



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİğİ

İDİYOPATİK İNTRAKRANİYAL HİPERTANSİYON TANILI
HASTALARDA SİRΚUMVENTRİKÜLER ORGANLARIN
MAGNETİK REZONANS BULGULARININ
DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. şule Nur Mraja
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2021



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

İDİYOPATİK İNTRAKRANİYAL HİPERTANSİYON TANILI
HASTALARDA SİRKUMVENTRİKÜLER ORGANLARIN
MAGNETİK REZONANS BULGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Şule Nur Mraja

Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Özlem Akdoğan (Başasistan)
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin mimarı olan, asistanlığım sürecinde bilgi ve tecrübesini benimle cömertçe paylaşan, çalışmaya, yazmaya teşvik eden, eğitimimin her kademesinde sonsuz desteği olan değerli hocamız Prof. Dr. Ufuk EMRE TOPRAK’a,

Hem sosyal hayatta hem akademik süreçte tecrübe ve desteklerini esirgemeyen, yanında kendimi her zaman değerli hissettiğim tez danışmanım Uzm. Dr. Özlem AKDOĞAN (Başasistan) başta olmak üzere tüm uzmanlarımıza,

Asistanlık sürecini gerek eğlenceli gerek zor zamanlarda omuz omuza vererek tamamladığımız sevgili arkadaşım Dr. Tuğçe GÜVEN EKİZ ve birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum diğer tüm asistan arkadaşlarıma,

Nöroloji Kliniği’nde görev yapan tüm hemşirelerimize, teknisyenlerimize, sekreterimize ve diğer personele,

Maddi manevi desteklerini esirgemeyen aileme,

Kenya’dan getirdiği ekvator iklimiyle dünyamı genişleten, hayatıma girdiğinden beridir kendimi bana daha güçlü hissettiren, birlikteliğimiz süresince ve tez çalışmam boyunca kararlı ve sabırlı duruşuyla ‘bana rağmen’ her zaman destek olan, zamanından benim için feragat eden, minik ve genç ailemiz için büyük fedakârlık örneği sergileyen, bu tezi tamamlamam hususunda en büyük desteği veren sevgili eşim Op. Dr. Hamisi Mwarindano MRAJA’ya,

Hayatımıza katıldığı ilk günden beridir doyumsuz mutluluk ve tatlılık getiren, birlikteliğimize anlam katan, bizi aile yapan, yaşamımızın akışını belirleyen, eşsiz bilgisayar becerisiyle(!) tez yazmamda büyük katkı sağlayan sevgili oğlumuz Yusuf’a,

İçten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Şule Nur MRAJA

İstanbul, 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İNTRAKRANİYAL BASINÇ.....	3
2.2. İDİOPATİK İNTRAKRANİYAL HİPERTANSİYON	3
2.2.1. Tanı Kriterleri	3
2.2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.2.3. Patogenez	5
2.2.4. Klinik Özellikler	10
2.2.5. Laboratuvar İncelemeleri ve Görüntüleme	15
2.2.6. Ayırıcı Tanı.....	18
2.2.7. Tedavi	20
2.3. MAGNETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME	22
2.5. SİRKUMVENTRİKÜLER ORGANLAR.....	23
2.5.1. Pineal Gland.....	24
2.5.2. Hipofiz Bezi	26
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	28
3.1. ÇALIŞMA GRUPLARI	28
3.2. KLİNİK VERİLER.....	29
3.3. MRG DEĞERLENDİRME	29

3.8. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	32
4. BULGULAR.....	33
4.1. HİPOFİZ BEZİ ÖLÇÜMLERİ.....	36
4.2. PİNEAL GLAND ÖLÇÜMLERİ.....	37
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR	44
7. KAYNAKLAR	45



KISALTMALAR

AH	: Alzheimer Hastalığı
AP	: Antero-posterior
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
İİH	: İdiopatik intrakraniyal hipertansiyon
İKB	: İntrakraniyal Basınç
LP	: Lomber Ponksiyon
Mm H₂O	: Milimetre su
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRV	: Manyetik Rezonans Venografi
PG	: Pineal Gland
SSS	: Santral Sinir Sistemi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Modifiye Dandy kriterleri	4
Tablo 2.2. Başlangıç Semptomların İnsidansı.....	11
Tablo 2.3. İİH Ayırıcı Tanı	19
Tablo 2.4. Serebral Venöz Sinüs Trombozunun Klinik Özellikleri	20
Tablo 4.1. Hasta Grubunda Ölçülen Parametrelere İlişkin Korelasyon Katsayıları	35
Tablo 4.2. Kontrol Grubunda Ölçülen Parametrelere İlişkin Korelasyon Katsayıları	36



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Modifiye Frisén ölçeği Derece 0-V (0: papilödem yok, Derece V: şiddetli papilödem).....	14
Şekil 2.2. Kafa içi basıncının arttığını düşündüren MRG bulguları. A, Sagittal T1 ağırlıklı MRG, serebellar tonsillerin hafif indiği boş bir sella tursika görülüyor. B, posterior glob düzleşmesi ile genişlemiş ve kıvrımlı optik sinir kılıflarını gösteren Aksiyal T2 ağırlıklı MRG. C, eleve optik diskleri (ok başları) gösteren Aksiyal T1 ağırlıklı kontrast sonrası MRG.....	17
Şekil 2.3. İnsan beynindeki yedi sirkumventriküler organın (SVO) lokalizasyonu ve özellikleri. (https://www.researchgate.net 'ten alıntıdır)	24
Şekil 2.4. Pineal Bölge Anatomisi (https://radiopaedia.org 'dan alıntıdır).....	25
Şekil 2.5. Pineal glandın MR görüntüleri (A) (aksial), (B) (sagittal), (C) (koronal).....	25
Şekil 2.6. Hipofiz Bezinin Yerleşimi (https://www.aafp.org 'dan alıntıdır)...	26
Şekil 2.7. Hipofiz MR Görüntüsü	27
Şekil 3.1. Pineal glandın koronal kesitte görünümü.....	30
Şekil 3.2: Hipofiz bezinin koronal kesitte görünümü	31
Şekil 3.3 Hipofiz ve Pineal bezin sagittal kesitte görünümü (A: hipofiz bezi, B: Pineal Bez)	32
Şekil 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının hipofiz bezine ait yükseklik, AP ve transvers değerleri (AP, Anteroposterior).	37
Şekil 4.2. Hasta ve kontrol gruplarında pineal glanda ait yükseklik, AP ve transvers değerleri (AP, Anteroposterior).	38

ÖZET

Amaç: İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon (İİH) tüm araştırmalara rağmen sebebi aydınlatılamayan kafa içi basınç artışıdır, fizyopatolojisi halen tam olarak anlaşılamamıştır. Hastalık teşhis edilemez veya tedavi gecikirse başlıca morbidite nedenleri ciddi baş ağrısı ve görme kaybıdır. İİH tanısında ve takibinde yardımcı olabilecek noninvaziv yöntemleri artırabilmek amacıyla nöroradyolojik bulgular üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Ayrıca bu nöroradyolojik bulgular etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olan bu hastalığın patogenezi süreci hakkında bilgi elde edebilmek için de sıklıkla kullanılmaktadır. Bu çalışmada, İİH tanılı hastaların kabul gören Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) bulgularıyla birlikte daha önce İİH hastalarında değerlendirilmemiş olan PG boyutları da değerlendirilerek radyolojik tanıda ve etyopatogenezi açıklamadaki rolü araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 1 Ocak 2016-31 Temmuz 2021 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde başvuran hastalar dahil edildi. 18-80 yaş arası, klinik, muayene, laboratuvar ve MRG bulgularıyla İİH tanısı alan ve takip edilen, kafa içi basınç artışı yapabilecek hastalık ya da ilaç kullanım öyküsü olmayan dosya kayıtlarına ulaşılabilen 57 hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubu ise yaş ve cinsiyet dağılımı bakımından benzerlik gösteren herhangi santral sinir sistemi hastalığı veya kronik bir hastalığı olmayan yaş ve cinsiyet dağılımı bakımından benzerlik gösteren 57 kontrol hastasından oluşturulmuştur. Tüm hastaların lateral dekübit pozisyonunda yapılan lomber ponksiyon (LP) sonucunda BOS basıncı ölçüm değerleri, BOS biyokimya ve sitoloji incelemeleri kayıt edilmiştir. Her iki grupta retrospektif olarak nöroradyolog tarafından kraniyal MRG'lerinde pineal gland ve hipofiz boyutlar hesaplanmıştır.

Bulgular: Hastalara ait hipofiz bezi yükseklik, anteroposterior, transvers boyutları kontrol grubundan anlamlı derecede küçük saptanmıştır ($p<0,05$). Pineal gland AP ve yükseklik değerlerinde hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı

düşüş saptanmıştır ($p<0,05$). Ancak pineal gland transvers değerlerinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada İİH hastalarında hipofiz ve pineal bez hacminde anlamlı azalma saptanmıştır. Bu bulgular, sirkumventriküler organlardan nöroendokrin fonksiyonlar ile yakın ilişkili hipofizin ve melatonin üretiminden sorumlu pineal glandın İİH patogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: İntrakraniyal hipertansiyon, Manyetik rezonans, Hipofiz, Pineal bez

ABSTRACT

Aim: Idiopathic intracranial hypertension (IIH) is an increase in the intracranial pressure that of which has not been clarified despite all investigations. Moreover, its pathophysiology has not been fully described. As long as the disease is not diagnosed or treated accordingly, then the development of severe headache and vision loss causes its main morbidity. Studies on neuroradiological findings are continuing to increase the noninvasive methods useful in the diagnosis and follow-up of IIH. In addition, these neuroradiological findings are frequently used to obtain information about the pathogenesis of this disease, by which its etiopathogenesis has not been fully elucidated. In this study, alongside the accepted Magnetic Resonance Imaging (MRI) findings of patients with IIH, we investigated the role of Pineal gland dimensions that have not been evaluated in this disease according to its radiological diagnosis and also trying to explain its role in the etiopathogenesis.

Material and Methods: Patients admitted to the Neurology Clinic of Istanbul Training and Research Hospital between January 1, 2016 and July 31, 2021 were included in this study. 57 patients, aged 18-80, diagnosed and followed up with clinical, physical examination, laboratory and MRI findings of IIH were included. Patients with a history of disease or drug use that could cause increased intracranial pressure were not included. In the control group, 57 patients, who were similar in terms of age and gender distribution and did not have any central nervous system disease or chronic disease were included. All patients had their lumbar puncture (LP) performed in the lateral decubitus position. Systematically, CSF pressure measurement values, CSF biochemistry and cytology examinations were extracted retrospectively. In both groups, pineal gland and pituitary dimensions were calculated retrospectively by neuroradiologists on cranial MRIs.

Results: Pituitary gland height, anteroposterior and transverse dimensions of the patients were found to be significantly smaller than the control group ($p<0.05$). There was a significant decrease in pineal gland AP and height values in the patient group compared to the control group ($p<0.05$). However, no significant difference was

found between the patient and control groups in pineal gland transverse values ($p>0.05$).

Conclusion: In this study, significant shrinkage in the pituitary and pineal gland volumes were found in IIH patients. The decrease in the volume of the pineal gland responsible for melatonin production may be an indication that the pineal gland, and therefore melatonin, plays a role in the pathogenesis of IIH, considering the clinical conditions of the patients.

Keywords: Intracranial hypertension, Magnetic Resonance, Pituitary, Pineal gland

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon (İİH) ikincil bir nedene bağlı olmayan, beyin omurilik sıvısı (BOS) bileşiminin normal olduğu, kafa içi basınç artışı tablosudur. İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyonda hastalık gelişim sürecini tek bir mekanizma ile açıklamak mümkün olmamıştır.

Tedavi sürecini doğru yönlendirebilmek amacıyla pek çok neden öngörülmüş ve bu yönde araştırmalar yapılmıştır. Hastalığın tedavisinde hastanın semptomlarını gidermek ve oluşabilecek ciddi sekonder komplikasyonları önlemek yer almaktadır. Hastalık sürecinde zaman zaman intrakraniyal basınç yeniden yükselmekte ve günlük yaşamı ve tedaviyi zorlaştırmaktadır. Hastalık tanı ve takibinde invaziv bir yöntem olan Lomber Ponksiyon ile aralıklı BOS basınç ölçümü, BOS drenajı gibi girişimler yapılmaktadır. Bu durum hastane yatışı gerektirmekte ve Santral Sinir Sistemi'ni (SSS) enfeksiyonlara açık hale getirmektedir.

Son yıllarda İİH tanısında ve takibinde yardımcı olabilecek noninvaziv yöntemleri artırabilmek amacıyla nöroradyolojik bulgular üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Ayrıca bu nöroradyolojik bulgular etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olan bu hastalığın patogenez süreci hakkında bilgi elde edebilmek için de sıklıkla kullanılmaktadır. Çalışmalarda sellar konfigürasyon başta olmak üzere, serebral venöz yapı, orbita yapısı, optik sinir uzanımı, Meckel boşlukları gibi bulgular ele alınmıştır (1). Ancak İİH grubunda pineal bezin incelendiği bir çalışma yapılmamıştır.

Pineal gland (PG) sirkumventriküler bir organdır. Diğer sirkumventriküler organlar arasında mediyan eminens, subfornikal organ, area postrema, subkommissural organ, lamina terminalisin organum vaskülozumu ve pitüiter bezin posteriyor lobu bulunmaktadır.

Demans, SSS enfeksiyonları, nörodejeneratif hastalıklar gibi farklı birçok nörolojik hastalıkta sirkumventriküler organlar, özellikle PG değerlendirilmiş ve bu

hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (2). Literatürde İİH hastalarında sirkumventriküler organların görüntülemelerinin değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, İİH tanısı almış hastaların, kraniyal MRG’de hipofiz ve pineal gland’ın volümetrik ölçümlerinin yapılması, klinik özelliklerinin değerlendirilmesi ve bulguların kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNTRAKRANİYAL BASINÇ

İntrakraniyal basınç (İKB), doğrudan beyin parenkiminden, epidural veya subdural alandan ya da lateral ventriküldeki beyin omurilik sıvısından (BOS) ölçülen basınçtır. Sol lateral yatar pozisyonda, bacaklar uzatılmış, baş nötr pozisyonda ve hasta normal nefes alırken yapılan, Lomber ponksiyonla (LP), subaraknoid boşluktan ölçülen BOS açılış basıncı, intrakraniyal mesafeden ölçülen basınca eşittir. Ölçülen basınç değerleri mm-Hg, mm-H₂O veya kPa birimleriyle ifade edilir. 10 mmHg, 136 mm-H₂O'ya ve 1.3 kPa'ya eşittir. Ortalama BOS basıncı 150 mm-H₂O'dur ve normal yetişkinlerde 70-200 mm-H₂O arasındadır. Normalin üst sınırı 250 mm-H₂O olarak da alınmaktadır (3).

2.2. İDİOPATİK İNTRAKRANİYAL HİPERTANSİYON

2.2.1. Tanı Kriterleri

İdiopatik intrakraniyal hipertansiyon etyolojisi belli olmayan sıklıkla doğurganlık çağındaki obez kadınlarda ortaya çıkan artmış kafa içi basınç sendromudur (4). İdiopatik intrakraniyal hipertansiyon bir dışlama tanısı olduğundan diğer artmış kafa içi basınç etyolojileri ekarte edilmelidir. Hastalığın teşhisi genellikle 2014 yılında düzenlenen modifiye Dandy kriterleri kullanılarak güvenle konulabilir (5). Bu kriterler Tablo 2.1'de görülmektedir.

Tablo 2.1. Modifiye Dandy kriterleri

İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon tedavi denemesinde kullanılan idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon için modifiye Dandy kriterleri	
1.	Bilinci açık ve konfüzyonu olmayan hasta
2.	Artmış kafa içi basınç semptom ve bulguların olması
3.	Nörolojik muyanede fokal bulguların olmaması (altıncı ve yedinci sinir felçlerine izin verilmesine rağmen)
4.	Kafa içi basıncının arttığına dair bulgular (yani, beyin görüntülemeye artmış kafa içi basınç belirtileri ile birlikte 20 cm H ₂ O'dan daha yüksek bir BOS açılış basıncı) haricinde normal tanısal çalışmalar (yani, beyin görüntüleme ve BOS değerlendirmesi); ve
5.	Artan kafa içi basıncı için başka bir etyoloji tanımlanmamış olması

Tanı koymada BOS açılış basıncı ölçümünde sedatif ilaç kullanılmamış ve basınç düşürücü tedavi başlanmamış olmalıdır. Ölçüm, lateral dekübit pozisyonda yapılmalı, BOS biyokimyası ve sitolojisi normal olmalıdır (6).

