



T.C.

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**KÜME BAŞAĞRISI HASTALARINDA DEMOGRAFİK
ÖZELLİKLER, ATAK VE DÖNEM ÖZELLİKLERİ VE
ATAK VE PROFİLAKTİK TEDAVİ YANITLARI**

Dr. Sultan Şeyma TAŞKIN

UZMANLIK TEZİ

Antalya, 2024



T.C.

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**KÜME BAŞAĞRISI HASTALARINDA DEMOGRAFİK
ÖZELLİKLER, ATAK VE DÖNEM ÖZELLİKLERİ VE
ATAK VE PROFİLAKTİK TEDAVİ YANITLARI**

Dr. Sultan Şeyma TAŞKIN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Babür DORA

UZMANLIK TEZİ

Antalya, 2024

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	ii
TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1 Küme Başağrısı Tanım ve Tanı Kriterleri	2
2.2 Tarihçe	3
2.3 Epidemiyoloji	4
2.4 Anatomi ve Patofizyoloji	5
2.4.1 Anatomi ve fizyoloji	5
2.4.1.1 Trigeminal otonom refleks ve parasempatik aktivasyon	5
2.4.1.2 Hipotalamik aktivasyon	9
2.5 Klinik özellikler	9
2.6 Tedavi	11
2.6.1 Atak Tedavisi	11
2.6.2 Profilaktik tedavi	13
2.7 Ayırıcı Tanı	18

3. OLGULAR VE YÖNTEM	21
3.1 Olguların Seçimi	21
3.2 İstatistiksel Yöntemler	21
4. BULGULAR	22
5.TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR	59
KAYNAKÇA	61
HASTA İZLEM FORMU	70

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca her aşamada desteğini sunan ,bilgi ve tecrübelerinden her zaman yararlandığım değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Babür Dora' ya,

Asistanlık sürecim boyunca deneyimlerinden yararlandığım, her zaman desteklerini hissettiğim , benim nörolog olmamı sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. S.Sibel Özkaynak, Prof. Dr. Hilmi Uysal, Dr. Öğrt. Üyesi. Dr. Ali Ünal ,Prof. Dr. Ferah Kızılay, Prof. Dr. Ebru Apaydın Doğan, Doç. Dr. Nur Ebru Barcın, Doç. Dr. Seden Demirci'ye ,

Aynı yolda beraber ilerlediğimiz, beraber çalışıp, beraber güldüğümüz ve nöroloji ailem dediğim değerli asistan hekim arkadaşlarım ve yandal uzmanlarımıza, İstatistik hesaplamalarında sonsuz destek ve katkıları olan Dr. Helin Özüm Tomul ve Ekber Tomul'a,

Bir ekip olarak çalıştığımız ve birbirimizi desteklediğimiz hemşirelerimiz, tekniker arkadaşlarımız ve personellerimize,

Beni ben yapan, her zaman tam destek annem , babam ve kardeşime

Her zaman yanımda olan yol arkadaşım , eşim Alper Taşkın ve en kıymetlim canım kızım Duru Bilge Taşkın'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sultan Şeyma Taşkın

KISALTMALAR

CGRP	Kalsitonin geni ile ilişkili peptid
DBS	Derin Beyin Stimülasyonu
EKG	Elektrokardiyografi
fMRI	Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
GIS	Gastrointestinal sistem
GON	Büyük oksipital sinir
HC	Hemicrania Continua
IHS	Uluslararası baş ağrısı cemiyeti
ICHD	Baş Ağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflandırması
KB	Küme baş ağrısı
PACAP	Hipofiz(pituiter) adenilat siklaz aktive edici peptid
PET	Pozitron emisyon tomografisi
RKÇ	Randomize kontrollü çalışma
SUNCT	Konjunktival kızarıklık ve gözyaşı ile kısa süreli tek taraflı nevrалjiiform baş ağrısı
SUNA	Kranial otonom semptomlu kısa süreli tek taraflı nevrалjiiform baş ağrısı atakları
SPG	Sphenopalatin ganglion
TOS	Trigeminal otonomik sefaljiler
VIP	Vazoaktif bağırsak peptidi
VNS	Vagus sinir uyarımı

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Küme başağrısı atak tedavisinde kullanılan ilaç ve yöntemler	11
Tablo 2. Küme başağrısı profilaksisi	13
Tablo 3. Küme başağrılı hastaların cinsiyet dağılımları ve başağrısı tipi	22
Tablo 4. Hastaların yaşı , hastalığın başlama yaşı, tanı yaşı (yıl)	25
Tablo 5. Küme baş ağrısı tanısından önce alınan yanlış tanımlar	25
Tablo 6. Alkol ve Sigara Kullanım Sıklığı	26
Tablo 7. Sigara İçme Durumuna Göre Küme Baş Ağrısının Başlangıç Yaşı	28
Tablo 8. Sigara kullanımının atak sıklığıyla ilişkisi	29
Tablo 9. Küme başağrısına eşlik eden ek hastalık durumu	30
Tablo 10. Küme başağrısı günlük tekrarlama sıklığı ve kaç dakika sürdüğü	31
Tablo 11. Gün içinde meydana oranı (%)	32
Tablo 12. Küme başağrısı hastalarında ağrı şiddeti	33
Tablo 13. Küme başağrılı hastalarda ağrının dakikliği	35
Tablo 14. Küme başağrılı hastalarda ağrı lokalizasyonu	36
Tablo 15. Küme başağrılı hastalarda ağrının karakteri	37
Tablo 16. Küme başağrılı hastalarda eşlik eden belirtiler	37
Tablo 17. Küme başağrılı hastalarda otonom bulgular	38
Tablo 18. Küme başağrılı hastalarda yıllık atak sayısı	41

Tablo 19. Atak Tedavilerinin Uygulama Sıklığı ve Yanıt Dağılımı 42

Tablo 20 Profilaksi Tedavilerinin Uygulama Sıklığı ve Yanıt Dağılımı (%) 45



ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. Küme baş ağrısı patofizyolojisi	7
Şekil 2. Küme baş ağrılı hastaların cinsiyet dağılımı	23
Şekil 3. Küme baş ağrısı tipi dağılımı	23
Şekil 4. Alkol Kullanım Sıklığı	27
Şekil 5. Sigara kullanma durumu	27
Şekil 6. Küme baş ağrısına eşlik eden ek hastalık durumu	30
Şekil 7. Ağrının maximuma çıkma hızı (dk) (%)	34
Şekil 8. Ağrının maximum çıkış hızı kümülatif olarak (%)	34
Şekil 9. Küme baş ağrısında gözlenen otonom bulgular (%)	39
Şekil 10. Küme baş ağrısı ataklarının mevsimsel dağılımı (%)	40
Şekil 11. Küme baş ağrısı atak tedavisi yanıt dağılımı (%)	43
Şekil 12. Hastaların profilaksi Tedavilerinin Yanıt Dağılımı (%)	46

ÖZET

KÜME BAŞAĞRISI HASTALARINDA DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER, ATAĞ VE DÖNEM ÖZELLİKLERİ VE ATAĞ VE PROFİLAKTİK TEDAVİ YANITLARI

Dr. Sultan Şeyma Taşkın

Uzmanlık Tezi, Nöroloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Babür Dora

Haziran 2024 , 71 sayfa

Amaç: Küme başağrısı (KB), toplumda her 1000 kişiden yaklaşık 4'ünde görülen, şiddetli ve işlevselliği kısıtlayıcı bir primer başağrısı bozukluğudur. KB'nin iyi bilinmemesi nedeniyle hastalar sıklıkla yanlış tanıları almakta ve doğru tedaviye ulaşmada gecikmeler yaşamaktadır. Bu çalışmanın amacı, merkezimizde takip edilen KB hastalarının klinik özelliklerini retrospektif olarak değerlendirmek, geçmişte aldıkları yanlış tanıları belirlemek ve uygulanan tedavilere yanıtlarını incelemektir.

Yöntem: Çalışmaya, 2018 yılında yayınlanan Başağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması'nın üçüncü baskısında bulunan küme başağrısı tanı kriterlerini karşılayan, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda takipli KB hastaları dahil edilmiştir. Demografik veriler, klinik özellikler, tedavi yanıtları ve tanı gecikmeleri analiz edilmiştir. Tedavi etkinliklerini ve sonuçları etkileyen faktörleri değerlendirmek için istatistiksel analizler yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya toplam 89 KB hastası dahil edilmiş olup, erkek/kadın oranı 10:1 olarak bulunmuştur. Hastalığın başlangıç yaşı ortalama 28,5 yıl iken, tanı gecikme süresi ortalama 6,2 yıl olarak belirlenmiştir. Oksijen tedavisi ve sumatriptan enjeksiyonları, sırasıyla %80,9 ve %85,7 oranlarında yüksek tutarlı yanıt oranları ile dikkat çekmiştir. Diğer tedaviler, örneğin nazal lidokain ve frovatriptan, değişken etkinlik göstermiştir. En sık kullanılan profilaktik tedaviler olan verapamil ve metilprednizolon, sırasıyla %78,95 ve %79,31 oranlarında tutarlı yanıt oranlarına sahiptir. Ayrıca, hastaların %82,8'inin başlangıçta migren veya sinüzit gibi yanlış tanıları olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç: Çalışmanın bulguları, KB'nin tanı ve tedavi süreçlerinde farkındalığın artırılması gerektiğini vurgulamaktadır. Oksijen tedavisi ve sumatriptan enjeksiyonları, KB ataklarının yönetiminde oldukça etkili tedavi seçenekleri olarak öne çıkmaktadır. Verapamil ve metilprednizolon gibi profilaktik tedaviler de önemli ölçüde etkilidir. KB'nin yönetiminde, hastaların bireysel özelliklerine ve yanıtlarına göre özelleştirilmiş tedavi planları gerekmektedir. Gelecekteki araştırmalar, tedavilerin uzun vadeli etkinliği ve güvenliği üzerine odaklanmalı ve tedavi stratejilerinin sürekli olarak iyileştirilmesine katkı sağlamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Küme Baş Ağrısı, Tanı Gecikmesi, Tedaviye Yanıt, Oksijen Tedavisi, Sumatriptan, Profilaktik Tedavi, Klinik Özellikler, Yanlış Tanı.

ABSTRACT

Demographic characteristics, attack and period features, and responses to attack and prophylactic treatments in cluster headache patients

Dr. Sultan Şeyma Kırık

Recidency Thesis, Department of Neurology

Supervisor: Prof. Dr. Babür Dora

June , 71 pages

Objective: Cluster headache (CH), a primary headache disorder affecting approximately 4 in every 1000 individuals, is characterized by severe pain and significant impairment of functionality. Due to the limited awareness of CH, patients frequently receive incorrect diagnoses and face delays in accessing appropriate treatment. The aim of this study is to retrospectively assess the clinical characteristics of CH patients monitored at our center, identify their previous misdiagnoses, and examine their responses to administered treatments.

Method: The study included CH patients followed at the Neurology Department of Akdeniz University Faculty of Medicine, who met the diagnostic criteria for cluster headaches outlined in the third edition of the International Classification of Headache Disorders published in 2018. Demographic data, clinical characteristics, treatment responses, and diagnosis delays were analyzed. Statistical analyses were conducted to evaluate factors influencing treatment efficacy and outcomes.

Results: A total of 89 CH patients were included in the study, with a male-to-female ratio of 10:1. The average age at onset was 28.5 years, and the average delay in diagnosis was determined to be 6.2 years. Oxygen therapy and sumatriptan injections were notably effective, showing high consistent response rates of 80.9% and 85.7%, respectively. Other treatments, such as nasal lidocaine

and frovatriptan, exhibited variable effectiveness. The most commonly used prophylactic treatments, verapamil and methylprednisolone, had consistent response rates of 78.95% and 79.31%, respectively. Additionally, it was found that 82.8% of the patients initially received incorrect diagnoses such as migraine or sinusitis.

Conclusion: The findings of this study emphasize the need to increase awareness in the diagnosis and treatment processes of CH. Oxygen therapy and sumatriptan injections stand out as highly effective treatment options for managing CH attacks. Prophylactic treatments like verapamil and methylprednisolone also significantly impact effectiveness. Management of CH requires customized treatment plans tailored to the individual characteristics and responses of patients. Future research should focus on the long-term efficacy and safety of treatments and contribute to the continuous improvement of treatment strategies.

Keywords: Cluster Headache, Diagnosis Delays, Treatment Response, Oxygen Therapy, Sumatriptan, Prophylactic Treatment, Clinical Characteristics, Misdiagnosis.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Küme başağrsısı toplumda 1000 kişinin 4'ünde görülen şiddetli ve inkapasite edici bir primer başağrsısıdır. Küme başağrsısı iyi bilinmediğinden bu hastalar çoğunlukla yanlış tanılar almakta ve doğru tanı ve dolayısıyla doğru tedaviye ulaşma süreleri uzamaktadır.

Bu araştırmanın amacı merkezimizde takip edilmekte olan küme başağrsısı hastalarının retrospektif olarak klinik özelliklerinin ortaya konması, geçmişte aldıkları hatalı tanıların saptanması ve hastaların geçmişte aldıkları tedavilere olan yanıtının değerlendirilmesidir.

Küme başağrsısının gerçek hayattaki atak ve dönem özelliklerinin bilinmesi tanı kriterlerinin gerektiğinde revizyonu açısından yardımcı olabilir. Atak ve profilaktik tedavilere yanıtın bilinmesi tedavi protokollerinin gözden geçirilmesi ve gerektiğinde yeni tedavi çalışmalarının planlanması açısından önemlidir. Bunun dışında merkezimizin küme başağrsısı hastalarının demografik bilgilerinin bilinmesi ve mevcut küme başağrsısı literatüründe yayınlanan demografik bilgilerle olan fark ya da benzerliklerinin ortaya konulması hastalığın daha iyi dokümente edilmesine katkıda bulunacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 KÜME BAŞ AĞRISI TANIM VE TANI KRİTERLERİ

Baş ağrısı, en sık görülen ağrı semptomlarından biridir. Baş ağrısı doğal bir tepkidir; bununla birlikte, baş ağrıları programlı olarak ve yeterli tetikleyiciler olmadan ortaya çıktığında, bunlar bir semptom olarak değil, bir hastalık olarak kabul edilir.

Küme baş ağrısı (KB) birincil baş ağrısıdır ve trigeminal otonomik sefaljilerin en sık görüleni ve en iyi bilinen alt grubudur[1]. KB tek taraflı, 15 ila 180 dakika süren, sıklıkla trigeminal sinirin ilk dalının duyu alanında lokalize çok şiddetli ağrının bulunduğu ,otonomik bulguların eşlik ettiği bir baş ağrısıdır [2]. Bilinen en şiddetli ağrılardan biri olan küme baş ağrısının tipik özelliklerinden biri de ağrıların dönemler halinde tekrarlamasıdır [3]

IHS (International Headache Society) tarafından yayınlanan en son 2018 yılında güncellenen Küme baş ağrısı tanı kriterleri aşağıdaki gibidir (ICHD-3-2018) :

- A) B-D kriterlerini karşılayan en az 5 atak
- B) Tek taraflı orbital, supraorbital ve/veya temporal bölgede tedavi edilmezse 15-180 dakika süren şiddetli veya çok şiddetli baş ağrısı
- C) 1. Huzursuzluk hissi veya ajitasyon olması ve/veya
- 2. Aşağıda sıralananlardan en az birinin baş ağrısı ile aynı tarafta olması
 - a) Konjunktival injeksiyon ve/veya göz yaşarması
 - b) Nazal konjesyon ve/veya rinore
 - c) Göz kapağı ödemi
 - d) Alın ve yüzde terleme
 - e) Miyoz ve/veya ptoz
- D) Atak sıklığının gün aşırı 1 ile günde 8 arasında olması (hastalığın aktif olduğu sürenin yarısından fazlasında)

E) Tablonun başka bir ICHD-3 tanısıyla açıklanamaması gerekmektedir.

