz daha yüksek olup 1/100.000 civarındadır (6).

İdiopatik intrakraniyal hipertansiyon, çocukluk çağında, yetişkinlerden farklı olarak her iki cinsiyette eşit sıklıkta gözlenir (7).

2.5 Risk Faktörleri ve Patofizyoloji

2.5.1 Obezite

İdiopatik intrakraniyal hipertansiyon için bir risk faktörü olarak artmış vücut kitle indeksi belirlenmiştir. Ayrıca, obez ve obez olmayan bireylerde İİH gelişimini ve nüks oranını artırdığı gösterilen toplam vücut ağırlığının %5-15 artışı da önemli bir faktördür (8).

Kilo kaybı, papilödem ve baş ağrısında iyileşme ile ilişkilendirilmiş ve bununla birlikte BOS açılış basıncında azalma gözlemlenmiştir (9).

Obezitenin İİH'ye yol açabileceğine dair teorilerinden biri, artmış intraabdominal kütlenin intratorasik basınç artışı ile birlikte venöz basıncı artışına sebep olmasıdır (10).

Obezite durumunda, yağ dokusu tarafından salgılanan özel sitokinlerin BOS' da arttığı belirlenmiştir. Örneğin, iştah kontrolü ve kilo regülasyonundan sorumlu olan leptin seviyeleri, yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi gibi faktörler dikkate alınarak standardize edildikten sonra kontrol grubuyla karşılaştırıldığında İİH vakalarında artış gösterdiği gözlemlenmiştir (11).

2.5.2 Polikistik Over Sendromu (PKOS)

İdiopatik intrakraniyal hipertansiyon teşhisi konmuş kadın olguların %64'ünde PKOS saptanmıştır (12).

Polikistik over sendromunda, testosteronun östradiola artmış aromatzasyonu sonucu oluşan östrojen ilişkili trombofili tablosunun İİH'ye etki yatkınlık yaratacağı hipotezi üzerinde durulmaktadır (13).

2.5.3 Vitamin A ve Retinoidler

Vitamin A ve retinoidlerin artmış intrakraniyal basınçla ilişkilendirildiği bilinmektedir. Serum ve BOS retinol düzeylerinin İİH olgularında artmış olduğu gösterilmiştir (14).

Ayrıca retinoik asidin, bilinen su kanalı olan aquaporin-1 proteininin (AQP1) ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (15).

AQP1, koroid pleksusun apikal ve bazolateral yüzeylerinde eksprese edilir ve BOS üretiminde işlev görmektedir (16).

2.5.4 BOS Üretiminde Artış

İdiopatik intrakraniyal hipertansiyon tipik olarak normal veya bazen yarık şeklinde görünen ventriküllerle karakterize edilir. Ayrıca MRG çalışmaları BOS'un serebral akuaduktus boyunca

akışının etkilenmediğini de göstermiştir. Sonuç olarak artan BOS üretimi, İİH patofizyolojisinde en az desteklenen hipotezlerden biridir (17).

2.5.5 BOS Absorpsiyonunda Azalma

Bu hipotez, en yaygın desteklenenlerden biridir. İlk çalışmalarda, intratekal salın infüzyonu uygulanan beş İİH hastasından dördünde BOS drenajında azalma olduğu gözlemlenmiştir (18).

Lateral ventriküllerin genellikle normal görünümde olduğu ve hastaların %75-100'ünde BOS akım direncinin bulunduğu literatürdeki çalışmalarla bu mekanizmanın desteklendiği görülmektedir (19).

2.5.6 Hormonal Faktörler

İdiopatik intrakraniyal hipertansiyon hastalarının çoğunluğunun kadın olması, hormonal faktörlerin hastalık patogenezinde etkili olabileceği düşüncesini gündeme getirmiştir; fakat bu hipotez, yapılan çalışmaların net bir sonuç ortaya koymaması sebebiyle kesinlik kazanmamıştır.

İdiopatik intrakraniyal hipertansiyonun glukokortikoid kullanımı ve kesilmesiyle ilişkilendirildiği olgulara dair yayınlar bulunmaktadır (20).

İİH için önceden tedavi olarak kullanılan glukokortikoidlerin kullanımı ve kesilmesinin İİH'ye neden olabileceği, ayrıca kilo artışına bağlı olarak mevcut İİH'nin şiddetlenebileceği ve potansiyel yan etkileri sebebiyle artık tedavide glukokortikoidlerin tercih edilmediği ifade edilmektedir (21).

2.5.7 İlaçlar

İlaçlara bağlı intrakraniyal hipertansiyon vakalarının incelendiği 259 kişi ile yapılan çalışmada, A vitamini türevleri, tetrasiklin sınıfı antibiyotikler, rekombinant büyüme hormonu ve lityumun İİH ile en güçlü şekilde ilişkilendirildiği tespit edilmiştir. Kortikosteroidler ise İİH ile orta derecede ilişkili bulunmuştur.

Zayıf şekilde ilişkilendirilen ilaçlar arasında ise siklosporin, yalnızca progestin içeren kontraseptifler, kombine oral kontraseptifler, ikinci ve üçüncü nesil florokinolonlar, sülfenazon, gonadotropin salgılayan hormonlar ve luteinizan hormon salgılayan hormon agonisti, nalidiksik asit, amiodaron, stanozolol, danazol, divalproik asit, sülfasalazin, ketokonazol ve ustekinumab yer almaktadır (22).

2.5.8 Serebral Venöz Basınçta Artış

İdiopatik intrakraniyal hipertansiyon olgularında, venöz stenoz gelişimine damar duvarının ekstresek kompresyonu veya lümenindeki büyük boyutlu araknoid granülasyonların oluşturduğu kısmi obstrüksiyonun neden olduğu gösterilmiştir (23).

Venografi ile yapılan incelemelerde, İİH hastalarında venöz tromboz olmadan sinüslerde daralma tespit edilmiştir (24).

2.5.9 Demir Eksikliği Anemisi

Demir eksikliği anemisinin neden olduğu hiperkoagülabilité veya yetersiz oksijen taşıma kapasitesine bağlı olarak serebral kan akımının artması, İİH sıklığında artışa neden olabileceği düşünülmektedir (25).

Anemi ve İİH arasındaki potansiyel ilişkiyi açıklayan çeşitli mekanizmalar belgelenmiştir. Bir mekanizma, anemideki artmış eritropoietin (EPO) seviyelerinin trombopoezin uyarılmasını tetikleyebileceğini öne sürmektedir. Hacein-Bay-Abina ve arkadaşlarının fare modelleri üzerinde yaptığı çalışmalar, EPO reseptör yolunun geç dönem megakaryopoez üzerinde etkili olduğunu ve büyük boyutlu trombosit üretiminden sorumlu olduğunu, trombopoeitin yolunun ise küçük boyutlu trombosit üretimini teşvik ettiğini öne sürmektedir. Bu trombositoz durumu, hiperviskoz ve hiperkoagülabilen bir durumla ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Başka bir mekanizma ise, kırmızı kan hücresi deformitesindeki azalma ve kan viskozitesindeki artış nedeniyle demir eksikliğini hiperkoagülabilen bir duruma bağlamaktadır (26).

2.5.10 Obstrüktif Uyku Apnesi

Noktürnal hipoksi ve hiperkapni, santral venöz basınçta artışa neden olan bir etkiye sahiptir ve bu artış vazodilatasyon mekanizmasıyla gerçekleştirir (27).

İİH hastalarında, obstrüktif uyku apnesi teşhisi konmuş olanlarda papilödem görülme sıklığının daha düşük olduğu belirtilmektedir (28).

2.5.11 Androjenler

Androjenler, çeşitli biyolojik etkilere sahip olmalarının yanı sıra erkek üreme organlarının gelişimi ve büyümesinde kritik bir rol oynayan hormonlardır. Ayrıca, protein, karbonhidrat ve yağ metabolizması üzerinde önemli metabolik etkilere sahiptirler. Başlıca androjenler arasında testosteron, DHT, androstenedion, dihidroepiandrosteron (DHEA) ve sülfatı (DHEAS) bulunmaktadır. Bu hormonlar, böbrek, beyin, karaciğer, kas, kemik ve deride çeşitli fizyolojik etkilere sahiptir ve vücutta hormonal dengeyi sağlamak için kritik öneme sahiptirler (29).

Cinsel fonksiyonların temel kontrolü, hipotalamustan gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) salınmasıyla başlar. Bu hormon, ön hipofiz bezinde gonadotropik hormonlar olarak adlandırılan lüteinizan hormon (LH) ve follikül stimülan hormon (FSH) salgılanmasını tetikler. LH, testislerden testosteron salgılanmasını başlatan primer stimülandır. FSH ise esas olarak spermatogenezin (sperm üretimi) uyarılmasından sorumludur. Bu süreç, erkeklerdeki cinsel fonksiyonların ana düzenleyici mekanizmalarından biridir (30).

Testosteron, DHT ve androstenedion gibi çeşitli erkek seks hormonları, topluca androjenler olarak bilinir ve testislerden salgılanırlar. Bu hormonlar arasında en fazla bulunanı testosterondur. Ancak, ilginç bir şekilde, testosteronun büyük bir kısmı, hedef organlarda daha etkin bir hormon olan DHT'ye dönüşür. Bu dönüşüm süreci, birçok fizyolojik etkinin yanı sıra cinsel gelişim ve fonksiyonlar üzerinde önemli bir rol oynamaktadır (31).

İdiopatik intrakraniyal hipertansiyonlu kadınlarla ilgili yapılan çalışmalarda, serum testosteron seviyelerinin yükselmesi ve artmış BOS testosteronu ve androstenedion ile Polikistik Over Sendromu ve basit obezitede gözlemlenen androjen fazlalığı paterninden farklı bir paternin tespit edildiği belirtilmektedir. İnsan koroid pleksusu, androjen reseptörü ile androjen aktivasyonunu sağlayan aldoketoreduktaz tip 1C3 enzimini ifade etmektedir. Sıçan koroid pleksus hücre hattında yapılan çalışmalar, testosteronun BOS sekresyonunu sağlayan $Na^+/K^+-ATPaz$ 'ın aktivitesini önemli ölçüde arttırdığını göstermektedir. İdiopatik intrakraniyal hipertansiyon hastalarının benzersiz bir androjen fazlalığı imzasına sahip olduğu ve androjenlerin koroid pleksus yoluyla BOS sekresyonunu düzenleyebileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (32).

İnsanlarda, BOS'taki seks steroid seviyelerinin dolaşımdakilere kıyasla 10 ila 100 kat daha düşük olduğu tahmin edilmektedir ve bu düşük cinsiyet steroid seviyelerinin kantitasyonunun birçok zorluğu vardır. Öte yandan, BOS, proteinler veya atılan metabolitler gibi daha düşük düzeyde müdahale edici maddeler içerir. Bu nedenle, düşük BOS seviyelerini tespit edecek kadar hassas oldukları ve tamamlayıcı validasyonların yapıldığı göz önüne alındığında, serum veya idrar için doğrulanmış testlerin BOS ölçümleri için de kullanılabileceği varsayılabilir (33).

2.5.11.1 Testosteron

Testosteronun %95'ten fazlası, ön hipofiz bezi tarafından salgılanan LH tarafından uyarılarak Leydig hücrelerinden salgılanır. Bu süreç, erkeklerde testosteron seviyelerinin

düzenlenmesinde kritik bir rol oynar ve erkek üreme fonksiyonları üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (34).

Erkeklerdeki en önemli plazma androjeni testosterondur ve günlük olarak 5 ila 10 mg arasında üretilir. Bu hormon büyük ölçüde plazma proteinlerine bağlanır; ancak sadece %1-2'si serbest formdadır. %40-50'si albümine gevşek bir şekilde bağlanırken, %50-60'ı özellikle ve güçlü bir şekilde seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) adı verilen bir proteine bağlanır (35, 36).

Serbest testosteron, hedef hücreye pasif difüzyon yoluyla hücre zarından ulaşır ve burada özgül bir androjen reseptörüne bağlanır (37).

Serbest testosteron, hücre zarından geçtikten sonra albümin ile bağlantısını kaybederken, SHBG'ye bağlı testosteron genellikle doku geçişi sırasında serbest bırakılamaz. SHBG'ye bağlı olmayan testosteron, yani serbest ve albümine bağlı olanlar, biyolojik olarak testosteronun aktif formlarıdır. Testosteron testiküler aromataz aktivitesi ile estradiole ve testiküler 5 α -redüktaz aktivitesi ile DHT'ye metabolize edilir (38).

Testosteron, erkek bedeninin belirgin özelliklerinden biri olan cinsel karakteristiklerin gelişiminde ve sürdürülmesinde önemli bir rol oynar. Fetal yaşamın erken dönemlerinden itibaren, plasentadan salgılanan gonadotropinler, testisleri sınırlı bir miktarda testosteron üretmesi için uyarır. Bu süreç, doğumdan sonraki onuncu haftaya kadar devam eder. Ancak, çocukluk döneminde, yaklaşık olarak 10-13 yaşlarına kadar, testosteron üretimi minimal seviyededir. Puberte döneminin başlangıcıyla birlikte, ön hipofiz hormonlarının uyarısıyla testosteron üretimi hızla artar. Ancak, yaş ilerledikçe, yaklaşık olarak 50 yaşından itibaren, testosteron üretimi azalmaya başlar ve yaşlılık döneminde zirve seviyesinin %20 ila %50'sine kadar geriler. Testosteron, fetal gelişim sırasında testislerin skrotuma inişini, primer ve sekonder cinsel karakterlerin gelişimini, kas kütlesinin artışı, bazal metabolizmayı hızlandırır ve vücuttaki protein üretimini teşvik eder (39).

2.5.11.2 Dehidroepiandrosteron

DHEAS, 19 karbonlu bir steroiddir ve steroid metabolik yolunun bir parçasıdır (40). DHEA ve DHEAS, kandaki büyük çoğunluğu genellikle albümine bağlı olarak bulunurken, küçük bir kısmı ise proteinlere bağlı olmadan serbestçe dolaşır. Periferik dokularda hem DHEA hem de DHEAS, androstenedion, testosteron ve DHT'ye dönüşebilir ve ayrıca östrojenlere aromatize edilebilir. Yumurtalık folikülüne girerek, DHEAS yumurtalık için önemli bir testosteron kaynağı olabilir. Kanda, bu iki steroid arasında dönüşüm meydana gelir. DHEA'nın yaklaşık

olarak %6'sı DHEAS olarak dolaşıma girerken, DHEAS'ın %60-70'i DHEA'ya dönüşerek dolaşıma geri döner (41).