2.2.2. Epidemiyoloji

İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon tipik olarak obez ve çocuk doğurma çağındaki kadınlarda görülür ve dünya çapında bu grupta yılda 100.000 kişide yaklaşık 12-20, ancak genel popülasyonda yılda 100.000 kişide sadece 0,5-2 oranında görülür (7,8).

Ortalama tanı yaşı, kadınlarda belirgin bir baskınlıkla 25 ile 36 yaş arasında değişmektedir (9). İncelenen tüm çalışmalardaki total kohortta idiyopatik intrakraniyal hipertansiyonu olan kişilerin %57-100'ü obezdir (10). DSÖ, obezite oranlarının 1997 ile 2002 yılları arasında Birleşik Krallık'ta iki katına çıktığını, 1990 ile 2006 yılları arasında ABD'de üç katına çıktığını bildirmiştir (11).

Obezitenin bireyleri idiyopatik intrakraniyal hipertansiyona yatkın hale getirdiğini varsayarsak, dünya çapındaki obezite epidemisine paralel olarak bu hastalığın insidansının da artması beklenmektedir.

2.2.3. Patogenez

İİH'nin patogenezi tam olarak belirlenememiştir ve hastalığın gelişimi hakkında bütüncül tek bir teori olmamasına rağmen, intrakraniyal basınç düzensizliği araştırmaların önemli bir odak noktası olmuştur (12).

BOS hipersekresyonu ve deşarj obstrüksiyonu gibi düzensiz BOS dinamikleri ve artmış venöz sinüs basıncı dahil olmak üzere, IKB'nin yükselmesiyle sonuçlanan üç ana kafa içi mekanizma önerilmiştir (12).

Addison hastalığı, Cushing sendromu, kortikosteroid kullanımı gibi hipotalamik-pitüiter-adrenal aksdaki bozukluklar ya da kadın cinsiyet, obezite, gebelik, polikistik over sendromu, oral kontraseptif kullanımı gibi durumlarda kafa içi basıncında artış saptanması patogeneizde hormonal faktörlerin etkili olabileceğini düşündürmektedir (13,14).

Vaka serilerinde, vücut ağırlığı bu hastalığa katkıda bulunan bir faktör olarak ele alınmış ve son 5-10 yılda, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyonun potansiyel hormonal ve metabolik nedenleri ön plana çıkmıştır.

2.2.3.1. BOS hipersekresyonu:

Sinir sistemi normalde yaklaşık 140 mL BOS içerir ve bu volümün tamamı günde 3-4 kez yenilenir. Böylece bir günde yaklaşık 500 mL BOS üretilerek 6-8 saatte bir tüm volüm yenilenmektedir (15).

BOS sekresyonunun büyük bir kısmından koroid pleksus sorumludur (16). İlk infüzyon çalışmalarından elde edilen sonuçlar, İİH'da artmış BOS üretiminin rolü olduğunu öne sürdü; ancak bu bulgu daha sonraki çalışmaların sonuçlarıyla desteklenemedi (17). BOS'un aşırı sekresyonunun meydana geldiği koroid pleksus

papillomu vakalarında hidrosefali ve ventriküler genişleme gelişirken, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyonda ventriküller normal boyutta kalmaktadır (18). Bununla birlikte, koroid pleksus papillomunda makroskopik veya mikroskopik düzeyde bir obstrüktif unsur da bulunuyor olabilir (12).

2.2.3.2. BOS drenajında obstrüksiyon:

BOS drenajını kontrol eden mekanizmalar tam olarak tanımlanmamıştır. Klasik olarak, BOS klirensinde temel sorumluluğun araknoid granülasyonlara ait olduğu kabul edilir (19). Bununla birlikte, memelilerde BOS klirensine lenfatik sistemin de destek olduğunu ispatlayan bulgular da mevcuttur (20). BOS emiliminde azalma İİH ile sonuçlanabilir. İzotop infüzyon çalışmalarından elde edilen bulgular idiyopatik intrakraniyal hipertansiyonu olan hastalarda klirenste bir gecikme olduğunu göstermektedir (17). Ancak drenajı bloke edebilen diğer patolojiler (örneğin subaraknoid kanama veya menenjit), idiyopatik intrakraniyal hipertansiyonda görülmeyen komünikan hidrosefali ile sonuçlanabilir. BOS absorpsiyonu, venöz sinüs ile subaraknoid boşluk arasındaki basınç gradyanına bağlıdır ve venöz basınçtaki artış, absorpsiyon dengesini sürdürebilmek için BOS basıncında eşzamanlı bir artışa ihtiyaç duyar (16).

2.2.3.3. Venöz Sinüs Basıncı:

Venöz sinüs stenozundan kaynaklanan venöz sinüs basıncındaki artış, intrakraniyal hipertansiyonun gelişimi ile yakından ilişkili olarak kabul edilmektedir. Bu durum özellikle transvers sinüs stenozunda görülmektedir. Ancak venöz sinüs stenozu olan 51 hastayı kapsayan bir çalışmada, darlığın derecesi klinik sonuç veya BOS basıncı ile bağlantılı değildi (21).

Intrakraniyal basıncın azalmasını sağlayan BOS boşaltılması ya da diversiyonu stenozun azalmasını sağlamıştır. Bu durum venöz sinüs stenozunun hastalığın sebebi olmaktan çok patolojik sürecinin bir parçası olduğunu düşündürmektedir (22).

2.2.3.4. Obezite:

İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon vakalarının çoğunda obezite görülmektedir, bu da hastalığın vücut ağırlığıyla güçlü bir bağlantısı olduğuna delalet etmektedir. Erken dönem patogenezi süreci hakkındaki teorilerden biri de artmış abdominal kütlenin fiziksel etkileri nedeniyle intratorasik basıncın yükselmesi ve bunun da venöz basıncın artmasına neden olduğudur (23). Kilo kaybıyla İİH'nin semptom ve bulgularının iyileştiğinin gözlemlenmesi bu görüşü doğrulamaktadır (24). Ancak bu teoriye göre erkekler de dahil olmak üzere İİH'si olan çok sayıda obez birey olması beklenir ancak hastalık nadirdir ve başlıca kadınları etkilemektedir (23,25). Kilo kaybının idiyopatik intrakraniyal hipertansiyonu iyileştirme mekanizması bilinmemektedir.

Kilo alımı hem obez hem de obez olmayan gruplarda idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon gelişme ve tekrarlama riskinin artmasıyla ilişkilidir (26). Obez olmayan hastalar (yani vücut kitle indeksi [VKİ] <30 kg/m²) orta derecede kilo alımından sonra risk altında kalabilir ve bu risk yüzde 15'e varan kilo artışı ile de kademeli olarak artmaktadır (27).

Ağırlığın tek başına kütle cinsinden etkisi inandırıcı olmayan bir açıklamadır, çünkü BMI ve lomber ponksiyon açılış basıncı arasında anlamlı olmayan zayıf bir bağlantı vardır (28).

Obezite artık inflamatuvar bir hastalık olarak algılanmaktadır (29). Özellikle yağ dokusu tarafından özel olarak üretilen adipokinler olmak üzere sitokinler, popüler bir araştırma odağı haline gelmiştir. İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyonu olan hastaların BOS'unda inflamasyon belirteçleri mevcuttur ve kemokin (C-C motifi) ligand 2 konsantrasyonu kontrollerden önemli ölçüde yüksek saptanmıştır (42,43). Kilo homeostazisi ve iştah düzenlenmesinde rol oynayan obez geni *Ob*'nin ürünü olan leptin konsantrasyonları, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyonu olan hastaların BOS'unda (yaş, cinsiyet ve VKİ için düzeltilmiş) kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek saptanırken interlökin 1, interlökin 8, interlökin 1 β ve tümör nekroz faktörü α gibi diğer inflamatuvar belirteçlerin konsantrasyonları iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (30). Ancak başka bir çalışmada, hasta sayısı az olmasına (idyopatik intrakraniyal hipertansiyonu olan sekiz hasta ve sekiz kontrol

hastası) ve BOS açılış basınçları gruplar arasında çok benzer olmasına rağmen, leptin konsantrasyonlarının gruplar arasında benzer olduğu görülmüştür (31).

2.2.3.4. Hormonlar:

İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyonu olan bireylerin sıklıkla doğurganlık çağındaki kadınlar olması göz önüne alındığında, hormonal faktörlerin patogeneizde rol oynadığı düşünülebilir. Bir çalışmada, BOS östrojen konsantrasyonları, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyonu olan hastalarda kontrollere göre daha yüksek saptanmıştır (32).

Birkaç vaka raporundan elde edilen bulgulara bakıldığında, artmış intrakraniyal basınç bu ilaçların birden kesilmesiyle ilişkili olduğu halde glukokortikoidlerin iyatrojenik kullanımla İKB'yi artırabileceği görülmektedir (33).

11 β -hidroksisteroid dehidrojenaz tip 1 (11 β -HSD1), esas olarak bir okso-redüktaz olarak hareket eden ve kortizonu aktif kortizole dönüştürerek lokal, dokuya özgü glukokortikoid mevcudiyetini düzenleyen bir enzimdir. 11 β -HSD1'in obezite, tip 2 diyabet ve metabolik sendromdaki rolü giderek ilgi odağı haline gelmektedir. 11 β -HSD1'in aktivitesi ve ekspresyonu özellikle yağ dokusunda yüksektir. 11 β -HSD1 ve glukokortikoid sinyal yolunun temel elemanları koroid pleksusta eksprese edilir ve işlev görür, bu da lokal kortizol üreten bir sistemi düşündürür (34). İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyonda, 11 β -HSD1'in üriner metabolitleri kilo kaybı ile önemli ölçüde azalmaktadır. Bu bulgu, 11 β -HSD1'in BOS dinamiklerinde ve intrakraniyal hipertansiyon patogenezinde bir rolü olduğunu düşündürülebilir (35).

2.2.3.5. Sekonder Nedenler:

Diğer nedenlere sekonder çok sayıda intrakraniyal hipertansiyon vakası bildirilmiştir. Bu vakaların çoğunda altta yatan mekanizmalar belirsizdir. Ailesel idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon vakaları rapor edilmiştir, bu da bozukluğa olası bir genetik yatkınlığı gösterir, ancak bu konuda araştırma azdır ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (36).

A vitamini ve retinoidlerin yüksek intrakraniyal basınç ile güçlü bir bağlantısı vardır. İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyonu olan hastalardaki BOS retinol seviyesi serumdaki retinol ve kontrollerin BOS'undaki retinol konsantrasyonları ile kıyaslandığında daha yüksek saptanmıştır (37,38). Retinoik asidin ayrıca, esas olarak koroid pleksusun lümen membranında bulunan aquaporin 1'in ekspresyonunu arttırdığı da kaydedilmiştir (39). Bunların yanında A vitamini metabolizmasının cinsiyet farklılıklarıyla ilgisinin de aydınlatılması gerekmektedir. Bunun için asetozolamidin A vit üzerindeki etkisinin incelendiği IHTT çalışması devam etmektedir (40).

İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon ve demir eksikliği anemisi doğurganlık çağındaki kadınlarda görülen bozukluklardır. Vaka raporlarından elde edilen kanıtlar bu ilişkinin sadece bir tesadüf olmadığını da göstermektedir (41). Tek başına anemiyi tedavi etmek dahi artmış intrakraniyal basıncı tersine çevirebilmektedir (42).

2.2.3.6. Birlikte Görülen Diğer Hastalıklar:

Özellikle erkeklerde olmak üzere idiyopatik intrakraniyal hipertansiyonu olan bazı hastalarda obstrüktif uyku apnesi olduğu dikkati çekmiş ve bu hastalık İİH patogenezinde de rol oynamıştır (43). Noktürnal hipoksi ve hiperkapninin (obstrüktif uyku apnesinin sonucu) serebral vazodilatasyona ve kan akışının artmasına neden olduğu düşünülmektedir. Artmış intratorasik basınca sekonder olarak gelişen serebral vazodilatasyon ve yüksek santral venöz basınç, intrakraniyal basınç seviyesinin daha da yükselmesine neden olur (44). Bununla birlikte, obstrüktif uyku apnesi olan bir hasta kohortunda, yüksek İKB'nin bir belirtisi olan papilödem pek de fazla görülmemiştir (45,46). Ayrıca, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon varlığı (yaş, cinsiyet, etnik köken ve VKİ açısından eşleştirilmiş) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında obstrüktif uyku apnesinin şiddetini etkilemediği gösterilmiştir (47).

Polikistik over sendromu, doğurganlık çağındaki kadınlarda yaygın bir endokrin bozukluktur ve kadınların yaklaşık %4-8'ini etkiler; Etkilenen kadınların %44'ü obezdir (48,49). İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyonu olan kadınların %64'ünde hirsutizm, menstrüel düzensizlikler, infertilite ve hiperandrojenizm ile

karakterize polikistik over sendromu vardır. Ancak, polikistik over sendromu ile idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon arasındaki kesin ilişki henüz kurulamamıştır (50).

Bu yeni gelişmeler, çoklu nöroendokrin etkileşimlerinin merkezi sinir sisteminde mineralokortikoid reseptör aktivasyonunu etkileyebileceğini ve İİH'nin başlangıcında anahtar bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

2.2.4. Klinik Özellikler

İİH'li hastalar genellikle kafa içi basıncının artmasının sonucu gelişen semptom ve bulgularla başvurur. Yaygın semptomlar arasında baş ağrısı, geçici görme bulanıklıkları ve nabızla eşzamanlı (pulsatil) kulak çınlaması bulunurken, göz dibinde retinal kanamalar, kıvrımlar, pamuk atılmış görüntüsü ve eksudalı ya da eksudasız papilödem görülebilir.

İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyonun klinik görünümü oldukça değişkendir (Tablo 2.2) ve bu durum tanıda gecikmelere yol açabilir (12,51-53).

Tablo 2.2. Başlangıç Semptomlarının İnsidansı

	İnsidans (Hastaların yüzdesi)
Baş ağrı	%75-94
Kusmalı veya kusmasız mide bulantısı	%72-75
Fotofobi, fonofobi veya her ikisi	%42-73
Geçici görsel bulanıklıklar	%68-72
Pulsatil kulak çınlaması	%52-60
Bel ağrısı	%53
Baş dönmesi	%52
Boyun ağrısı	%42
Görme kaybı veya bulanıklık	%32
Bilişsel bozukluklar	%20
Radiküler ağrı	%19
Horizontal diplopi	%18

2.2.4.1. Baş ağrısı:

Baş ağrısı, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyonun en sık (hastaların yaklaşık %75-94'ünde) görülen semptomudur (54). Bununla birlikte, birçok hastada, migren ve gerilim tipi baş ağrısı gibi diğer primer baş ağrısı bozukluklarının özelliklerine sahip baş ağrıları görülebilmektedir (55).

İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon ile ilişkili baş ağrıları, basınç benzeri, holokraniyal, frontal veya retro-orbital olarak tanımlanır, sabahları uyanma sonrasında veya Valsalva tipi manevralarla, ayakta durmakla kötüleşir ve BOS'un çıkarılmasıyla düzelir (56). Birçok hasta, eşlik eden bulantı, fotofobi ve fonofobi ile birlikte tek taraflı veya fokal zonklama dahil migren özellikleri bildirmektedir (56). Baş ağrısı olan İİH olgularında allodini de sık görülen bir semptomdur (%50). İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyona bağlı baş ağrıları bazen hastalar tarafından tipik migrenlerinden farklı olarak tanımlanır. Sıklıkla açıklanan semptomlar sırt, boyun ve radiküler ağrıdır (57).

Büyük bir kısmında sürekli veya günlük baş ağrısı vardır ve bunun sonucunda ilaç aşırı kullanım baş ağrısı ek bir komplikasyon haline gelebilir.

İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyonda baş ağrısının meydana getirdiği özürllülük (yaşam kalitesinde düşme) (based on the Headache Impact Test-6 score) kafa içi basıncıyla korele değildir ve bu nedenle kafa içi basıncının düşürülmesiyle düzelmeyebilir.