Son güncellemede değiştirilen bazı tanı kriterleri olmuştur. [4]. Kulakta dolgunluk hissi ile alın ve yüzde kızarma tanı kriterlerinden çıkarılmıştır. İlaveten hastaların atak sırasında ağrı sıklığının daha az olabileceği son güncellemede belirtilmiştir[4]. Ayrıca kronik küme baş ağrısı tanı kriterlerinde ‘1 yıl içinde 1 aydan kısa’ olabileceği belirtilen remisyon periyodu, ‘3 aydan kısa’ olarak tekrardan tanımlanmıştır. Tanı kriterlerinde yapılan bu değişiklikler hastalığın tanı koyma aşamasında daha belirgin olan bulgulara odaklanılmasını sağlamakta ve klinisyenlerin işini kolaylaştırmaktadır.

KB’lı hastaların %5’inde otozomal dominant geçiş gözlenmiştir. Bu nedenle olgularda aile öyküsü sorgulanmalıdır [4]

2.2 TARİHÇE

Bilinen en eski KB benzeri sendrom tanımlaması 17.yy’da Alman Nicolaes Tulp (1593-1674) tarafından tanımlanmıştır. 1926 yılında nörolog Wilfred Harris (1896-1960) bu baş ağrısını “migrenöz nevrалji” veya “siliyer nevrалji” olarak adlandırmıştır [5]. 1936’da Harris siliyer nevrалjinin klinik spektrumunu netleştirdi [6]. Siliyer nevrалji ağrısının gözün içinde veya arkasında lokalize olduğunu ve birçok vakada konjonktival enjeksiyon ve lakrimasyon ile ilişkili olduğunu belirtti. 23 hastasından 8inin baş ağrısının 40-50 yaşları arasında başladığını ve ağrının başlangıcının 'genellikle gece yarısından sonraki erken saatlerde olduğunu belirtti [6]

1939 yılında Bayard Horton, endojen olarak salgılanan histamine karşı anafilaktik cevap olarak düşünmüş ve bu olayı “histaminik sefalji” olarak isimlendirmiştir. Küme baş ağrısının tipik özelliklerinden kümelenme özelliğini Kunkle 1952’de, dönemselliğini Ekborn 1969’da tanımlamıştır [7]. 1952’de Kunkle ve ark. tarafından küme baş ağrısı ismi önerilmiş ve genel kabul görmüştür [8]

2.3 EPİDEMİYOLOJİ

Küme baş ağrısı, primer baş ağrılarından gerilim ve migren baş ağrısından sonra en sık görülen primer baş ağrısıdır [9] . Trigeminal otonomik sefaljiler (TOS) arasında en sık görülendir. Farkındalığın artmasıyla küme baş ağrısı tanısı daha sık konulmaktadır. Almanya Migren ve Baş ağrısı Cemiyeti'nin son güncellemesine göre yıllık prevalansı 1,5/1000 dir [10] Literatür tarandığında yaşam boyu prevalansının 100.000'de 124 olduğunu ve prevalansının 100.000'de 53 olduğu gösterildi [11]

Epizodik ve kronik küme baş ağrısının oranı 6 olup, epizodik baş ağrısında kronik küme baş ağrısına kıyasla erkeklerin üstünlüğü daha fazladır [11]. E/K oranı 1960'tan önce başlayan KB'lı hastalar için 6,2:1'den, 1960 , 1970 , 1980'lerde başlayan KB'lı hastalar için sırasıyla 5,6:1, 4,3:1, 3,0:1 ve 2,1:1'e düşmüştür. [12] [13]

Hastalık başlama yaşı 50 ve üzerindeki hastalarda cinsiyetler arası fark azalmaktadır [14] . Yazarlar bunun cinsiyet hormonu ve çevresel faktörlerle ilişkili olabileceğini öne sürmekteler. Diğerleri, azalan erkek-kadın oranının, yıllar içinde erkek ve kadınların günlük yaşam tarzlarının benzer hale gelmesi, sigara ve alkol kullanım oranlarının birbirine benzer hale gelmesi, cinsiyetler arasındaki sıklık farkının azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. [12]

Küme hastalarında bazı ailelerde genetik geçiş gösterilmiştir. Genetik epidemiyolojik araştırmalar, birinci derece akrabaların küme baş ağrısına sahip olma olasılığının diğerlerine göre 5-18 kat ve ikinci derece akrabalarsa 1-3 kat daha fazla olduğunu göstermektedir. Bazı ailelerde kalıtımın düşük penetransla otozomal dominant olması muhtemeldir, ancak diğerlerinde otozomal resesif veya çok faktörlü kalıtım da olabilir [15]

Küme baş ağrısı olan hastaların gözlemsel raporlarında ve anketlerinde, % 88'e varan oranlarda kronik sigara içiciliği tespit edilmiş [16] [17] ve bu hastalarda başlama yaşının daha geç, kronik küme oranının daha yüksek ve otonom bulgu görülme sıklığının artmış olduğu dikkati çekmektedir [18]. Tütüne

maruz kalan klinik fenotipin, atak sıklığı, döngü süresi ve baş ağrısı nedenli fonksiyonellik kaybının daha şiddetli olduğu görülmektedir. [18]

2.4 ANATOMİ VE PATOFİZYOLOJİ

Küme baş ağrısı nedeni henüz aydınlatılamamıştır [19]. Ağrının şekli, dönemselliği ve günün benzer saatlerinde tekrarlanması gibi özellikleri, beraberinde görülen semptomlarla birlikte değerlendirilerek çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Patofizyolojisine yönelik trigeminovasküler sistem, kraniyal otonomik sistem ve hipotalamustan şüphelenilmektedir. [20]

2.4.1 Anatomi ve fizyoloji

Küme baş ağrısı ile ilişkili olarak en az 3 bağımsız modül tanımlanabilir:

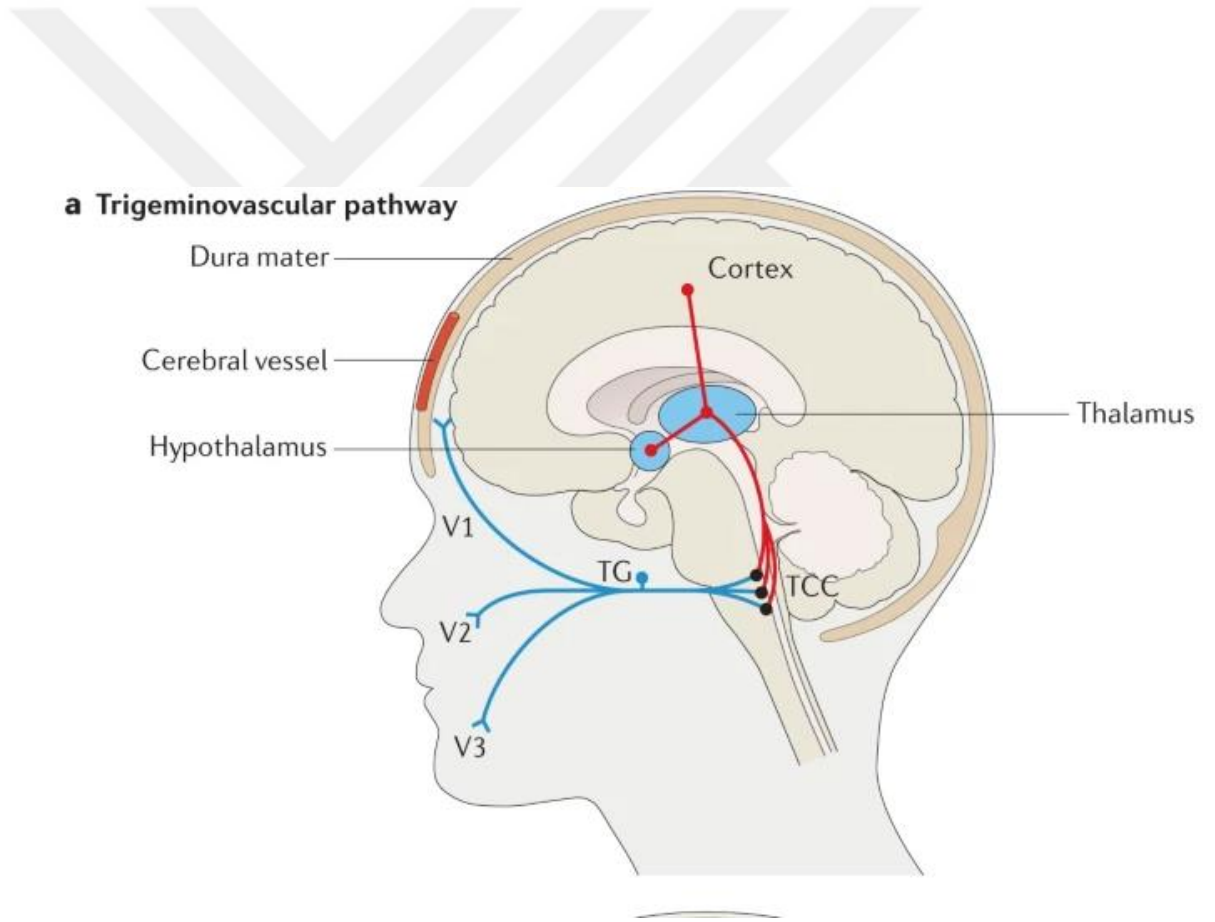
- Homolateral Posterior Alt Hipotalamik Gri Madde: Bu bölge, sendromun periyodikliğinden ve atakların başlatılmasından sorumlu olan bir jeneratör modül olarak işlev görür.
- Trigeminoservikal Kompleks: Tek taraflı ağrıdan sorumlu olan bu yapı, trigeminal ganglion, meningeal damar sistemi, beyin sapının farklı çekirdekleri, talamus ve somatosensoriyel korteksten oluşur.
- Parasempatik SSN (Superior Salivatory Nucleus): Otonom belirtileri üreten bu modül, SPG (Sphenopalatine Ganglion) aracılığıyla, kraniyal parasempatik aktivasyon sağlar. [20]

2.4.1.1 Trigeminal otonomik refleks ve parasempatik sistem aktivasyonu

Trigeminovasküler sistem; trigeminal ganglion, meningeal damar sistemi, beyin sapının farklı çekirdekleri, talamus ve somatosensoriyel korteksten oluşur. [21] Trigeminovasküler sistemden gelen ağrı aferentleri, trigeminal sinirin oftalmik bölümü aracılığıyla kranial damarlardan ve dura materden sinyaller alır. Bu sinapslar trigeminoservikal komplekste, trigeminal nükleus kaudalis'te (TNC) [22] ve C1 ve C2'nin dorsal boynuzlarında [23] bulunur ; daha sonra

talamusa yansıyan bu sinyaller, frontal korteks, insula dahil olmak üzere kortikal alanlarda aktivasyona yol açarak ağrıya neden olur.

Trigeminoservikal kompleksin ikinci sıradaki nöronları trigeminotalamik kanalda yükselir ve üçüncü sıradaki nöronlarla sinaps yapar.[22] Üçüncü derece talamokortikal nöronlar, birincil ve ikincil motor, duyuşal ve görsel alanları içeren karmaşık kortikal ağ ile sinaps yapar[22] Hipotalamusa, periakvaduktal gri maddeye ve locus coeruleus'a projeksiyonlar vardır. [24] Sfenopalatin ganglion aracılığıyla trigeminal çekirdekten, superior sagittal nucleusa kadar refleks bir bağlantı vardır. [22]



[illegible]

c Hypothalamus

Hypothalamus

Pineal gland

SCN

SPG

TG

SSN

TCC

Postganglionic sympathetic axon

Intermediolateral cell column

V1

V2

V3

Light

Şekil 1. Küme başağrısı patofizyolojisi [25]

İnsula, retrosplenial korteks, ektorinal alanlar, rostral ventromedial medulla, parietal bağlantılar ve işitsel alanlara yönelik ek artan projeksiyonlar mevcuttur. [24]

Trigeminal otonomik sefaljilerin ipsilateral otonomik özellikleri, kraniyal parasempatik aktivasyonu (lakrimasyon, burun akıntısı, burun tıkanıklığı ve göz kapağı ödemi) ve sempatik hipofonksiyonu (ptozis ve miyoz) içerir. Bu kraniyal otonomik semptomlar kısmen trigeminal otonomik refleksin aktivasyonundan kaynaklanmaktadır[26]

SPG (sphenopalatin ganglion) , pterygopalatin fossada yer alan ve potansiyel bir tedavi hedefi olabilecek ekstrakraniyal parasempatik bir gangliondur. SPG'dan çıkan parasempatik lifler yüz , serebral ve meningeal kan damarlarını innerve eder; ayrıca trigeminal-otonomik reflekse de aracılık ederler. Superior salivator nucleus kaynaklı fasial sinirin parasempatik lifleri sfenopalatin ganglion yoluyla, parasempatik aktivasyona neden olmaktadır [27]. Klinik olarak bu durum gözyaşı, konjonktival enjeksiyon ve burun tıkanıklığı olarak kendini gösterir.

Trigeminal sinirin ilk bölümü, örneğin kapsaisin enjeksiyonu gibi bir ağrıya aktive edildiğinde, karotis vazodilatasyon ve parasempatik aktivasyon gözlemlenmiştir [28]

Teorik olarak, yüksek frekanslı uyarı, ganglionu bloke ederek gözün ve burnun periferik parasempatik innervasyonunu etkili bir şekilde bloke eder[29]. Klinik çalışmalarda, SPG uyarımı hastaların yaklaşık 2/3ünde küme baş ağrısı atak ağrısını hafifletmiştir [29] [30] Trigeminalovasküler sistemin aktivasyonu nöropeptid salınımına yol açar. Nöropeptitler arasında kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP), vazoaaktif bağırsak peptidi (VIP) ve hipofiz adenilat siklaz aktive edici peptidin (PACAP), küme baş ağrısına spesifik olmasa da, küme atakları için güvenilir biyobelirteçler olduğu rapor edilmiştir. [31]. CGRP'ye karşı monoklonal antikolar, epizodik ve kronik küme baş ağrısında faydalı olabilir [32] [33]

2.4.1.2 Hipotalamik aktivasyon

Posterior hipotalamik bölge, trigeminal otonomik sefaljilerin patofizyolojisinde önemli bir rol oynar [31] [34] [35]. Endojen biyolojik saat olan suprakiazmatik çekirdeğin fonksiyonel bozuklukları, küme baş ağrısı atak dönemlerinin çarpıcı sirkadiyen ve sirkannual ritimlerine neden olabilir [36] [37] Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalarda hipotalamusun genişlediği gösterilmiştir [37]. Küme baş ağrısına yönelik yapılan pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmaları posterior hipotalamik gri bölgenin aktivasyonunu göstermektedir. [38] [39]

Sirkadiyen ritim , tekrarlayan-düzelen belirtiler ve ipsilateral kraniyal otonomik semptomlar dahil olmak üzere KB ataklarının klinik belirtileri hipotalamik tutulumu gösterir. Ön hipotalamus KB ataklarının sirkadiyen ritmine katkıda bulunabilirken, yan ve arka kısım KB hastalarının atak sırasında yaşadığı huzursuzluğu oluşturabilir . Bir çalışma da küme baş ağrılı hastaların ataklarında sirkadiyen sistemin bir belirteci olan melatoninin gece pikinin belirgin ölçüde bozulduğunu ve sirkadiyen ritmin tamamen kaybolduğunu ortaya koymuştur [40]

2.5 KLİNİK ÖZELLİKLER

Küme baş ağrısı, aynı tarafta kraniyal otonomik semptomların ve huzursuzluk veya ajitasyonun eşlik ettiği şiddetli tek taraflı ağrı ataklarıyla karakterize bir baş ağrısıdır [4]. Baş ağrısı, şiddetli ve keskindir veya bıçak saplanır niteliktedir. Küme baş ağrısına (CH), ataklarını karakterize eden aşırı şiddetli ağrı nedeniyle "intihar baş ağrısı" da denir. Hastalar sıklıkla yaşadıkları ağrının hayatlarındaki en kuvvetli ağrı olduğunu belirtir ve özellikle kronik küme tanılı olguların %25 inde intihara yatkınlık olduğu tespit edilmiştir. [41]

Hastalar ataklar sırasında tipik olarak huzursuzdur ve atak sırasında sıklıkla etrafta dolaşmayı veya oturup ileri geri sallanmayı tercih ederler, nesneleri yumruklayabilir, hatta başlarını duvara bile vurabilirler [42] Bazı hastalar kutanöz allodini bildirebilir [43]

Semptomlar en sık periorbital veya temporal bölgelerde ortaya çıkar. Küme baş ağrısı atakları kesinlikle tek taraflıdır ve tek bir atak sırasında semptomlar neredeyse her zaman başın aynı tarafında kalır. Bununla birlikte, vakaların yaklaşık %15'inde farklı bir küme atağı sırasında semptomlar diğer tarafa geçebilir[44] Tipik bir atak, 15 dk dan 3 saate kadar sürer ve 2 günde birden, günde 8 defaya kadar tekrarlayabilir. Sık sık tekrarlayan bu ataklar bir grup halinde gelir ve hastaların asemptomatik olduğu, genellikle aylarca süren iyileşme dönemleriyle ayrılır.