DHEAS albümine oldukça yüksek bir bağlanma afinitesi gösterirken, hormonal ve metabolik etkilerini esas olarak dokularda testosteron ve östrojenlere dönüşümü aracılığıyla gösterir (42,43).

2.6 Klinik Bulgular

2.6.1 Baş Ağrısı

İdiopatik intrakraniyal hipertansiyon hastalarında en yaygın başvuru semptomu baş ağrısıdır. Baş ağrıları, belirgin özellikler sergilemeyen ve heterojen tipte olabilen bir nitelik taşır (44). Hastalar migren benzeri özelliklere sahip baş ağrılarını tecrübe edebilirler örneğin; tek taraflı, mide bulantısı ve fotofobi gibi veya özgeçmişlerinde migren mevcut olabilir. Gerilim tipi baş ağrıları, İİH hastalarında pre-morbid olarak tanımlanan baş ağrısı türlerinden birini oluşturabilmektedir. Yapılan bir çalışmada, İİH hastalarının %41'inde geçmişte baş ağrısı olduğu ve özellikle migren tipi baş ağrısının belirgin olduğu belirtilmiştir. Bu hastalarda, kronik baş ağrısının, aşırı ilaç kullanımıyla ilişkili olarak da ortaya çıkabileceği gözlemlenmiştir (45). Ancak, İİH için karakteristik olan baş ağrısı, genellikle yaygın, aralıklı ve zonklayıcı bir karaktere sahiptir ve sabahları daha belirgin bir şiddet gösterir. Ayrıca, genellikle valsava manevrasıyla artar (46). Hastaların çoğu, baş ağrısının şiddetinin önceki deneyimlerinden farklı olduğunu ifade etmektedir. Araştırmalar, baş ağrısı şiddetinin BOS açılış basıncı ile ilişkilendirilemediğini ortaya koymuştur (47).

Ayrıca, erkek hastaların baş ağrısına ilişkin daha az şikâyetle bulundukları tespit edilmiştir (48). Hastaların baş ağrısı yaşamadığı vakalar nadiren gözlemlenebilir (49).

2.6.2 Papil Ödem

Kafa içi basınçta artışa bağlı gelişen optik disk ödemi "papilödem" olarak adlandırılırken, diğer nedenlere bağlı optik disk kabarıklığı ise "optik disk ödemi" olarak isimlendirilmektedir (50). Papilödem genellikle bilateral simetrik bir şekilde ortaya çıkar, ancak zaman zaman asimmetrik veya tek taraflı olarak da gözlemlenebilmektedir (51,52).

Intrakraniyal basınç artışına rağmen papilödem saptanmayan olgular olabilmektedir (53). İİH olgularının %3-10'unda papil ödem unilateraldir (54). Papilödem, kronik kafa içi basınç artışı durumlarında ortaya çıkar. Akut kafa içi basınç artışında papilödem beklenmeyen bir bulgudur (50).

Papilödem, monoküler veya binoküler görme kaybına neden olabilir ve postüral değişiklikler ile ani göz hareketlerinden etkilenebilir. Bu durum, kısa süre içinde tamamen düzelebilen "geçici görme bulanıklığı" olarak tanımlanan semptomlara yol açabilir. Ayrıca, çeşitli görme alanı defektleriyle birlikte geri dönüşümsüz görme kaybına da neden olabilmektedir. İlk belirtilen görme alanı defekti, papillada oluşan bir refraktif skotom nedeniyle ortaya çıkan kör nokta genişlemesidir. İdiopatik intrakraniyal hipertansiyonda en sık görülen görme alanı defektleri kör nokta genişlemesi ve inferior parsiyel arkuat defekt olarak tanımlanmıştır (55). Bunun yanı sıra, nazal step, arkuat skotom, konsantrik daralma ve santral kayıp gibi defektler de görülebilmektedir. Santral görme alanı kaybı ve görme kaybı genellikle uzun süreli ve ciddi papilödem durumlarının ardından gelişir ancak bazen hastalığın erken dönemlerinde daha akut bir şekilde ortaya çıkabilir (56, 57). Nadir durumlarda, ciddi veya kronik papilödem sonrasında koroidal infarkt, anterior iskemik optik nöropati veya koroidal neovasküler membranlardan hemoraji gibi komplikasyonlar meydana gelebilir ve bu durumlar da görme kaybına neden olabilir (58).

Eğer ciddi papilödem fark edilmez veya erken tedavi uygulanmazsa, bu durumda optik sinir başının yetersiz perfüzyonu sonucunda uzun süreli iskemik optik atrofi gelişebilir ve bu da kalıcı görme kaybına yol açabilir (59).

2.6.3 Tinnitus

Pulsatil tinnitus, İİH'ye sıklıkla eşlik eden bir semptom olup, bildirilen prevalansı %52 ila %60 arasındadır. Bu tinnitus vakalarının yaklaşık üçte ikisi bilateraldir (60). Venöz sinüs stenoza bağlı olarak transvers sinüsündeki akım türbülansının pulsasyonlu tinnitus gelişimine sebep olduğu düşünülmektedir. İnternal jugular vene dışardan basıyla birlikte tinnitus semptomlarında azalma gözlemlenmektedir (61). Hastalar, kulak çınlaması dışında kulakta dolgunluk hissi ve işitme kaybı gibi şikayetlerden de söz edebilirler (62).

2.6.4 Diplopi

Altıncı kraniyal sinir anterior ponsun içinden çıkarak subaraknoid alanda klivusun üstünden geçer ve Dorello kanalından kavernoöz sinüse girer. İntrakraniyal basınç artışı nedeniyle bu geçiş sırasında muhtemelen bası altında kalır. İntrakraniyal hipertansiyonlu hastalarda aralıklı veya sürekli horizontal diplopi meydana gelebilir. Bu durum genellikle, tek veya çift taraflı altıncı kraniyal sinir felci veya artan intrakraniyal basınçtan kaynaklanan diverjans bozukluğu nedeniyle oluşur (63). Nadir durumlarda diplopi hastalarda görülen tek semptom olabilir (64).

2.6.5 Diğer semptomlar

Üçüncü ve dördüncü sinir felci, İİH' nin seyrek görülen klinik tezahürleri arasındadır. Üçüncü ve dördüncü sinir felci mekanizması, İİH vakalarında tam olarak anlaşılamamıştır. Genellikle, üçüncü veya dördüncü sinir palsisi, yükselmiş intrakraniyal basıncın yanlış lokalize edici bir işareti olarak kabul edilir. Muhtemelen kraniyal sinirin sıkışması veya traksiyonu sonucu ortaya çıkar (65).

Son araştırmalar, temporal lob ensefaloseli ile İİH arasında bir ilişki keşfetmiş ve Temporal Lob Epilepsisinin, İİH'nin nadir bir tezahürü veya komplikasyonu olabileceği öne sürülmüştür (66).

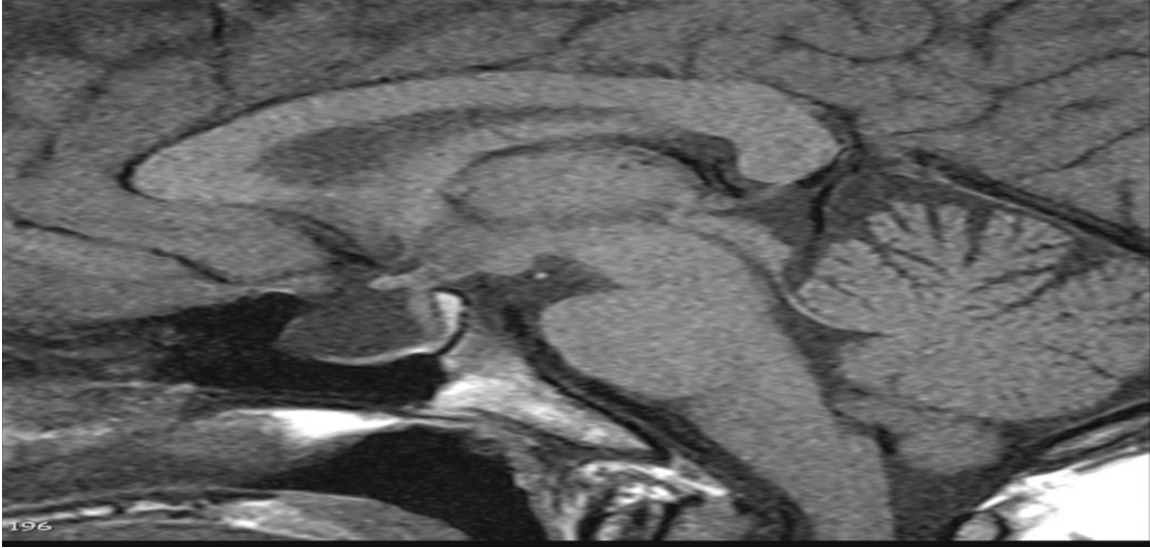
2.7 Görüntüleme Bulguları

İdiopatik intrakraniyal hipertansiyon vakalarında, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) en yaygın kullanılan tıbbi görüntüleme yöntemidir. Bu, obstrüktif hidrosefali, kitle varlığı, venöz sinüs trombozu ve anormal meningeal kontrast tutulumu gibi olası komplikasyonları dışlamak ve diğer tanı destekleyici bulguları izlemek açısından kritik öneme sahiptir (67).

İdiopatik intrakraniyal hipertansiyonda, MRG çekimi sırasında gözlemlenebilen başlıca bulgular arasında empty sella, posterior glob düzleşmesi, optik sinir kılıfı kalınlaşması, optik sinir tortiyozitesi, ve transvers sinüs stenoza yer almaktadır (68).

2.7.1 Empty sella

Empty sella terimi, kafatası tabanındaki sella turcica adı verilen yapıda bulunan hipofiz bezinin kısmen veya tamamen BOS ile dolduğu nörogörüntüleme bulgusunu ifade eder. Primer empty sella, hipofiz bezinin herhangi bir bilinen patolojisi olmadan oluşan boş bir sella durumunu ifade ederken, sekonder empty sella ise hipofiz tümörü, kafa travması, cerrahi müdahaleler, radyoterapi, ilaç tedavisi, spontan regresyon veya nadiren Sheehan sendromu gibi faktörler sonucu ortaya çıkar. Primer empty sella, sekonder empty selladan daha az yaygın olup İİH ile ilişkilendirilmektedir (69).



Şekil 1: Parsiyel empty sella MR görüntüsü (70).

2.7.2 Posterior glob düzleşmesi

Posterior glob düzleşmesi, optik sinir başının tipik kıvrımlarını yitirerek, göz küresine doğru genişlemesini ifade eder. Bu durum genellikle daha ciddi vakalarda gözlenir ve bazı hastalarda papil ödem belirtilmeden önce görülebilir. Bu bulgunun sensitivitesi, %43 ile %85 arasında değişir (71).

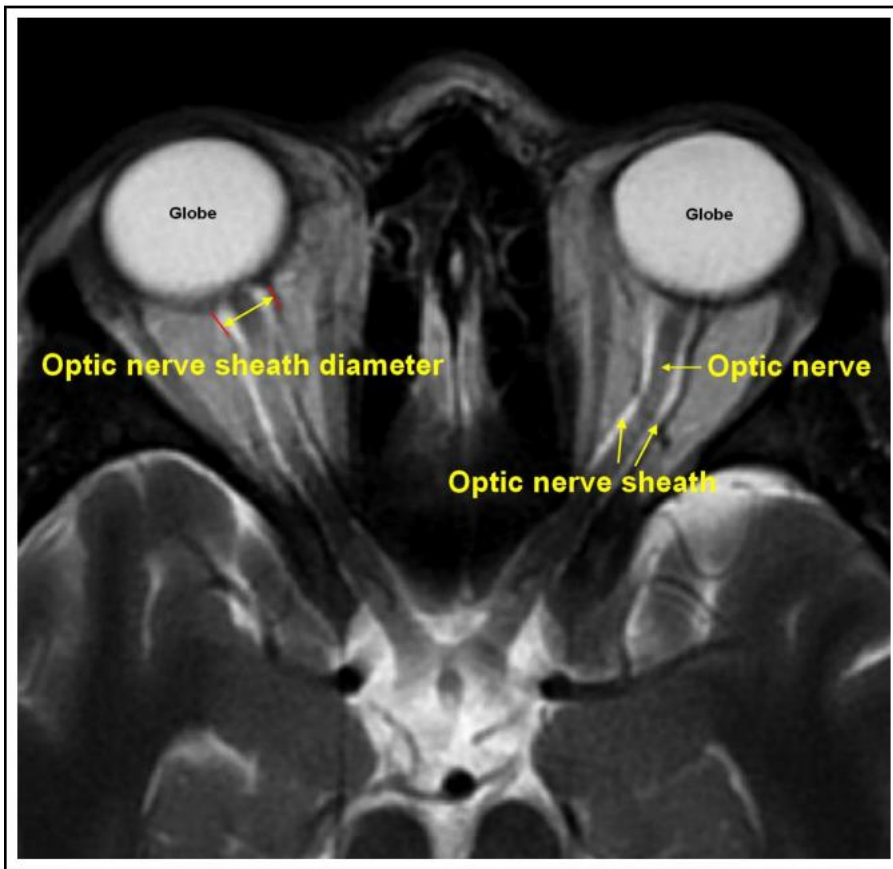
BOS açılış basıncı ile göz içi basıncı arasındaki denge bozukluklarından kaynaklanmaktadır. Oküler hipotonide MRG'de benzer bulgulara neden olabilir (72).



Şekil 2: Posterior glob düzleşmesi MR görüntüsü (73).