2.2.4.2. Geçici Görme Kaybı:

Postüral provokasyon ile ortaya çıkan kısa (60 saniyeden az) görme kaybı olarak tanımlanan tek taraflı veya iki taraflı geçici görme kayıpları, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon ile başvuran hastaların %68-72'sinde kaydedilmiştir (58). Geçici görme kayıpları, birkaç saniye süren kısmi veya tam görme kaybı ve ardından görmenin eski haline hızlı bir şekilde geri dönmesi ile karakterizedir. Postür değişiklikleri ya da Valsalva-benzeri manevralarla tetiklenebilir. Geçici görme kaybının, ödematöz optik sinir başının geçici iskemisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Geçici iskemiye yol açan durumun doku konjesyonu nedeniyle meydana gelen optik sinir başındaki mikrosirkülasyon bozukluğu olduğu düşünülmektedir (59). Geçici görme kayıpları, yüksek grade papillödemle birliktelik gösterebilir ancak papillödeme özgü değildir, diğer optik sinir bozuklukları ile de ortaya çıkar. Geçici görme kayıpları IIHTT'e???? göre tedavideki başarısızlığın göstergesidir (60).

2.2.4.3. Pulsatil tinnitus:

Pulsatil kulak çınlaması, üçte ikisi bilateral olmak üzere, hastaların %52-60'ında bildirilen idiyopatik intrakraniyal hipertansiyonun bir başka yaygın özelliğidir (61). Sıklıkla aralıklıdır, sürekli de olabilir (62). Genellikle ipsilateral juguler kompresyon ile azaltılabildiğinden ve transvers venöz sinüs stenozlarına stent takılmasını takiben sıklıkla düzeldiğinden, transvers venöz sinüslerdeki stenozlar boyunca türbülanslı kan akışı nedeniyle pulsatil tinnitusun ortaya çıktığı düşünülmektedir (63).

Diğer semptomlar arasında baş dönmesi, görme kaybı, horizontal diplopi, kulakta dolgunluk, düşük frekanslı sesleri duymama, vertigo ve spontan otore ya da rinore yakınmaları ve kognitif bozukluklar yer alır (57).

2.2.4.4. Papilödem:

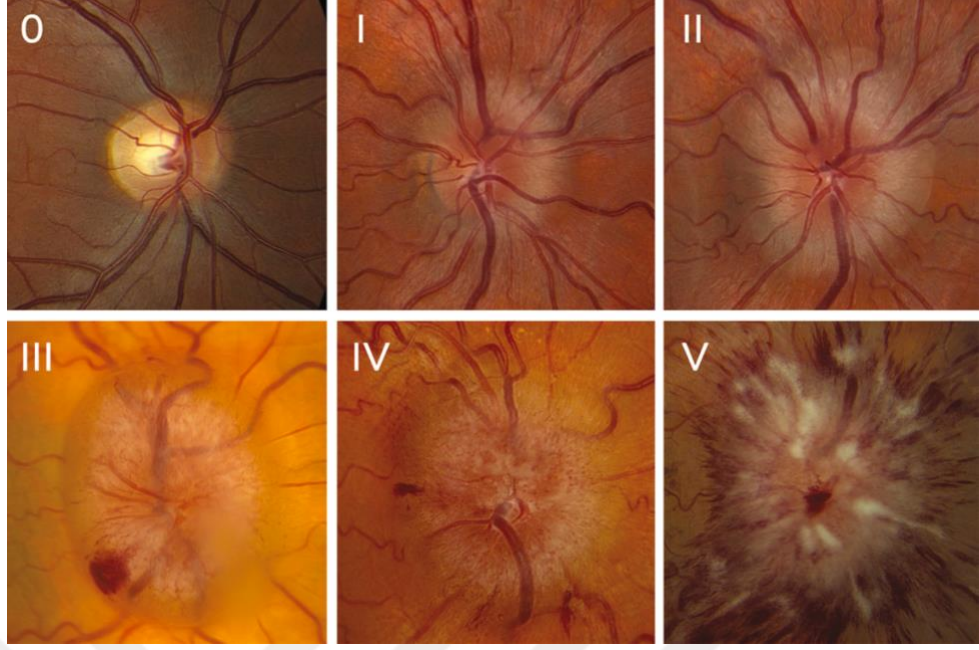
İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, görme alanı, görme keskinliği veya her ikisi ile birlikte önemli görme kaybına neden olabilir. İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyonda bildirilen yaygın görme alanı kusurları arasında genişlemiş kör nokta (164 gözün %80'i), nazal görme alanı kaybı (%72) veya genel görme alanı daralması (%54) yer alır (64).

Papilödem (kafa içi basıncının artmasına sekonder optik disk ödemi) İİH'de en sık görülen önemli bir bulgudur. Genellikle bilateral ve simetriktir (65). Papilödem, artan kafa içi basıncına sekonder aksoplazmik akım stazının bir sonucudur ve optik diskten çıkan retina sinir liflerinin ödemine neden olur. Papilloödem özellikleri arasında eleve bir disk, disk sınırında silikleşme ve ana damarların kararması (ek) yer alır (66).

Görme kaybı riski papilödem şiddeti ile ilişkilidir (60).

Papilödem şiddeti, modifiye Frisén ölçeği kullanılarak optik diskin görünümüne göre derecelendirilebilir (Şekil 2.1) (66):

- Grade I (minimal papilödem), optik diskin temporal kenarının korunduğu C şeklinde bir halo ile karakterizedir.
- Grade II (hafif papilödem) çevresel bir halo ile karakterizedir;
- Grade III (orta dereceli papilödem), optik diskten ayrılan bir ana kan damarının en az bir segmentinin zarar görmesi ile karakterize edilir;
- Grade IV (belirgin papilödem), optik disk üzerindeki bir ana kan damarının bir bölümünün tamamen hasarlanması ile karakterize edilir; ve
- Grade V (şiddetli papilödem), optik disk üzerindeki ve optik diskten çıkan tüm kan damarlarının tamamen kararması ile karakterizedir (66).



Şekil 2.1. Modifiye Frisén ölçeği Derece 0-V (0: papilödem yok, Derece V: şiddetli papilödem)

Klinik muayene ve ileri araştırmalar gerçek papillödem drusen, konjenital anormal diskler ve tilte optik diskler gibi psödopapilloödem nedenlerinden ayırt etmeye yardımcı olabilir. Optik disk sınırının netliğinin azalması, spontan venöz pulsasyonun görülmemesi, dolgun retinal venler, optik diskin bombeleşmesi, peripapiller hemorajiler ve eksüdalar ya da optik sinir katmanında görülen enfarktlar gerçek papilödem düşündürülen bulgulardır (67). Optik disk druseninin kesin teşhisi için genellikle özel oftalmik incelemelere (örneğin, fundus otofloresansı, ultrasonografi ve optik koherans testi-OCT) ihtiyaç duyulur.

Şiddetli papilloödem erken fark edilip tedavi edilmezse, optik sinir başının yetersiz perfüzyonundan kaynaklanan uzun süreli iskemi, optik atrofi ile sonuçlanarak kalıcı görme kaybına yol açabilir (68).

2.2.4.5. Görme alanı kusurları:

Genişlemiş kör nokta, santral skotomlar ve konsantrik daralma başlıca görme alanı kusurlarındandır. Genişlemiş kör nokta, artmış İKB nedeniyle optik diskin ödemlenmesi ve peripapiller retinal reseptörlerin yer değiştirmesi (koroidal katlanma) ile oluşan klasik defektir. Nazal inferior görme alanı kaybı disk seviyesindeki sinir aksonlarının optik kanal içinde sıkışması ile enfarktına bağlı oluşan diğer sık görülen bir alan defektidir (69).

Görme alanı kusurlarını, yüz yüze görme alanı testi ile dışlamak genellikle zordur. İİH'li hastaların değerlendirilmesinde ve izlenmesinde perimetri (görsel alan testi) zorunludur (61).

Otomatik perimetri (örneğin, 24-2 veya 30-2 SITA [Swedish Interactive Threshold Algorithm] standart protokollerini kullanan Humphrey görme alanı testi), minimum ila orta derecede görme alanı kaybı olan hastalar için genellikle yeterlidir.

İİH'deki diğer muayene bulguları arasında abduksiyon kısıtlılığı ile ezotropyaya neden olan tek taraflı veya iki taraflı altıncı sinir felci, nadiren ortaya çıkabilmesine rağmen diğer oküler motilite bozuklukları; örneğin, üçüncü sinir felci, dördüncü sinir felci ve skew deviasyon yer almaktadır (70). Bazen de hastaların başvuru anında fasiyal sinir felci olabilmektedir (71).

2.2.5. Laboratuvar İncelemeleri ve Görüntüleme

İİH olduğu düşünülen bir hastayı değerlendirirken, iki temel amaç için ileri inceleme yapılması planlanabilir. İlk olarak, kafa içi basıncının artmasının diğer etiyolojilerini dışlamak için nörogörüntüleme ve BOS değerlendirmesi gereklidir. İkinci olarak, tedaviyi yönlendirmeye yardımcı olmak için görme kaybı ve papilödem ciddiyetini belirlemek amacıyla oftalmik incelemeler yapılmalıdır.

2.2.5.1. Beyin omurilik sıvısı incelemesi:

Lomber ponksiyonun İİH tanısında iki rolü vardır. İlki, artmış bir BOS açılış basıncının varlığını tespit etmek için yapılır, ikinci olarak, kafa içi basıncının

artmasının diğer etiyolojilerini (örneğin, enfeksiyöz, enflamatuar veya neoplastik menenjit) dışlamak için BOS bileşenlerinin değerlendirilmesi için gereklidir.

İdeal olarak, lomber ponksiyon hasta sol lateral yatar pozisyondayken yapılmalıdır. BOS açılış basıncı, bacaklar uzatılmış, baş nötr pozisyonunda ve hasta normal nefes alırken ölçülmelidir. Yetişkinlerde normal BOS açılış basıncı 10 cm H₂O ila 20 cm H₂O 'dur. 25 cm H₂O 'dan daha yüksek bir BOS açılış basıncı yüksek olarak kabul edilirken, 20 cm H₂O ila 25 cm H₂O arasındaki basınç sınırda kabul edilir, ancak kafa içi basıncının arttığını düşündüren semptom, belirti ve nörogörüntüleme bulguları olan bir hastada muhtemelen anormaldir.

Son araştırmalar, çocuklarda BOS açılış basıncı için normal aralığın yetişkinlerden daha yüksek olduğunu bulmuştur; çocuklarda 28 cm H₂O 'nın altında olması normal kabul edilir. BOS açılış basıncı, basınç ölçümü sırasında hastaya veya manometreye yanlış pozisyon verilmesi ve işlem sırasında sedasyon kullanılması gibi bir dizi faktörden etkilenebilir; minimal sedasyon alan veya hiç sedasyon almayan çocuklarda 25 cm H₂O 'nun altı normal kabul edilir (72).

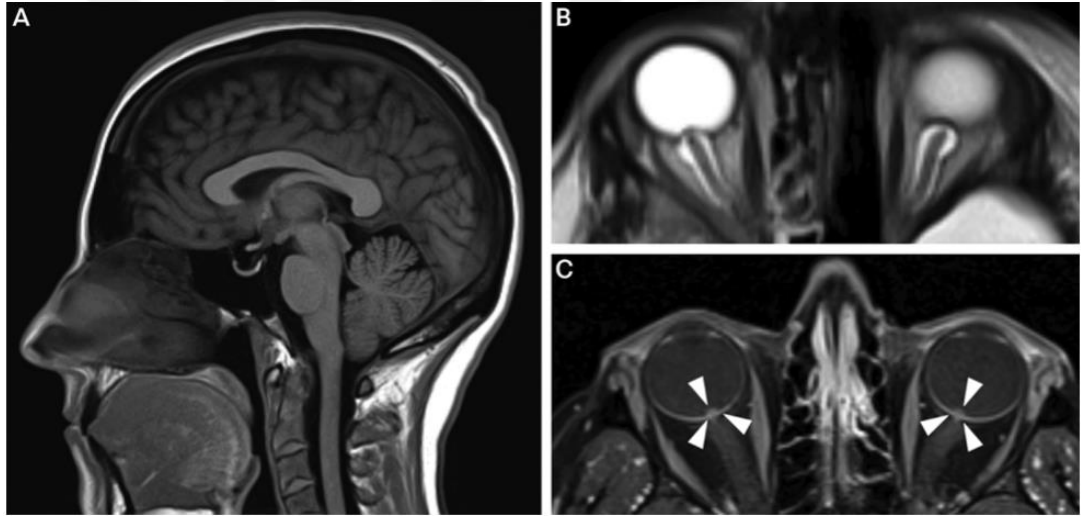
İİH'li hastalarda BOS bileşenleri normal olmalıdır (yani, protein ve glukoz normal konsantrasyonlarda ve normal sınırlarda beyaz hücre sayısı). Beyaz hücre sayısı veya protein konsantrasyonundaki artış, kafa içi basıncının artmasında başka bir etiyoloji varlığına işaretir.

2.2.5.2. Nörogörüntüleme:

Nörogörüntülemede MRG bulguları nicel, tekrarlanabilir, iyonize radyasyon içermeyen bir yöntem olduğundan klinikte ulaşımı kolaydır. Hastalık tanısı koymada ve hastalık sürecinin takibinde objektif bulgular sağlayabilmektedir. Ayrıca yumuşak dokulardaki patolojileri göstermede üstünlüğü olduğundan beyin görüntülemede sık tercih edilmektedir. Nörogörüntüleme, kafa içi basıncı artmış bir hastanın değerlendirilmesinde ilk adımdır. Artmış kafa içi basıncının yapısal nedenlerinin çoğu, kontrastlı beyin MRG'sinde tanımlanabilir. Bununla birlikte, özellikle İİH için atipik veya fulminan prezentasyonu olan hastalarda serebral venöz sinüs trombozunun dışlanmasını sağlamak için kontrastlı manyetik rezonans venografisi (MRV) de

alınmalıdır (73). Çekime yağ baskılamalı sekansların da eklenmesi orbita ve optik sinir patolojilerinin kolay ayırt edilmesini sağlayacaktır.

Nörogörüntülemeyle elde edilen bazı bulgular, kafa içi basıncının arttığına işaret olabilir. Sella turcica'nın boş olması yaygın bir bulgudur ancak kafa içi basıncı artmış olmasa da boş sella görülebilir. Optik sinir kılıflarında dilatasyon ve tortiozitede artış, ayrıca posterior glob düzleşmesi de görülebilir. Nadiren de optik disk ödemi beyin MR incelemesinde görülebilir düzeyde olabilir ve kontrast tutulumu olabilir (74). Bazı hastalarda serebellar tonsiller foramen magnum seviyesinin altına inmiş olarak görülebilir; bu durum doğuştan bir Chiari malformasyonu ile karıştırılabilir (Şekil 2.2) (4). Ayrıca Kraniyal MRV'de transvers venöz sinüslerde darlık görülebilir.



Şekil 2.2. Kafa içi basıncının arttığını düşündüren MRG bulguları. A, Sagittal T1 ağırlıklı MRG, serebellar tonsillerin hafif indiği boş bir sella tursika görülüyor. B, posterior glob düzleşmesi ile genişlemiş ve kıvrımlı optik sinir kılıflarını gösteren Aksiyal T2 ağırlıklı MRG. C, eleve optik diskleri (ok başları) gösteren Aksiyal T1 ağırlıklı kontrast sonrası MRG.

Sağlıklı bir durumda, hipofiz bezi, özellikle genç hastalarda yuvarlak bir konfigürasyona sahiptir. Bununla birlikte, artan BOS basıncı altında, "boş" bir sella noktasına kadar düzleşme veya kazınma gösterir.

Boş sella, İİH'li hastalarda en sık bildirilen görüntüleme bulgusudur, ancak genel popülasyonda da oldukça yaygındır. "Boş sella" terimi mid-sagittal T1 MRG'de görünür hipofiz bezinin olmaması ile ilişkili sella turcica'nın tam veya kısmi BOS ile dolumunu ifade eder. Hipofiz bezinin boyutunun sella turcica'ya göre azaldığı ikincil boş sella'nın aksine primer boş sellanın, hipofiz bezini düzleştiren ve sella turcica'yı yeniden şekillendiren araknoid mater ve BOS'un intrasellar herniasyonu ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır (75).

BOS basıncının normale dönmesinden sonra hipofiz yüksekliğinde tekrar artış olabilir. Hipofiz yüksekliği için normal değerler cinsiyetler arasında farklılık gösterir; ayrıca hipofiz hacmi yaşla birlikte azalır ve bu basınç fenomeni değerlendirilirken dikkate alınmalıdır (76).