Birçok çalışma, gece saatlerinde (özellikle 21:00 ile 03:00 arasında) ve ilkbahar ile sonbahar gibi mevsim geçişlerinde atak sıklığının daha yüksek olduğunu, sirkadiyen ve mevsimsel bir değişkenlik olduğunu bildirmiştir [45]. Küme baş ağrısı katılımcılarında daha düşük melatonin ve daha yüksek kortizol seviyeleri rapor edilmiştir. Küme baş ağrısı hücresel düzeyde , çekirdek sirkadiyen genler CLOCK ve REV-ERBA ile ilişkilendirilmiştir [45]

KB'sının diğer tipik özelliği de baş ağrısıyla aynı taraflı otonom bulgulardır. Tipik olarak yalnızca akut atak sırasında ortaya çıkar. Bunlar baş ağrısıyla aynı taraftadır ve pitoz, miyoz, gözyaşı, konjonktival enjeksiyon, burun akıntısı ve/veya burun tıkanıklığını içerebilir. Konjonktival enjeksiyon ,burun tıkanıklığı ve akıntısı parasempatik hiperaktivitenin belirtileridir; frontal terleme, pitozis ve miyoz ise sempatik hipofonksiyonu yansıtır. Atak sırasında, özellikle sempatik defisit olan bölgelerde terleme ve artmış kutanöz kan akışı da meydana gelebilir [46]

Otonom bulgular sadece kranial alanla sınırlı olmayıp, bazı vakalarda atakta sistemik otonom bulgulara da rastlanabilir. Sempatovagal dengesizliğin ortaya çıkması küme baş ağrısında görülebilir. Akut ataklar sırasında kan basıncı ve EKG de iletim bozuklukları olduğu rapor edilmiştir. [47] [48]. Bazı küme hastalarında, akut ataklar sırasında geçici olarak daha belirgin hale gelen miyozis ve pitozis gibi sempatik paralizi belirtileri atak olmadığında da gözlenebilir [49]

Kronik KB hastalarının %14 kadarında tipik migren aurası görülebilir.

Yeni yapılan çalışmalarda KB hastalarında da migren hastalarında olduğu gibi ışık ve sese duyarlılık gözlenmiştir. GİS semptomları KB'nın beklenen bulguları olmamakla birlikte; bulantının %50 oranında görülebildiği tespit edilmiştir [50]

Küme baş ağrısında yaşam boyu depresyon riski yaygındır [51] Genel olarak, KB hastalarında depresyon oranları kesitsel çalışmalarda %6,3 ile %43,0 arasında, yaşam boyu çalışmalarda ise %4,6 ile %56,6 arasında değişmektedir. Anksiyete oranları kesitsel çalışmalarda %11,8 ile %75,7 arasında, yaşam boyu çalışmalarda ise %4,6 ile %24 arasında değişmektedir. [52]

2.6 TEDAVİ

KB'nın küratif tedavisi yoktur. Atak ve atak önleyici tedavisi vardır. Bu tedaviler dışında tedavide ilk yapılacak olan, hastanın kendi tetikleyicilerini tanıması ve tetikleyicilerden uzak durmasıdır. Özellikle KB ataklarında ağrıyı tetiklediği bilinen sigara ve alkolün tüketilmemesi oldukça önemlidir. Tetikleyiciler kişiden kişiye değişmekle beraber yüksek irtifa ile, kirli havadan kaçınmak, serin yerleri seçmek , gündüz uykularından kaçınmak da atakların başlamasını engelleyebilir.

2.6.1 Atak Tedavisi

Tablo 1. Küme baş ağrısı atak tedavisinde kullanılan ilaç ve yöntemler

TEDAVİ	UYGULAMA ŞEKLİ	YAN ETKİ
Sumatritan	Subkutan, nazal	Lokal etki, kusma
Zolmitriptan	Oral ,nazal	Kötü tad, sersemlik, kusma
Oksijen	Maske	Yok
Lidokain	Nazal	Kötü tad, nazal konjesyon
SPG stimülasyonu	invaziv	Cerrahi komplkasyonlar

Küme baş ağrısının çok şiddetli ve aniden başlayan bir ağrı olması nedenli atak tedavisi hızlı etkili ve efektif olmalıdır. 12-15 L/dk akış hızına sahip, yeniden solumayan bir yüz maskesi aracılığıyla saf oksijenin solunması, küme baş ağrısı ataklarının durdurulmasında etkilidir. Nefes alma dik oturma pozisyonunda 20 dakika süreyle yapılmalıdır. [53] Şiddeti daha düşük ataklarda maske oksijen tedavisi kolay uygulanması, rahat tolere edilmesi , yan etkisinin olmaması ve oksijen tüplerinin yaygınlaşması ile atakta sık tercih edilen bir yöntem olmuştur. Hiperbarik oksijen tedavi seçeneği olarak çok tartışılmasına rağmen, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada küme baş ağrısı ataklarını önlemede etkisizliği kanıtlanmıştır [54]

Triptan grubu ilaçlar atak tedavisinde kullanılan diğer tedavi seçeneğidir. Oksijenle beraber en etkin tedavi, subkutan sumatriptan ve nazal zolmitriptan tedavileridir. Subkutan sumatriptan atak tedavisinde oksijenle birlikte ilk seçenektir ;ancak kontrolsüz hipertansiyon, serebral iskemik olay, iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı olan hastalarda kullanılmaması uygundur. Subkutan enjeksiyonları uygulayamayan veya tolere edemeyen, triptan alan hastalar için intranazal triptanlar denenebilir. İntranazal triptan tedavi seçenekleri sumatriptan 20 mg veya zolmitriptanı 5 mg içerir. İntranazal triptanlar tolere edilebilmeleri için baş ağrısının olduğu tarafın karşı tarafına uygulanır. İntranazal triptan tedavisinin etki başlangıcı subkutan enjeksiyona göre daha yavaştır ancak kullanımı daha rahattır [55]

Oksijen ve/veya triptanlarla yapılan başlangıç akut tedavisine yanıtız veya bu tedavileri tolere edemeyen hastalarda intranazal lidokain ve oral ergotamin denenebilir. Dolaylı kanıtlar, akut küme baş ağrısında intranazal lidokainin triptan tedavisinden daha az etkili olduğunu göstermiş olup, uygulama kolaylığı ve sistemik yan etki gelişmemesi nedenli uygulanabilir. Oral ergotamin , klinik deneyime dayanarak akut küme baş ağrısında etkili olabilir ve triptanlara göre daha uzun bir yarılanma ömrü avantajına sahiptir

2.6.2 Profilaktik tedavi

Tablo 2. Küme baş ağrısı profilaksisi

TEDAVİ	DOZ	YAN ETKİ
Verapamil	Min 240 mg	Karın ağrısı, konstipasyon, bradikardi, hipotansiyon
Valproate	600-2000 mg	Alopesi,dizziness,trombositopeni,kilo alımı
Topiramet	25-400 mg	Konsantrasyon kaybı, parestezi, kilo kaybı
Ergotamin	Günde max 6 mg//haftada max 10 mg (yatmadan önce)	Anjına, fibrozis, vertigo
Melatonin	10 mg (yatmadan önce)	

Verapamil, küme baş ağrısı olan çoğu hasta için başlangıç profilaktik tedavide ilk tercih edilen ajandır. Verapamilin etkisi genellikle 2-3 hafta içinde gözlenir. Bu süreçte sıklıkla glukokortikoidlerle köprüleme yapılır. Verapamil başlangıç dozu olarak günde 3 defa 80 mg ile başlanmasını ve toplam günlük dozun tolere edildiği ölçüde her 14 günde bir 120 mg artırılması önerilmektedir. Düzenli salımlı verapamil ile tedavi edilen hastalar toplam dozu günde 3 bölünmüş doz şeklinde, sürekli salımlı formülasyonla tedavi edilenler ise günde 2 bölünmüş doz halinde almalıdır. Çoğu hasta toplam 240 ila 480 mg'lık günlük doza yanıt verir. Erken bir açık etiketli çalışmada, toplam günlük verapamil dozu 1200 mg'a kadar titre edilmiştir [56] Bu nedenle, verapamil kullanımının başarısızlık olarak değerlendirilmesinden önce toplam günlük dozun 480 ila 960 mg arasında kullanılması gereklidir. Tedavi sona erdiğinde verapamil aniden kesilmemeli, ataklar sonlandıktan sonra en az 2 hafta kadar daha aynı dozda devam edilip sonrasında doza bağlı 2-4 hafta içinde kademeli azaltılarak kesilmelidir.

Verapamil antiaritmik ve vazodilatatör etkilidir, kan basıncı ve kalp ritmi düzenli izlenmelidir. Verapamil kullanımı kalp bloğu ve bradikardi dahil olmak üzere elektrokardiyografik (EKG) anormalliklerin insidansında artış ile ilişkilidir [57] [58] Verapamil sabit dozda bile zamanla önemli EKG anormalliklerine neden olabilir; dolayısıyla bu hasta grubunda rutin EKG izlemesi önerilmektedir. EKG değişiklikleri yalnızca yüksek dozda değil , düşük dozlarda da gelişebilir, bu sebeple rutin EKG izlemi şarttır. Bradikardi semptomatik olmadıkça ilaç kesimi gerekli değildir [57]. Diğer yan etkileri uykululuk hali, baş ağrısı, konstipasyon, ayak bileği ödemi, diş eti hiperplazisi sayılabilir. Ancak verapamil sıklıkla iyi tolere edilir.

Ayrıca küme ataklarının seyrek ve kısa olduğu durumlarda koruyucu tedavi olarak glukokortikoidler tek başına kullanılabilir. Glukokortikoidler yan etkileri nedeniyle kronik kullanımda uygun değildir. Verapamil uygulamasının ilk iki haftasında köprüleme tedavisinde glukokortikoidler kullanılabilir.

Kalsitonin geniyle ilişkili peptid (CGRP) ligandına bağlanan bir insan monoklonal antikoru olan Galcanezumab , epizodik küme baş ağrısına sahip 106 hastayı rastgele atayan randomize kontrollü bir çalışmada gösterildiği gibi, epizodik küme baş ağrısının önlenmesinde orta derecede etkilidir. Epizodik küme baş ağrısında dozlama küme döneminin başlangıcında 300 mg'dır (her biri 100 mg'lık ardışık üç doz olarak verilir) ve ardından küme döneminin sonuna kadar aylıktır. İlaç uyluğa, üst kolun arkasına veya kalçaya deri altından uygulanır. Galcanezumab klinik çalışmalarında en sık görülen advers olay enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarıdır [33]

Diğer bir seçenek olarak lityum denenebilir. Terapötik penceresi dar olduğundan , genellikle kronik KB'lı hastalarda diğer ilaçların etki etmediği veya kontrendike olduğu koşullarda kullanılır. Yetişkinler için lityumun başlangıç dozu genellikle günde bir kez 300 mg'dır; doz, lityum seviyelerine bağlı her 4-5 günde bir artırılır ; sürekli salınan formülasyonu iki bölünmüş doz halinde veya günde bir kez verilebilir. Lityum plazma düzeyi izlenmeli ve 1,2 mEq/L'yi aşmamalıdır; çoğu hasta 0,6 ila 0,8 mEq/L arasındaki seviyelere yanıt verir (Bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan dozdan daha düşük dozda) [59]

Karşılaştırmalı, çift-kör çapraz bir çalışma, lityum ve verapamilin küme baş ağrısının önlenmesinde benzer etkinlik gösterdiğini buldu. Ancak verapamil daha hızlı iyileşme ve daha iyi tolere edilebilirlik ile ilişkilendirildi. [60] Daha eski açık etiketli çalışmalar değerlendirildiğinde, lityum (günlük 600 ila 1500 mg) ile yanıt oranı, küme baş ağrısı için genel olarak % 78 ve epizodik küme baş ağrısı için % 63 kadar yüksekti [61] Lityumun başlıca yan etkileri hipotiroidizm, tremor ve böbrek fonksiyon bozukluğudur. Ayrıca lityum nadiren kardiyak ritim bozukluklarına neden olabilir. Bu nedenle, kardiyak risk faktörleri olan tüm hastalarda başlangıçta mutlaka EKG çekilmelidir ve kontrol EKG lerle takip edilmelidir. Serum lityum konsantrasyonunun yanı sıra karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyonunun düzenli olarak izlenmesi gerekir.

Topiramat çoğunlukla verapamil ile kombinasyon halinde, küme baş ağrısının önlenmesi için etkili bir ek ilaçtır. Bu strateji bazen yüksek doz verapamil monoterapisine veya uzun süreli glukokortikoid tedavisine olan ihtiyacı ortadan kaldırmak için kullanılabilir.

Ancak topiramatin küme baş ağrısında etkinliği açısından yapılan çalışmaların sonuçları sınırlı ve çelişkilidir. [62] [63] Topiramatin önerilen başlangıç dozu 25 mg/gündür. Klinik yanıt ve toleransa göre haftalık aralıklarla 25 mg'lık artışlarla, ikiye bölünmüş dozlar halinde verilir , toplam günlük 100 mg/gün dozuna kadar titre edilir. Ana yan etkiler kognitif bozukluklar, parestezi ve kilo kaybıdır. Nefrolitiaziste kontrendikedir. Topiramat fetal malformasyon riskinin artmasıyla ilişkilidir ve gebelik sırasında kontrendikedir.