2.7.3 Optik sinir kılıfı kalınlaşması

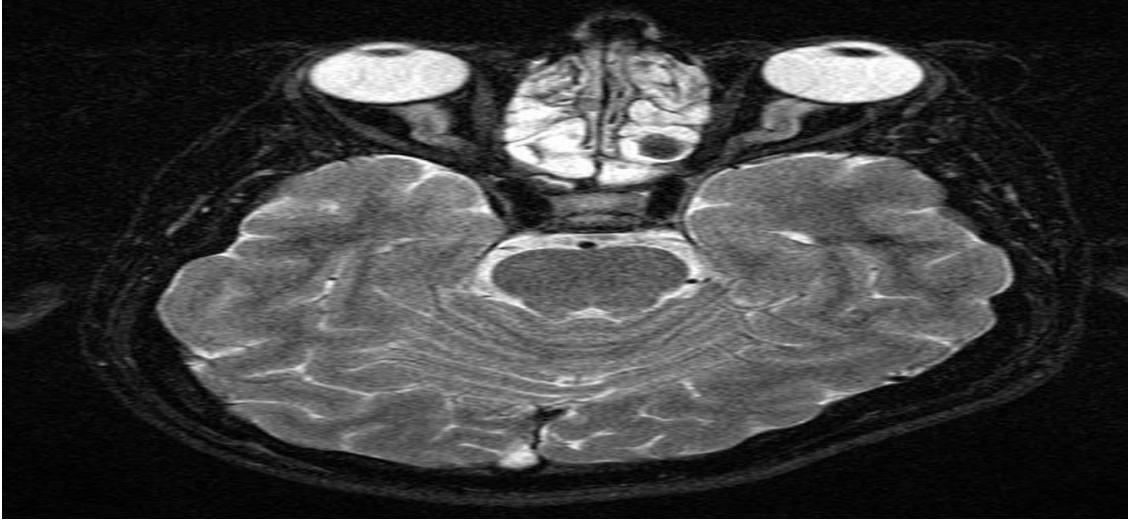
Optik sinir kılıf kalınlaşması, perioptik subaraknoid boşluktaki artmış BOS basıncının yol açtığı birikimin radyolojik olarak yansımalarıdır. Optik sinir kılıf genişlemesinin standart bir ölçüm yöntemi olmadığından, farklı çalışmalarda duyarlılığı %45 ile %89 arasında değişmektedir. Optik sinir kılıfının BOS basıncına uyum sağlaması, optik kanaldaki kapiller BOS değişimi nedeniyle hemen görülmez, ancak bu değişikliğin ne zaman tam olarak gerçekleştiği bilinmemektedir. Optik sinirin bükülmesi artsa bile, optik sinir kılıfının değişmeden kalabileceği bilinmektedir (74).



Şekil 3: optik sinir kılıfının kalınlaşması MR görüntüsü (75).

2.7.4 Optik sinir tortiyozitesi

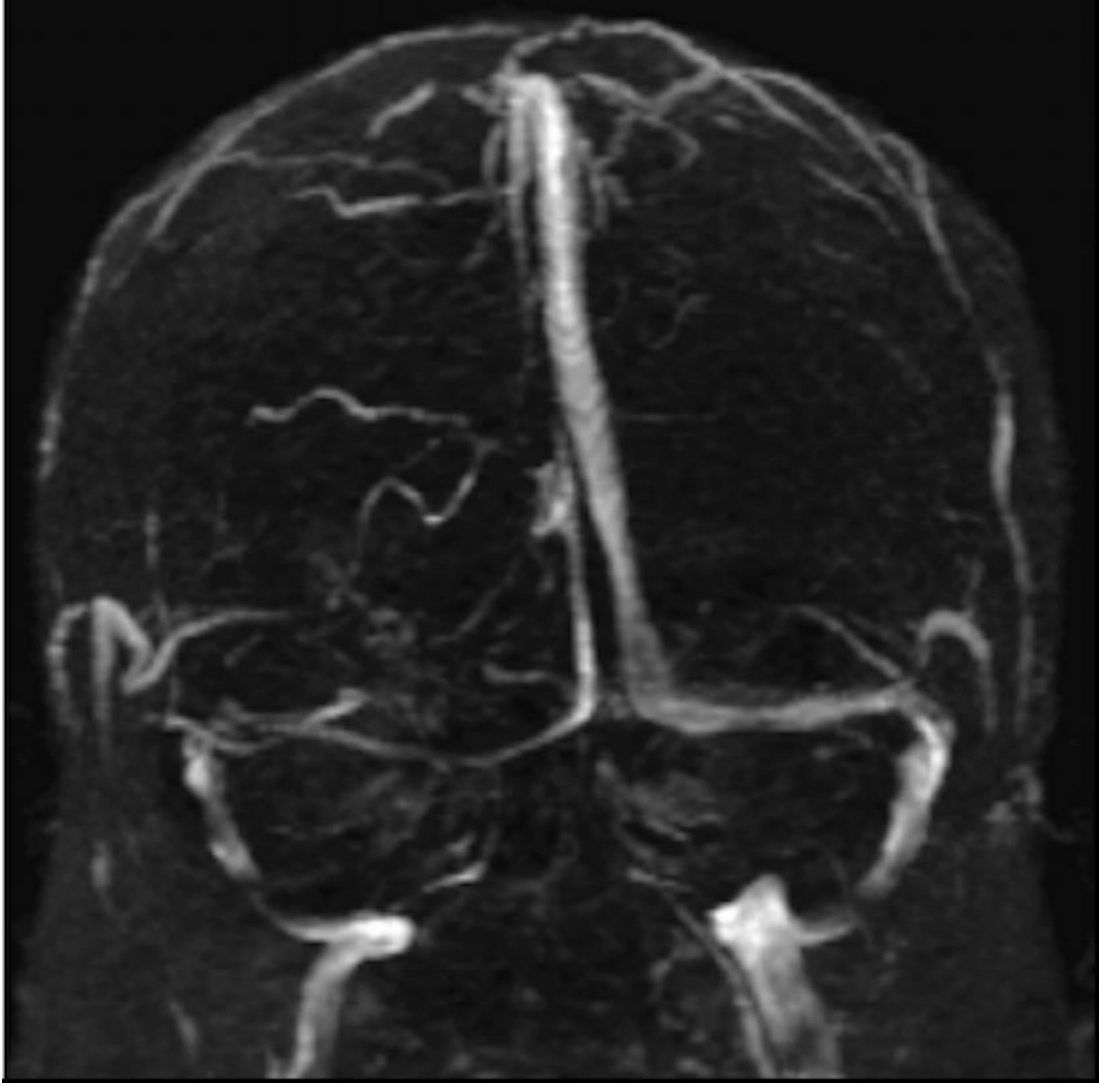
Optik sinirin göz çukuru içindeki kıvrık yapısı, oblik sagittal kesitlerde en belirgin şekilde görülür. Skleral eklem yerinde ve göz çukurunun en uç kısmında sabitlenmiş intraorbital optik sinirin iki ucundaki kılıf gerilmesi ile ilişkilendirilmektedir (76). Optik sinir tortiyozitesinin spesifitesi %21 ila %55 arasında değişmektedir (74).



Şekil 4: Optik sinir tortiyozitesi MR görüntüsü (77).

2.7.5 Transvers sinüs stenozu

Son zamanlarda, manyetik rezonans venografide (MRV) tespit edilen venöz stenoz, İİH'nin bir etiyolojik faktörü olarak ve artan intrakraniyal basıncın bir sonucu olarak önem kazanmaktadır. Üç boyutlu gadolinyum-geliştirilmiş MRV, geleneksel MRV yöntemlerine kıyasla ince serebral venöz darlık alanlarını daha hassas bir şekilde belirleme yeteneğiyle dikkate değerdir (78). Serebral sinüsler, dura mater katmanları arasında bulunan venöz kanallardır ve özellikle enine sinüslerin darlığı İİH ile ilişkilendirilmiştir. İdiopatik intrakraniyal hipertansiyonu olan bireylerde, oksiputtaki kemik oluklarının azalması veya tamamen yokluğu nedeniyle transvers sinüsler, artan intrakranial basınca bağlı olarak stenoza özellikle duyarlı hale gelmektedir (79). Transvers sinüs stenozunun İİH' nin birincil veya ikincil bir bulgusu (veya her ikisi) olup olmadığı hala tartışılmaktadır. Ancak, artan intrakraniyal basıncın tedavisi ile bazı hastalarda stenozun düzelmesi ikincil bir bulgu olduğu hipotezini desteklemektedir (80).



Resim

Şekil 5: Sağ transvers sinüs stenozu venografi görüntüsü (81).

2.8 Tedavi

2.8.1 Kilo Kontrolü

Yarım yüzyıldan fazla bir süredir, kilo kaybının İİH için etkili bir tedavi olarak kabul edildiği bilinmektedir. Vücut ağırlığında %3 ila %15 arasında bir azalma, hastalık remisyonuna yol açabilir. Çok düşük kalorili diyetlerin kilo kaybında önemli bir azalma ile sonuçlandığı gözlemlenmiştir. Bu kilo kaybı, intrakraniyal basıncın azalmasıyla birlikte papil ödem ve baş ağrısının şiddetinde %50'ye kadar iyileşme sağlarken, analjezik kullanımında da paralel bir azalma gözlemlenmiştir.

Özellikle, trunkal bölgeden kilo kaybının İİH'de hastalık remisyonu ile ilişkili olduğu ve trunkal yağ kütlesinin de intrakraniyal basınç ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu bulgular, İİH'de aktiviteyi kolaylaştırmada potansiyel olarak trunkal adipoziteyi ima ederken, obezitenin patojenik rolü tam olarak anlaşılmamaktadır.

İdiopatik intrakraniyal hipertansiyondaki BOS dinamiklerini düzensizleştiren benzersiz bir androjen fazlalığı profili tanımlanmıştır. İdiopatik intrakraniyal hipertansiyonda görülen androjen fazlalığı over kökenli değildir ve bilinen bir androjen sentezi kaynağı olan trunkal adipoziteden üretilmesi daha olasıdır. Ayrıca, İİH hasta obezitesinden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık riskinde iki kat artış ile ilişkilendirilmiştir.

Bu çalışmalar, İİH'nin sadece bir merkezi sinir sistemi eksenli hastalığı olmadığını, aynı zamanda sistemik bir metabolik hastalık olduğunu göstermektedir.

Artan kanıtlar, kilo alımı ve obezitenin İİH hastalık aktivitesi için değiştirilebilir risk faktörleri olduğunu göstermektedir. İdiopatik intrakraniyal hipertansiyonda görülen obezite yönetimi stratejileri, yaşam tarzı ve davranışsal müdahaleler, bariatrik cerrahi ve doğrudan BOS sekresyonunu hedefleyen ve kilo verici etkileri olan GLP-1 RA'lar gibi yeni tedavilerle gelişmektedir (82).

2.8.2. Medikal Tedavi

2.8.2.1 Asetazolamid

Asetazolamid, koroid pleksus tarafından üretilen BOS üretimini azalttığı düşünülen bir karbonik anhidraz inhibitörüdür. Oral ve intravenöz formlarda kullanılan asetazolamid, intrakraniyal basıncı azaltır ve birinci basamak tedavi olarak kullanılır (83).

Hastalar tarafından bildirilen yaygın yan etki semptomları arasında parestezi, tat alma duyusunda bozulma, bulantı, kusma, ishal ve yorgunluk bulunmaktadır ve günlük 4 gram'a kadar olan dozlar genellikle tolere edilir. Asetazolamid ile tedavi edilen hastaların %4'ünde hipokalemi ve %5'inde metabolik asidoz meydana geldiği bildirilmiştir (84).

2.8.2.2 Topiramet

Topiramet, bir randomize açık etiketli denemede 1-1.5 gram asetazolamid ile karşılaştırıldığında, eşdeğer bulunan zayıf bir karbonik anhidraz inhibitörüdür (85). Ayrıca, migren ve kilo kaybı üzerindeki etkileriyle de bilinmektedir. Karbonik anhidraz inhibitörü yan etkileri, asetazolamid ile karşılaştırıldığında daha hafif olmasına rağmen, hastalarda bilişsel yavaşlamaya neden olabilir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, topiramatin sağlıklı kemirgenlerde intrakraniyal basıncı azaltmada asetazolamiden daha etkili olduğu gösterilmiştir (86).

2.8.2.3 Furosemid

Klinik uygulamalarda genellikle ilk tercih edilen ilaç olmasa da asetazolamidi tolere edemeyen hastalarda kullanılabilir. Ayrıca, asetazolamid ile kombine kullanıldığında pediatrik hastalarda etkin olduğu gözlemlenmiştir (87).

2.8.2.4 Oktreotid

Karbonik anhidraz inhibitörlerine ilave olarak, GH ve IGF-1'in etkilerini engelleyen, uzun süre etkili, sentetik bir somatostatin analogu olan oktreotidin etkinliği ile İİH arasında ilişkilendirilmiş kanıtlar bulunmaktadır. Mevcut veriler, oktreotidin papilödem ve ilişkili görme bozukluklarını iyileştirebileceğini, ayrıca baş ağrılarını önemli ölçüde azaltabileceğini göstermektedir (88)

2.8.2.5 GLP-1 reseptör agonistleri

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), düşük bazal düzeylerde enteroendokrin hücreler ve kaudal medullada bulunan nöronlar tarafından üretilen bir peptid hormonudur. Bu hormon, glukoz bağımlı insülin salınımını uyararak veya glukagon sekresyonunu inhibe ederek kan şekeri üzerinde güçlü etkiler gösterir. Ayrıca, ventral tegmental bölgedeki reseptörler, nucleus accumbens ve hipotalamus aracılığıyla iştahı baskılar. İdiopatik intrakraniyal hipertansiyonda kilo kaybı hastalık seyrini değiştirmede kritik bir faktör olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1-RA'lar) potansiyel bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır. GLP-1-RA'lar, İİH'de kilo kaybı sağlamak için güvenli, etkili ve iyi tolere edilen bir tedavi seçeneği sunmakta olup, altı ay sonunda baş ağrısında iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Ancak, kısa süreli çalışmaların görsel sonuçlar üzerindeki etkilerini doğrulamak için yetersiz olduğu görülmektedir (89).

2.8.3 Cerrahi Tedavi

2.8.3.1 Optik Sinir Kılıfı Dekompresyonu

İdiopatik intrakraniyal hipertansiyon için nöroşirürji dışında bir tedavi yöntemi olan optik sinir kılıfı fenestrasyonu(OSKF) oftalmologlar tarafından optik sinirlerin etrafındaki lokal basıncı azaltmak için optik sinir kılıfında pencereler açılarak uygulanır. Bu tedavinin tam olarak nasıl etki gösterdiği net değildir. Ancak bir hipoteze göre, oluşan fibröz trabekülasyonların, intrakraniyal subaraknoid boşluk ile optik sinir kılıfı arasındaki BOS akışını kısmen engelleyerek, yüksek intrakraniyal basıncın optik sinire olan etkisini azaltabileceği düşünülmektedir (90).