Papilödemi saptanan olgularda nörogörüntüleme ile intrakraniyal yer kaplayıcı patoloji olmadığı doğrulandıktan sonra BOS açılış basıncı ölçümüne geçilebilir.

2.2.6. Ayırıcı Tanı

Artmış kafa içi basıncının çeşitli etiyolojileri İİH'yi taklit edebilir. Bazı ilaçlar, İİH'yi taklit eden bir klinik sendromla ilişkilidir, ancak bunlar önceden var olan İİH'yi de hızlandırabilir veya kötüleştirebilir. Bu ilaçlar arasında tetrasiklin antibiyotikleri (örneğin minosiklin), retinoidler (örneğin A vitamini türevleri ve all-trans retinoik asit) ve lityum bulunmaktadır. Kortikosteroid çekilmesinin de rebound intrakraniyal hipertansiyona neden olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, İİH şüphesi olan bir hastanın değerlendirilmesinde ilaç kullanımının kapsamlı bir şekilde incelemesi zorunludur.

İİH ayırıcı tanısında yer alan durumlar Tablo 2.3'te özetlenmiştir (6).

Tablo 2.3. İİH Ayırıcı Tanı

İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon ayırıcı tanısında yeralan durumlar
1. Östrojen ile ilişkili durumlar Oral kontraseptif kullanımı Gebelik Polikistik over sendromu
2. İntrakraniyal venöz akım patolojileri Venöz akımı engelleyen konjenital anomaliler Dural venöz sinüs kompresyon ya da obstrüksiyonu Kraniyal venöz akımı engelleyen ekstrakraniyal patolojiler Venöz sinüs trombozu
3. Hematolojik patolojiler Anemi (demir eksikliği, pernisiyöz, aplastik vb.) Lösemi Miyelom Polisitemi Trombosit ya da faktör anomalileri Periferik nöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal gammopati sendromu (POEMS)
4. Endokrin patolojiler Tiroid (hipotiroidi, tiroid replasman tedavisi) Adrenal (hiperadrenalizm, Cushing sendromu, Addison hastalığı) Paratiroid (hipoparatiroidizm, psödohipoparatiroidizm) Pitüiter (akromegali, büyüme hormonu replasman tedavisi) Turner sendromu Diğerleri
5. Enfeksiyonlar Orta kulak iltihabı, mastoidit Non-spesifik viral enfeksiyonlar Lyme hastalığı Kronik menenjit (sfiliz, brusella, kriptokok vb.) Poliomyelit, Guillain-Barré sendromu Diğer viral enfeksiyonlar (Varisella, enterovirüs 71) Diğer bakteriyel enfeksiyonlar (frontal/paranasal sinüzit, gastroenterit, tifüs vb.)
6. Kafa travması
8. İlaçlar ve kimyasallar Steroidler Tetrasiklinler Nalidiksik asit Diğer ajanlar (danazol, lityum karbonat, perheksilin maleat, amiodaron, penisilin, siprofloksasin, nitrofurantoin, sulfametaksazol, mesalamin vb.)
9. Diğer hastalıklar Sistemik lupus eritematozus Behçet hastalığı Renal hastalık Kardiyak ve solunum yolu hastalıkları Uyku bozuklukları Psikiyatrik hastalıklar (depresyon, bulimia) Enzim eksiklikleri (galaktozemi, 11-beta-hidroksilaz eksikliği, alfa-kimotripsin eksikliği)

Serebral venöz sinüs trombozu, ekstrinsik venöz sinüs kompresyonu (örn. meningiom tarafından) veya sinüsün dural arteriyovenöz fistül ile arteriyelizasyonu nedeniyle oluşan serebral venöz hipertansiyon, İİH'yi taklit eden bir klinik sendroma neden olabilir. Serebral venöz sinüs trombozunu düşündüren özellikler Tablo 2.4'te özetlenmiştir (4).

Tablo 2.4. Serebral Venöz Sinüs Trombozunun Klinik Özellikleri

Serebral Venöz Sinüs Trombozunu Düşündüren Klinik Özellikleri
◆ Obez olmayan
◆ Hamile veya doğum sonrası
◆ Akut veya fulminan başlangıç
◆ Pıhtılaşma veya trombofili öyküsü (örn. derin ven trombozu, pulmoner emboli)
◆ Bağ dokusu hastalığı öyküsü (örn. Sistemik lupus eritematozus, Behçet hastalığı)
◆ Yakın zamanda geçirilmiş kulak, mastoid veya sinüs enfeksiyonu öyküsü
◆ Yakın zamanda baş veya boyun cerrahisi veya travma öyküsü
◆ BOS anormallikleri (örn. yüksek protein, pleositoz)

2.2.7. Tedavi

Tedavinin iki ana amacı, görme fonksiyonunu korumak ve semptomları hafifletmektir. İİH için yaşam tarzı değişiklikleri (kilo vermek), tıbbi tedaviler ve cerrahi müdahaleler dahil olmak üzere birçok tedavi yaklaşımı önerilmiştir.

İİH'li hastalarda tedavi yaklaşımı, perimetri ile değerlendirilmiş görme kaybının ciddiyetine, Frisén skalasına göre belirlenmiş papilödem şiddetine, semptomların ciddiyetine, hastaların tıbbi tedaviye yanıtına ve tıbbi tedaviyi tolere etme yeteneğine bağlıdır (4).

İdiopatik intrakraniyal hipertansiyonu olan hastalar semptom yoksa ve minimal papilödem bulgularına sahipse tedavisiz takip edilebilmektedir. Ancak baş ağrısı süreklilik gösteriyorsa, görme keskinliğinde azalma ve ileri evre papilödem bulguları mevcutsa tedaviye başlanmaktadır.

Hafif görme kaybı olan idiyopatik intrakraniyal hipertansiyonu olan hastalar genellikle kilo kaybı ve tıbbi tedavi ile takip edilebilirken, orta ve şiddetli görme kaybı olan hastalar ise genellikle kilo kaybı, agresif tıbbi tedavi ve bazen cerrahi müdahalenin bir kombinasyonuna ihtiyaç duyabilirler (4).

Asetazolamid ve metazolamid gibi karbonik anhidraz inhibitörleri, İİH için tıbbi tedavinin temel dayanağıdır. Bu ilaçların hafif bir diüretik etkisi olmasına rağmen BOS üretimini azalttığı düşünülmektedir. Asetazolamid dozu, tolere edilebildiği kadar günde 2 kez maksimum 2000 mg'a yükseltilebilmektedir. Asetazolamidin yaygın yan etkileri arasında serum sodyum ve potasyum düzeylerinin düşmesine bağlı paresteziler (en sık), tat alma bozukluğu, bulantı, kusma ve diyare yer almaktadır (77). Başarısız tedavi için risk faktörleri arasında erkek cinsiyet, ileri evre papilödem (yani, derece III-V), azalmış görme keskinliği yer almaktadır. Tedavinin kesilmesini gerektiren yan etkiler ise döküntü, kristalüri, böbrek taşı, kemik iliği supresyonu, trombositopeni, hemolitik anemidir.

Topiramat genellikle migren gibi primer baş ağrılarının tedavisinde kullanılır. Aynı zamanda, hafif ve orta derecede İİH'li hastaların tedavisinde asetazolamide benzer etkinliğe sahip zayıf bir karbonik anhidraz inhibitörüdür (78). Topiramat yan etki olarak kilo kaybına neden olduğundan, asetazolamidin tolere edilemediği veya baş ağrısının belirgin olduğu durumlarda tedavide seçenek olarak düşünülebilir. Günlük 50 mg bölünmüş dozda başlanarak kademeli olarak 100-150 mg'ye yükseltilerek tedavide kullanılabilir. Topiramat, asetazolamiden daha iyi tolere ediliyor gibi görünse de mental aktivitelerde yavaşlama, letarji, parestezi ve iştah azalması yaygın yan etkiler arasında yer almaktadır. Önemli ancak daha az yaygın diğer yan etkiler böbrek taşları ve akut kapalı açılı glokomudur.

Furosemid gibi diüretikler, sinerjistik bir etki için tek başına veya diğer ilaçlarla kombine olarak tedaviye eklenebilir (79). Ancak furosemid kullanıldığında elektrolit düzeyleri izlenmeli ve potasyum takviyesi gerekebileceği akılda bulundurulmalıdır.

Kortikosteroidler geçmişte tedavi için kullanılıyordu, ancak uzun vadede kilo alımı gibi istenmeyen komplikasyonlara neden oldu. Ayrıca, kortikosteroidin ani kesilmesi, kafa içi basıncında rebound artışa neden olabilir.

Yüksek doz IV kortikosteroidler ise fulminan prezentasyonla başvurmuş olup kesin cerrahi müdahaleyi (örn., BOS şantı) bekleyen hastalarda kısa süreli tedavi için köprü olarak kullanılabilir (80).

Cerrahi müdahale, fulminan İİH prezentasyonu olan hastalar için çoğu zaman gereklidir. Ancak maksimum tolere edilen tıbbi tedaviye rağmen iyileşme sağlanamazsa, baş ağrısı şikâyeti tedavilerden yarar görmezse veya görme kaybı ilerlerse cerrahi yöntemlere geçilmektedir. En sık kullanılan üç cerrahi müdahale BOS şantı (lumboperitoneal şant, ventrikülo-peritoneal şant), optik sinir kılıfı fenestrasyonu ve transvers venöz sinüs stentidir (81).

2.3. MAGNETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

MRG, kıkırdak, kaslar, beyin ve omurilik gibi dokuların yanı sıra yağ ve vücut sıvılarının normal ve patolojik yapıları için mükemmel yumuşak doku kontrastı sağlayan noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. MRG'nin diğer görüntüleme yöntemlerine göre avantajları arasında iyonize radyasyon olmaması, üstün yumuşak doku kontrast çözünürlüğü, yüksek çözünürlüklü görüntüleme ve multiplanar (aksiyel, sagittal, koronal) görüntüleme yetenekleri yer alır.

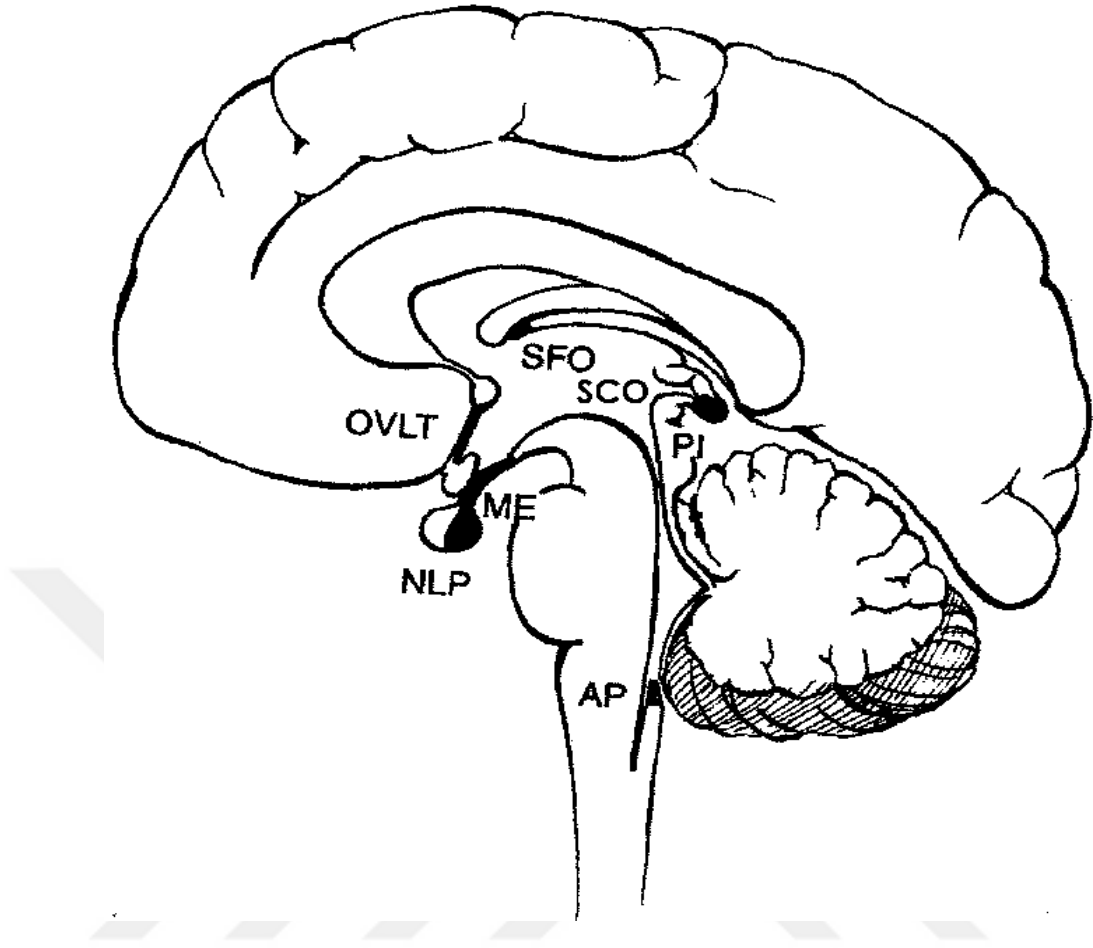
İnsan vücudu, akıl almaz derecede büyük bir sayı olan yaklaşık 1027 molekülden oluşur. Her molekül birkaç ila binlerce atomdan oluşur. Bu moleküle bağlı atomların birçok çekirdeği kendi eksenleri etrafında döner; spin olarak tariflenen bir dönüşleri vardır. Dönen çekirdekler her zaman bir nükleer manyetik (dipol) moment üretir. Böylece, dönen her çekirdek, protonlar, manyetik alan içinde kuzey ve güney kutupları olan küçük çubuk mıknatıslar gibi davranırlar. Tek bir protonun manyetik momenti son derece küçüktür ve tespit edilemez. Harici bir manyetik alan olmadan, bir grup proton, manyetik momentlerin rastgele bir yönelimini varsayar. Uygulanan bir harici manyetik alanın etkisi altında, protonlar, harici manyetik alan yönünde

ölçülebilir bir manyetik moment ile sonuçlanan, rastgele olmayan nizami bir hizalamaya gelirler. Radyofrekans (RF) darbeleri uygulanarak, farklı doku türlerindeki hidrojen atomlarından gelen sinyal farklılıklarına dayalı olarak görüntüler oluşturulabilir. MRG, elektromanyetik spektrumun radyofrekans (RF) aralığında enerjinin emilmesine ve yayılmasına dayandığından görüntülenen nesne tarafından emilen ve yayılan RF enerjisinin fazındaki ve frekansındaki uzaysal değişikliklere dayalı olarak farklı sekanslarda görüntüler üretir (T1, T2 vb) (82).

2.5. SİRKUMVENTRİKÜLER ORGANLAR

Sirkumventriküler organlar (SVO'lar), üçüncü ve dördüncü ventriküllerin çevresinde yer alan ve kan-beyin bariyeri bulundurmaması ile karakterize olan yüksek oranda vaskülarize yapılardır. Bu özelleşmiş alanlar kan, beyin parankimi ve BOS arasındaki iletişim noktalarıdır. SVO'ların nöronları ve gliyal hücreleri, benzersiz bir reseptör ve iyon kanalları repertuarını oluşturur ve kan dolaşımından pek çok kimyasal sinyaller alır. Bu sensoryal SVO'lar, hipotalamus ve beyin sapı ile olan bağlantıları aracılığıyla, sodyum ve su dengesi, kardiyovasküler düzenleme, enerji metabolizması, uyku-uyanıklık, vücut sıcaklığı, ağrı modülasyonu, büyüme, emzirme, üreme ve immünomodülasyon gibi homeostatik ve nonhomeostatik pek çok fonksiyonda kritik bir role sahiptir. Ayrıca ateş, kusma gibi potansiyel olarak zararlı uyaranlara verilen tepkilerin mekanizmalarında yer alırlar; çünkü bu yapılar dolaşımdaki mikroorganizmalar, prion proteinleri ve otoantikörler için SSS'ne erişim bölgeleridir.