Bazı durumlarda, büyük oksipital sinir anestezi blokajı(GON blokajı) veya lokal glukokortikoid enjeksiyonu, dirençli kronik küme baş ağrılı hastalarda en azından geçici olarak etkilidir [64] [65] [66] [67]. GON blokajıyla tedavi edilen küme baş ağrısı olan 595 hastayı içeren klinik çalışmaların ve gözlemsel çalışmaların sistemik bir incelemesinde, yanıt oranları % 47 ila 100 arasında değişiyordu [67]. Yaygın yan etkileri enjeksiyon bölgesi problemleri , baş dönmesi ve baş-boyun ağrılarıydı. Ciddi yan etkiler nadirdi ve enjeksiyon bölgesinde alopesi ve avasküler kalça nekrozunu içeriyordu. [66]

Bu ilaçlar dışında tıbbi olarak dirençli küme baş ağrısı olan hastalar için alternatif seçenekler mevcuttur:

Antiserotonerjik ilaç pizotifen (günde 3 mg), 28 denekten oluşan tek kör, plasebo kontrollü, randomize olmayan çapraz geçişli bir çalışmada küme baş ağrısında iyileşme ile ilişkilendirildi [68]. Bununla birlikte, yedi küçük çalışmanın gözden geçirilmesi, pizotifenin yalnızca ılımlı bir etkiye sahip olduğunu ileri sürdü

İki açık etiketli çalışmada [69] [70] ve bir çift kör, plasebo kontrollü çalışmada [71] küme baş ağrısı olan hastaların yaklaşık 2/3'ünde kapsaisinın tekrarlanan ipsilateral intranazal uygulamasının etkili olduğu rapor edilmiştir . Kapsaisin mukozal uygulamada ağrıya, hapşırmaya ve burun salgılarına neden olabileceğinden çoğu hastanın tedavi kararına gerçekten kör olup olmadığı belirsizdir.

Küme baş ağrısı profilaksisinde valproatın kullanımına ilişkin kanıtlar çelişkilidir.

Küçük kontrolsüz çalışmalardan ve vaka raporlarından elde edilen sınırlı veriler, daha uzun etkili iki triptanın oral naratriptan [72] [73] ve frovatriptan [74] küme baş ağrısının önlenmesinde faydalı olduğunu göstermektedir. Sumatriptan, akut küme baş ağrısının tedavisinde etkili olsa da, 169 hasta üzerinde yapılan çok merkezli, plasebo kontrollü bir çalışmada, oral sumatriptanın subkutan ve intranazal formunun aksine küme baş ağrısı ataklarını önlemede etkili olmadığını buldu [75]

Ergotamin tartarat, ağırlıklı olarak veya yalnızca uykuda gelen ataklar için yatmadan 1-2 saat önce verildiğinde özellikle faydalı olabilir [76]

Oral melatonin (10 mg), 20 hastayı içeren çift kör, RKÇ (randomize kontrollü çalışma)'da plasebodan daha etkiliydi, ancak yanıt oranı nispeten düşüktü (10 hastadan 5'i) [77]. Buna karşılık, dirençli küme baş ağrısı olan dokuz hastayı kapsayan çapraz bir çalışma, yardımcı melatoninin plaseboya kıyasla herhangi bir fayda sağlamadığını buldu [78]

Botulinum toksini enjeksiyonlarının küme baş ağrısının tedavisinde herhangi bir profilaktik fayda sağladığına dair iyi bir kanıt yoktur [79].

Kronik küme baş ağrısı tıbbi tedavilere yanıt vermediğinde, çeşitli cerrahi müdahaleler ve nörostimülasyon teknikleri potansiyel tedavi seçenekleridir, ancak hiçbirinin etkili olduğu açıkça kanıtlanmamıştır. Sfenopalatin ganglion stimülasyonu, oksipital sinir stimülasyonu, noninvaziv vagus sinir stimülasyonu ve DBS dahil olmak üzere, tıbbi olarak dirençli küme baş ağrısını tedavi etmek için nörostimülasyonu kullanan, ümit verici ancak kanıtlanmamış birkaç yöntem vardır. Hepsi araştırma aşamasındadır ve uzun vadeli fayda ve güvenliği doğrulamak için daha fazla çalışma gerektirir.

Noninvaziv vagus sinir uyarımı (VNS), küme baş ağrısı ataklarının sıklığını azaltabilir, ancak kanıtlar tutarsızdır. Kronik küme baş ağrısı olan 97 hastayla yapılan açık etiketli bir çalışmada, VNS'ye atanan hastaların, tıbbi tedaviye atananlarla karşılaştırıldığında haftalık atak sayısında istatistiksel olarak anlamlı azalmalar olduğu görülmüştür [80]

Posterior alt hipotalamik bölgenin derin beyin stimülasyonu (DBS), inatçı küme baş ağrısı için umut verici ancak kanıtlanmamış bir araştırma tedavisidir. Fonksiyonel ve yapısal nörogörüntüleme çalışmaları, TOS'ların özellikle de küme baş ağrısının patofizyolojisi hakkında önemli bilgiler sağlamıştır. TOS'larda pozitron emisyon tomografisi (PET) ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) kullanılarak yapılan fonksiyonel görüntüleme çalışmaları, arka hipotalamusun aktivasyonunu bildirmiştir. [81] [82] [83]

Kronik küme hastalarında DBS yararlılığı inceleyen 40 hastayı içeren metaanaliz çalışmasında, genel yanıt oranı %75 ve baş ağrısı sıklığında ortalama %77'lik bir azalma ile ilişkilendirildi . [84] Bununla birlikte, DBS'in intraserebral kanama [85] gibi nadir fakat hayatı tehdit eden yan etkilerin potansiyeli göz önüne alındığında, hasta seçimi için katı kriterler önerilmiştir [86] Bu kriterler, kesin olarak teşhis edilmiş, tek taraflı, kronik küme baş ağrısının en az 24 ay boyunca her gün mevcut olmasını ve tek başına veya kombinasyon halinde tüm son teknoloji ilaçlara dirençli olmasını gerektirir.

2.7 AYIRICI TANI

Küme baş ağrısının ayırıcı tanısında tekrarlayan, tek taraflı baş ağrısı ataklarıyla ortaya çıkan sendromlar yer alır. Bu tür durumlar, hem diğer trigeminal otonomik sefaljileri içeren birincil baş ağrılarını hem de ikincil baş ağrısı sendromlarını içerir.

Diğer trigeminal otonomik sefaljiler

TOS'ları oluşturan baş ağrısı sendromları, ipsilateral kranial otonom semptomlarla birlikte tek taraflı baş ağrısıyla karakterizedir [87]. TOS'lar arasında küme baş ağrısına ek olarak paroksizmal hemikrania, kısa süreli tek taraflı nevralfiform baş ağrısı atakları(SUNCT-SUNA) ve hemikrania continua yer alır. Atakların süresi, sıklığı ve ritminin yanı sıra ağrının yoğunluğu ve otonomik semptomlarla da ayırt edilebilirler [26] Ayrıca farklı farmakolojik tedavilere yanıt verebilirler.

Paroksizmal hemikrania , küme baş ağrısına benzer klinik özelliklere sahip bir TOS'tur. Her iki sendrom da şiddetli ve tek taraflı temporal/orbital ağrının yanı sıra konjonktival kızarıklık veya burun tıkanıklığı gibi kranial otonomik semptomlarla birlikte paroksizmal baş ağrısı atakları ile karakterize edilir. Bununla birlikte, tipik paroksizmal hemikrania atakları, küme ataklarından daha kısadır (2 ila 30 dakika) ve daha siktir (genellikle günde 10'dan fazla atak). Ek olarak otonomik semptomlar genellikle küme baş ağrısına göre daha az şiddetlidir ve küme baş ağrısında sıklıkla beklediğimiz periyodiklik daha azdır. Paroksizmal hemikrania nadir görülen bir durumdur. Paroksizmal hemikrانیası olan hastaların yaklaşık % 80'i kronik forma sahipken, geri kalan % 20'si epizodik forma sahiptir. Paroksizmal hemikrania sıklıkla 20-40 yaşlarında başlar. Paroksizmal hemikrania tanısı için en önemli kriter indometazine tam yanıttır. Yeterli dozda indometazin başlandıktan sonra bir hafta içinde (sıklıkla üç gün içinde) atakların ortadan kalkması ve bu etkinin devam etmesi gerekir.

Kısa süreli tek taraflı nevralfiform baş ağrısı atakları (SUNCT-SUNA) Günde en az bir kez olam ve saniyeler ila dakikalar süren, orta veya şiddetli, kesinlikle tek taraflı baş ağrısı ile prezente olan TOS'dur. Konjonktival kızarıklık ve

gözyaşıyla beraber kısa süreli tek taraflı nevraljiform baş ağrısı atakları (SUNCT) ve kranial otonomik semptomlarla beraber kısa süreli tek taraflı nevraljiform baş ağrısı atakları (SUNA) olarak 2'ye ayrılır. Ataklar arasındaki iyileşmeler en az üç ay sürdüğünde epizodik form olarak veya iyileşmeler daha kısa olduğunda kronik bir form olarak ortaya çıkabilirler. SUNCT ve SUNA genellikle küme ataklarından çok daha kısadır ve tek bir atakta çok daha sık, günde 200 defaya kadar tekrarlayabilir.

Hemicrania Continua (HC) , epizodik baş ağrısı alevlenmeleriyle birlikte 3 aydan uzun süren tek taraflı sürekli baş ağrısıdır. İpsilateral kranial otonomik semptomlar sıklıkla mevcuttur. Alevlenmeler sırasında ajitasyon ve huzursuzluk ortaya çıkabilir. İndometazine tam yanıt HC'nin patognomonik özelliklerinden biridir.

Tipik olarak küme baş ağrısından ve diğer TOS'lerden başlangıçtaki baş ağrısının sürekli doğası nedeniyle ayrılır. Ancak bazı hastalarda ağrısız dönemler yaşanabilmektedir. Ağrı yoğunluğu hemikrania continua'da kümeye göre daha az şiddetlidir. Hemicrania continua hastalarındaki semptomlar , paroksizmal hemikrania hastalarında olduğu gibi ve küme baş ağrısı olan hastalardan farklı olarak indometasin ile iyileşir .

Trigeminal nevralji ,tipik olarak trigeminal sinirin alt parçasında , keskin yüz ağrısının paroksizmal atakları ile karakterize edilen kranial nevraljinin en yaygın formlarından biridir. En sık tek taraflıdır ve bazı vakalarda otonomik semptomlarla ilişkili olabilir. Trigeminal nevraljide ataklar, taktıl bir uyarın veya yüz hareketi ile tetiklenebilir, birkaç saniye- dakika sürebilir.

Bazı hastalarda **küme tik sendromu** olarak bilinen bir durum olan trigeminal nevraljinin eşlik ettiği küme baş ağrısı vardır. Küme tik sendromlu hastaların remisyonu sağlamak için hem küme baş ağrısına hem de trigeminal nevraljiye yönelik tedaviye ihtiyacı vardır

KB'ında diğerk primer başağrılarına göre sekonder nedenler daha sıktır (%3-5). Hiçbir anormal özellik olmasa ve tedavi yanıtı iyi bile olsa, her KB

hastasında nöroradyolojik inceleme yapılması önerilir. MR ve MRA kullanılan temel incelemelerdir.

Sekonder nedenler arasında ;

- **Vasküler patolojiler** [88]

- İntrakraniyal büyük arter anevrizmaları [89] [90]
- Beyin arteriyovenöz malformasyonları [91]
- Beyin dural arteriovenöz fistüller [92]
- Serebral kavernöz hemanjiyom [93]
- Serebral venöz tromboz [93] [94]

- **Neoplazmalar**

- Hipofiz adenomları [95] [96]
- Menenjiyomlar [97] [98]
- İntrakranyal epidermoid kist
- Karotis paraganglioma
- Tekrarlayan nazofaringeal karsinom [99]

- **Enflamatuar veya bulaşıcı patolojiler**

- Temporal arterit [100]
- Sinüzit [101]
- Diş ağrısı veya absesi
- Orbital miyozit [102]

- **Diğerleri**

- Glokom [103]
- Maksiller sinüste metalik yabancı cisim

3. OLGULAR VE YÖNTEM

3.1 OLGULARIN SEÇİMİ

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Başağrısı Ünitesinde takipte olan ve 2018 yılında yayınlanan ICHD-3 kriterlerine göre küme başağrısı tanısı alan hastalar çalışmaya alınmıştır. Araştırmamız retrospektif bir klinik çalışma olup çalışmaya katılmaya gönüllü olmayan veya kendilerine ulaşılamayan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır

3.2 İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Bu çalışmada, küme baş ağrısı çeken hastaların demografik özellikleri (cinsiyet, yaş, sigara içme durumu), klinik özellikleri (baş ağrısı özellikleri, tetikleyiciler ve hafifletici faktörler, eşlik eden belirtiler, günlük atak sıklığı, yılda kaç kez atak görüldüğü, en sık görülen otonomik semptom, ağrı dakikliği, ağrı karakteri , remisyon süreleri), tanı ve tedavisi (daha önce alınan tanılar, atak ve profilaktik tedavi) açısından hastaların kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi yapılmıştır. Frekanslar (N), yüzdelik dağılımlar (%), aritmetik ortalama (X), standart sapma (SD), minimum ve maksimum değerler hesaplanmıştır. Sonuçlar daha iyi anlaşılması için tablo ve grafiklere dönüştürülerek sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki durumunu belirlemek için ki-kare analizi yapılmış ve $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık için kullanılmıştır (%95 güven aralığına göre). Sigara kullanımı ile başlama yaşı arasındaki ilişkileri incelemek için Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Verilerin normal dağılım göstermemesi ve eski sigara içenlerin sayısının düşük olması nedeniyle Tek yönlü ANOVA yerine Kruskal-Wallis analizi tercih edilmiştir.

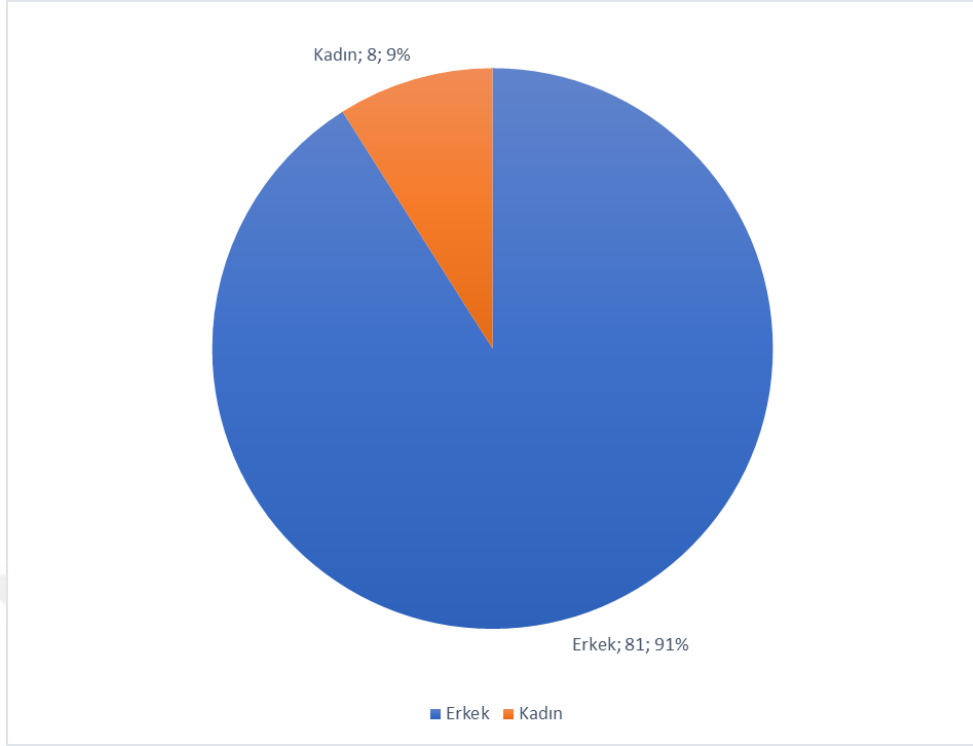
4. BULGULAR

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Başağrısı ve Genel Nöroloji polikliniğinden takipli, 2018 yılında yayınlanan ICHD-3 kriterlerine göre küme başağrısı tanı kriterlerini karşılayan küme başağrısı hastaları dahil edildi