Optik sinir kılıfı fenestrasyonunun on yıla yayılan takip çalışmalarında, bu yöntemin güvenli ve etkili olduğu belirlenmiştir. Şant ameliyatlarına kıyasla, OSKF tek bir işlemle gerçekleştirilebilir ve birden fazla revizyon ameliyatı gerektirmez. Ayrıca, yabancı cisim implantasyonu gerektirmediği için enfeksiyon gibi komplikasyon riskini azaltır. OSKF'nin çalışan bir şantın olduğu durumlarda bile görme kaybının ilerlemesini engellediği gözlemlenmiştir (91).

Bir çalışmada, vakaların yaklaşık %50'sinde tek taraflı OSKF, her iki gözdeki görsel semptomların düzelmesine yol açtığı saptanmıştır. Bu durum, her iki optik sinir kılıfının da optik kiazma ile bağlantılı olduğu hipotezini desteklemektedir. Hayvan modelleri ve klinik gözlemlere dayanan deneysel veriler, görsel semptomların düşük kafa içi basınçla ilişkili olmadığını öne sürmektedir. Bu da papil ödemin çözülmesine rağmen bazı hastaların yüksek kafa içi basınç semptomları olan baş ağrısı, mide bulantısı veya diplopi yaşamaya devam edebileceği sonucunu ortaya koymaktadır. Bu tür hastalarda, şant cerrahisinin OSKF'ye kıyasla daha etkili bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir (92).

2.8.3.2 BOS Şant Cerrahisi

İdiopatik intrakraniyal hipertansiyon tedavisinde en sık tercih edilen cerrahi yöntem, şant yerleştirmesidir (93). Bu prosedür iki farklı şekilde gerçekleştirilebilir. İlk yöntem, lomberperitoneal şantın (LPS) medulla spinalis ile periton arasına lomber bölgede yerleştirilmesini içerir. Diğer bir yöntem ise ventriküloperitoneal şantın (VPS) beyindeki lateral ventriküller ile periton arasına yerleştirilmesidir.

İdiopatik intrakraniyal hipertansiyon hastalarının hidrosefali hastalarından farklı olarak, genellikle ventriküller küçüktür ve standart tekniklerle ventriküllere kateter yerleştirilmesi zor olabilir. Bu nedenle, ventriküllere erişmek için LPS'nin tercih edilmesi daha uygun olabilir.

LPS teknik olarak basit olmasının yanı sıra İİH tedavisinde %80'e varan etkinlik gösterir ve düşük komplikasyon oranına sahiptir. Bununla birlikte, nadir durumlarda beyin sapı herniasyonu ve iyatrojenik Chiari-1 malformasyonu gibi komplikasyonlar görülebilir (91). Ayrıca, LPS, VPS'ye kıyasla daha az enfeksiyon riskine sahip olmasına rağmen, daha fazla cerrahi revizyon gerektirebilir. İdiopatik intrakraniyal hipertansiyon hastalarının birçoğunun obez olması, muhtemelen LPS'nin yüksek başarısızlık oranının bir nedenidir. Görsel şikayetlerde iyileşme

veya tam remisyon, şant operasyonlarında %95'e kadar rapor edilmiş olmasına rağmen, şanta rağmen progresif kötüleşme de bildirilmiştir (94).

2.8.3.3 Venöz Sinüs Stent Uygulaması

İdiopatik intrakraniyal hipertansiyon hastalarında serebral venöz sinüslerde daralmalar sıkça gözlemlenir. Bu durum yapısal olabilir ancak kafa içi basıncının artmasıyla venöz sinüslerin sıkışması olasılığı devam etmektedir. Bu durumda, venöz sinüs stentleme prosedürü bir miktar başarıyla uygulanmıştır. Satti ve meslektaşları, refrakter İİH için venöz sinüs stentleme geçiren ve ortalama takip süresi 22,9 ay olan 136 hastayı içeren bir meta-analize katkıda bulunmuşlardır. Bu müdahale, hastaların %97'sinde papil ödemde iyileşme ile sonuçlanmıştır. Baş ağrısında düzelme oranı %83'tür. Komplikasyonlar %7,4 oranında gözlemlenmiştir. En ciddi komplikasyonlar damar perforasyonu, akut subdural kanama, stent göçü ve tromboz ile ilişkilidir (95). Ancak, Mollan ve arkadaşları İİH Konsensüs kılavuzlarında belirtildiği gibi, güvenlik ve etkililikle ilgili uzun vadeli verilerin eksik olduğunu vurgulamaktadırlar (96). Ayrıca, hızla kötüleşen görme durumlarında venöz sinüs stentleme tedavisinin rolüne ilişkin veri eksikliği bulunmaktadır. Bu nedenle, bu tedavinin, darlık boyunca yüksek bir basınç gradyanının açık bir kanıtı olan, dikkatlice seçilmiş hastalar için ayrılması önerilir (97).

2.8.3.4 Bariatrik Cerrahi

Handley ve ark. bariatrik cerrahinin İİH tedavisi üzerindeki etkinliğini değerlendirdiği çalışmada İİH hastalarının %92'si baş ağrısında semptomatik iyileşme gösterdi, %93'ü görme alanlarında iyileşme gösterdi ve %88'i pulsatil kulak çınlaması rezolüsyonu bildirdi. Papil ödem hastaların %100'ünde kayboldu (99).

Manfield ve arkadaşları, kilo kaybını hedefleyen hem cerrahi olmayan hem de cerrahi müdahalelere yönelik çalışmaların sistematik bir incelemesini gerçekleştirmiştir. Bu incelemede, görsel sonuçlar, baş ağrısı, intrakraniyal basınç ölçümleri ve vücut kitle indeksi gibi semptomlar değerlendirilmiştir. Bariatrik cerrahi geçiren hastalarda papil ödemde %100 gerileme ve baş ağrısı semptomlarında %90,2 azalma elde edilmiştir. Bununla birlikte, cerrahi olmayan yöntemlerle tedavi edilen hastalarda papil ödemde %66,7 görme alanı kusurlarında %75,4 ve baş ağrısında %23,2 iyileşme sağlanmıştır (100).

Bariatrik cerrahi şu anda İİH için en etkili tedavi yöntemlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Demografik çalışmalar, İİH insidansının arttığını göstermektedir. Bu durum, önlenemez körlüğün durdurulmasında bariatrik cerrahinin rolünün daha da önemli hale gelebileceğini düşündürmektedir (101).

3. Gereç ve Yöntem

3.1. Araştırmanın Amacı

Bu çalışmanın amacı İİH tanısı almış kadın hastalarda BOS açılış basınç seviyeleri ile periferik kan ve BOS androjen düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

3.2. Araştırmanın Tipi

Araştırma prospektif olarak planlanmıştır.

3.3. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

15.01.2024-15.07.2024 tarihleri arasındaki Van YYÜ Dursun Odabaş Tıp Merkezinde İİH tanısı alan hastalarla yapılmıştır.

3.4. Araştırmanın Kapsamı

Bu çalışma Van YYÜ Dursun Odabaş Tıp Merkezinde İİH tanısı almış 52 kadın hasta üzerinde yürütülmüştür. Çalışmada hastaların BOS açılış basınç seviyeleri ile periferik kan ve BOS androjen düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir.

3.5. Araştırmaya dahil olma kriterleri:

- 15-45 yaş aralığındaki kadın hastalar
- İİH tanısı almış olmak

3.6. Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Ek nörolojik ve sistemik hastalık öyküsü olması
- <15 yaş >45 yaş hastalar
- Erkek hastalar

3.7. Veri Toplama Tekniği ve Araçları

Çalışma için gerekli etik kurul onayı alındıktan sonra Van YYÜ Nöroloji Polikliniğine başvuran ve İİH düşünülerek lomber ponksiyon yapılan 52 kadın hasta değerlendirmeye alınmıştır. Hastalardan BOS ve kan örnekleri alınmıştır. Alınan kan örnekleri, 4000 devir/dakika hızında 5 dakika boyunca santrifüj edilerek serum ve plazmalarından ayrılmıştır. Elde edilen BOS ve serum örnekleri, analize kadar -40°C’de saklanmıştır. BOS örnekleri, oda sıcaklığına getirildikten sonra testosteron ve dehidroepiandrosteron düzeyleri, Kemiluminesans Mikropartikül İmmünojenik Yöntemi (CMIA) kullanılarak ölçülmüştür. Alınan serum örneklerinin hemolizli ve lipemik olmamasına özen gösterilmiştir. Serum örnekleri, oda sıcaklığına (15–18°C) ulaştıktan sonra dikkatlice çevrilerek karıştırılmıştır. Serumlar arasında olası farklılıklardan kaçınmak amacıyla tüm örnekler aynı gün içinde incelenmiş ve testosteron ile DHEAS düzeyleri CMIA yöntemiyle analiz edilmiştir. Çalışılan örneklerden elde edilen veriler, istatistiksel analiz yapılarak yorumlanmıştır.

3.8. Etik kurul izni

Bu çalışma; Van YYÜ Dursun Odabaş Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 06.12.2023 tarihli ve 10 karar numaralı etik kurul onayı ile yapılmıştır.

3.9 İstatistiksel Analiz: Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov, shapiro-wilk test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Korelasyon analizinde spearman korelasyon analizi kullanıldı. Etki düzey ve cut off değeri ROC eğrisi ile araştırıldı. Analizlerde SPSS 27.0 programı kullanılmıştır.

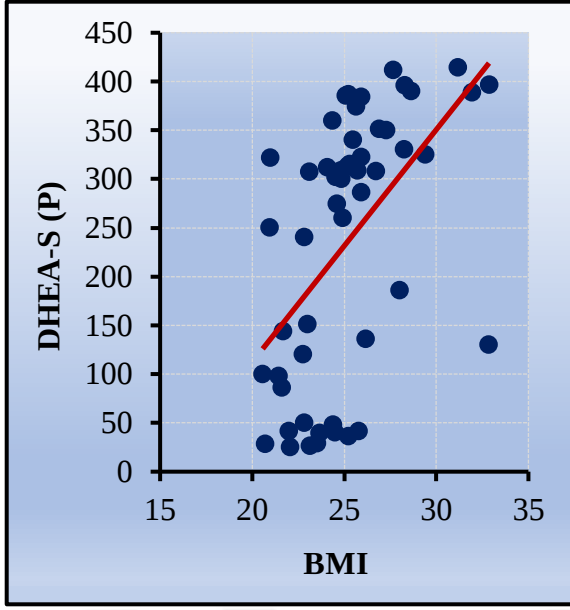
4.BULGULAR

Tablo-1

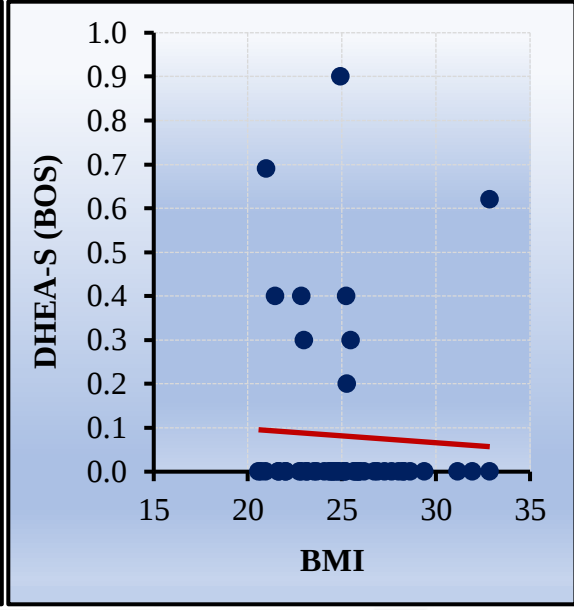
		Min-Max	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş		18.0 - 45.0	32.0	32.6 ± 7.2
Papil Ödem	(-)			8 15.4%
	(+)			44 84.6%
	<i>Bilateral</i>			43 82.7%
	<i>Unilateral</i>			1 1.9%
MR Bulgusu	(-)			38 73.1%
	(+)			14 26.9%
	<i>Bipariyetal Bos Mesafesi Artmış</i>			1 1.9%
	<i>Empty Sella</i>			13 25.0%
HB		9.4 - 16.4	12.9	12.9 ± 1.5
Ferritin		2.2 - 101.0	26.6	36.2 ± 29.4
Demir		13.8 - 159.8	41.0	57.2 ± 41.4
Plazma DHEA-S		25.3 - 414.8	301.4	236.2 ± 135.3
BOS DHEA-S		0.0 - 0.9	0.0	0.1 ± 0.2
Plazma Testosteron		0.1 - 6.7	3.2	3.0 ± 1.5
BOS Testosteron		0.0 - 0.4	0.1	0.1 ± 0.1
BOS Basıncı		25.0 - 85.0	42.0	43.1 ± 16.2
Venografi	Normal			36 78.3%
	Anormal			10 21.7%
	<i>Sağ Transvers Sinüs Darlık</i>			5 9.6%
	<i>Sol Transvers ve Sigmoid Hipoplazik</i>			1 1.9%
	<i>Sol Transvers Sinüs Darlık</i>			4 7.7%
Bos açılış	<40			25 48.1%
basıncı	≥40			27 51.9%

		DHEA-S (P)	DHEA-S (BOS)	Testosteron (P)	Testosteron (BOS)	Basıncı
BMI	r	0.631	-0.120	0.655	0.672	0.717
	p	0.000	0.396	0.000	0.000	0.000

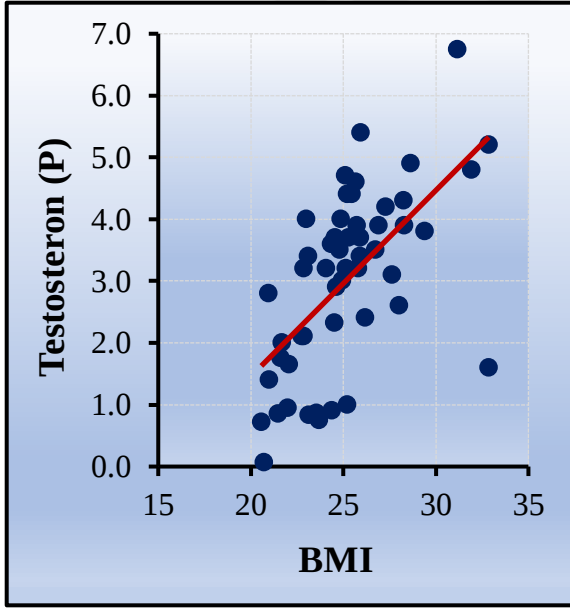
BMI değeri ile plazma DHEA-S, plazma Testosteron, BOS Testosteron basınç değeri arasında anlamlı (p<0.05) pozitif korelasyon gözlenmiştir.