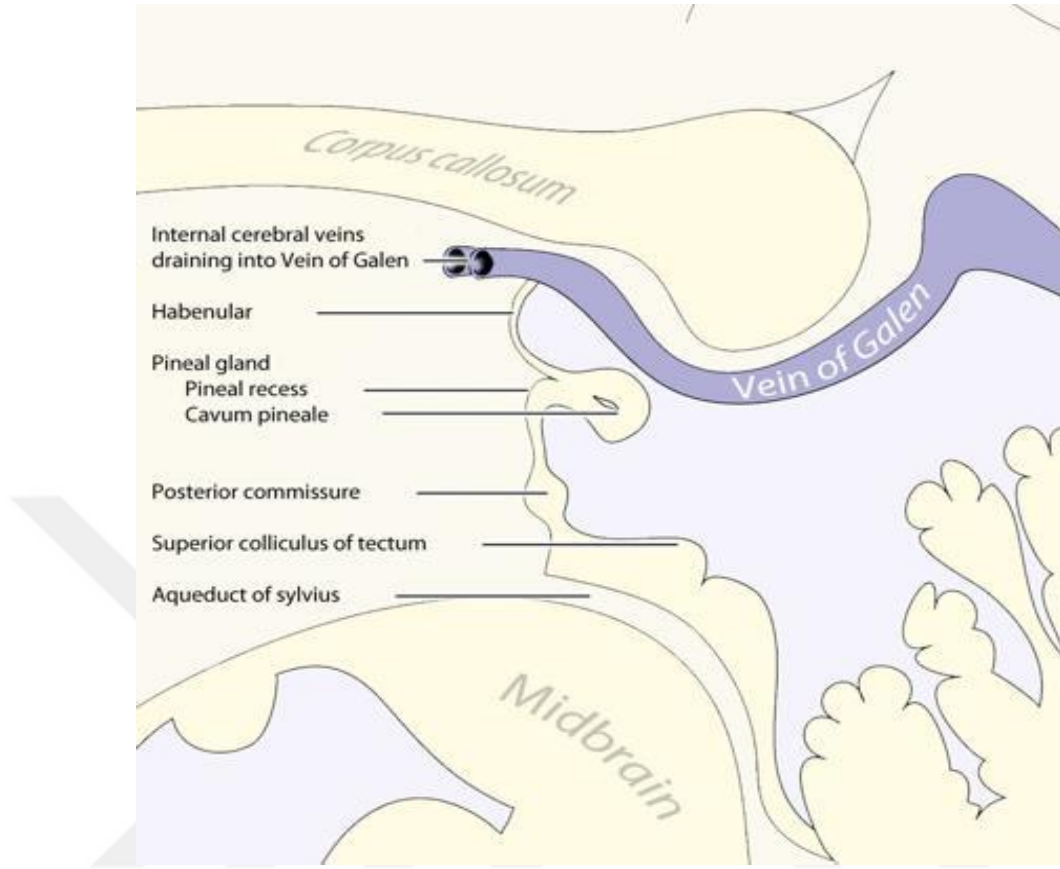
Bunlar, üçüncü ventrikülün duvarında farklı pozisyonlarda bulunan subfornik organ, lamina terminalinin vasküler organı, medyan eminens, nörohipofiz, pineal gland (PG), subcommissural organ, koroid pleksus ve dördüncü ventrikülün duvarında yer alan postrema alanını içerir. Bu nedenle SVO'lar, özellikle diensefalon olmak üzere birçok beyin bölgesinin yakınında bulunur (Şekil 2.3).



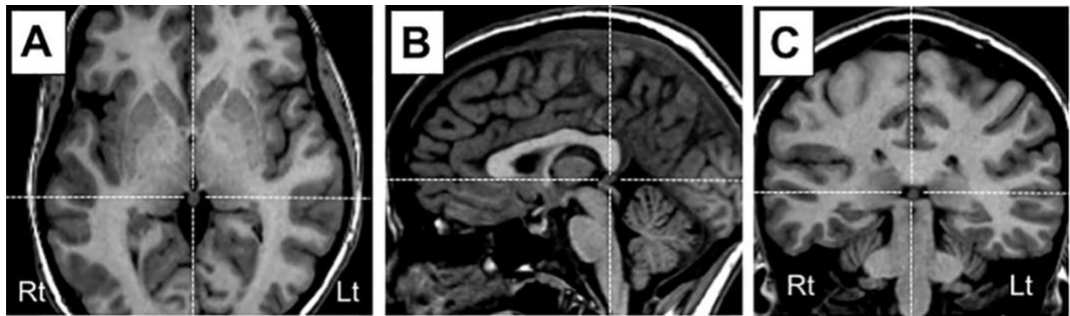
Şekil 2.3. İnsan beynindeki yedi sirkumventriküler organın (SVO) lokalizasyonu ve özellikleri. (<https://www.researchgate.net>'ten alıntıdır)

2.5.1. Pineal Gland

Epitalamusun bir parçası olduğu düşünülen küçük, çam kozalağı şeklinde bir yapıdır. Adı, çam kozalağına (Latin pinea) benzeyen şeklinden türetilmiştir. Tektir ve orta hatta üçüncü ventrikülün posteriorunda yer almaktadır. Üçüncü ventrikülün posteriorunda bulunan ependimal tabakanın kalınlaşmasıyla gelişmiştir. Pineal gland yaklaşık 7 x 6 x 3 mm boyutlarındadır ve her iki lateralinde bulunan talamik cisimlerin arasındaki bir sulkusta yer alır. Bezden çıkmış gibi görünen iki lamina vardır. Yukarıda habenular komissür ve bunun altında posterior komissür bulunur (Şekil 2.4). Pineal bölgenin değerlendirilmesinde MRG tercih edilen görüntüleme yöntemidir (Şekil 2.5) (83).



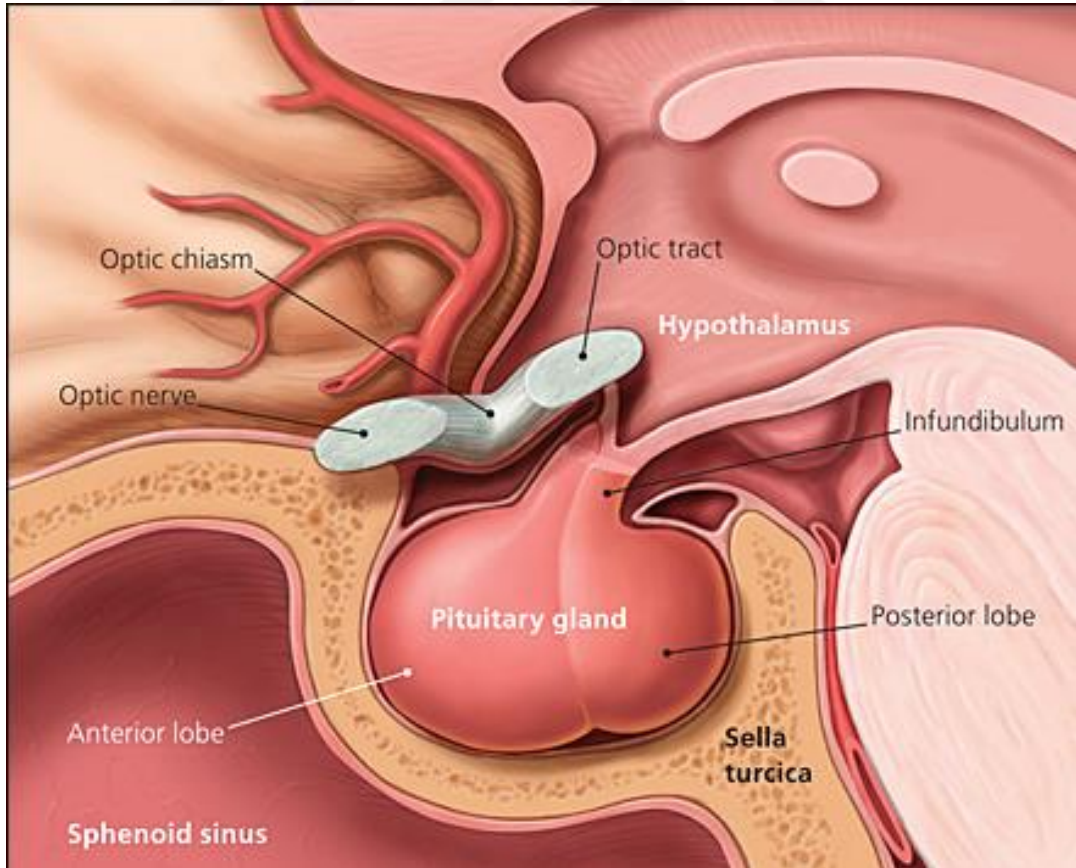
Şekil 2.4. Pineal Bölge Anatomisi (<https://radiopaedia.org>'dan alıntıdır)



Şekil 2.5. Pineal glandın MR görüntüleri (A) (aksial), (B) (sagittal), (C) (koronal)

2.5.2. Hipofiz Bezi

Hipofiz bezi, kafatasının tabanının ortasında yer alır ve burnun arkasında ve hipotalamusun hemen altında bulunan sella turcica adı verilen kemik yapının içinde yer alır. Hipofiz bezi, nöronal aksonlardan ve hipofiz-portal damarlardan oluşan bir sap ile hipotalamusa bağlanır. Normal yetişkin insanlarda ağırlığı yaklaşık 500 ila 900 mg aralığındadır. Yetişkinlerde bezin ön-arka çapı 8 mm ve enine çapı 12 mm'dir. Erkeklerde ve kadınlarda bezin büyüklüğü arasında bir tutarsızlık vardır. Hamilelik sırasında, pars distalis genişledikçe boyutu neredeyse iki katına çıkar. Üstte diyafragma sella, anteroinferiorda sfenoid sinüs ve lateralde kavernoöz sinüs ile çevrilidir. Optik kiazma, bezin ön-üstünde yer alır. Tübüler infundibulum hipofizi beyne bağlar. Median eminens ve tuber sinereum infundibulumun kökenini oluşturur. Anatomik ve fonksiyonel olarak ön lob (adenohipofiz), arka lob (nörohipofiz) ve ara lob olarak adlandırılan loblardan oluşur (Şekil 2.6) (84).

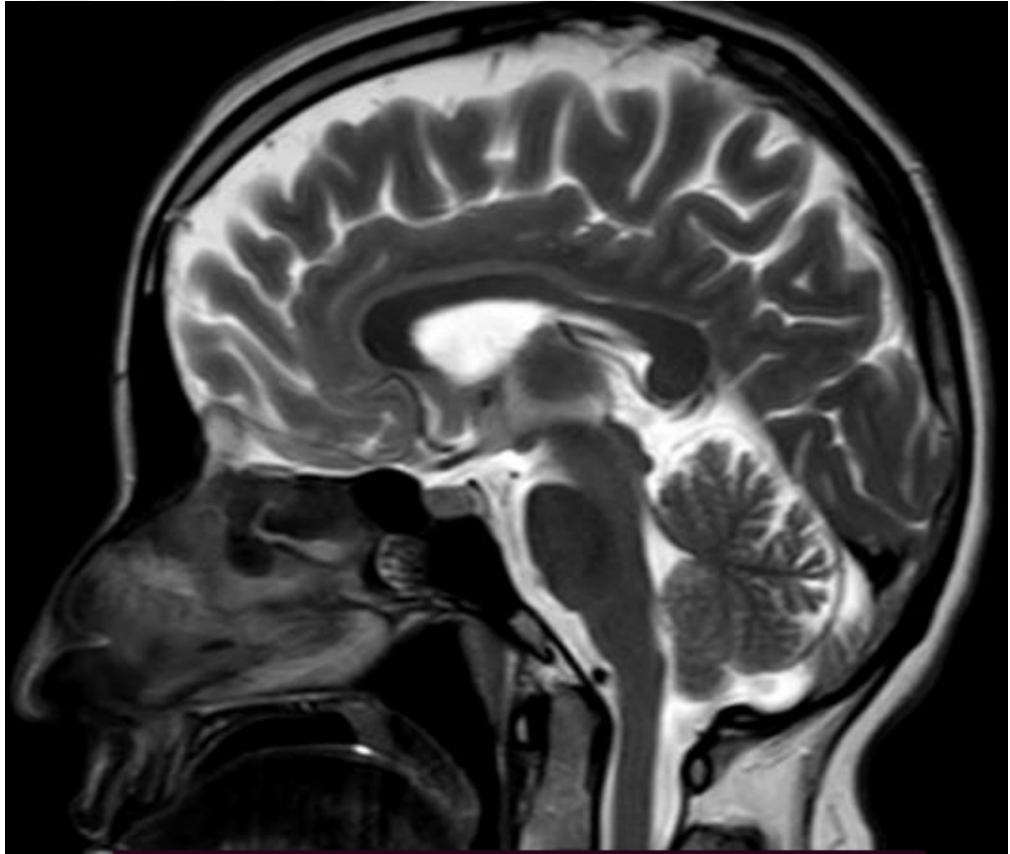


Şekil 2.6. Hipofiz Bezinin Yerleşimi (<https://www.aafp.org>'dan alıntıdır)

Ön lobda (Adenohipofiz) sentezlenen hormonlar; adrenokortikotropik hormon, tiroid uyarıcı hormon, büyüme hormonu, ya da "somatotropin", prolaktin, ya da "luteotropik hormon", endorfin, melanosit uyarıcı hormon, Luteinleştirici hormon, folikül uyarıcı hormon.

Arka Lob (nörohipofiz)'da hormon üretimi yoktur. Buradan salgılanan hormonlar hipotalamusta üretilir ve burada depolanır, buradan salgılanan hormonlar: Oksitosin, vasopressin ya da "antidiüretik hormon"dur.

Kraniyal MR'da sagittal kesitte hipofiz görülmektedir (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Hipofiz MR Görüntüsü

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMA GRUPLARI

Çalışmaya 1 Ocak 2016-31 Temmuz 2021 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde 18-80 yaş arası, klinik, muayene, laboratuvar ve MRG bulgularıyla İİH tanısı alan ve takip edilen, kafa içi basınç artışı yapabilecek hastalık ya da ilaç kullanım öyküsü olmayan dosya kayıtlarına ulaşılabilen 57 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

Kontrol grubu ise yaş ve cinsiyet dağılımı benzerlik gösteren herhangi santral sinir sistemi hastalığı veya kronik bir hastalığı olmayan kranial MRG'leri bulunan 57 kontrolden oluşturuldu.

Çalışma için SBÜ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 21.08.2020 tarihli 2495 Karar No'lu etik kurul onayı alındı.

Hasta ve kontrol grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıda belirtildi.

İdiopatik İntrakranyal Hipertansiyon grubuna (Grup 1) dahil edilme kriterleri:

- Modifiye Dandy kriterleri ile İİH tanısı almış olmak
- 18 yaşından büyük olmak
- SSS ilgilendiren herhangi bir hastalığın bulunmaması (SSS enfeksiyonları, serebrovasküler hastalık, sinüs ven trombozu, nörodejeneratif hastalıklar, kranial cerrahi...)
- Lateral dekübit pozisyonla yapılan LP ile BOS basıncının ölçülmüş olması
- Hastalığın tedavisine başlanmadan önce MRG çekilmiş olması

Kontrol grubu (Grup 2) için dahil edilme kriterleri ise;

- Kronik hastalığı olmaması

- 18 yaşından büyük olmak
- Santral sinir sistemini ilgilendiren herhangi bir hastalığın bulunmaması (SSS enfeksiyonları, serebrovasküler hastalık, nörodejeneratif hastalıklar, kraniyal cerrahi...)
- MRG çekilmiş olması
- Normal nörolojik muayene
- SSS'ni etkileyecek ilaç kullanım öyküsünün olmaması

3.2. KLİNİK VERİLER

Dosya bilgilerine ulaşılan tüm hastaların anamnez kayıtları dikkatle incelendi. Başvuru şikayetleri, yaş, cinsiyet, nörolojik muayene bulguları, göz muayenesi bulguları ve görme alanı test sonuçları, biyokimya sonuçları, lateral dekübit pozisyonunda yapılan lomber ponksiyon (LP) işlemi ile ölçülmüş BOS basıncı değerleri (mm-H₂O), BOS biyokimya ve sitoloji incelemeleri, kullandıkları ilaçlar, alışkanlıklar, vücut kitle indeksi, MRG ve MRV'deki kafa içi basınç artışı bulguları kayıt edildi. Kontrol grubunda ise anamnez kayıtları, nörolojik muayene bulguları, yaş, cinsiyet ve kranial MRG sonuçları kayıt edildi.