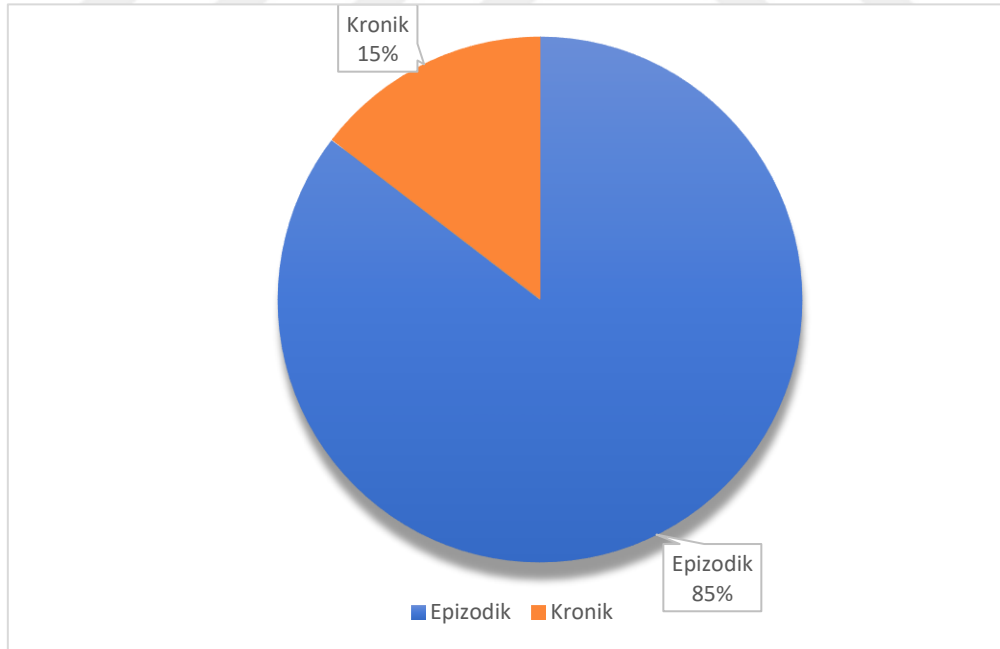
Küme baş ağrısı yaşayan hastaların cinsiyet dağılımları toplam 89 kişiden %91'i (n= 81) erkek, %9,0'u (n=8) ise kadındır. Küme başağrısı hastalarında erkek hakimiyeti belirgindir.

Tablo 3. Küme başağrılı hastaların cinsiyet dağılımları ve küme başağrısı tipi

	Toplam		Erkek		Kadin	
	N	%	N	%	N	%
Epizodik Başağrısı	76	85.4	69	85,2	7	87.5
Kronik Başağrısı	13	14,6	12	14.8	1	12.5
Toplam	89	100	81	91	8	9



Şekil 2. Küme başağrılı hastaların cinsiyet dağılımı



Şekil 3. Küme başağrısı tipi dağılımı

Küme baş ağrısı yaşayan hastaların başağrısı tipleri şekil 3’de gösterilmiştir. Küme baş ağrısı yaşayan hastaların %14.6’sı Kronik, %85.4’ü ise Epizodik küme başağrısı tanısı almıştır.

Hastalığın başlama yaşı ortalaması ise 28,5 (SD = 9,9) olup, bu yaş aralığı 11 ile 62 arasında değişmektedir. Tanı konulan yaş ortalaması 34,5 (SD = 10,65) olarak hesaplanmış ve bu yaşlar 16 ile 66 arasında yer almaktadır.

Hastalığın başlama yaşı ortalaması erkeklerde 28,4 (SD = 9,39) olarak bulunmuş ve bu yaş aralığı 11 ile 62 yaş arasında değişmektedir. Tanı yaşı ortalaması ise 34,3 (SD = 10,6) olup, tanı yaşı 16 ile 66 yaş arasında değişmektedir.

Hastalığın başlama yaşı ortalaması kadınlarda 30,4 (SD = 15,14) olup, bu yaş aralığı 14 ile 52 arasında değişmektedir. Tanı yaşı ortalaması ise 36,5 (SD = 11,31) olarak bulunmuş ve tanı yaşı 24 ile 55 arasında değişmektedir

Hastalığın başlama yaşı ortalaması genel olarak 28.5 yıl olarak bulunmuştur. Erkek hastalar için bu yaş 28.4 iken, kadın hastalar için bu yaş biraz daha yüksek olan 30.4’dür. Bu, hastalığın genellikle erken yetişkinlik döneminde başladığını göstermektedir. Tanı yaşı ortalaması genel olarak 34.5 yıl olarak bulunmuştur. Erkek hastalar için bu yaş 34.3 iken, kadın hastalar için bu yaş biraz daha yüksek olan 36.5’dir.

Küme baş ağrısı hastalarının doğru tanıya ulaşma süreleri ile ilgili veriler, tablo 4’te gösterilmektedir. Çalışmaya katılan 74 erkek hastanın ortalama tanı süresi 6.19 yıl olup, en kısa süre 0, en uzun süre ise 52 yıldır. 8 kadın hastanın ortalama tanı süresi ise 6.13 yıl olup, en kısa süre 0 yıl, en uzun süre ise 16 yıldır.

Toplamda 82 hastanın ortalama tanı süresi 6.18 yıl olup, en kısa süre 0 yıl, en uzun süre ise 52 yıldır. Bu bulgular, küme baş ağrısı hastalarının tanı sürecinde her iki cinsiyet grubunda da tanı gecikme süresi benzer olduğunu göstermektedir.

Tablo 4. Küme başağrısı hastalarının yaşı, hastalığın başlama yaşı, tanı yaşı ve tanı gecikme süresi (yıl)

	Başlama Yaşı					Tanı Aldığı Yaş					Doğru Tanıda Gecikme Kaç Yıl				
	n	$\bar{x}$	sd	Min	Max	n	$\bar{x}$	sd	Min	Max	n	$\bar{x}$	sd	Min	Max
ERKEK	77	28,36	9,39	11,00	62,00	74	34,28	10,64	16,00	66,00	74	6,19	8,15	0,00	52,00
KADIN	8	30,38	15,14	14,00	52,00	8	36,50	11,31	24,00	55,00	8	6,13	6,13	0,00	16,00
TOPLAM	85,00	28,55	9,96	11,00	62,00	82,00	34,50	10,65	16,00	66,00	82,00	6,18	7,94	0,00	52,00

Tablo 5. Küme baş ağrısı tanısından önce alınan yanlış tanıları

	Öncesinde yanlış tanı alma		Migren		Sinüzit		Gerilim Başağrısı		Astigmat		Disagrısı	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Yok	15	17,2	22	30,1	54	74,0	67	91,8	72	97,3	65	89
Var	72	82,8	51	69,9	19	26,0	6	8,2	2	2,7	8	11
Total	87	100,0	73	100	73	100,0	73	100,0	74	100	73	100

Tablo 5 incelendiğinde toplam 87 hastanın 72'si (%82,8) daha önce küme baş ağrısı dışında yanlış tanı almıştır. Bazı hastalar birden fazla yanlış tanı almıştır. Öncesinde yanlış tanı alan 73 hastanın 51'ine (%69,9) migren, 19'una (%26,0) sinüzit, 6'sına (%8,2) gerilim tipi başağrısı, 2'sine (%2,7) astigmat, 8'ine (%11) diş ağrısı şeklinde yanlış tanı konulmuştur.

Çalışmamıza katılan küme baş ağrısı hastalarının çoğunluğu (%81,6) daha önce başka nörologlar tarafından görülmüş ve önceden başka tanılar almıştır. Hastaların ortalama 3.68 (± 3.78) farklı nörolog gördüğü tespit edildi

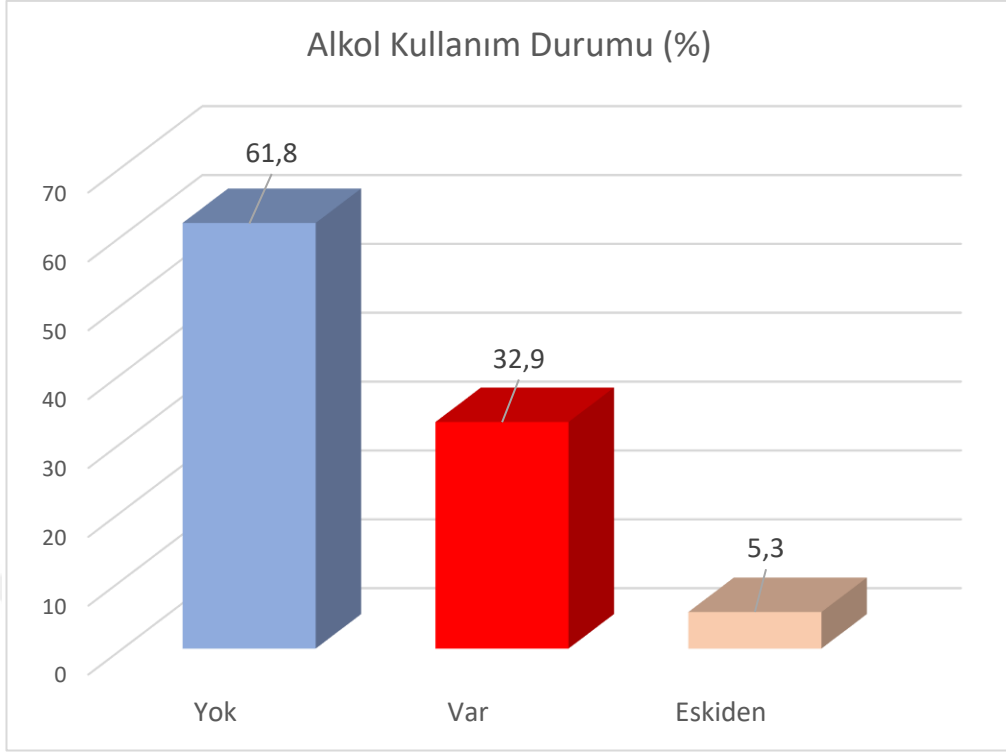
Katılımcıların büyük çoğunluğunda başka tip baş ağrısı yoktu (n = 68, %93.2). Küçük bir kesim (%6,8) farklı baş ağrısı türleri yaşadıklarını belirtmiştir. Başka tip baş ağrısı olduğunu belirten hastaların çoğunluğu (%75) migren tipi baş ağrısı , diğerleri de gerilim tipi baş ağrısı tariflemiştir.

Ağrı lokalizasyonu değerlendirildiğinde, en sık sağ tarafta (n = 50, %56.8) olduğu, bunu sol tarafın (n = 23, %26.1) ve değişken lokalizasyonun (n = 15, %17) takip ettiği görüldü. Ağrı lokalizasyonunun değiştiğini bildiren hastaların 1'i aynı dönem içinde , 5'i dönemler arasında değiştiğini belirtti.

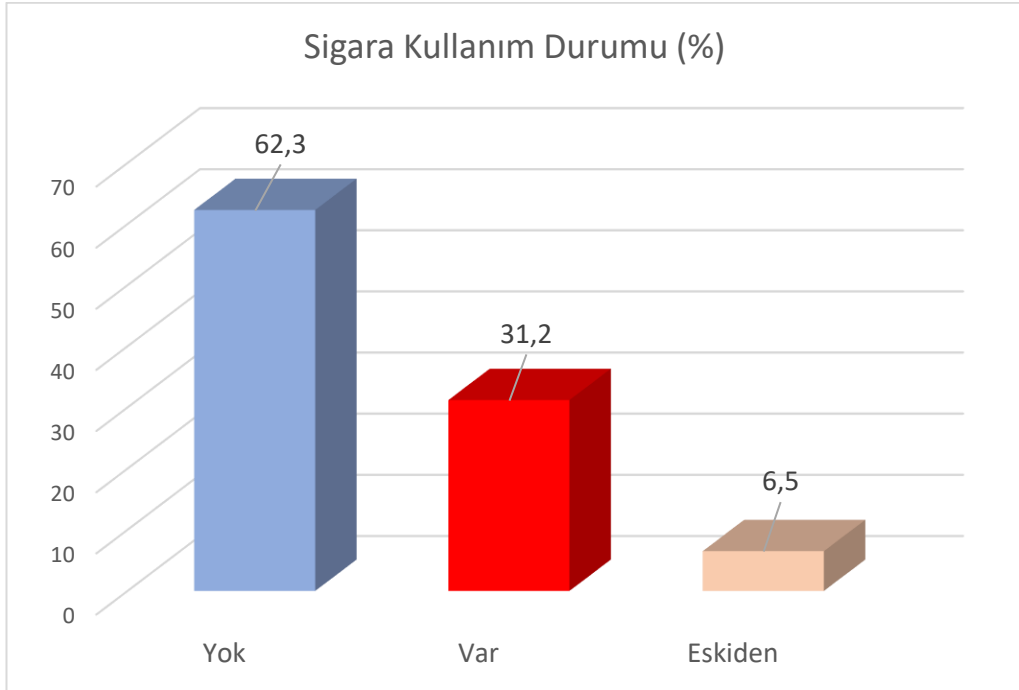
Alkol ve sigara kullanımına ilişkin sıklık analizi sonuçları Tablo 6'da sunulmuştur

Tablo 6. Alkol ve Sigara Kullanım Sıklığı

	Alkol Kullanım Durumu		Sigara Kullanım Durumu	
	N	%	N	%
Yok	47	61,8	48	62,3
Var	25	32,9	24	31,2
Eskiden	4	5,3	5	6,5
Total	76	100,0	77	100,0



Şekil 4. Alkol Kullanım Sıklığı



Şekil 5. Sigara kullanma durumu

Toplam 89 katılımcı üzerinde yapılan bu çalışmada, alkol ve sigara kullanım sıklıkları incelenmiştir. Alkol kullanımı verilerine göre, katılımcıların %61,8'i hiç alkol kullanmamış, %32,9'u alkol kullanmaktadır ve %5,3'ü eskiden kullanmıştır.

Sigara kullanımında ise, %31,2'si hiç sigara kullanmamış, %62,3'ü aktif olarak sigara kullanmaktadır ve %6,5'i sigarayı bırakmıştır. Bu sonuçlar, hastalarımızın büyük kısmının aktif olarak sigara kullandığını ve alkol kullanımının daha düşük olduğunu göstermektedir.

Tablo 7 sigara içme durumuna göre kategorize edilmiş, küme baş ağrıların başlangıç yaşına ilişkin tanımlayıcı istatistikleri göstermektedir. Örneklemi hiç sigara içmemiş, daha önce sigara içmiş ancak bırakmış ve halen sigara içen hastalar oluşturmaktadır.

Tablo 7. Sigara İçme Durumuna Göre Küme Baş Ağrısının Başlangıç Yaşı

Sigara kullanımı	N	%	Mini	Maxi	Mean	Std. Deviation
YOK	24	31,2	11	37	21,75	6,71
ESKİDEN	5	6,5	22	37	29,20	7,05
VAR	48	62,3	20	62	31,80	10,15

Küme başağrısı yaşayan hastaların dağılımına bakıldığında bireylerin çoğunluğunun (%62,3) halen sigara içtiği, daha küçük bir oranın hiç sigara içmediği (%31,2) ve daha da küçük bir oranın ise daha önce sigara içmiş olduğu (%6,5) görülmektedir.