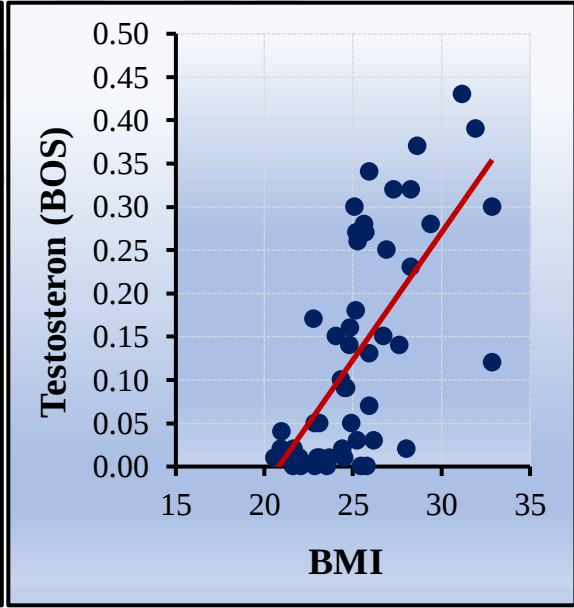
Şekil 6: Plazma DHEAS ile BMI ilişkisi



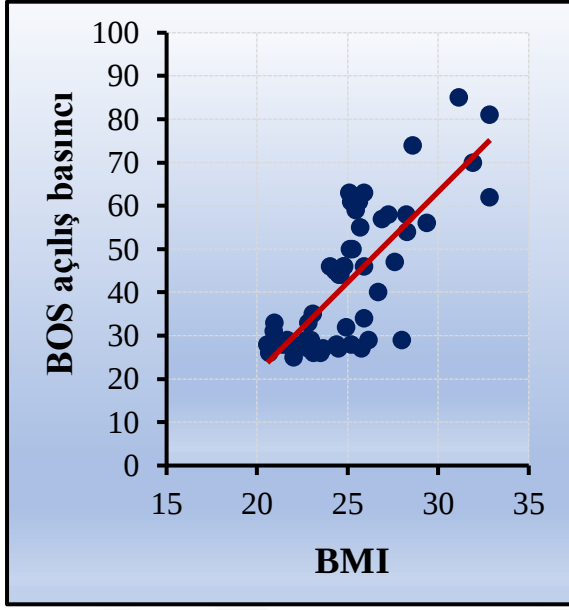
Şekil 7: BOS DHEAS ile BMI ilişkisi



Şekil 8: Plazma Testosteron ile BMI ilişkisi.



Şekil 9: BOS Testosteron ile BMI ilişkisi



Şekil 10: BOS açılış basıncı ile BMI ilişkisi

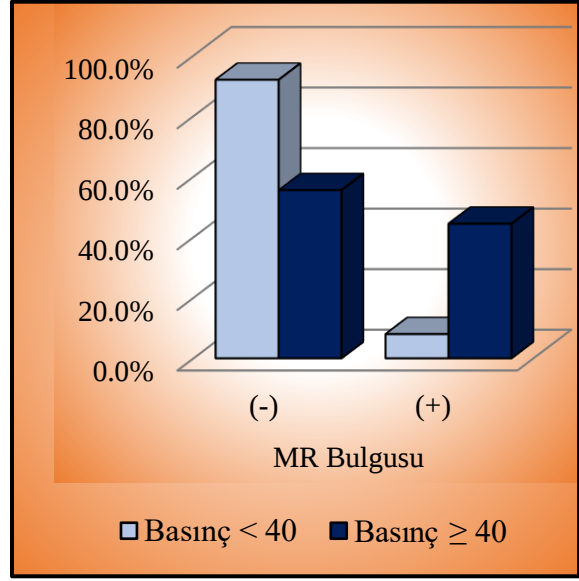
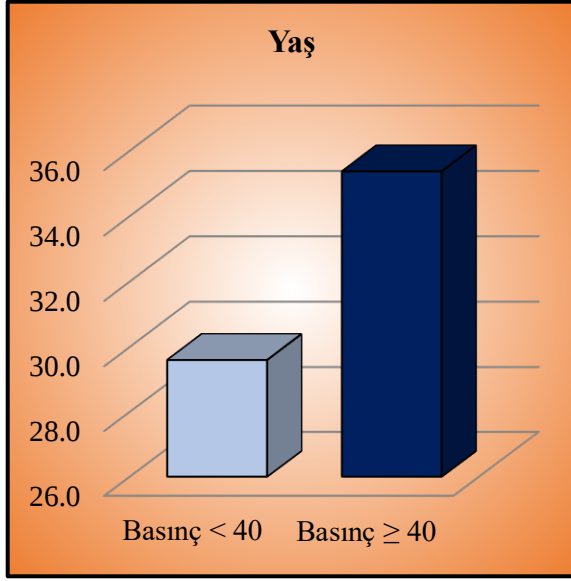
Yaş ortalaması, BOS açılış basıncı ≥ 40 cmH₂O olan grupta, BOS açılış basıncı <40 cmH₂O olan gruba göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.05$). Bos açılış basıncı ≥ 40 ve bos basıncı <40 olan gruplar arasında papil ödem oranı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). (Tablo 2)

MR bulgusu, BOS açılış basıncı ≥ 40 cmH₂O olan grupta, BOS açılış basıncı <40 cmH₂O olan gruptan anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 2)

Tablo-2

		Bos açılış basıncı < 40		Bos basıncı ≥ 40		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		29.6 ± 6.8	28.0	35.4 ± 6.4	35.0	0.005 ^m
Papil Ödem	(-)	3	12.0%	5	18.5%	0.515 ^{x2}
	(+)	22	88.0%	22	81.5%	
MR Bulgusu	(-)	23	92.0%	15	55.6%	0.003 ^{x2}
	(+)	2	8.0%	12	44.4%	

^m Mann-whitney u test / ^{x2} Ki-kare test



Şekil 11: Yaş ile BOS basıncı ilişkisi

Şekil 12: MR bulgusu ile BOS basıncı ilişkisi

Bos açılış basıncı ≥ 40 ve bos açılış basıncı <40 olan gruplara arasında **HB, Ferritin, BOS DHEA-S** değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$).

Bos açılış basıncı ≥ 40 olan grupta **demir değeri** bos açılış basıncı <40 olan gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0.05$). (Tablo 3)

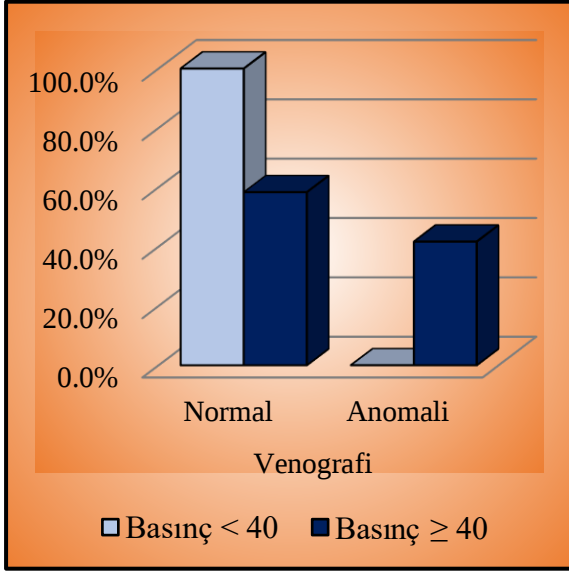
Bos açılış basıncı ≥ 40 cmH₂O olan gruptaki plazma DHEA-S, plazma testosteron ve testosteron değerleri, bos açılış basıncı < 40 cmH₂O olan gruba kıyasla anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 3).

Bos basıncı ≥ 40 cmH₂O olan grupta, venografide anormallik görülme oranı, bos basıncı < 40 cmH₂O olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). (Tablo 3)

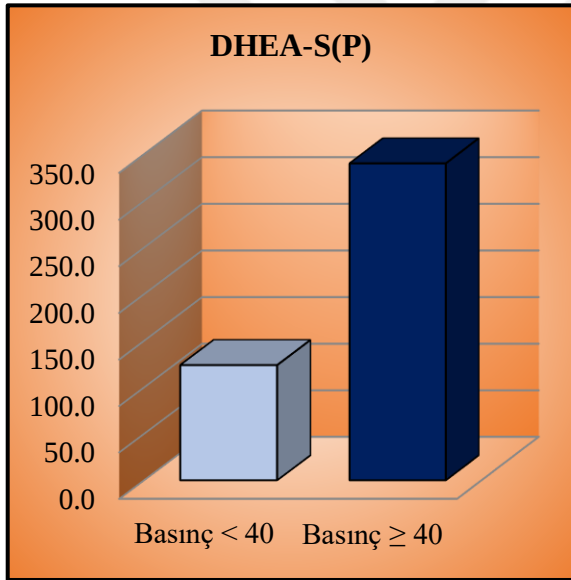
Tablo-3

		Basınç <40		Basınç ≥ 40		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
HB		13.3 ± 1.1	13.2	12.5 ± 1.8	12.2	0.080 ^t
Ferritin		38.8 ± 26.0	29.8	33.9 ± 32.6	18.3	0.197 ^m
Demir		65.5 ± 39.9	55.0	49.4 ± 42.1	30.0	0.036 ^m
DHEA-S(P) ng/dl		123.9 ± 99.8	98.4	340.1 ± 57.8	340.4	0.000 ^m
DHEA-S(BOS) ng/dl		0.12 ± 0.25	0.00	0.04 ± 0.13	0.00	0.182 ^m
Testosteron (P) nmol/L		1.93 ± 1.08	2.00	4.03 ± 0.95	3.90	0.000 ^m
Testosteron (BOS)nmol/L		0.03 ± 0.04	0.01	0.22 ± 0.11	0.25	0.000 ^m
Venografi	Normal	22	100.0%	14	58.3%	0.001 ^{x²}
	Anomali	0	0.0%	10	41.7%	

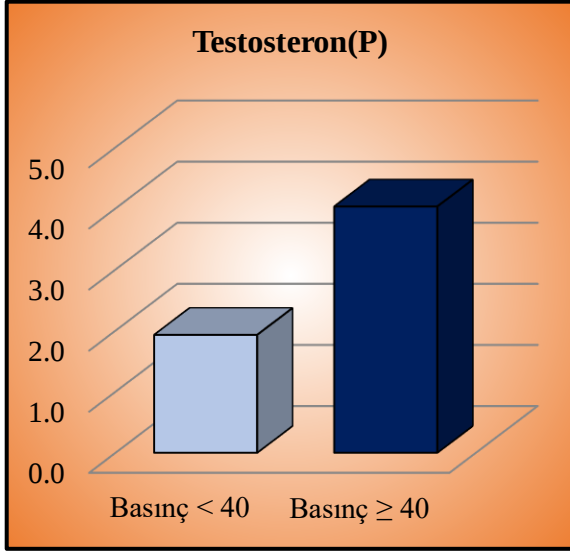
^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test



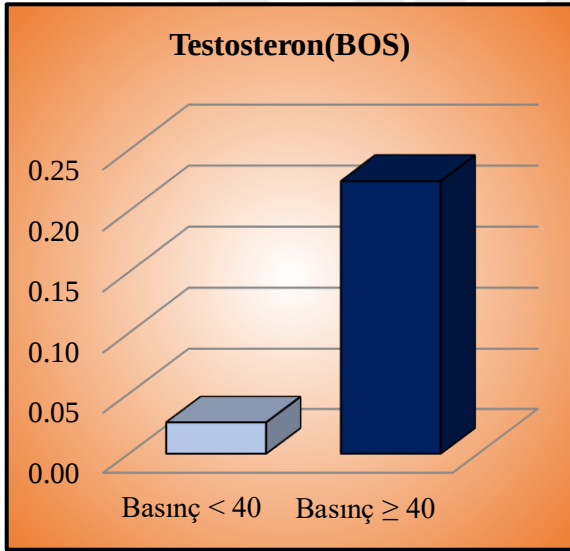
Şekil 13: BOS Basıncı 40 cmH₂O Eşiğinde Venografi Korelasyon Grafiği



Şekil 14: BOS Basıncı 40 cmH₂O Eşiğinde Plazma DHEA-S Korelasyon Grafiği



Şekil 15.BOS Basıncı 40 cmH₂O Eşiğinde Plazma Testosteron Korelasyon Grafiği



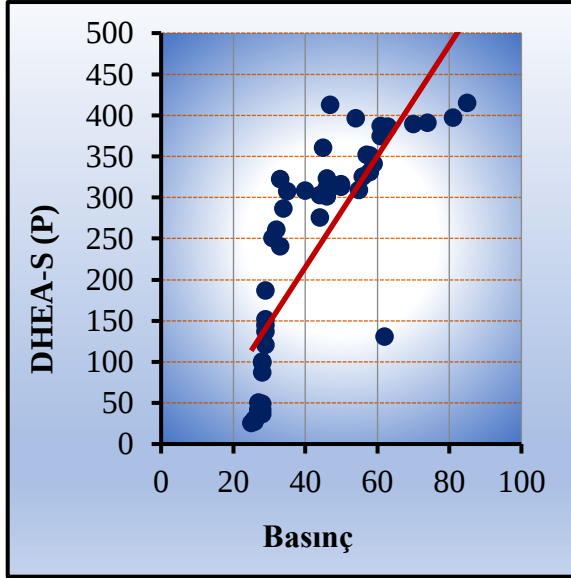
Şekil 16.BOS Basıncı 40 cmH₂O Eşiğinde BOS Testosteron Korelasyon Grafiği

Bos basıncı ile *DHEA-S(P)*, Testosteron(P), Testosteron (BOS) değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) pozitif korelasyon gözlenmiştir. Basınc ile *DHEA-S (BOS)* değeri arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir. (Tablo 4)