3.3. MRG DEĞERLENDİRME

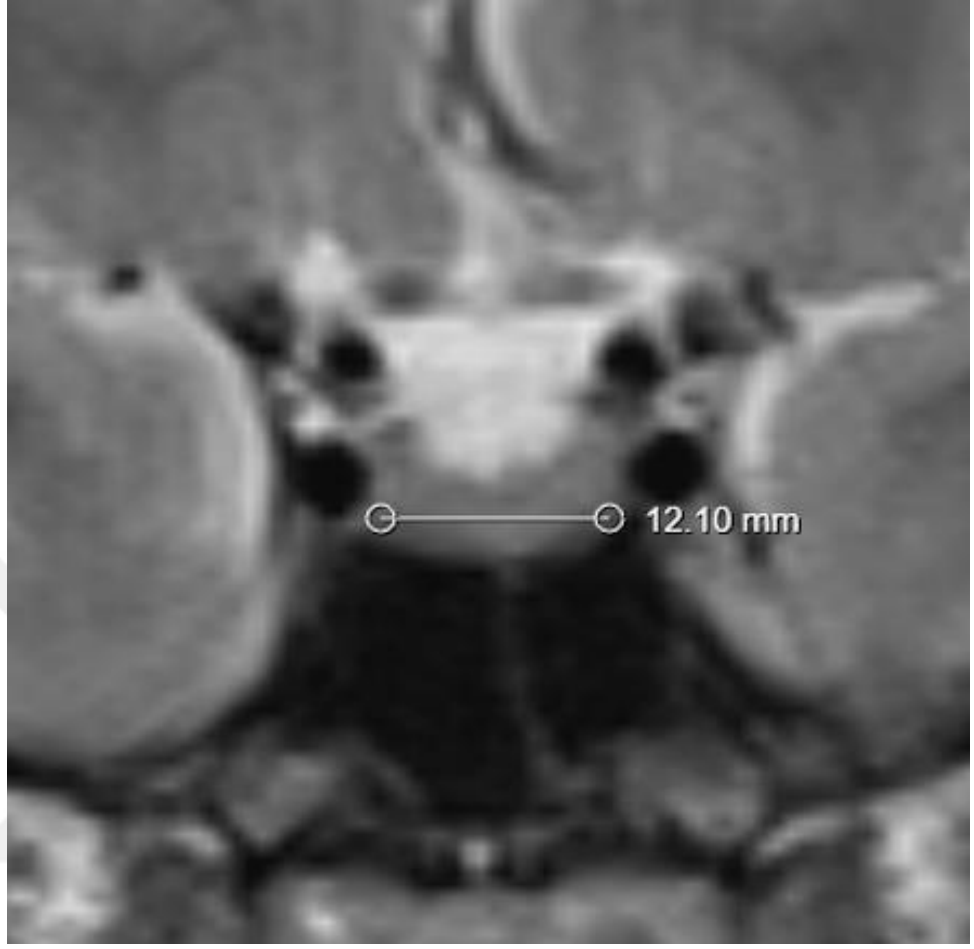
Hasta grubu için kriterleri karşılayan ve MRG kayıtlarına ulaştığımız 57 hastanın kranial MRG'leri değerlendirmeye alındı. Kontrol grubu için, Nöroloji kliniğine primer baş ağrısı şikayetiyle başvurmuş, kraniyal görüntülemesi yapılmış ve kraniyal MRG'de herhangi bir patolojik bulgu saptanmamış, herhangi bir kronik hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan 57 kontrolün MRG'leri değerlendirmeye alındı.

1.5 T Magnetom Aera (Siemens, Erlangen, Germany) MR cihazında çekilmiş, kesit kalınlığı 5.0 mm olan MRG'ler aynı nöroradyolog tarafından değerlendirilerek, T2 ağırlıklı görüntülerde 3D Slicer programı ile hipofizin sagittal kesitten yüksekliği ve anteroposterior uzunluğu; koronal kesitlerden transvers uzunluğu ve pineal gland'ın sagittal kesitten yüksekliği ve anteroposterior uzunluğu, koronal kesitten transvers

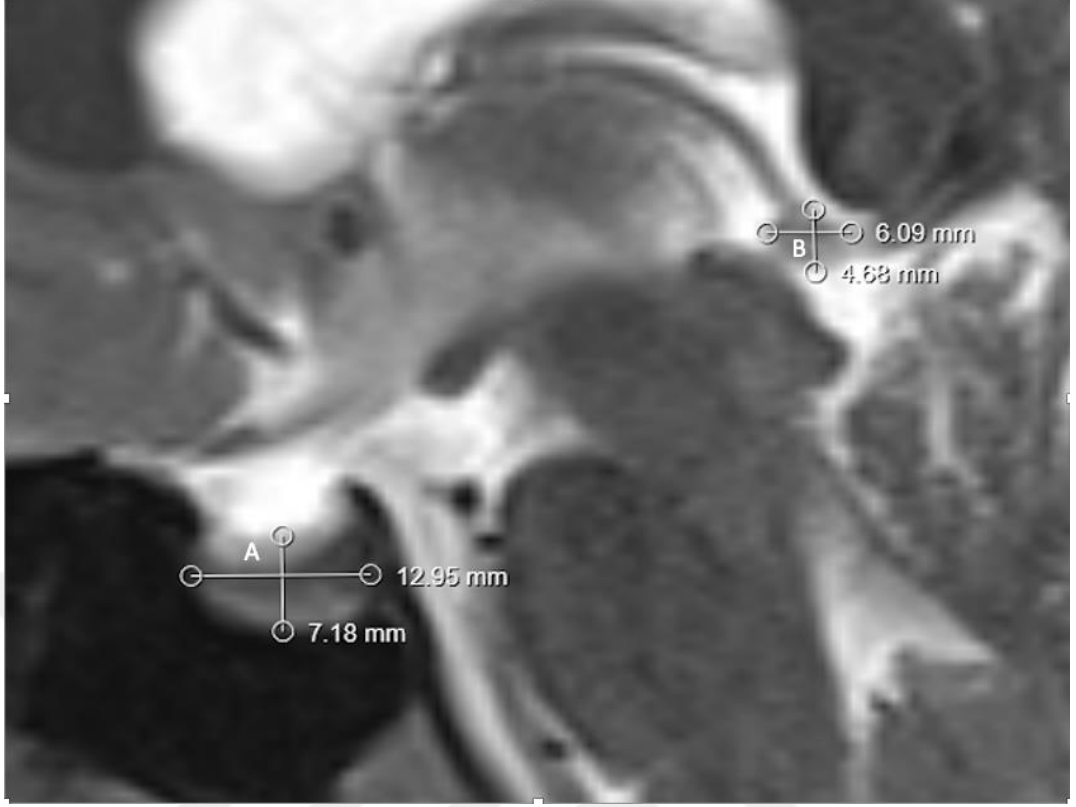
uzunluğu milimetrik olarak ölçüldü. Örnek ölçüm görselleri aşağıdaki resimlerde gösterildi (Şekil 3.1-3).



Şekil 3.1. Pineal glandın koronal kesitte görünümü



Şekil 3.2: Hipofiz bezinin koronal kesitte görünümü



Şekil 3.3 Hipofiz ve Pineal bezin sagittal kesitte görünümü (A: hipofiz bezi, B: Pineal Bez)

3.8. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Tüm verilerin analizlerin sonuçları ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri olarak kaydedildi. Bulguların istatistikleri SSPS 23 programı ile yapıldı. Veri dağılımları t-testi ile test edildi ve iki grup arasındaki karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi (Nonparametric), post-hoc analiz için Tamhane testi kullanıldı. Gruplar arasında ilişkinin derecesi Spearman Sıra Korelasyon ile belirlendi. $p < 0,05$, $p < 0,01$ ve $p < 0,001$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 57 İİH tanılı hasta (55 kadın, 2 erkek) ile 57 kontrol (48 kadın; 9 erkek) dahil edildi. Hasta grubunun yaş ortalaması 41.2, kontrol grubunun ise 35.2 idi.

Hastaların 55'inin baş ağrısı şikayetiyle (%96), 33'ünün (%57) baş ağrısı ve görme semptomlarıyla, 5'inin (%8) baş ağrısı ve görme semptomlarına ek olarak tinnitus ile başvurduğu tespit edildi. 2 hasta (%3,5) baş ağrısı olmadan sadece görme semptomlarıyla başvurmuştu.

Başvuruda görme semptomları olan 33 hastanın 24'ünde bulanık görme, 3'ünde çift görme, 5'inde aralıklı görme kaybı, 1'inde ışık çakma şeklinde şikâyeti mevcuttu.

Hasta grubunda, 41'inin göz dibi muayenesi kayıtlarına ulaşıldı. 37'sinde papilödem saptandı, bunlardan 28 hastada (%68,2) grade 1, 6 hastada (%14,6) grade 2, 1 hastada (%2,4) grade 3, 1 hastada (%2,4) grade 4 ve 1 hastada (%2,4) grade 5 papilödem olduğu saptandı. 4 hastanın (%9,7) göz dibi muayenesinin normal olduğu görüldü. Yalnızca 2 hastada optik atrofi kaydedildi.

Görme alanı kayıtlarına ulaşılan 10 hastadan 8'inin görme alanında daralma olduğu, 2 hastanın görme alanının normal olduğu bilgisine ulaşıldı.

Hasta grubunda tüm hastaların BOS açılış basıncı kayıtları mevcuttu. Ortalama BOS basıncı 348 cm H₂O olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda BOS biyokimyası normaldi.

Kranial MRG'de, 38 hastada (%66) boş sella bulgusu görüldü. 22 hastada (%38,5) perinöral sıvı artışı, 2 hastada (%3,5) glob posteriorunda düzleşme, 10 hastada (%17,5) optik sinir tortiozitesi, 10 (%17,5) hastada transvers sinüs stenozu, 3 hastada (%5) Meckel boşluklarında genişleme kayıt edildi.

Çalışmada hasta ve kontrol gruplarının hipofiz ve pineal glandın yükseklik, AP ve transvers ölçümleri arasındaki korelasyon katsayısı değerlendirildi. Ayrıca hasta grubunda bu verilere basınç değişkeni de dahil edildi. Katsayı olarak sıra korelasyon

katsayısı kullanıldı. Buna göre; hasta grubunda hipofiz bezi yükseklik, AP ve transvers ölçüm değerleri arasında yüksek derecede pozitif yönde korelasyon mevcuttu ($p<0,05$).

Pineal gland yükseklik, AP ve transvers ölçümleri arasında ise korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). Pineal yükseklik ve AP arasında orta düzeyde pozitif yönde korelasyon vardı ($p<0,05$).

Hastalarda ölçülen BOS basıncı ile hipofiz bezi ve pineal gland völümetrik ölçümleri arasında herhangi bir korelasyon bulunmadı ($p<0,05$). BOS basıncının artması hipofiz ya da pineal gland volümde azalma ile orantılı bulunmadı (Tablo 4.1).

Hasta grubunda papilödem derecesi ile hipofiz ve PG'a ait yükseklik, AP, transvers değerleri arasında da korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.1. Hasta Grubunda Ölçülen Parametrelere İlişkin Korelasyon Katsayıları

N=57	Hipofiz Bezi Yükseklik	Hipofiz Bezi Ap	Hipofiz Bezi Transvers	Pineal Gland Ap	Pineal Gland Yükseklik	Pineal Gland Transvers	Basınc
Hipofiz Bezi Yükseklik	1,00	,883**	,864**	-0,07	-0,25	-0,09	-0,04
Hipofiz Bezi Ap	,883**	1,00	,909**	-0,08	-0,21	-0,15	0,02
Hipofiz Bezi Transvers	,864**	,909**	1,00	-0,08	-0,19	-0,20	-0,01
Pineal Gland Ap	-0,07	-0,08	-0,08	1,00	,430**	-0,02	0,14
Pineal Gland Yükseklik	-0,25	-0,21	-0,19	,430**	1,00	0,13	0,07
Pineal Gland Transvers	-0,09	-0,15	-0,20	-0,02	0,13	1,00	0,00
Basınc	-0,04	0,02	-0,01	0,14	0,07	0,00	1,00

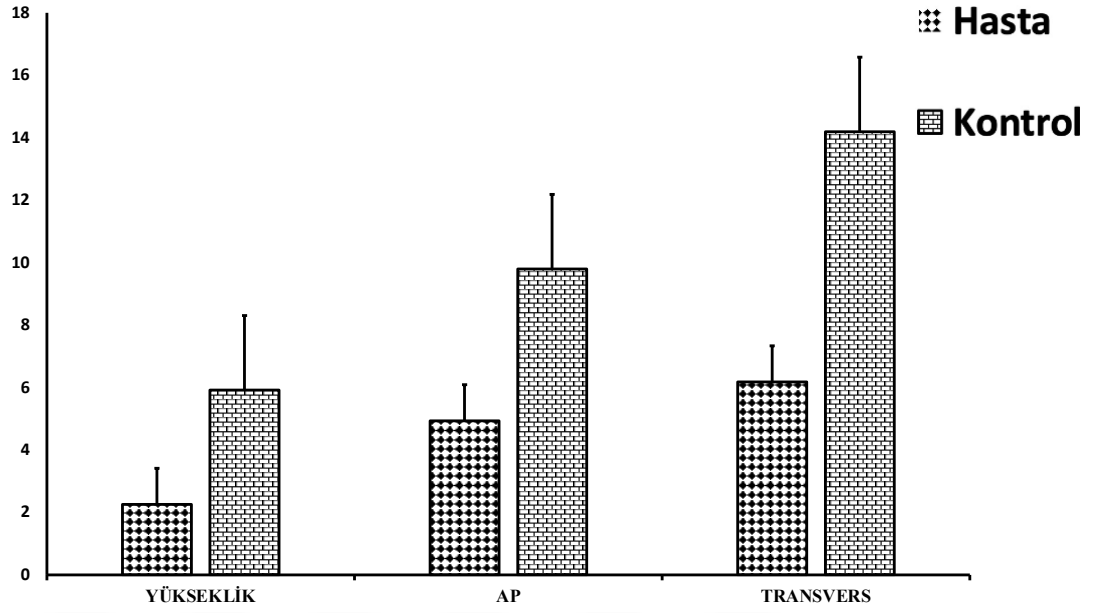
Kontrol grubunda hipofize ait yükseklik, AP, transvers değerlerinin birbirleriyle korelasyonu değerlendirildi; ancak korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). Aynı şekilde PG'a ait yükseklik, AP, transvers değerleri arasında da herhangi bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Bununla birlikte hipofiz ve PG grupları (yükseklik, AP ve transvers) arasındaki korelasyon da değerlendirildi; anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Kontrol Grubunda Ölçülen Parametrelere İlişkin Korelasyon Katsayıları

N=57	Hipofiz Bezi Yükseklik	Hipofiz Bezi Ap	Hipofiz Bezi Transvers	Pineal Gland Ap)	Pineal Gland Yükseklik	Pineal Gland Transvers
Hipofiz Bezi Yükseklik	1,000	,467**	-,052	,051	,193	,234
Hipofiz Bezi Ap	,467**	1,000	,005	,085	,329*	,206
Hipofiz Bezi Transvers	-,052	,005	1,000	,012	-,055	,225
Pineal Gland Ap)	,051	,085	,012	1,000	,438**	,226
Pineal Gland Yükseklik	,193	,329*	-,055	,438**	1,000	,361**
Pineal Gland Transvers	,234	,206	,225	,226	,361**	1,000

4.1. HIPOFİZ BEZİ ÖLÇÜMLERİ

Hipofiz bezin yükseklik değeri, hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı düşük saptandı ($p<0,05$). Benzer şekilde hipofiz bezin AP ve transvers değerlerinde de hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı azalma saptandı ($p<0,05$). Hasta ve kontrol gruplarına ait hipofiz beze ait yükseklik, AP ve transvers değerleri Şekil 4.1’de gösterilmiştir.