Ayrıca, sigara kullanımı ile başlama yaşı arasındaki ilişkileri incelemek için yapılan Kruskal-Wallis testi sonuçları sunulmuştur. Veriler normal dağılım göstermediği ve eskiden sigara kullanan sayısının düşük olması nedeniyle Tek yönlü ANOVA yerine Kruskal-Wallis analizi yapılmıştır. Kruskal-Wallis testi,

gruplar arasındaki başlama yaşı farklarını incelemek için kullanılmıştır. Test sonucunda, gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<.001$)

Sigara kullanan bireylerin küme başağrılarının başlama yaşı, kullanmayan ve eskiden kullanmış olanlardan daha yüksek olduğunu göstermektedir. Yani sigara içmeyen veya eskiden içmiş kişilerde küme başağrısı daha erken yaşlarda başlama olasılığı varken sigara içenlerde ise daha ileri yaşlarda başlama olasılığı vardır. Gruplar arasında örneklem büyüklüğü farklılığı, özellikle de eski sigara içenlerin sayısının az olması nedeni bulgular dikkatle yorumlanmalıdır.

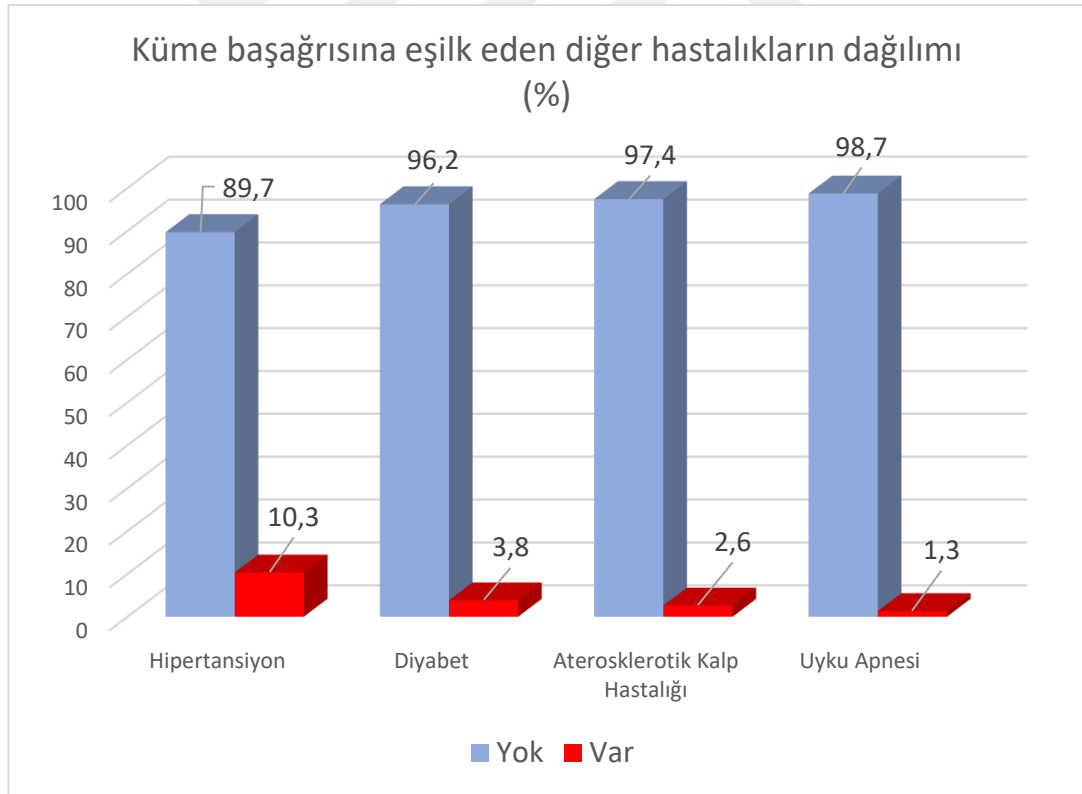
Tablo 8. Sigara kullanımının atak sıklığıyla ilişkisi

Sigara Kullanma Durumu	Atak Sıklığı	N	Mini	Maxi	Mean	Std. De
Yok	En Fazla	23	1	12	3,39	2,37
	En Az	23	1	4	1,17	0,65
	Genelde	21	1	5	1,57	1,25
Var	En Fazla	45	1	15	3,62	2,53
	En Az	47	1	4	1,19	0,65
	Genelde	39	1	15	2,03	2,31
Eskiden	En Fazla	5	1	7	3,40	2,30
	En Az	5	1	2	1,20	0,45
	Genelde	3	1	5	2,33	2,31

Sigara kullanan grupta, atak sıklığının en fazla olduğu, en az olduğu ve genel sıklığı arasında anlamlı farklılık mevcuttur. Bu durum , sigara kullanan bireylerin atak sıklığında artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir ($p < 0.05$).

Tablo 9. Küme başağrısına eşlik eden ek hastalık durumu

	Yok		Var		Toplam	
	N	%	N	%	N	%
Ek Hastalık Var mı	64	82,1	14	17,9	78	100
Hipertansiyon	70	89,7	8	10,3	78	100
Diyabet	75	96,2	3	3,8	78	100
Aterosklerotik Kalp Hastalığı	76	97,4	2	2,6	78	100
Uyku Apnesi	75	98,7	1	1,3	76	100
Diğer Ek Hastalıklar	60	84,5	11	15,5	71	100



Şekil 6. Küme başağrısına eşlik eden ek hastalık durumu

Tablo 9 , başağrısına eşlik eden diğer hastalıkların varlığını ve sıklığını göstermektedir. Toplamda 78 hastanın değerlendirildiği bu tabloda, farklı sağlık sorunlarının küme başağrısı ile birlikte görülme oranları sunulmuştur. Tabloya göre, başağrısı olan hastaların %17,9'u (14 hasta) ek hastalıklara sahiptir. Başağrısı olan hastaların %10,3'ü (8 hasta) hipertansiyon, %3,8'i (3 hasta) diyabet hastasıdır. Aterosklerotik Kalp Hastalığı oldukça düşük bir sıklıkta görülmekte olup, hastaların %2,6'sı (2 hasta) , sadece %1,3'ü (1 hasta) uyku apnesi hastasıdır. Başağrısı olan 71 hastanın %15,5'i (11 hasta) başka hastalıklara sahiptir.

Bu veriler, başağrısı olan hastaların büyük çoğunluğunun diğer ciddi sağlık sorunlarından muzdarip olmadığını göstermektedir. Hipertansiyon, diyabet, aterosklerotik kalp hastalığı ve uyku apnesi gibi durumlar, bu hasta grubunda nispeten düşük oranlarda bulunmuştur. Ancak, başağrısı olan hastaların küçük bir kısmında bu tür ek hastalıklar görülebilmekte, bu da klinik pratikte bu hastaların yönetilirken göz önünde bulundurulması gereken bir faktör olabilir

Tablo 10. Küme başağrısı günlük tekrarlama sıklığı ve kaç dakika sürdüğü verisi

	Günlük tekrar sıklığı			Kaç dk sürdüğü		
	En Fazla	En az	Genelde	max kaç dk	min kaç dk	genelde kaç dk
N	82	85	70	85	83	59
Mean	3,48	1,18	1,81	153,82	40,48	74,58
Std. Deviation	2,332	,601	1,913	104,576	44,889	63,009
Minimum	1	1	1	20	5	10
Maximum	15	4	15	480	300	360

Bu analiz, küme başağrısı hastalarının günlük ağrı tekrarlama sıklığı ve ağrı süresi üzerine odaklanmıştır. Küme başağrısı hastalarının günlük tekrarlama sıklığı incelendiğinde, en fazla tekrarlama sıklığı ortalaması 3,48 (SD=2,33) olarak bulunmuştur. En az tekrarlama sıklığı ortalaması ise 1,18 (SD=0,6) olarak belirlenmiştir. Genel olarak, hastaların günlük tekrarlama sıklığı ortalaması 1,8 (SD=1,913) olarak hesaplanmıştır. Ağrı süresi açısından bakıldığında, hastaların ağrıların en fazla süresi ortalama 153 dakika (SD=104,5) olarak bulunmuştur. En az ağrı süresi ortalama 40,48 dakika (SD=44,889) olarak belirlenmiştir. Genel olarak, hastaların ağrı süresi ortalama 74 dakika (SD=63) olarak hesaplanmıştır. Bu bulgular, küme başağrısının hem günlük tekrarlama sıklığı hem de ağrı süresi açısından önemli bir değişkenlik gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Tablo 11. Gün içinde meydana oranı (%)

	Gün içinde ağrı gelme dönemi														
	Sabah			Öğle			İkindi			Akşam			Gece		
	Yok	Var	Toplam	Yok	Var	Toplam	Yok	Var	Toplam	Yok	Var	Toplam	Yok	Var	Toplam
n	32	19	51	41	10	51	47	4	51	42	9	51	15	37	52
Toplam Hastalarda %	36,0	21,3	57,3	46,1	11,2	57,3	52,8	4,5	57,3	47,2	10,1	57,3	16,9	41,6	58,4
Bildirimde bulunanlarda %	62,7	37,3	100,0	80,4	19,6	100	92,2	7,8	100,0	82,4	17,6	100,0	28,8	71,2	100,0

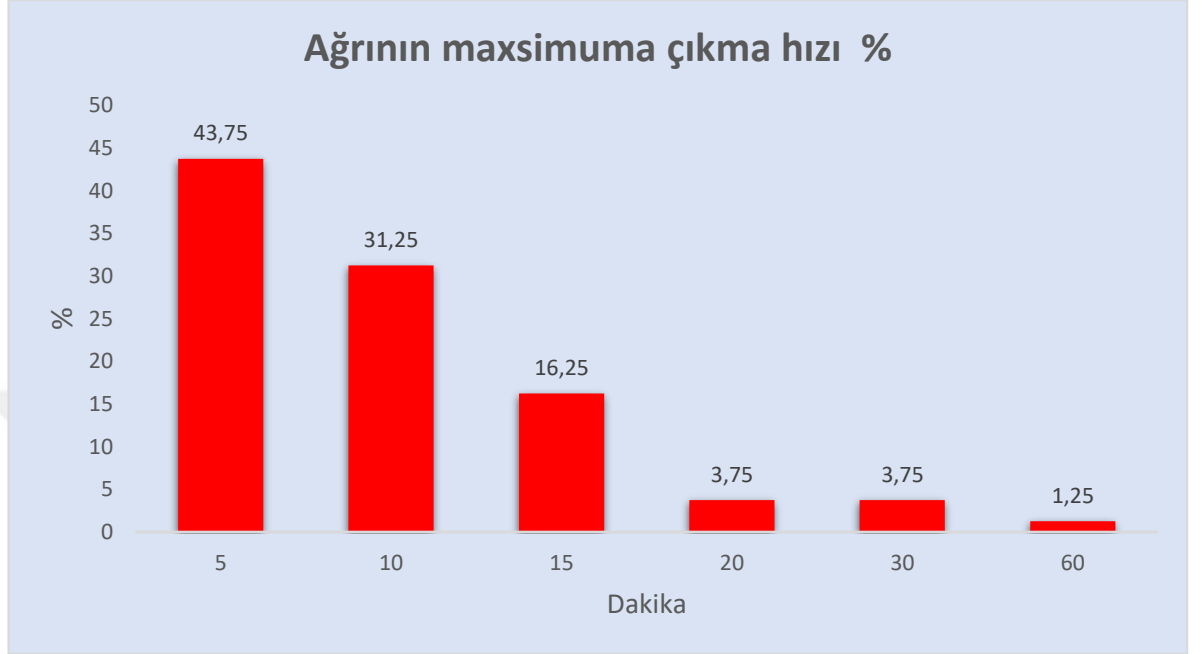
Bu analiz, küme başağrısı atağının gün içinde ne zaman meydana geldiğini belirlemek için gerçekleştirilmiştir. Analiz, sabah, öğle, ikindi, akşam ve gece olmak üzere günün farklı zaman dilimlerinde ağrıların oluşumunu inceler. Başağrısının gün içinde hangi dönemde olduğunu bildirenlerin %37,3'ünün sabah, %19,6'sının öğle , %7,8'inin ikindi , %17,6'sının akşam, %71,2'sinin gece saatlerinde başağrısı yaşadığı görülmektedir. Bu analiz, küme başağrılarının gün içindeki dağılımını göstermektedir. Genel olarak, başağrıları gece saatlerinde en

yüksek oranda görülmektedir. Gece saatlerinde, %41,6'sı başağrısı yaşadığını belirtmiştir. Bu oran, diğer zaman dilimlerine kıyasla önemli ölçüde yüksektir.

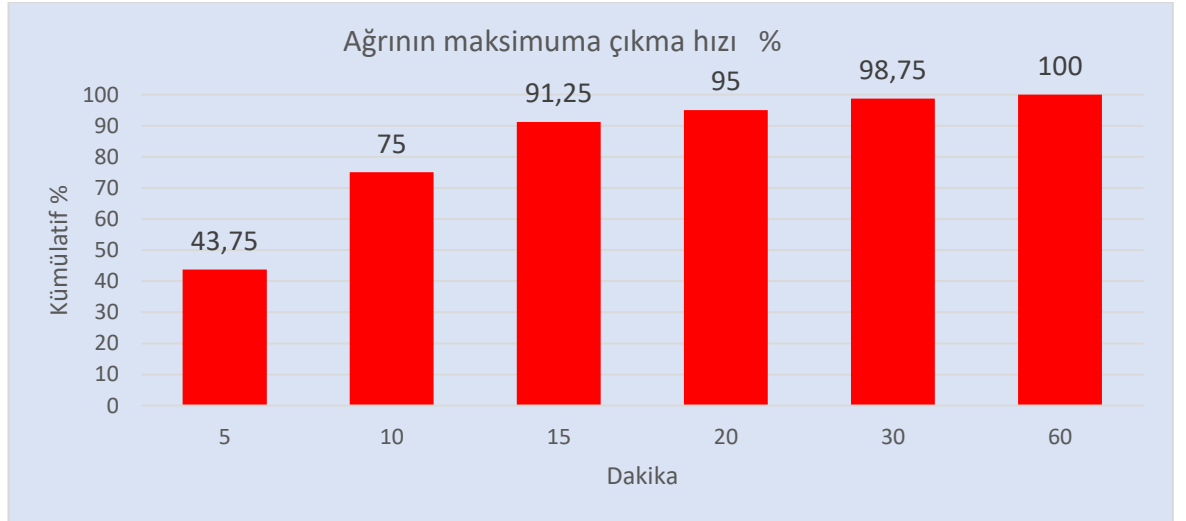
Küme başağrısı hastalarında ağrı şiddeti değerlendirilmiş olup ,ağrı şiddeti 0 ile 10 arasında skorlanmıştır . Hastaların %98,9'u (88 kişi) ağrının 10 üzerinden maximum 6 veya daha yüksek bir şiddete ulaştığını bildirmiştir. En yüksek bildirilen ağrı şiddeti 10'dur. En düşük bildirilen ağrı şiddeti 2'dir. Hastaların %80,9'u (71 kişi) ağrının genellikle 10 üzerinden 9 veya 10 şiddetinde olduğunu bildirmiştir

Tablo 12. Küme başağrısı hastalarında ağrı şiddeti

	ağrı şiddeti max	Ağrı şiddeti min	Ağrı şiddeti genel
N	76	43	71
Bildirmeyen	13	46	18
Ortalama	9,78	5,51	9,20
Std. Deviation	,645	2,24	1,154
Minimum	6	2	5
Maximum	10	10	10



Şekil 7. Ağrının maximuma çıkma hızı (dk) (%)



Şekil 8. Ağrının maximum çıkış hızı kümülatif olarak (%)

Şekil 7 'de, katılımcıların farklı zaman aralıklarında ağrılarının maksimuma çıkma hızını göstermektedir. Şekil 8'de ise bu oran kümülatif olarak gösterilmiştir. En yüksek ağrı sıklığı 5. dakikada (%44,30) görülmekle birlikte bunu 10. dakikada (%31,65) artış izlemektedir. Daha sonraki zaman aralıklarında ağrı sıklığında belirgin bir azalma görülmektedir. Özellikle 15. dakikadan sonra, ağrının maksimuma ulaşma hızında belirgin bir düşüş vardır. Genel olarak, katılımcıların çoğunluğu ilk 15 dakika içinde şiddetli ağrı bildirmiş olup, ağrı yoğunluğunun en yüksek olduğu zamanın en sık olarak ilk 10 dakikada olduğunu tespit ettik.