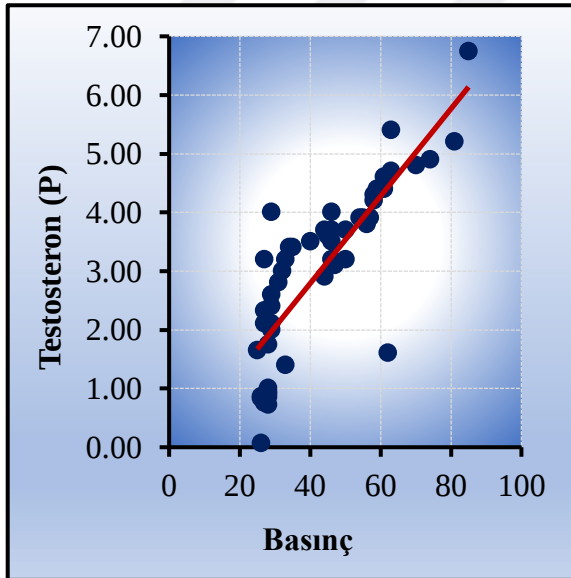
Tablo-4

		DHEA-S(P)	DHEA-S(BOS)	Testosteron(P)	Testosteron (BOS)
Basınç	r	0.915	-0.033	0.856	0.870
	p	0.000	0.815	0.000	0.000

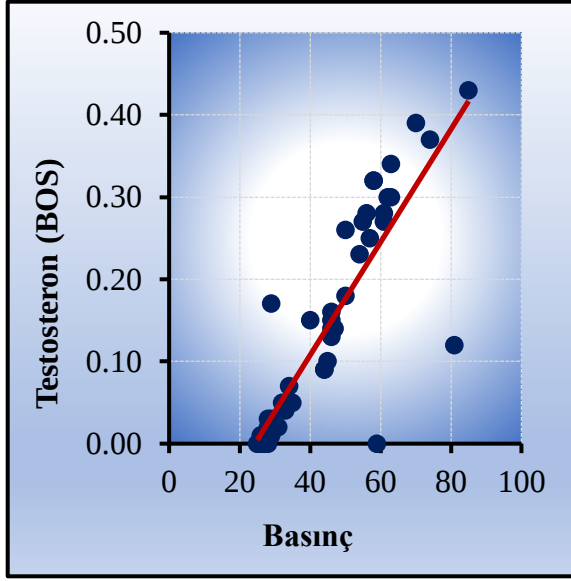
Spearman Korelasyon



Şekil 17: BOS Basıncı ile Plazma DHEA-S Korelasyon Grafiği



Şekil 18: BOS Basıncı ile Plazma Testosteron Korelasyon Grafiği



Şekil 19: BOS Basıncı ile BOS Testosteron Korelasyon Grafiği

DHEA-S (P) değeri ile DHEA-S(BOS) değeri arasında anlamlı ($p>0.05$) korelasyon gözlenmemiştir. Testosteron (P) değeri ile testosteron (BOS) değeri arasında anlamlı ($p<0.05$) pozitif korelasyon gözlenmiştir. (Tablo 5)

Tablo-5

	r	p
DHEA-S (P) / DHEA-S(BOS)	-0.120	0.399
Testosteron (P) / Testosteron (BOS)	0.709	0.000

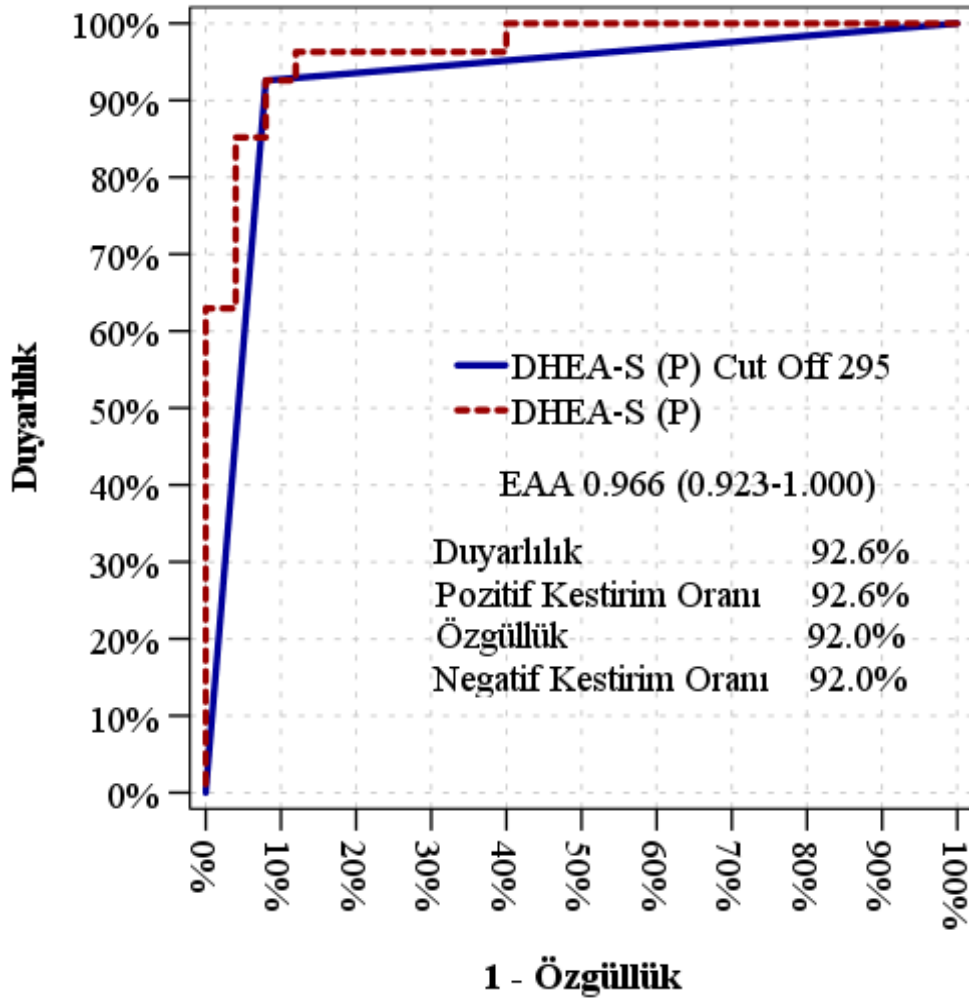
Spearman Korelasyon

Basınc <40 ve basınc ≥ 40 olan hastaların ayırımında **DHEA-S(P) değerinin** anlamlı [Eğri altı alan 0.966 (0.923-1.000)] etkinliği gözlenmiştir. Basınc <40 ve basınc ≥ 40 olan hastaların ayırımında **DHEA-S(P) 295 cut off değerinin** anlamlı [Eğri altı alan 0.923 (0.838-1.000)] etkinliği gözlenmiştir. (Tablo 6)

DHEA-S(P) 295 cut off değerinde basınc <40 ve basınc ≥ 40 olan hastaları ayırmada duyarlılık % 92.6, pozitif kestirim % 92.6, özgüllük % 92.0, negatif kestirim % 92.0 dı. (Tablo 6)

Tablo-6

		Eğri Altı Alan	% 95 Güven Aralığı	p
DHEA-S(P)		0.966	0.923 - 1.000	0.000
DHEA-S(P) Cut Off 295		0.923	0.838 - 1.000	0.000
		Basınc <40	Basınc ≥ 40	%
DHEA-S(P)	≤ 295	23	2	Duyarlılık 92.6%
	> 295	2	25	Pozitif Kestirim Oranı 92.6%
				Özgüllük 92.0%
				Negatif Kestirim Oranı 92.0%



Şekil 20: DHEA-S plazma Cut-Off Değerinin Ayırt Edici Gücü

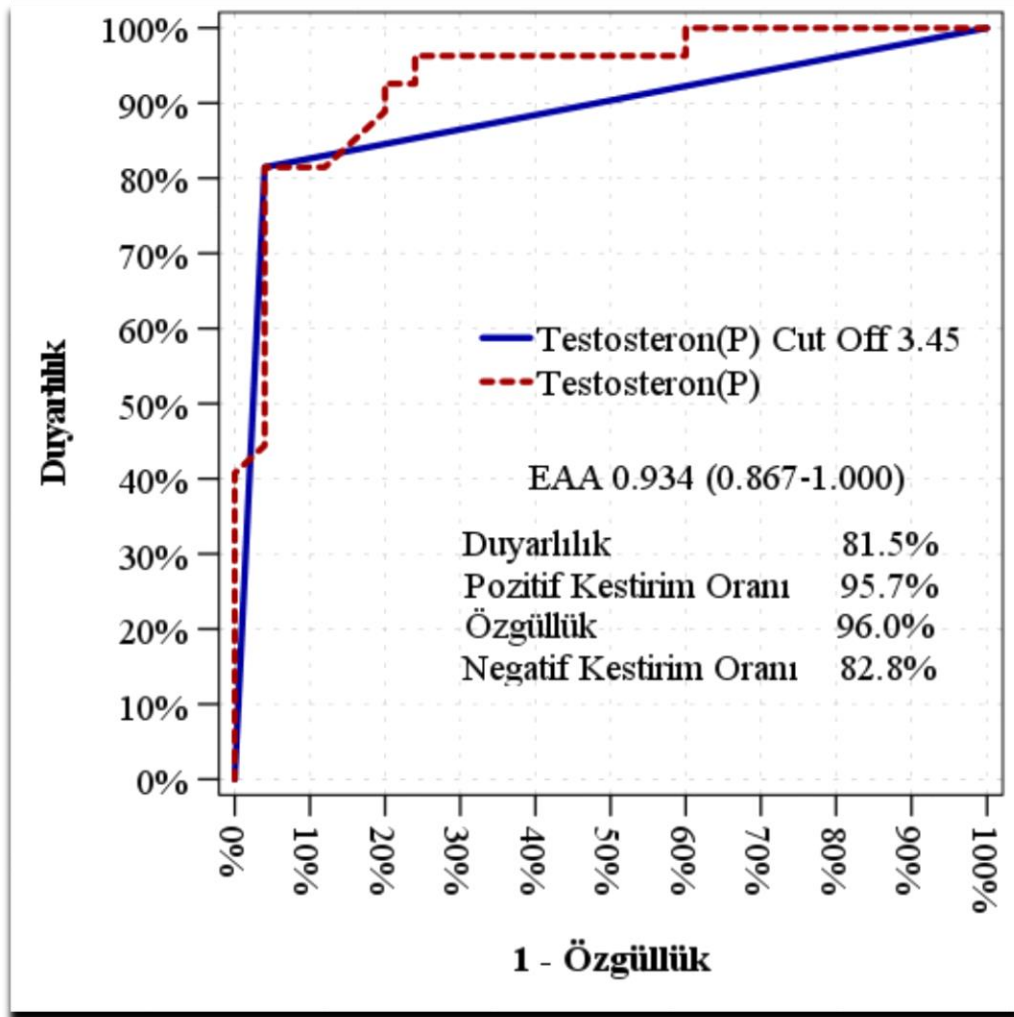
Basınç <40 ve basınç ≥ 40 olan hastaların ayırımında **testosteron (P) değerinin** anlamlı [Eğri altı alan 0.934 (0.867-1.000)] etkinliği gözlenmiştir. Basınç <40 ve basınç ≥ 40 olan hastaların ayırımında **testosteron (P) 3.45 cut off değerinin** anlamlı [Eğri altı alan 0.887 (0.788-0.987)] etkinliği gözlenmiştir. (Tablo 7)

Testosteron (P) 3.45 cut off değerinde basınç <40 ve basınç ≥ 40 olan hastaları ayırmada duyarlılık % 81.5, pozitif kestirim % 95.7, özgüllük % 96.0, negatif kestirim % 82.8 di. (Tablo 7)

Tablo-7

		Eğri Altı Alan		% 95 Güven Aralığı	p
Testosteron(P)		0.934		0.867 - 1.000	0.000
Testosteron(P) 3.45 Cut off		0.887		0.788 - 0.987	0.000
		Basınç <40	Basınç ≥ 40		%
Testosteron(P)	≤ 3.45	24	5	Duyarlılık	81.5%
	> 3.45	1	22	Pozitif Kestirim Oranı	95.7%
				Özgüllük	96.0%
				Negatif Kestirim Oranı	82.8%

ROC Eğrisi



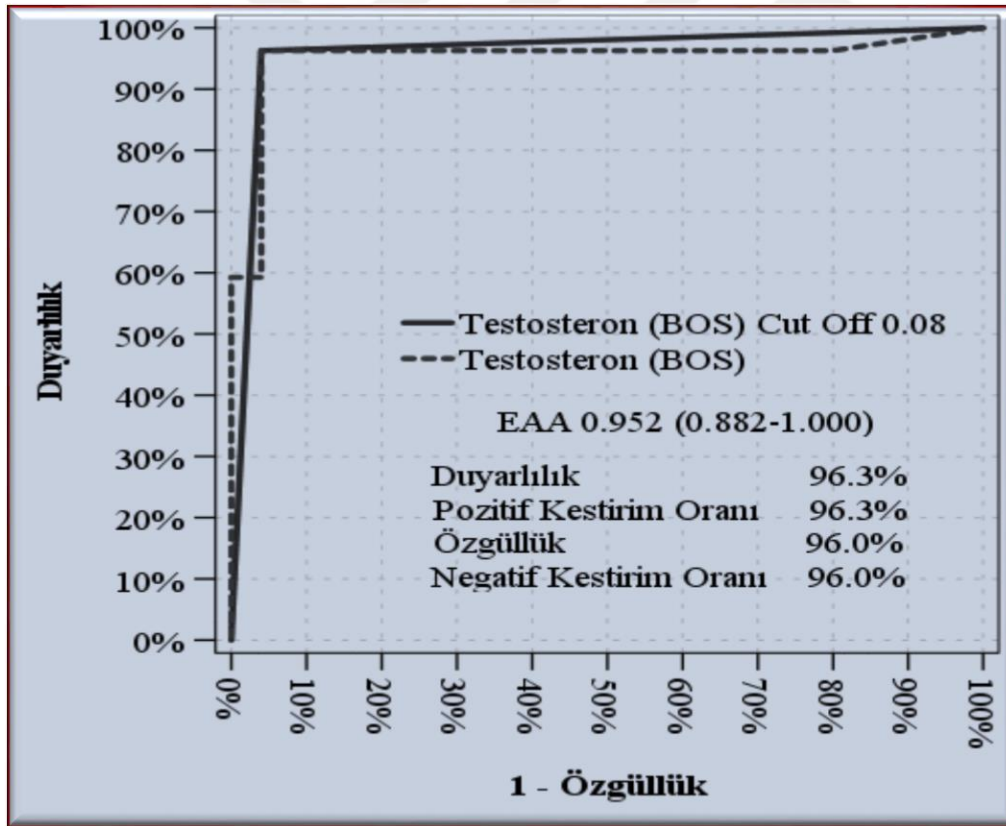
Şekil 21: Testosteron plazma Cut-Off Değerinin Ayırt Edici Gücü