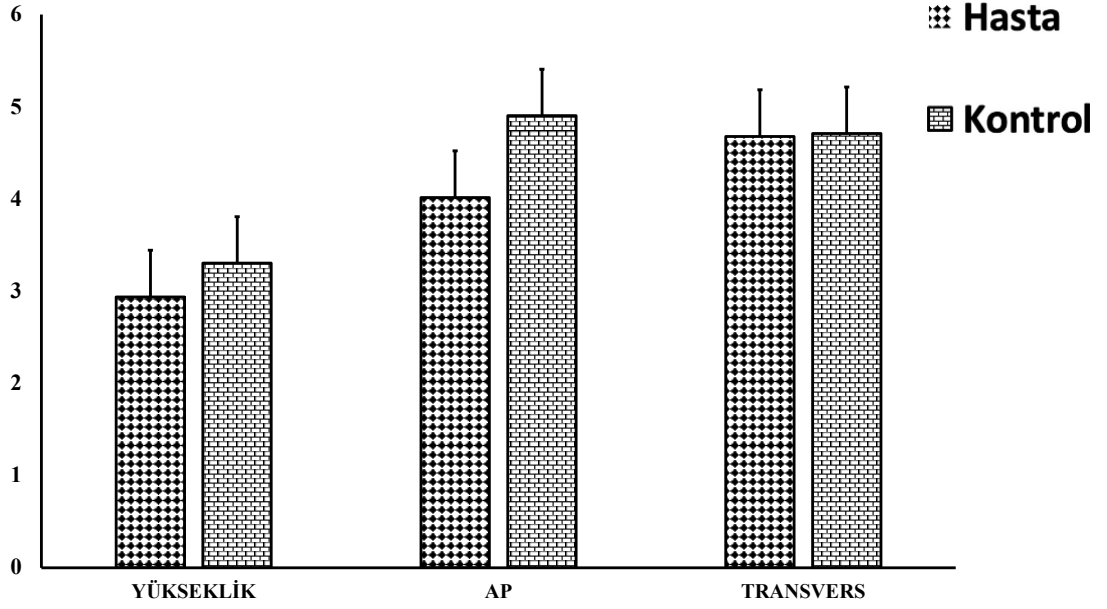
Şekil 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının hipofiz bezine ait yükseklik, AP ve transvers değerleri (AP, Anteroposterior).

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda yaşa göre hipofiz boyutları değerlendirildiğinde yaşla birlikte hipofizin tüm boyutlarında (yükseklik, transvers, anteroposterior) anlamlı azalma saptandı ($p<0.05$).

4.2. PİNEAL GLAND ÖLÇÜMLERİ

Pineal gland yükseklik değeri hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı düşük saptandı ($p<0.05$). Pineal gland AP değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı küçüktü ($p<0.05$). Pineal gland transvers değeri açısından ise hasta ve kontrol grupları arasında fark saptanmadı ($p>0.05$).

Hasta ve kontrol gruplarına ait pineal gland yükseklik, AP ve transvers değerleri Şekil 4.2’de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Hasta ve kontrol gruplarında pineal glanda ait yükseklik, AP ve transvers değerleri (AP, Anteroposterior).

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda yaşa göre pineal gland boyutları değerlendirildiğinde yaşla birlikte pineal glandın tüm boyutlarında (yükseklik, transvers, anteroposterior) anlamlı azalma saptanmadı ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, İİH tanılı hastaların sirkumventriküler organlardan hipofiz ve pineal glandın boyutlarının değerlendirilmesi, hastalık patogenezi, tanı ve takibinde rolünün belirlenmesi amaçlandı. Çalışmanın sonucunda, İİH hastalarında hem hipofiz hem pineal glandın yükseklik ve transvers ölçümleri anlamlı düşük saptandı. Anteroposterior ölçümlerde ise hipofizde anlamlı fark saptanırken pineal gland ölçümlerinde fark saptanmadı.

Etyopatogenezinde farklı mekanizmaların yer aldığı ancak halen tam nedenlerin belirlenemediği İİH'nun yönetiminde, noninvaziv yöntemler arasında yer alan MRG, özellikle tanı ve ayırıcı tanı için ilk planda tercih edilen görüntüleme yöntemidir. MRG çalışmalarında, sellar konfigürasyon başta olmak üzere, serebral venöz yapı, orbita yapısı, optik sinir uzanımı, Meckel boşlukları gibi yapılar ele alınmıştır (85-87).

Agid ve ark.'nın yaptığı çalışmada boş bir sella tursika, hastalığın en sık radyolojik bulgusu olarak saptanmıştır. Yine bu çalışmada hipofizdeki deformite, optik sinir kılıfında genişleme ve tortiozite, optik disk ödemi ve kontrast tutulumu, posterior glob düzleşmesi İİH ile ilişkili bulunmuştur (74).

Çalışmamızda İİH'in en sık nöroradyolojik bulgusu olarak tanımlanan boş sella bulgusu literatürdeki orana benzer şekilde %66 oranında saptandı. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda yaşa göre hipofiz boyutları değerlendirildiğinde yaşla birlikte hipofizin tüm boyutlarında (yükseklik, transvers ve anteroposterior) önceki çalışmalara benzer şekilde azalma saptandı. Boş sellanın, hipofiz bezini düzleştiren ve sella tursica'yı yeniden şekillendiren araknoid mater ve BOS'un intrasellar herniasyonu ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır (75).

Rohr ve ark.'nın yaptığı çalışmada, basınç düşürücü tedaviler sonrasında hipofiz bez yüksekliğinin eski boyutlara ulaştığı gösterilmiştir (76). Çalışmamızda, hasta grubunda BOS açılış basıncı ve hipofiz boyutları arasında herhangi bir ilişki

saptanmadı. Çalışmamızda hastaların kullandıkları tedaviler ile hipofiz boyutları arasında bir karşılaştırma yapılamamıştır.

İİH ile ilgili yapılan diğer nöroradyolojik çalışmalara bakıldığında, Ahmed ve ark.'nın 52 İİH hastası ile yaptıkları bir çalışmada transvers sinüs stentlenmesinin intrakraniyal basıncı düşürdüğü gösterilmiş ve transvers sinüs stenozunun hastalığın bir nedeni olabileceği sonucuna varılmıştır (88). Bu tür nöroradyolojik çalışmalar, İİH ile ilişkili anatomik yapılardaki değişikliklerin tanımlanmasında önemli katkılar sağlamaktadır.

Boş sella tursika, optik sinir kılıfında genişleme ve tortiozite gibi kabul görmüş MRG bulgularının yanı sıra farklı anatomik bölgeler ile ilgili yapılmış sınırlı sayıda nöroradyolojik görüntüleme çalışmaları bulunmaktadır (74). Birçok nörolojik hastalığın patogenezinde rolü tanımlanmış sirkumventriküler yapılardan pineal glandın İİH hastalarında değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır.

İnsan vücudunun homeostazisinde önemli rol alan pineal gland, sentezlediği melatonin hormonu aracılığı ile yeme, uyku ve davranış bozuklukları gibi pek çok patolojik süreçle ilişkili bulunabilmektedir. Nöropsikiyatrik alanda daha önce Major Depresif ve Bipolar Bozukluk, şizofreni, Alzheimer hastalığına (AH) ilerleyen Hafif Kognitif Bozukluklarda, AH'daki REM uyku bozukluklarında çalışılmış ve bu hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (83,89,90,91).

Teruyuki Matsuoka ve ark.'nın yaptığı çalışmada pineal hacmin, AH'na dönüşümünün bir göstergesi olabileceği ve AH'daki pineal hacimde azalmanın, hastalar henüz Hafif Kognitif Bozukluk evresindeyken erken evrede başladığı gösterilmiştir (92).

Yapılan çalışmalarda, melatonin salgılama kapasitesinin pineal volüm ile orantılı olduğu gösterilmiştir (93,94). Pineal gland volümünü azaltan mekanizmalar hakkında çok az bilgi mevcuttur. Bu mekanizmalar arasında, kronik vasküler inflamasyon, beyin dokusu hipoksisi, intrakraniyal basınç ve güneş ışığına maruz kalma sıralanabilir (95,96).

Etyopatogenezi net olarak belirlenenememiş olan İİH'nin gelişim sürecinde değiştirilebilir nedenler olan obezite, hormonal bozukluklar gibi faktörler göz önüne alındığında, bu bozuklukların melatonin seviyeleriyle ilgili olabileceğini işaret eden çalışma sonuçları, İİH'in patogenezisinde melatoninin dolayısıyla pineal glandın volümetrik ölçümlerinin noninvaziv yol gösterici bir bulgu olabileceğini akla getirmektedir.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında pineal glandın yüksekliği, anteroposterior ve transvers boyutları ayrı ayrı karşılaştırılmış ve yükseklik ve anteroposterior boyutlar hasta grubunda anlamlı düşük saptanmış ancak transvers boyut açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak hipofiz yüksekliği ile pineal volüm arasında ilgi çekici bir korelasyon olduğu görülmüştür. Bu da hipofiz bezinin ve pineal glandın farklı lokalizasyonlarda bulunup ayrı işlevlere sahip olsalar da bilinmeyen bir işlev için birbiriyle bağlantılı olabileceğini akla getirmektedir.

Çalışmamızda pineal bez yüksekliğinin ve AP boyutunun hasta grubunda anlamlı düşük saptanması PG volümünden etkilenen melatonin seviyelerinin hastalık patogenezisinde dolaylı olarak etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Diğer yandan, kan beyin bariyeri bulunmayan pineal gland, BOS içeriğine ve BOS basıncına doğrudan duyarlı olabilir ve bu durum, intrakraniyal basınç artış durumlarında mekanik etkisi ile pineal gland volümünde azalmaya yol açıyor olabilir. Olası mekanik etki ile meydana gelebilecek pineal gland volümündeki bu azalma sirkadiyen ritmin düzenlenmesinden sorumlu melatonin hormon salgısının azalmasına, uyku başta olmak üzere iştah, beslenme, kilo artışı gibi İİH un tetikleyici faktörlerin ortaya çıkmasına sebep oluyor olabilir. Tüm bu olası hipotezlerin doğrulanması amacı ile geniş olgu serilerinin yer aldığı, serum ve BOS melatonin düzeylerinin ölçüldüğü çalışmalar gerekmektedir.

Martin Grosshans ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada pineal gland volümü ve melatoninin obezitenin gelişmesinde katkısı olan enerji homeostazisi ve patofizyolojik mekanizmalarda rol oynayabileceği gösterilmiştir. Dahası bu çalışmadan elde edilen

verilerde, melatonin eksikliğinin yerine konulmasının obezite tedavisinde yeni bir strateji olabileceği fikri vurgulanmıştır (97).

Yulug ve ark'larının, Alzheimer hastalarında yaptıkları bir çalışmada pineal glandan üretilen melatoninin azalması ile uyku bozukluklarının gelişmesi, bu durumunun glinfatik yollarda sekonder bozukluğa yol açtığını belirtmişlerdir (98). Literatürde alışma bulunmamasına karşın benzer bir mekanizma İİH hastalarında da pineal gland volümü melatonin ve glinfatik sistem bozukluklarını akla getirmektedir. Bu hipotezleri değerlendirmek amacı ile konu ile ilgili daha fazla çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

İİH nöroradyolojik değerlendirmesinde sık karşılaşılan boş sella bulgusunun hastalığın hangi evresinde görüldüğü, basınç düzeyleri ile nasıl bir ilişkisi olduğuna dair net sonuçlara ulaşılamamıştır (99). Sella tursikada yer alan hipofiz bezinin de İİH hastalarında ne düzeyde etkilendiğini gösteren az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Çalışmamızda hasta grubunda kontrollere göre hipofiz völümü anlamlı düşük saptandı. 57 hastanın 21'inde evre 5 düzeyinde boş sella bulgusu saptanırken geriye kalan tüm olgularda hipofiz volümü anlamlı düşüktü.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında, hasta ve kontrol sayısının az olması, hastalara ait baş ağrısı özellikleri, süresi, eşlik eden diğer bulgular gibi klinik ve demografik özelliklerin dosya kayıtlarından retrospektif olarak değerlendirilmesi nedeni ile eksikler olması, retrospektif olarak değerlendirilen kranial MRG'lerin kesit kalınlığının yüksek olması nedeni ile sirkumventriküler organlardan median eminensin değerlendirilememiş olması sıralanabilir.

Katılımcı sayısının artırılması, katılımcıların hastalık süresince takip edilmesi, bezelye büyüklüğünde olan pineal glandın kistik oluşum, kalsifikasyon gibi bez içeriğinin de değerlendirilebilmesini sağlayacak şekilde ince kesitli görüntülenmiş olması, bu şekilde daha ayrıntılı incelenerek alt gruplar oluşturulması durumunda elde edilen sonuçlar daha değerli ve kullanışlı olabilir. Ayrıca melatonin üreten PG volümleriyle kan melatonin ve BOS melatonin düzeyleri de çalışmaya dahil edilerek daha yol gösterici sonuçlar elde edilebilir.

İİH'nin patogeneziini açıklayabilmek için tüm etkenleri tek tek ve doğru değerlendirebilmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Obezitenin hızla arttığı dünyamızda obezitenin beraberinde getirdiğı bu hastalığı daha iyi anlamamız, hastalık sahibi bireylerin tedavisinde olumlu sonuçlar sağlayacaktır.

Sonuç olarak, çalışmamız İİH hastalarında hipofiz ve pineal gland volümlerinin bir arada değerlendirildiğı ilk çalışma olması, özellikle pineal gland ve ilişkili patogenetik mekanizmalara dikkat çekmesi açısından değerli olabilir.



6. SONUÇLAR

Hasta grubunda hipofizin tüm boyutları (yükseklik, anteroposterior, transvers) kontrol grubundan anlamlı düşük saptandı ($p<0,05$). Bu ölçümler kullanılarak hesaplanan total tahmini hipofiz bezi volümü de hasta grubunda anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$).

Her iki grupta da yaşa göre tüm hipofiz boyutlarında azalma gözlemlendi ($p<0,05$).

Pineal gland boyutlarından yükseklik ve AP ölçümleri hasta grubunda anlamlı düşük saptandı ($p<0,05$).

Her iki grupta pineal gland boyutlarında yaşa göre anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

Hasta grubunda BOS basıncı değerleriyle hipofiz bezinin tüm boyutları ve pineal gland yüksekliği arasında korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

7. KAYNAKLAR

1. Mollan SP, Davies B, Silver NC, et al. Idiopathic intracranial hypertension: consensus guidelines on management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Oct ve 89(10):1088-1100.
2. Park J, Han JW, Suh SW, et al. Pineal gland volume is associated with prevalent and incident isolated rapid eye movement sleep behavior disorder. *Aging (Albany NY)*. 2020 Jan 9 ve 12(1):884-893.
3. E. Öge, B. Baykan, (2015) Nöroloji, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri s.218-222.
4. Thurtell MJ. Idiopathic Intracranial Hypertension. *Continuum (Minneap Minn)*. 2019 Oct. 31584538., 25(5):1289-1309.
5. Friedman DI, Liu GT, Digre KB. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology*. 2013 Sep 24 ve 23966248., 81(13):1159-65.
6. Akçakaya NH, Akçakaya MO, Sencer A, et al. İdiyopatik İntrakraniyal Hipertansiyon: Tanı ve Tedavi Yaklaşımı 2017 *Turk J Neurol* 2017 ve
7. Kesler A, Stolovic N, Bluednikov Y, et al. The incidence of idiopathic intracranial hypertension in Israel from 2005 to 2007: results of a nationwide survey. *Eur J Neurol*. 2014 Aug;21(8):1055-1059.
8. Kesler A, Gadoth N. Epidemiology of idiopathic intracranial hypertension in Israel. *J Neuroophthalmol*. 2001 Mar ve 11315973., 21(1):12-4.
9. Idiculla T, Zachariah G, Br K, et al. The incidence and prevalance of idiopathic intracranial hypertension in south Sharaqiah region, Oman. *Oman J Ophthalmol*. 2013 Sep, 24379555, 6(3):189-92.
10. Asensio-Sánchez VM, Merino-Angulo J, Martínez-Calvo S, et al. Epidemiología del pseudotumor cerebral [Epidemiology of pseudotumor cerebri]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007 Apr ve 17443426., 82(4):219-21. Spanish.
11. WHO. Global Database on Body Mass Index, 2006. <http://apps.who.int/bmi/index.jsp> (accessed Jan 15, 2015).
12. Markey KA, Mollan SP, Jensen RH, et al. Understanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management, and future directions. *Lancet Neurol*. 2016 Jan ve 26700907., 15(1):78-91.