Tablo 13. Küme başağrılı hastalarda ağrının dakikliği

	n	Toplam içindeki %	Bildirimde bulunanlar içindeki %
Hayır	28	31,5	34,6
Evet	48	53,9	59,3
Eskiden	5	5,6	6,2
Total	81	91,0	100,0
Cevaplamayan	8	9,0	
Genel Toplam	89	100,0	

Bu çalışmada, küme başağrısı hastalarında ağrının dakik olup olmadığı incelenmiştir. Hastaların %59,3'ü (48 kişi) ağrının dakik olduğunu bildirmiştir. Hastaların %6,2'si (5 kişi) ağrının eskiden dakik olduğunu ancak şu anda dakik olmadığını bildirmiştir. Hastaların %9,0'ı (8 kişi) ağrının tipi hakkında bilgi vermemiştir.

Tablo 14. Küme başağrılı hastalarda ağrının lokalizasyonu

Lokalizasyon	Toplam	VAR	
	N	N	%
Periorbital	86	78	90,7
Temporal	88	58	65,9
Parietal	86	28	32,5
Oksipital	87	32	36,8
Maksillar	86	32	37,2
Mandibüler	86	20	23,3
Boyun	86	7	8,1
Frontal	86	9	10,5

Tablo 14'de görüldüğü gibi, küme baş ağrısı yaşayan 86 hastanın %90,7'sinde periorbital bölgede, %65,9'unda temporal bölgede, %32,6'sında parietal bölgede, %36,8'inde oksipital bölgede, %37,2'sinde maksiller bölgede, %23,3'ünde mandibuler bölgede, %8,1'inde boyunda ve %10,5'inde frontal bölgede ağrı görülmektedir. Bu bulgular, küme baş ağrılarının yaygın olarak periorbital ve temporal bölgelerde lokalize olduğunu ve en az boyun yayılımı gözlemlendiğini göstermektedir

Tablo 15. Küme başağrılı hastalarda ağrının karakteri

Ağrının karakteri	
Oyucu	46 (54%)
Zonklayıcı	42 (49,4%)
Yanıcı	10 (12%)
Saplanıcı	32 (37,6%)
Basınç hissi	6 (7,2%)

Bu çalışmada, küme başağrısı hastalarında ağrının karakteri incelenmiştir. Toplamda 89 hastadan 85'i (%95,5'i) ağrının karakteri sorusunu cevaplamıştır. KB'nda en sık görülen ağrı karakteri %54 oyucu vasıflıyken, bunu %49,4'le zonklayıcı vasıflı ağrı izlemektedir. Bunun dışında KB hastalarında sırasıyla saplanıcı (%38), yanıcı (%12) ve basınç hissi (%7) karakterinde ağrılar mevcuttur. Hastalar ayrıca ağrı karakterlerini ateş basar gibi (1 kişi) , çiviçakar gibi(1 kişi), darbe şeklinde (1 kişi), delici vasıfta(1 kişi) , şimşek çakar gibi (1 kişi) ve yırtıcı(1 kişi) olarak tanımlamışlardır

Tablo 16. Küme başağrılı hastalarda eşlik eden belirtiler

	Toplam	Var	
	N	N	%
Eşlik eden ek bulgu var mı	83	60	72,3
Bulantı	79	38	48,1
Kusma	79	22	27,8
Fotofobi	79	46	58,2

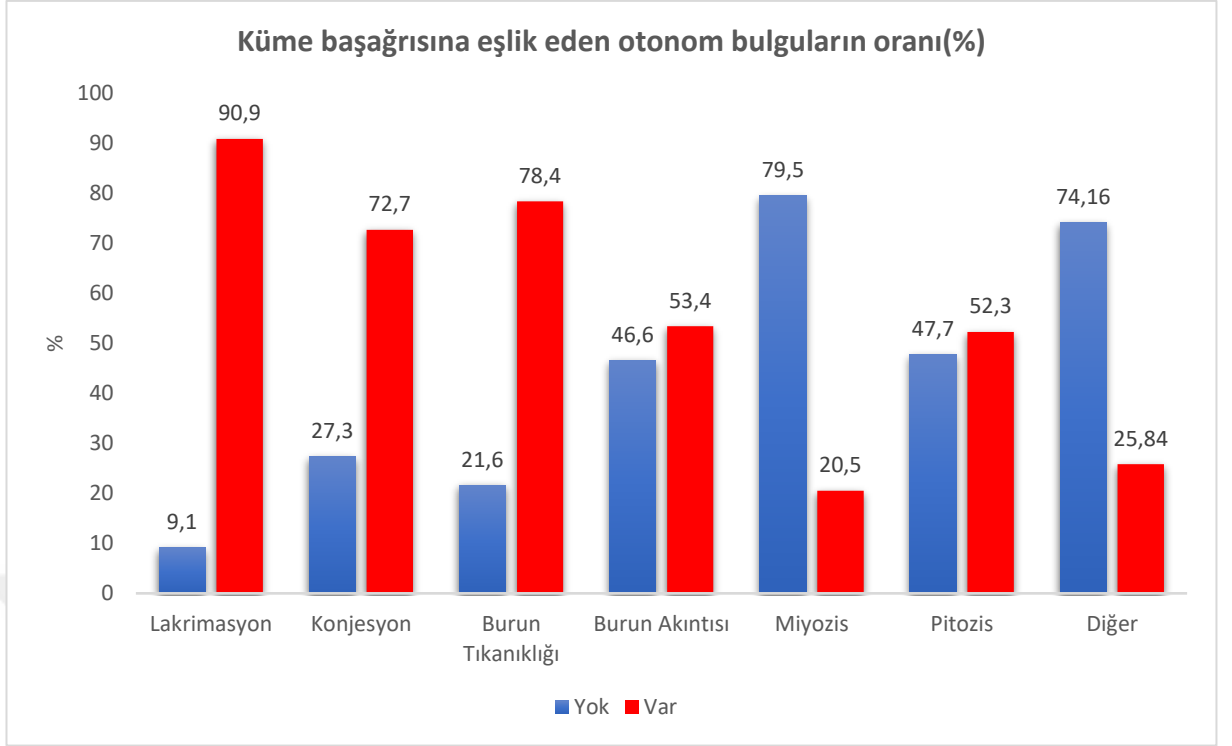
Sonofobi	79	43	54,4
Basinchissi	78	2	2,6

Tablo 16 'daki verilere göre, küme baş ağrısı yaşayan hastaların %72.3'ünde eşlik eden ek bulgular bulunmaktadır. En sık görülen ek bulgular arasında bulantı (%48.1), fotofobi (%58.2) ve sonofobi (%54.4) yer almaktadır. Kusma ise hastaların %27.8'inde gözlenmiştir. İlginç bir şekilde, basınç hissi sadece %2.6 oranında gözlenmiştir.

Bu bulgular, küme baş ağrısı atakları sırasında eşlik eden ek bulguların sıkça görüldüğünü ve tanı , tedavi yönetiminde bunlara dikkat edilemsi gerekliliğini vurgulamaktadır

Tablo 17. Küme başağrılı hastalarda otonom bulgular

		N	%
Lakrimasyon	88	80	90,9
Konjesyon	88	64	72,7
Burun tikanikligi	88	69	78,4
Burun akintisi	88	47	53,4
Miyozis	88	18	20,4
Pitozis	88	46	52,3



Şekil 9. Küme baş ağrısında gözlenen otonom bulgular (%)

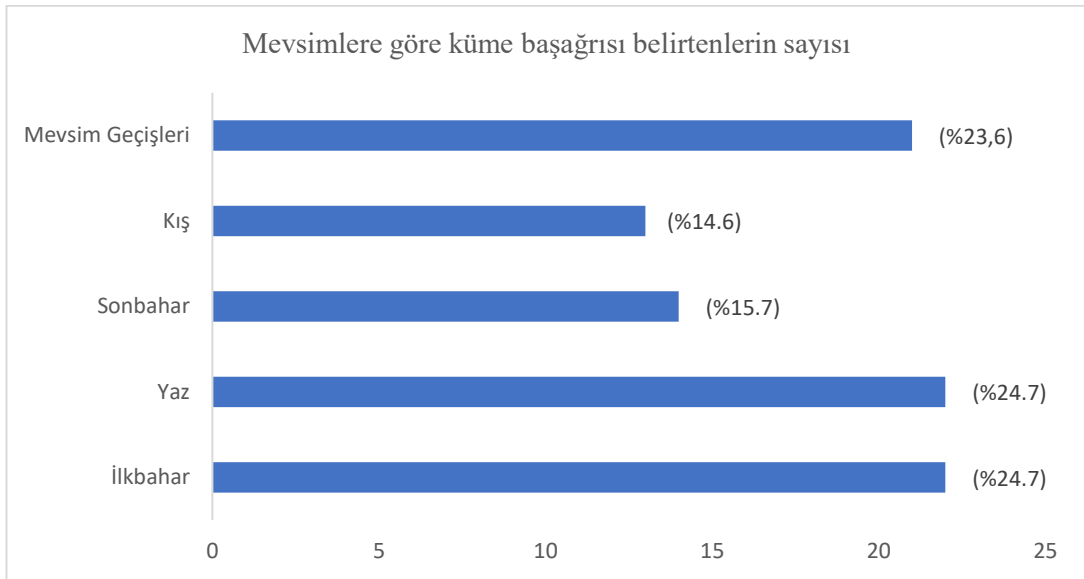
Hastaların büyük çoğunluğu (%98,9) ipsilateral otonom bulgu bildirirken, sadece %1,1'i bilateral bulgu tariflemiştir. Hastaların %90,9'u lakrimasyon , %72,7'si konjesyon , %78,4'ü burun tıkanıklığı , %53,4'ü burun akıntısı , %20,5'i miyozis, %52,3'ü pitozis tariflemiştir. Lakrimasyon, burun tıkanıklığı ve konjesyon en sık görülen otonom bulgular olurken, miyozis ve pitozis daha az sıklıkla görülmüştür. 89 hasta üzerinde yapılan çalışmamızda, hastaların %74,2'si bir veya birden fazla otonom bulgu bildirmiştir.

Katılımcıların çoğunluğu (%70,8, n=63) hareket etmenin küme baş ağrısı semptomlarını hafiflettiğini belirtirken, Sadece %11,1'i (n = 9) istirahati , diğer %11,1'i (n = 9) atak sırasında herhangi bir aktivite tercih etmediğini bildirdi. Verilere dayanarak, küme baş ağrısı olan hastaların çoğunun atak sırasında aktif kalmayı tercih ettiği açıktır. Bu, hareketin baş ağrısıyla ilişkili ağrıyı biraz hafifletebileceğini veya dikkati dağıtabileceğini düşündürülebilir

Alkol tüketen katılımcılarda, alkolün baş ağrılarını tetikleyip tetiklemediğini belirlemek için bir bağımsızlık ki-kare testi yapıldı. Ki-kare testinin sonuçları, alkol kaynaklı baş ağrısı tetikleyicilerinin gözlenen ve beklenen

frekansları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu gösterdi, $\chi^2(2, N = 25) = 7.415, p < .025$. Alkol kullanan 24 hastanın %92'si alkolün baş ağrısını tetiklediğini söylerken %8'i tetiklemediğini belirtmiştir. Geçmişte alkol kullanan 4 hastanın %75'i alkolün baş ağrısını tetiklediğini, %25'i ise tetiklemediğini belirtmiştir. Bu sonuç, alkolün baş ağrısı tetikleyicisi olarak önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Soğuk uygulamasının ise hastaların çoğunda rahatlatıcı etkiye sahip olduğu görüldü ($n = 37, \%59.7$).

Çalışmamızda , küme baş ağrılarının mevsim geçişlerinde ve farklı mevsimlerde ne sıklıkta yaşandığı incelenmiştir. Mevsim geçişlerinde küme baş ağrısı yaşanıp yaşanmadığı sorusuna hastaların %23,6'sı (21 kişi) mevsim geçişlerinde baş ağrısı yaşadıklarını belirtmekte. Hastaların baş ağrılarının ilkbahar, yaz, sonbahar ve kış mevsimlerinde olup olmadığı sorulmuştur. Hastalar bu soruya birden fazla mevsimi seçebilerek cevap vermiştir.



Şekil 10. Küme baş ağrısı ataklarının mevsimsel dağılımı (%)

Küme baş ağrısı belirtileri gösteren 89 hastanın mevsimsel dağılımı incelendiğinde, ilkbahar ve yaz aylarında en yüksek oranın görüldüğü tespit edilmiştir. 21 hasta mevsimsel geçişlerde küme baş ağrısı yaşadığını belirtmiştir, ki bu oran toplam içinde %23.6 dır. Yaz ve ilkbahar mevsimlerinde 22'ser hasta küme baş ağrısı belirtileri göstermiş, bu da toplam hasta sayısının yaklaşık %24,7'sini oluşturmaktadır. Çalışmamızda sonbaharda küme baş ağrısı belirtileri

gösteren hasta sayısı 14 olup, toplam hasta sayısının %15,7'sini oluşturmuştur. Kış aylarında küme baş ağrısı belirtileri gösteren hasta sayısı 13 olup, toplam hasta sayısının %14,6'sını oluşturmuştur.

Çalışmamızdaki küme baş ağrılı hastaların atakları sıcak mevsimlerde daha sık , soğuk mevsimlerde ise daha az görülmüştür. İlkbahar ve yaz aylarında küme baş ağrısı vakalarında artış görülürken, sonbahar ve kış aylarında azalma görülmektedir. Bu durum, küme baş ağrılarının mevsimsel bir seyir izlediğini göstermektedir.