Basınç <40 ve basınç $\geq$ 40 olan hastaların ayırımında **testosteron (BOS) değerin** anlamlı [Eğri altı alan 0.952 (0.882-1.000)] etkinliği gözlenmiştir. Basınç <40 ve basınç $\geq$ 40 olan hastaların ayırımında **testosteron (BOS) 0.08 nmol/L cut off değerin** anlamlı [Eğri altı alan 0.961 (0.900-1.000)] etkinliği gözlenmiştir. (Tablo 8)

Testosteron (BOS) 0.08 cut off değerinde basınç <40 ve basınç $\geq$ 40 olan hastaları ayırmada duyarlılık % 96.3, pozitif kestirim % 96.3, özgüllük % 96.0, negatif kestirim % 96.0 dı. (Tablo 8)

Tablo-8

		Eğri Altı Alan		% 95 Güven Aralığı	p
Testosteron (BOS)		0.952		0.882 - 1.000	0.000
Testosteron (BOS) 0.08 Cut off		0.961		0.900 - 1.000	0.000
		Basınç <40	Basınç $\geq$ 40		
Testosteron (BOS)	$\leq$ 0.08	24	1	Duyarlılık	96.3%
	$>$ 0.08	1	26	Pozitif Kestirim Oranı	96.3%
				Özgüllük	96.0%
				Negatif Kestirim Oranı	96.0%



Şekil 22: Testosteron BOS Cut-Off Değerinin Ayırt Edici Gücü

5.TARTIŞMA

İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, vasküler veya yer kaplayan lezyonlar gibi tanımlanabilir bir nedenin bulunmadığı, yüksek kafa içi basıncı ile karakterize klinik bir sendromdur (102). İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyonun patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Bu hastalığın ortaya çıkışıyla ilgili birçok teori ortaya konmuştur (103).

Kadın cinsiyeti, obezite, kilo artışı ve PKOS gibi risk faktörlerinin varlığı; yağ dokusu, androjenler ve bağırsak peptidlerinin intrakraniyal basınç üzerindeki etkilerini araştırmak için bir temel oluşturmuştur. İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon ve PKOS arasında fenotipik olarak birçok benzerlik dikkat çekmektedir. Polikistik over sendromu, üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluk olup androjen fazlalığı tanı kriterlerinde tanımlayıcı bir özellik olarak kabul edilmektedir (104). Bu nedenle, androjen fazlalığının İİH'li kadınlarda bir risk faktörü olabileceği ve hiperandrojenizmin hastalığın patofizyolojisinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (105).

Çeşitli epidemiyolojik araştırmalar İİH ile obezite arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. İİH hastalarının yaklaşık %70-80'inin obez olduğu ve %90'ından fazlasının aşırı kilolu olduğu saptanmıştır (106). Bu çalışmada, İİH tanısı konmuş 52 kadın hasta üzerinde BMI ile BOS açılış basıncı arasındaki korelasyon araştırılmıştır. John P. Berdahl ve ark.'nın yaptığı araştırmada, BOS açılış basıncı ile BMI arasında bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir (107). Çalışmamız, literatürdeki bulgularla tutarlı olarak BMI ile BOS açılış basıncı arasında pozitif bir korelasyon bulunduğunu göstermiştir. Michael W. O'Reilly ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada İİH'li kadın hastalarda BOS-plazma testosteron ve DHEAS seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır. Testosteronun in vitro kemirgen koroid pleksusunda Na⁺/K⁺-ATPaz aktivitesini arttırarak BOS sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Kemirgen koroid pleksusunda bulunan steroidojenik enzimler ve androjen reseptörlerinin ekspresyonunun, insan koroid pleksusundaki ekspresyonla benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir (32).

Biz ise yapmış olduğumuz çalışmada İİH tanılı 52 kadın hastada BOS açılış basınç seviyeleri ile periferik kan ve BOS androjen düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırdık. Çalışmamızda İİH tanısı konulan kadın hastalarda artmış BOS açılış basıncının, plazmadan ölçtüğümüz testosteron ve DHEAS seviyeleri ile korelasyon gösterdiğini tespit ettik. Ayrıca BOS'tan ölçtüğümüz testosteron düzeylerinin de yüksek BOS açılış basıncıyla ilişkili olduğunu

gösterdik. Michael W. O'Reilly ve ark.'ı çalışmamızdan farklı olarak BOS ve plazma androjen seviyeleri ile BOS açılış basıncı arasında bir korelasyon gösterememiştir (32). Öte yandan Jonathan H. Wardman ve ark.'ı çalışmamıza benzer şekilde sıçanlar üzerinde yapmış olduğu çalışmada BOS ve plazma androjen seviyeleri ile BOS açılış basıncı arasında pozitif bir korelasyon olduğunu saptamıştır (108).

Çalışmamızda ayrıca plazma DHEAS ve plazma testosteron seviyelerinin BOS açılış basıncını ön görmede kullanılabilecek parametreler olup olmadığını araştırdık. Elde ettiğimiz sonuçlar plazma DHEAS 295 ng/dL ve plazma testosteron 3.45 nmol/L'nin üzerinde olduğu seviyelerde BOS açılış basıncının da 40 cmH₂O ve üzerinde olabileceğini göstermiştir. Literatürde androjen düzeyleri ile BOS basıncını ön görmede kullanılabilecek cut-off değerine rastlanmamıştır. Bu yönüyle yaptığımız çalışma ilk olma özelliği taşımaktadır.

Ancak çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Örneklem büyüklüğünün sınırlı olması ve çalışmanın tek merkezde gerçekleştirilmesi elde edilen sonuçların genellenebilirliğini kısıtlayabilir. Ayrıca BOS açılış basıncının 40 cmH₂O ve üzerindeki değerlerini tahmin etmek için kullanılan değerler BOS açılış basıncının 25-40 cmH₂O aralığında olan İİH tanılı hastaları tespit etmede yetersiz kalabilir. BOS açılış basıncının 25-40 cmH₂O aralığındaki değerlerin tahmin edilmesini için plazma testosteron ve DHEAS düzeylerinin İİH tanısı konulan hastalar ile BOS basıncı normal olan sağlıklı kontrol grubu arasında karşılaştırılması gereklidir.

Çalışmamız BOS ve plazma androjen düzeylerinin BOS açılış basıncı ile ilişkisini araştırmayı hedeflemiştir. Ancak sağlıklı kontrol grubuna lomber ponksiyon yapılmasına ilişkin etik kurul onayı alınmadığı için sağlıklı kontrol grubu ile hasta grubunun hormon düzeylerini karşılaştırmak mümkün olmamıştır. Gelecek çalışmalarda BOS basıncı normal olan kontrol grubu ile İİH hastaları arasında yalnızca plazma androjen seviyelerine bakarak bu ilişkinin ortaya konması mümkün olabilir.

Sonuç olarak bu çalışma İİH' li kadın hastalarda androjenlerin potansiyel rolünü vurgulamakta ve BOS basıncı ile androjen düzeyleri arasındaki ilişkiye dikkat çekmektedir. Bu bulgular, İİH' nin patofizyolojisi hakkında daha derin bir anlayış sağlayabilir ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

KAYNAKLAR

1. Dhungana S, Sharrack B, Woodroffe N. Idiopathic intracranial hypertension. *Acta Neurol Scand.* 2010; 121:71-82.
2. Bandyopadhyay S. Pseudotumor cerebri. *Arch. Neurol.* 2001;58:1699-1701.
3. Friedman DI, Jacobson DM. Idiopathic intracranial hypertension. *J Neuroophthalmol* 2004; 24:138-45.
4. Foley J. Benign forms of intracranial hypertension; toxic and otitic hydrocephalus. *Brain.* 1955;78(1):1-41.
5. Binder DK, Horton JC, Lawton MT, McDermott MW, Dempsey RJ, Bergsneider M, et al. Idiopathic Intracranial Hypertension. *Neurosurgery* 2004; 54:538–552
6. Bandyopadhyay S. Pseudotumor cerebri. *Arch Neurol* 2001; 58:1699–1701
7. Radhakrishnan K, Ahlskog JE, Cross SA, Kurland LT, O’Fallon WM. Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). Descriptive epidemiology in Rochester, Minn, 1976 to 1990. *Arch Neurol* 1993;50(1),78–80.
8. 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). *American journal of ophthalmology.* 2007;143(4):635-41.
9. 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:c2701.
10. Sugerman HJ, DeMaria EJ, Felton WL, 3rd, Nakatsuka M, Sismanis A. Increased intra-abdominal pressure and cardiac filling pressures in obesity-associated pseudotumor cerebri. *Neurology.* 1997;49(2):507-11.
11. 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? *Clinical endocrinology.* 2009;70(6):863-869.
12. Glueck CJ, Golnik KC, Aregawi D, Goldenberg N, Sieve L, Wang P. Changes in weight, papilledema, headache, visual field, and life status in response to diet and metformin in women with idiopathic intracranial hypertension with and without concurrent polycystic ovary syndrome or hyperinsulinemia. *Transl Res.* 2006;148(5):215-22.

- 13.Lee YJ, Jeong JE, Joo JK, Lee KS. A case of idiopathic intracranial hypertension associated with PCOS. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2015;42(4):547-9.
- 14.Tabassi A, Salmasi AH, Jalali M. Serum and CSF vitamin A concentrations in idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*. 2005;64(11):1893-6.
- 15.Umenishi F, Schrier RW. Induction of human aquaporin-1 gene by retinoic acid in human erythroleukemia HEL cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 2002;293(3):913-7.
- 16.Filippidis AS, Carozza RB, Rekate HL. Aquaporins in Brain Edema and Neuropathological Conditions. *Int J Mol Sci*. 2016 Dec 28;18(1):55.
- 17.Rekate HL, Erwood S, Brodkey JA, Chizeck HJ, Spear T, Ko W, et al. Etiology of ventriculomegaly in choroid plexus papilloma. *Pediatr Neurosurg* 1985;12:196–201
- 18.Martins AN. Resistance to drainage of cerebrospinal fluid: clinical measurement and significance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973;36:313–318
- 19.Weisberg LA. Computed tomography in benign intracranial hypertension. *Neurology* 1985;35:1075–1078
- 20.Newton M, Cooper BT. Benign intracranial hypertension during prednisolone treatment for inflammatory bowel disease. *Gut*. 1994;35(3):423-5.
- 21.Zada G, Tirosh A, Kaiser UB, Laws ER, Woodmansee WW. Cushing's disease and idiopathic intracranial hypertension: case report and review of underlying pathophysiological mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):4850-4.
- 22.Tan MG, Worley B, Kim WB, Ten Hove M, Beecker J. Drug-Induced Intracranial Hypertension: A Systematic Review and Critical Assessment of Drug-Induced Causes. *Am J Clin Dermatol*. 2020 Apr;21(2):163-172.
- 23.Corbett JJ, Savino PJ, Thompson HS, Kansu T, Schatz NJ, Orr LS, et al. Visual Loss in Pseudotumor Cerebri: Follow-up of 57 Patients From Five to 41 Years and a Profile of 14 Patients With Permanent Severe Visual Loss. *Arch Neurol* 1982;39:461–474
- 24.Gjerris F, Sørensen PS, Vorstrup S, Paulson OB. Intracranial pressure, conductance to cerebrospinal fluid outflow, and cerebral blood flow in patients with benign intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). *Ann Neurol* 1985;17:158–162
- 25.Capriles LF. Intracranial Hypertension and Iron-Deficiency Anemia; Report of Four Cases. *Archives of neurology*. 1963;9:147-153

- 26.Havangi Prakash S, Basavaraju D, Gowda SN. Papilledema and Anemia: A Rare Association. *Cureus*. 2022 Jun 14;14(6):e25929.
- 27.Jennum P, Borgesen SE. Intracranial pressure and obstructive sleep apnea. *Chest*. 1989;95(2):279-83.
- 28.Krispel CM, Keltner JL, Smith W, Chu DG, Ali MR. Undiagnosed papilledema in a morbidly obese patient population: a prospective study. *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*. 2011;31(4):310-5.
- 29.Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocrine reviews*. 2005;26(6):833-76.
- 30.Kandeel FR, Koussa VK, Swerdloff RS. Male sexual function and its disorders: physiology, pathophysiology, clinical investigation, and treatment. *Endocrine reviews*. 2001;22(3):342-88.
- 31.DeSoto MC, Hitlan RT, Deol R-SS, McAdams D. Testosterone fluctuations in young men: The difference between interacting with like and not-like others. *Evolutionary Psychology*. 2010;8(2):147470491000800203.
- 32.O'Reilly MW, Westgate CS, Hornby C, Botfield H, Taylor AE, Markey K, Mitchell JL, Scotton WJ, Mollan SP, Yiangou A, Jenkinson C, Gilligan LC, Sherlock M, Gibney J, Tomlinson JW, Lavery GG, Hodson DJ, Arlt W, Sinclair AJ. A unique androgen excess signature in idiopathic intracranial hypertension is linked to cerebrospinal fluid dynamics. *JCI Insight*. 2019 Mar 21;4(6):e125348.
- 33.Ryberg H, Norlén AK, Landin A, Johansson P, Salman Z, Wallin A, Svensson J, Ohlsson C. Sex steroid levels in corresponding cerebrospinal fluid and serum samples quantified by mass spectrometry in men. *Endocr Connect*. 2023 Dec 14;13(1):e230250.
- 34.Sriraman V, Anbalagan M, Rao AJ. Hormonal regulation of Leydig cell proliferation and differentiation in rodent testis: a dynamic interplay between gonadotrophins and testicular factors. *Reproductive biomedicine online*. 2005;11(4):507-518.
- 35.Vermeulen A, Verdonck L. Studies on the binding of testosterone to human plasma. *Steroids*. 1968;11(5):609-635.
- 36.Dunn JF, Nisula BC, Rodbard D. Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1981;53(1):58-68.