13. Skau M, Brennum J, Gjerris F, et al. What is new about idiopathic intracranial hypertension? An updated review of mechanism and treatment. *Cephalalgia*. 2006 Apr ve 16556239., 26(4):384-99.
14. Salpietro V, Polizzi A, Bertè LF, et al. Idiopathic intracranial hypertension: a unifying neuroendocrine hypothesis through the adrenal-brain axis. *Neuro Endocrinol Lett*. 2012 ve 33(6):569.
15. Apr, Cserr HF. Physiology of the choroid plexus. *Physiol Rev*. 1971 ve 4930496., 51(2):273-311. doi: 10.1152/physrev.1971.51.2.273.
16. Plum, F. (1988). The physiology and pathophysiology of the cerebrospinal fluid by Hugh Davson, Keasley Welch, and Malcolm B. Segal New York. Livingstone, 1987 1013 pp. illustrated, \$198.00. *Annals of Neurology*, 24(1), 106–106.
17. Malm J, Kristensen B, Markgren P, et al. CSF hydrodynamics in idiopathic intracranial hypertension: a long-term study. *Neurology*. 1992 Apr ve 1565241., 42(4):851-8.
18. Eisenberg HM, McComb JG, Lorenzo AV. Cerebrospinal fluid overproduction and hydrocephalus associated with choroid plexus papilloma. *J Neurosurg*. 1974 Mar ve 4544345., 40(3):381-5.
19. Damkier HH, Brown PD, Praetorius J. Cerebrospinal fluid secretion by the choroid plexus. *Physiol Rev*. 2013 Oct ve 24137023., 93(4):1847-92.
20. Johnston M, Zakharov A, Papaiconomou C, et al. Evidence of connections between cerebrospinal fluid and nasal lymphatic vessels in humans, non-human primates and other mammalian species. *Cerebrospinal Fluid Res*. 2004 Dec 10 ve 1(1):2.
21. Riggeal BD, Bruce BB, Saindane AM, et al. Clinical course of idiopathic intracranial hypertension with transverse sinus stenosis. *Neurology*. 2013 Jan 15 ve 80(3):289-95.
22. King JO, Mitchell PJ, Thomson KR, et al. Manometry combined with cervical puncture in idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*. 2002 Jan 8 ve 11781401., 58(1):26-30.
23. Sugerman HJ, DeMaria EJ, Felton WL, et al. Increased intra-abdominal pressure and cardiac filling pressures in obesity-associated pseudotumor cerebri. *Neurology*. 1997 Aug ve 9270586., 49(2):507-11.

24. Kupersmith MJ, Gamell L, Turbin R, et al. Effects of weight loss on the course of idiopathic intracranial hypertension in women. *Neurology*. 1998 Apr ve 9566400., 50(4):1094-8.
25. Hannerz J, Ericson K. The relationship between idiopathic intracranial hypertension and obesity. *Headache*. 2009 Feb ve 19222591., 49(2):178-84.
26. Ko MW, Chang SC, Ridha MA, et al. Weight gain and recurrence in idiopathic intracranial hypertension: a case-control study. *Neurology*. 2011 May 3 ve 76(18):1564-7.
27. Daniels AB, et al. Profiles of obesity, weight gain, and quality of life in idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). *Am J Ophthalmol*. 2007 Apr ve 17386271., 143(4):635-41.
28. Whiteley W, Al-Shahi R, Warlow CP, et al. CSF opening pressure: reference interval and the effect of body mass index. *Neurology*. 2006 Nov 14 ve 17101909., 67(9):1690-1.
29. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology*. 2003 Jun ve 12746274., 144(6):2195-200.
30. Ball AK, et al. Elevated cerebrospinal fluid (CSF) leptin in idiopathic intracranial hypertension (IIH): evidence for hypothalamic leptin resistance? *Clin*. 2009 Jun;70(6):863-9.
31. Dhungana S, Sharrack B, Woodroffe N. Cytokines and chemokines in idiopathic intracranial hypertension. *Headache*. 2009 Feb ve 19222599., 49(2):282-5.
32. Donaldson JO, Horak E. Cerebrospinal fluid oestrone in pseudotumour cerebri. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982 Aug, 7130999, 45(8):734-6.
33. Zada G, Tirosh A, Kaiser UB, et al. Cushing's disease and idiopathic intracranial hypertension: case report and review of underlying pathophysiological mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Nov;95(11):4850-4.
34. Sinclair AJ, et al. Corticosteroids, 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase isozymes and the rabbit choroid plexus. *J Neuroendocrinol*. 2007 Aug;19(8):614-20.
35. Sinclair AJ, Walker EA, Burdon MA, et al. Cerebrospinal fluid corticosteroid levels and cortisol metabolism in patients with idiopathic intracranial hypertension: a link between 11beta-HSD1 and intracranial pressure regulation? *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Dec;95(12):5348-56.

36. Beri S, Chandratre S, Chow G. Familial idiopathic intracranial hypertension with variable phenotype. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011 Jan ve 20207561., 15(1):81-3.
37. Warner JE, Larson AJ, Bhosale P, et al. Retinol-binding protein and retinol analysis in cerebrospinal fluid and serum of patients with and without idiopathic intracranial hypertension. *J Neuroophthalmol*. 2007 Dec;27(4):258-62.
38. Tabassi A, Salmasi AH, Jalali M. Serum and CSF vitamin A concentrations in idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*. 2005 Jun 14 ve 15955940., 64(11):1893-6.
39. Umenishi F, Schrier RW. Induction of human aquaporin-1 gene by retinoic acid in human erythroleukemia HEL cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002 May 10 ve 12051745., 293(3):913-7.
40. Wall M, McDermott MP, Kieburz KD et al. Effect of acetazolamide on visual function in patients with idiopathic intracranial hypertension and mild visual loss: the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group Writing Committee. *AMA*. 2014 Apr 23-30;311(16):1641-51.
41. Biousse V, Rucker JC, Vignal C, et al. Anemia and papilledema. *Am J Ophthalmol*. 2003 Apr ve 12654358., 135(4):437-46.
42. Mollan SP, Ball AK, Sinclair AJ, et al. Idiopathic intracranial hypertension associated with iron deficiency anaemia: a lesson for management. *Eur Neurol*. 2009 ve 62(2):105-8.
43. Bruce BB, Kedar S, Van Stavern GP, et al. Idiopathic intracranial hypertension in men. *Neurology*. 2009 Jan 27;72(4):304-9.
44. Jennum P, Børgesen SE. Intracranial pressure and obstructive sleep apnea. *Chest*. 1989 Feb ve 2914475., 95(2):279-83.
45. Fraser CL, Bliwise DL, Newman NJ, et al. A prospective photographic study of the ocular fundus in obstructive sleep apnea. *J Neuroophthalmol*. 2013 Sep;33(3):241-6.
46. Krispel CM, Keltner JL, Smith W, et al. Undiagnosed papilledema in a morbidly obese patient population: a prospective study. *J Neuroophthalmol*. 2011 Dec ve 21799447., 31(4):310-5.

47. Thurtell MJ, Trotti LM, Bixler EO, et al. Obstructive sleep apnea in idiopathic intracranial hypertension: comparison with matched population data. *J Neurol*. 2013 Jul;260(7):1748-51.
48. Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun ve 15181052., 89(6):2745-9.
49. Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, et al. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jul;85(7):2434-8.
50. Glueck CJ, et al. 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 Nov;148(5):215-22.
51. D'Amico D, Curone M, Faragò G, et al. Headache in patients with idiopathic intracranial hypertension: a pilot study to assess applicability of ICHD-2 diagnostic criteria. *Neurol Sci*. 2012 May ve 1:S189-91., 33 Suppl.
52. D Amico D, Curone M, Ciasca P, et al. Headache prevalence and clinical features in patients with idiopathic intracranial hypertension (IIH). *Neurol Sci*. 2013, Suppl 1:S147-S149.
53. Yri HM, Rönnbäck C, Wegener M, et al. The course of headache in idiopathic intracranial hypertension: a 12-month prospective follow-up study. *Eur J Neurol*. 2014 Dec ve 25070715., 21(12):1458-64.
54. Yri HM, Wegener M, Sander B, Jensen R. Idiopathic intracranial hypertension is not benign: a long-term outcome study. *J Neurol*. 2012 May ve 22008872., 259(5):886-94.
55. Yri HM, Jensen RH. Idiopathic intracranial hypertension: Clinical nosography and field-testing of the ICHD diagnostic criteria. A case-control study. *Cephalalgia*. 2015 Jun ve 25228684., 35(7):553-62.
56. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013 Jul ve 23771276., 33(9):629-808.

57. Wall M, Kupersmith MJ, Kieburtz KD, et al, for the NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group. The idiopathic intracranial hypertension treatment trial: clinical profile at baseline. *JAMA Neurol.* 2014 Jun;71(6):693-701.
58. Giuseffi V, Wall M, Siegel PZ, et al. Symptoms and disease associations in idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): a case-control study. *Neurology.* 1991 Feb ve 1992368., 41(2 (Pt 1)):239-44.
59. Sadun AA, Currie JN, Lessell S. Transient visual obscurations with elevated optic discs. *Ann Neurol.* 1984 Oct ve 6497356., 16(4):489-94.
60. Wall M, Falardeau J, Fletcher WA, et al. Risk factors for poor visual outcome in patients with idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 2015 ve WNL.0000000000001896., 85(9):799–805.
61. Wall M, George D. Idiopathic intracranial hypertension. A prospective study of 50 patients. *Brain.* 1991 Feb ve 1998880., 114 (Pt 1A):155-80.
62. Aug, Sismanis A. Otologic manifestations of benign intracranial hypertension syndrome: diagnosis and management. *Laryngoscope.* 1987 ve 3302575., 97(S42):1-17.
63. Boddu S, Dinkin M, Suurna M, Hannsgen K, et al. Resolution of Pulsatile Tinnitus after Venous Sinus Stenting in Patients with Idiopathic Intracranial Hypertension. *PLoS One.* 2016 Oct 21 ve 11(10):e0164466.
64. Pollak L, Zohar E, Glovinsky Y, et al. Reevaluation of presentation and course of idiopathic intracranial hypertension--a large cohort comprehensive study. *Acta Neurol Scand.* 2013 Jun ve 127(6):406-12.
65. Bidot S, Bruce BB, Saindane AM, et al. Asymmetric papilledema in idiopathic intracranial hypertension. *J Neuroophthalmol.* 2015 Mar, 25494197, 35(1):31-6.
66. Jan, Frisén L. Swelling of the optic nerve head: a staging scheme. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1982, 7062066, 45(1):13-8.
67. Oct, Thurtell MJ. Idiopathic Intracranial Hypertension. *Continuum (Minneap Minn).* 2019 ve 31584538., 25(5):1289-1309.
68. Mollan SP, Markey KA, Benzimra JD, et al. A practical approach to, diagnosis, assessment and management of idiopathic intracranial hypertension. *Pract Neurol.* 2014 Dec;14(6):380-90.

69. Corbet JJ, et al. Follow-up of 57 patients from five to 41 years and a profile of 14 patients with permanent severe visual loss. *Arch Neurol*. 1982 Aug ve 7103794., 39(8):461-74.
70. Bruce BB, Newman NJ, Biousse V. Ophthalmoparesis in idiopathic intracranial hypertension. *Am J Ophthalmol*. 2006 Nov ve 17056379., 142(5):878-80.
71. Capobianco DJ, Brazis PW, Cheshire WP. Idiopathic intracranial hypertension and seventh nerve palsy. *Headache*. 1997 May ve 9195767., 37(5):286-8.
72. Avery RA, Shah SS, Licht DJ, et al. Reference range for cerebrospinal fluid opening pressure in children. *N Engl J Med*. 2010 Aug 26;363(9):891-3.
73. Biousse V, Ameri A, Bousser MG. Isolated intracranial hypertension as the only sign of cerebral venous thrombosis. *Neurology*. 1999 Oct 22 ve 10534264., 53(7):1537-42.
74. Agid R, Farb RI, Willinsky RA, et al. Idiopathic intracranial hypertension: the validity of cross-sectional neuroimaging signs. *Neuroradiology*. 2006 Aug ve 16703359., 48(8):521-7.
75. Sage MR, Blumbergs PC. Primary empty sella turcica: a radiological-anatomical correlation. *Australas Radiol*. 2000 Aug ve 10974735., 44(3):341-8.
76. Rohr A, Riedel C, Reimann G, et al. Pseudotumor cerebri: Quantitative Normalwerte anatomischer Kennstrukturen im kraniellen MRT. *Rofo*. 2008 Oct ve 19238638., 180(10):884-90. German.
77. ten Hove MW, Friedman DI, Patel AD, et al. Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group. Safety and Tolerability of Acetazolamide in the Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial. *Neuroophthalmol. NORDIC J*. 2016 Mar;36(1):13-9.
78. Celebisoy N, Gökçay F, Sirin H, et al. Treatment of idiopathic intracranial hypertension: topiramate vs acetazolamide, an open-label study. *Acta Neurol Scand*. 2007 Nov ve 17922725., 116(5):322-7.
79. Apr, Schoeman JF. Childhood pseudotumor cerebri: clinical and intracranial pressure response to acetazolamide and furosemide treatment in a case series. *J Child Neurol*. 1994 ve 8006361., 9(2):130-4.
80. Thambisetty M, Lavin PJ, Newman NJ, et al. Fulminant idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*. 2007 Jan 16 ve 17224579., 68(3):229-32.

81. Kalyvas AV, Hughes M, Koutsarnakis C, et al. Efficacy, complications and cost of surgical interventions for idiopathic intracranial hypertension: a systematic review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017 Jan ve 159(1):33-49.
82. Reference Module in Biomedical Sciences Encyclopedia of Biomedical Engineering 2019, Pages 574-587.
83. Takahashi T, et al. Pineal Gland Volume in Major Depressive and Bipolar Disorders. *Front Psychiatry*. 2020 May 20, 32528324, 11:450.
84. Ganapathy MK, Tadi P. Anatomy, Head and Neck, Pituitary Gland. 2021 Jul 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing ve 31855373., 2021 Jan–.
85. Dinkin M, Oliveira C. Men Are from Mars, Idiopathic Intracranial Hypertension Is from Venous: The Role of Venous Sinus Stenosis and Stenting in Idiopathic Intracranial Hypertension. *Semin Neurol*. 2019 Dec ve 39(6):692-703.
86. Hieda S, Yasumoto T, Kokudai Y, et al. Optic Nerve Tortuosity in Idiopathic Intracranial Hypertension. *Intern Med*. 2020 Oct 15, 32581174, 59(20):2635.
87. Kamali A, Sullivan KC, Rahmani F, et al. Indentation and Transverse Diameter of the Meckel Cave: Imaging Markers to Diagnose Idiopathic Intracranial Hypertension. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020 Aug ve 41(8):1487-1494.
88. Ahmed RM, et al. Transverse sinus stenting for idiopathic intracranial hypertension: a review of 52 patients and of model predictions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 Sep ve 32(8):1408-14.
89. Fındıklı E, İnci MF, Gökçe M, et al. Pineal gland volume in schizophrenia and mood disorders. *Psychiatr Danub*. 2015 Jun ve 26057310., 27(2):153-8.
90. Takahashi T, et al. Reduced pineal gland volume in schizotypal disorder. *Schizophr Res*. 2019 Jul ve 31088700., 209:289-291.
91. Park J, et al. Pineal gland volume is associated with prevalent and incident isolated rapid eye movement sleep behavior disorder. *Aging (Albany NY)*. 2020 Jan 9, 31918412, 12(1):884-893.
92. Matsuoka T, Oya N, Yokota H, et al. Pineal volume reduction in patients with mild cognitive impairment who converted to Alzheimer's disease. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2020 Nov;74(11):587-593.

93. Kunz D, Schmitz S, Mahlberg R, et al. A new concept for melatonin deficit: on pineal calcification and melatonin excretion. *Neuropsychopharmacology*. 1999 Dec;21(6):765-72.
94. Nölte I, et al. Pineal volume and circadian melatonin profile in healthy volunteers: an interdisciplinary approach. *J Magn Reson Imaging*. 2009 Sep ve 19630077., 30(3):499-505.
95. Tan DX, Xu B, Zhou X, et al. Pineal Calcification, Melatonin Production, Aging, Associated Health Consequences and Rejuvenation of the Pineal Gland. *Molecules*. 2018 Jan 31, 29385085, 23(2):301.
96. Song J. Pineal gland dysfunction in Alzheimer's disease: relationship with the immune-pineal axis, sleep disturbance, and neurogenesis. *Mol Neurodegener*. 2019 Jul 11, 31296240, 14(1):28.
97. Grosshans M, Vollmert C, Vollstaedt-Klein S, et al. The association of pineal gland volume and body mass in obese and normal weight individuals: a pilot study. *Psychiatr Danub*. 2016 Sep ve 27658830., 28(3):220-224.
98. Yulug B, Hanoglu L, Kilic E. Does sleep disturbance affect the amyloid clearance mechanisms in Alzheimer's disease? *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017 Oct ve 28523718., 71(10):673-677.
99. Tan DX, Xu B, Zhou X, et al. Pineal Calcification, Melatonin Production, Aging, Associated Health Consequences and Rejuvenation of the Pineal Gland. *Molecules*. 2018 Jan 31, 29385085, 23(2):301.