37. Giorgi E, Stein W. The transport of steroids into animal cells in culture. *Endocrinology*. 1981;108(2):688-9
38. Pardridge WM. 4 Serum bioavailability of sex steroid hormones. *Clinics in endocrinology and metabolism*. 1986;15(2):259-78.
39. Nassar GN, Leslie SW. *Physiology, testosterone*. 2018.
40. Leowattana W. DHEAS as a new diagnostic tool. *Clinica Chimica Acta*. 2004;341(1-2):1-15.
41. Longcope C. Dehydroepiandrosterone metabolism. *J Endocrinol*. 1996;150 Suppl:S125-127.
42. Plager JE. The binding of androsterone sulfate, etiocholanolone sulfate, and dehydroisoandrosterone sulfate by human plasma protein. *The Journal of Clinical Investigation*. 1965;44(7):1234-1239.
43. Labrie F, B~ langer A, Cusan L, Candas B (1997b) Physiological changes in dehydroepiandrosterone are not reflected by serum levels of active androgens and estrogens but of their metabolites: *Intracrinology*. *J Clin Endocrinol Metab*. 82:2403-2409.
44. Mollan SP, Hoffmann J, Sinclair AJ. Advances in the understanding of headache in idiopathic intracranial hypertension. *Current opinion in neurology*. 2019;32(1):92.
45. 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: The Journal of Head and Face Pain*. 2017;57(8):1195-1205.
46. Mallery RM, Friedman DI, Liu GT. Headache and the pseudotumor cerebri syndrome. *Current pain and headache reports*. 2014;18(9):446.
47. Curone M, Ciasca P, Cammarata G, Melzi L, Bussone G, Marzoli SB. Headache prevalence and clinical features in patients with idiopathic intracranial hypertension (IIH). *Neurological Sciences*. 2013;34(1):147-9.
48. Bruce B, Kedar S, Van Stavern G, Monaghan D, Acierno M, Braswell R, et al. Idiopathic intracranial hypertension in men. *Neurology*. 2009;72(4):304- 9.
49. Torun N, Sharpe JA. Pseudotumor cerebri mimicking Foster Kennedy syndrome. *Neuro-ophthalmology*. 1996;16(1):55-7.
50. Hayreh SS. Pathogenesis of optic disc edema in raised intracranial pressure. *Prog Retin Eye Res*. 2016;50:108-44.
51. Marcelis J, Silberstein SD. Idiopathic intracranial hypertension without

- papilledema. Archives of neurology. 1991;48(4):392-9.
52. Lepore FE. Unilateral and highly asymmetric papilledema in pseudotumor cerebri. Neurology. 1992;42(3 Pt 1):676-678.
53. Wraige E, Chandler C, Pohl KR. Idiopathic intracranial hypertension: is papilloedema inevitable? Arch Dis Child. 2002;87(3):223-4.
54. Bidot S, Bruce BB, Saindane AM, Newman NJ, Biousse V. Asymmetric papilledema in idiopathic intracranial hypertension. Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society. 2015;35(1):31-36.
55. Keltner JL, Johnson CA, Cello KE, Wall M, Group NIIHS. Baseline visual field findings in the Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial (IIHTT). Investigative ophthalmology & visual science. 2014;55(5):3200-7.
56. Wall M, George D. Visual loss in pseudotumor cerebri. Incidence and defects related to visual field strategy. Archives of neurology. 1987;44(2):170-5.
57. Thambisetty M, Lavin PJ, Newman NJ, Biousse V. Fulminant idiopathic intracranial hypertension. Neurology. 2007;68(3):229-32.
58. Sathornsumetee B, Webb A, Hill DL, Newman NJ, Biousse V. Subretinal hemorrhage from a peripapillary choroidal neovascular membrane in papilledema caused by idiopathic intracranial hypertension. Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society. 2006;26(3):197-199
59. Mollan SP, Markey KA, Benzmira JD, Jacks A, Matthews TD, Burdon MA, et al. A practical approach to, diagnosis, assessment and management of idiopathic intracranial hypertension. Pract Neurol. 2014;14(6):380-90.
60. Wall M. Idiopathic intracranial hypertension and the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society. 2013;33(1):1-3.
61. Hofmann E, Behr R, Neumann-Haefelin T, Schwager K. Pulsatile tinnitus: imaging and differential diagnosis. Dtsch Arztebl Int. 2013;110(26):451-8.
62. Sismanis A, Butts FM, Hughes GB. Objective tinnitus in benign intracranial hypertension: an update. Laryngoscope. 1990;100(1):33-36
63. Chari C, Rao NS. Benign Intracranial Hypertension-Its Unusual Manifestations. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 1991;31(9):599-600.

64. Quattrone A, Bono F, Fera F, Lavano A. Isolated unilateral abducens palsy in idiopathic intracranial hypertension without papilledema. *European journal of neurology*. 2006;13(6):670-671.
65. CHEN, Benson S.; NEWMAN, Nancy J.; BIOUSSE, Valérie. Atypical presentations of idiopathic intracranial hypertension. *Taiwan Journal of Ophthalmology*, 2021, 11.1: 25-38.
66. Chen BS, Britton JOT. Expanding the clinical spectrum of idiopathic intracranial hypertension. *Curr Opin Neurol*. 2023 Feb 1;36(1):43-50.
67. Friedman DI, Liu GT, Digre KB. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology*. 2013;81(13):1159-65.
68. Caglayan HZB, Ucar M, Hasanreisoglu M, Nazliel B, Tokgoz N. Magnetic resonance imaging of idiopathic intracranial hypertension: before and after treatment. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2019;39(3):324-9.
69. Barkatullah AF, Leishangthem L, Moss HE. MRI findings as markers of idiopathic intracranial hypertension. *Curr Opin Neurol*. 2021 Feb 1;34(1):75-83.
70. Case courtesy of Sandeep Bhuta, Radiopaedia.org, rID: 5484
71. Jacobson DM. Intracranial hypertension and the syndrome of acquired hyperopia with choroidal folds. *Journal of neuro-ophthalmology: the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*. 1995;15(3):178-85.
72. Brodsky MC. Flattening of the posterior sclera: hypotony or elevated intracranial pressure? *American journal of ophthalmology*. 2004;138(3):511.
73. MR Imaging of Papilledema and Visual Pathways: Effects of Increased Intracranial Pressure and Pathophysiologic Mechanisms - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Posterior-globe-flattening-Flattening-of-the-posterior-globe-is-thought-to-occur-in-the_fig3_221709048 [accessed 15 Apr, 2024]
74. Agid R, Farb R, Willinsky R, Mikulis D, Tomlinson G. Idiopathic intracranial hypertension: the validity of cross-sectional neuroimaging signs. *Neuroradiology*. 2006;48(8):521-527.
75. Shevlin, Claire. "Optic Nerve Sheath Ultrasound for the Bedside Diagnosis of Intracranial Hypertension: Pitfalls and Potential." (2015).
76. Brodsky MC, Vaphiades M. Magnetic resonance imaging in pseudotumor cerebri. *Ophthalmology*. 1998;105(9):1686-93.
77. Desai P, Intracranial hypertension. Case study, Radiopaedia.org (Accessed on 31 Jul 2024)
78. Farb R, Vanek I, Scott J, Mikulis D, Willinsky R, Tomlinson G et al. Idiopathic intracranial hypertension: The prevalence and morphology of sinovenous stenosis. *Neurology*. 2003;60(9):1418–1424. [PubMed: 12743224]

79. Degnan A, Levy L. Pseudotumor Cerebri: Brief Review of Clinical Syndrome and Imaging Findings. *American Journal of Neuroradiology*. 2011;32(11):1986–1993. [PubMed: 21680652]
80. Morris P, Black D, Port J, Campeau N. Transverse Sinus Stenosis Is the Most Sensitive MR Imaging Correlate of Idiopathic Intracranial Hypertension. *American Journal of Neuroradiology*. 2017;38(3):471–477. [PubMed: 28104635]
81. Pseudotumor Cerebri: Brief Review of Clinical Syndrome and Imaging Findings - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/A-narrowed-right-transverse-sinus-is-noted-in-this-32-year-old-woman-seen-on-MR_fig2_51226237 [accessed 16 Apr, 2024]
82. Mollan SP, Tahrani AA, Sinclair AJ. The Potentially Modifiable Risk Factor in Idiopathic Intracranial Hypertension: Body Weight. *Neurol Clin Pract*. 2021 Aug;11(4):e504-e507.
83. Ahmad SR, Moss HE. Update on the Diagnosis and Treatment of Idiopathic Intracranial Hypertension. *Semin Neurol*. 2019 Dec;39(6):682-691.
84. ten Hove MW, Friedman DI, Patel AD, Irrcher I, Wall M, McDermott MP; NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group. Safety and Tolerability of Acetazolamide in the Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial. *J Neuroophthalmol*. 2016 Mar;36(1):13-9.
85. Celebisoy N, Gokcay F, Sirin H, Akyurekli O. Treatment of idiopathic intracranial hypertension: topiramate vs acetazolamide, an open-label study. *Acta neurologica Scandinavica*. 2007;116(5):322–327. [PubMed: 17922725]
86. Scotton WJ, Botfield HF, Westgate CS, et al. Topiramate is more effective than acetazolamide at lowering intracranial pressure. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2019;39(2):209–218. [PubMed: 29898611]
87. Schoeman JF. Childhood pseudotumor cerebri: clinical and intracranial pressure response to acetazolamide and furosemide treatment in a case series. *J Child Neurol*. 1994;9(2):130-134.
88. House PM, Stodieck SR. Octreotide: The IIH therapy beyond weight loss, carbonic anhydrase inhibitors, lumbar punctures and surgical/interventional treatments. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016 Nov;150:181-184.
89. Krajnc N, Itariu B, Macher S, Marik W, Harreiter J, Michl M, Novak K, Wöber C, Pemp B, Bsteh G. Treatment with GLP-1 receptor agonists is associated with significant weight loss

and favorable headache outcomes in idiopathic intracranial hypertension. *J Headache Pain*. 2023 Jul 18;24(1):89.

90. Banta JT, Farris BK. Pseudotumor cerebri and optic nerve sheath decompression. *Ophthalmology*. 2000;107(10):1907-12.

91. Galgano MA, Deshaies EM. An update on the management of pseudotumor cerebri. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2013;115(3):252-259.

92. Acheson J, Green W, Sanders M. Optic nerve sheath decompression for the treatment of visual failure in chronic raised intracranial pressure. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1994;57(11):1426-1429.

93. El-Saadany WF, Farhoud A, Zidan I. Lumboperitoneal shunt for idiopathic intracranial hypertension: patients' selection and outcome. *Neurosurgical review*. 2012;35(2):239-244.

94. Şantı̇HLP. Lumbarperitonealshuntinidiopathicintracranialhypertension. *Turkish neurosurgery*. 2012;22(1):21-6.

95. Satti SR, Leishangthem L and Chaudry MI. Meta-analysis of CSF diversion procedures and dural venous sinus stenting in the setting of medically refractory idiopathic intracranial hypertension. *Am J Neuroradiol* 2015; 36: 1899–1904.

96. Mollan SP, Davies B, Silver NC, et al. Idiopathic intracranial hypertension: Consensus guidelines on management. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: 1088–1100.

97. Raoof N, Hoffmann J. Diagnosis and treatment of idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia*. 2021 Apr;41(4):472-478.

98. Mahendran V, Ricart P, Levine F, White E, Abolghasemi-Malekabadi K, Williams M, Wadley MS, Perry A, Robinson SJ. Bariatric Surgery as a Viable Treatment for Idiopathic Intracranial Hypertension: a Case Series and Review of Literature. *Obes Surg*. 2021 Oct;31(10):4386-4391.

99. Handley JD, Baruah BP, Williams DM, et al. Bariatric surgery as a treatment for idiopathic intracranial hypertension: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11(6):1396–403.

100. Manfield JH, Yu KK, Efthimiou E, et al. Bariatric surgery or non-surgical weight loss for idiopathic intracranial hypertension? A systematic review and comparison of meta-analyses. *Obes Surg*. 2017;27(2):513–521.

101. Mahendran V, Ricart P, Levine F, White E, Abolghasemi-Malekabadi K, Williams M, Wadley MS, Perry A, Robinson SJ. Bariatric Surgery as a Viable Treatment for Idiopathic Intracranial Hypertension: a Case Series and Review of Literature. *Obes Surg*. 2021 Oct;31(10):4386-4391.

102. Zhou C, Zhou Y, Liu L, Jiang H, Wei H, Zhou C, Ji X. Progress and recognition of idiopathic intracranial hypertension: A narrative review. *CNS Neurosci Ther.* 2024 Aug;30(8):e14895. doi: 10.1111/cns.14895. PMID: 39097911; PMCID: PMC11298205.
103. Markey KA, Mollan SP, Jensen RH, Sinclair AJ. Understanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management, and future directions. *Lancet Neurol.* 2016 Jan;15(1):78-91. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00298-7. Epub 2015 Dec 8. PMID: 26700907.
104. 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):522-530.
105. Klein A, Stern N, Osher E, Kliper E, Kesler A. Hyperandrogenism is associated with earlier age of onset of idiopathic intracranial hypertension in women. *Curr Eye Res.* 2013;38:972–976.
106. Subramaniam, Suresh MD, MSc, FRCPC; Fletcher, William A. MD, FRCPC. Obesity and Weight Loss in Idiopathic Intracranial Hypertension: A Narrative Review. *Journal of Neuro-Ophthalmology* 37(2):p 197-205, June 2017. | DOI: 10.1097/WNO.0000000000000448
107. Berdahl, John P et al. "Body mass index has a linear relationship with cerebrospinal fluid pressure." *Investigative ophthalmology & visual science* vol. 53,3 1422-7. 15 Mar. 2012, doi:10.1167/iovs.11-8220
108. Wardman JH, Jensen MN, Andreassen SN, Styris have B, Wilhjelm JE, Sinclair AJ, MacAulay N. Modelling idiopathic intracranial hypertension in rats: contributions of high fat diet and testosterone to intracranial pressure and cerebrospinal fluid production. *Fluids Barriers CNS.* 2023 Jun 16;20(1):44.