Tablo 18. Küme baş ağrılı hastalarda yıllık atak sayısı

	yılda max. kaç kez oluyor	yılda min kaç kez oluyor	yılda genelde kaç kez oluyor
Bildirimde bulunanlar	39	53	54
Bildirimde bulunmayanlar	50	36	35
Mean	1,97	,90	1,12
Std. Dev	1,01	,49	,33
Mini	1,00	,0	1,0
Maxi	6,00	3,0	2,0

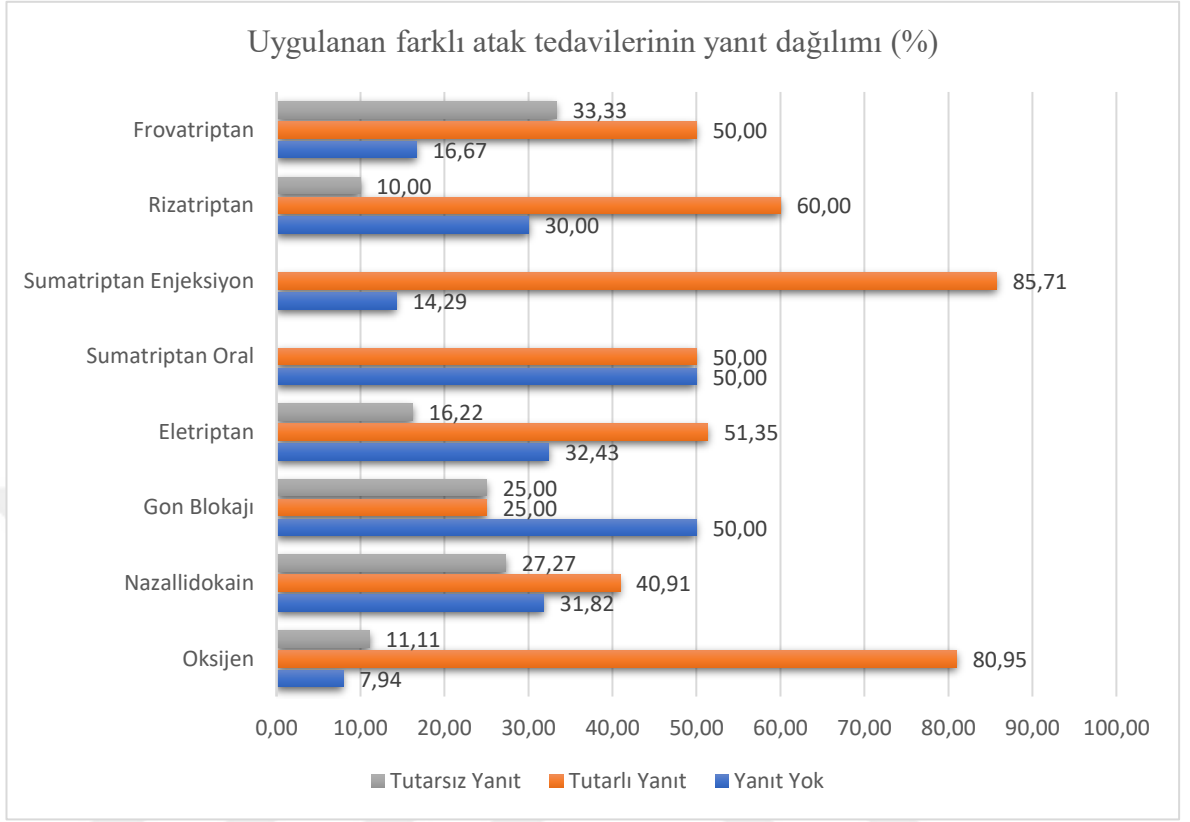
Bu çalışmada, küme baş ağrısı hastalarında dönemlerin yılda ne kadar sıklıkla gerçekleştiği incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen 89 hastanın %43,8'i (39 kişi) yılda maksimum atak sıklığı, %59,6'sı (53 kişi) yılda minimum atak sıklığı ve %60,7'si (54 kişi) yılda ortalama atak sıklığı hakkında bilgi vermiştir.

Yılda maksimum atak sıklığı ortalama 1,97 kez , sıklık 1 ile 6 arasında değişmektedir. Yılda minimum atak sıklığı ortalama 0,9 kez, sıklık 0 ile 3 arasında değişmektedir. Yılda ortalama atak sıklığı ortalama 1,12 kez ,sıklık 1 ile 2 arasında değişmektedir. Küme baş ağrısı atak sıklığı kişiden kişiye değişebilmektedir. Bu çalışmanın bulgularına göre, küme baş ağrısı hastaları ortalama olarak yılda 1 ila 2 kez atak yaşamaktadır

Hastaların remisyon süreleri incelendiğinde, ortalama remisyon süresinin 10.4 (± 6.06) ay olduğu görüldü. Remisyon süreleri 1 ila 48 ay arasında değişiyordu

Tablo 19. Farklı Atak Tedavilerinin Uygulama Sıklığı ve Yanıt Dağılımı

Uygulanan Atak Tedavisi	Toplam		Yanıt Yok		Tutarlı Yanıt		Tutarsız Yanıt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Oksijen	63	70,8	5	7,9	51	80,9	7	11,1
Nazal Lidokain	22	24,7	7	31,8	9	40,9	6	27,3
Gon Blokajı	4	4,5	2	50,0	1	25,0	1	25,0
Eletriptan	37	41,6	12	32,4	19	51,4	6	16,2
Sumatriptan Oral	4	4,5	2	50,0	2	50,0	0	0,0
Sumatriptan Enjeksiyon	7	7,9	1	14,3	6	85,7	0	0,0
Rizatriptan	10	11,2	3	30,0	6	60,0	1	10,0
Frovatriptan	6	6,7	1	16,7	3	50,0	2	33,3



Şekil 11. Küme baş ağrısı atak tedavisi yanıt dağılımı (%)

Araştırmamızda, baş ağrısı atakları sırasında kullanılan çeşitli tedavi yöntemlerinin etkinliği değerlendirilmiştir. Toplamda sekiz farklı tedavi yöntemi incelenmiş ve her tedavi için tutarlı yanıt veren hastaların oranları hesaplanmıştır. Bulgularımız şu şekildedir:

1. **Oksijen Tedavisi:** Bu tedavi yöntemi, hastaların %70.8'una uygulanmış olup (63 hasta), uygulanan hastaların %7,9 yanıt yok (n= 5), %80,9 tutarlı yanıt (n= 51), %11,1 tutarsız yanıt (n= 7) vermiştir. Oksijen tedavisi, oldukça yüksek tutarlı bir yanıt oranı (%80,9) göstererek birçok hasta için çok etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir.
2. **Nazal lidokain:** Nazal lidokain hastaların %24.7'sine uygulanmış ve uygulanan toplam 22 hastanın; %31,8 yanıt yok (n=7), %40,9 tutarlı yanıt (n=9), %27,3 tutarsız yanıt (n=6) vermiştir. Nazal lidokain, oldukça

yüksek bir tutarsız yanıt oranı (%27,3) göstererek orta düzeyde bir yanıt sergilemekte ve bu nedenle değişken sonuçlar verebilmektedir.

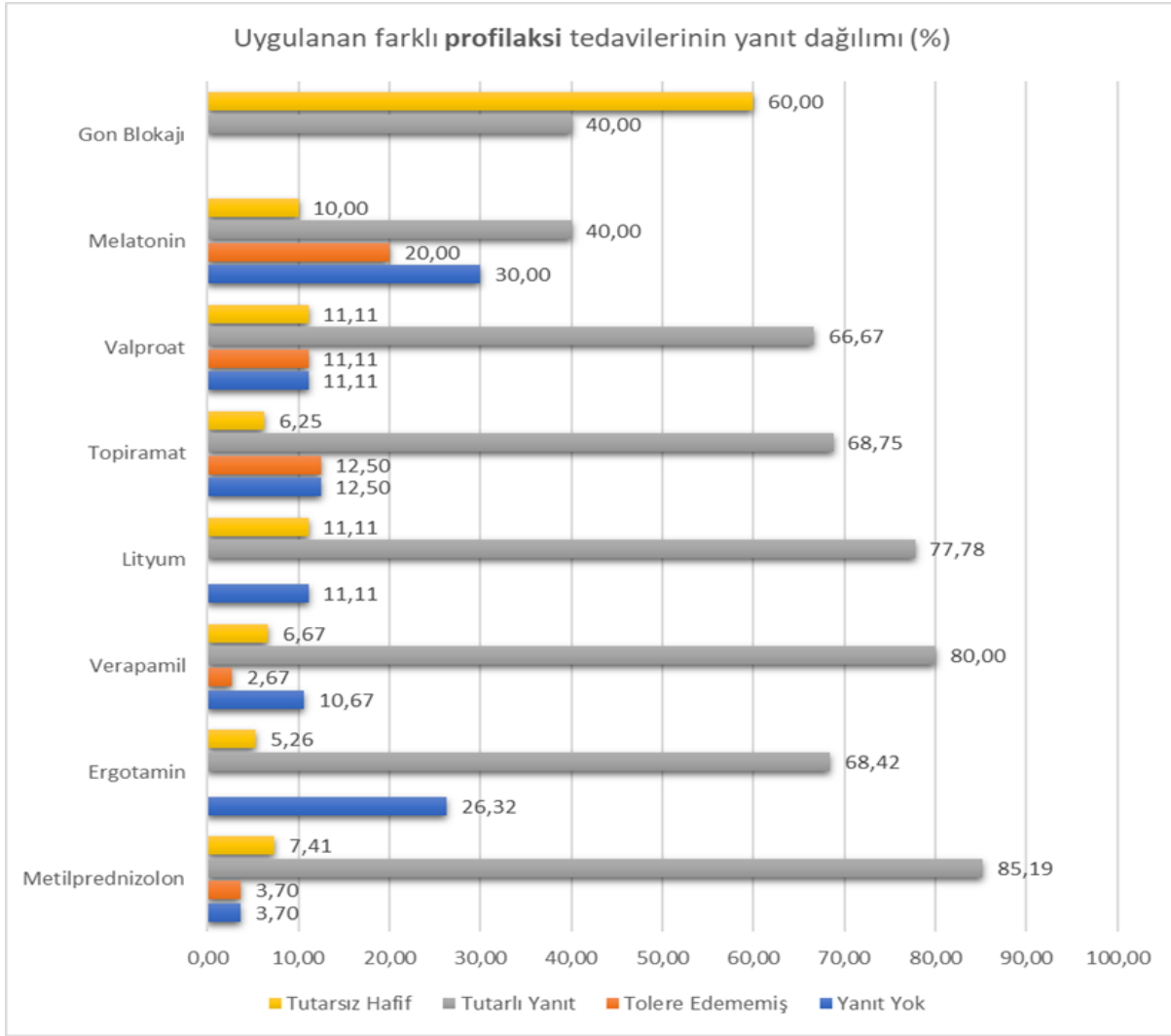
3. **GON Blokajı:** GON blokajı en az uygulanan tedavi yöntemidir (%4.5). GON blokajı tedavisi uygulanan toplam 4 hastanın; %50,0 yanıt yok (n=2), %25,0 tutarlı yanıt (n=1), %25,0 tutarsız yanıt (n=1) vermiştir. Bu tedavi, yüksek bir yanıtızlık oranı (%50,0) ile nispeten düşük bir etkinlik göstermektedir
4. **Eletriptan:** Eletriptan, toplam hastaların %41.6'sına uygulanmış ve uygulanan toplam 37 hastanın; %32,4 yanıt yok (n=12), %51,3 tutarlı yanıt (n=19), %16,2 tutarsız yanıt (n=6) vermiştir. Eletriptan, yaklaşık yarından biraz fazla tutarlı yanıt oranı (%51,3) göstererek orta düzeyde etkinliğe işaret etmektedir.
5. **Sumatriptan Oral:** Oral Sumatriptan hastaların %4.5'una uygulanmış olup, tedavi uygulanan toplam 4 hastanın; %50sinde yanıt yok (n=2), %50sinde tutarlı yanıt (n=2) görülmüştür. Oral sumatriptan, yanıtızlık ve tutarlı yanıtlar arasında eşit bir bölünme göstererek sınırlı bir etkinliği düşündürmektedir.
6. **Sumatriptan Enjeksiyon:** Enjeksiyon yöntemi ile uygulanan sumatriptan, hastaların %7.9'una uygulanmış olup , %85 oranında yüksek bir tutarlı yanıt elde edilmiştir.. Sumatriptan enjeksiyonu, en yüksek tutarlı yanıt oranı (%85,7) ve en düşük yanıtızlık oranı (%14,29) ile öne çıkan bir tedavi seçeneğidir.
7. **Rizatriptan:** Rizatriptan, toplam hastaların %11.2'sine uygulanmış ve %60 oranında tutarlı yanıt alınmıştır. Rizatriptan, nispeten yüksek bir tutarlı yanıt oranı (%60,0) göstererek umut verici bir tedavi seçeneği olduğu görülmektedir.
8. **Frovatriptan:** Frovatriptan ise toplam hastaların %6.74'üne uygulanmış ve tedavi uygulanan toplam 6 hastanın; %16,7 yanıt yok (n=1), %50,0 tutarlı yanıt (n=3), %33,3 tutarsız yanıt (n=2) vermiştir. Frovatriptan, hastaların yarısının tutarlı bir şekilde yanıt vermesi nedeniyle karışık bir etkinlik profili göstermektedir.

Yorum:

Bulgularımızda, genel olarak tedavilerin büyük bir çoğunluğunda tutarlı yanıt oranlarının yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Özellikle oksijen tedavisi ve sumatriptan enjeksiyon formu, yüksek tutarlı yanıt oranları ile dikkat çekmektedir. Diğer yandan, Nazal Lidokain, Frovatriptan, Oral Sumatriptan ve Gon Blokajı gibi bazı yöntemler düşük ve değişken etkinlik göstermiştir. Bu bulgular, atak tedavisi seçiminde oksijen ve sumatriptan enjeksiyonun etkinliğini vurgulamaktadır. Diğer tedavi yöntemleri de belirli hastalarda etkili olmakla birlikte, uygulama sıklığı ve tutarlı yanıt oranları göz önünde bulundurularak tedavi seçimi yapılmalıdır. Bu sonuçlar, klinik uygulamada atak tedavisi seçiminde önemli bir rehber olabilir ve daha etkili tedavi kombinasyonlarının geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

Tablo 20 Farklı Profilaksi Tedavilerinin Uygulama Sıklığı ve Yanıt Dağılımı (%)

Profilaksi	N	İncelenen hasta içindeki oranı (%)	Yanıtsız	%	Tolere Edememiş	%	Tutarlı	%	Tutarsız-Hafif	%
Metilprednizolon	54	60,7	2	3,7	2	3,7	46	85,2	4	7,4
Ergotamin	19	21,3	5	26,3	0	0,0	13	68,4	1	5,3
Verapamil	75	84,3	8	10,7	2	2,7	60	80,0	5	6,7
Lityum	9	10,1	1	11,1	0	0,0	7	77,8	1	11,1
Topiramet	16	17,9	2	12,5	2	12,5	11	68,7	1	6,2
Valproat	9	10,1	1	11,1	1	11,1	6	66,7	1	11,1
Melatonin	10	11,2	3	30,0	2	20,0	4	40,0	1	10,0
Gon Blokajı	5	5,6	0	0,0	0	0,0	2	40,0	3	60,0



Şekil 12. Küme başağrılı hastaların profilaksi Tedavilerinin Yanıt Dağılımı (%)

Çalışmamızda farklı profilaksi tedavilerinin uygulama sıklığı ve yanıt dağılımı Tablo 20'de sunulmuştur. Her tedavi için, yanıt almayanların, tedaviyi tolere edemeyenlerin, tutarlı yanıt verenlerin ve tutarsız veya hafif yanıt verenlerin sayısı ve yüzdesi belirtilmiştir

1-Verapamil, en sık kullanılan profilaksi tedavisi olarak görünmektedir (%85.4), ve bu tedaviye tutarlı yanıt verenlerin oranı (%78.9) oldukça yüksektir.

2- Metilprednizolon da oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır (%65.2) ve bu tedaviye tutarlı yanıt verenlerin oranı (%79.3) Verapamil'e benzerdir. Verapamil, en sık tercih edilen profilaksi tedavisi olmakla birlikte, tutarlı yanıt oranı (%78.9) metilprednizolondan (%79.3) biraz daha düşüktür.

3-Diğer taraftan, Ergotamin ve Topiramat daha az sıklıkla kullanılmaktadır (%22.5 ve %19.1 sırasıyla), ancak bu tedavilere tutarlı yanıt verenlerin oranları sırasıyla %65.0 ve %64.7'dir.

4-Lityum, Valproat, Melatonin ve Gon Blokağı ise en az kullanılan tedaviler arasındadır. Bu tedavilere tutarlı yanıt verenlerin oranları değişkenlik göstermektedir.

Bu tedaviler arasında lityum (%77) , topiramat (%68,7) ve valproat (%66) tedavilerinin tutarlı yanıt oranı yüksek olup profilakside etkili oldukları düşünülmektedir.

5-Ergotaminin tolere edilememe oranı (%25) diğer tedavilere göre daha yüksektir.

6-GON blokajı, düşük uygulama sıklığına ve yüksek tutarsız-hafif yanıt oranına (%60) sahiptir.

7-Grafikte gösterilen verilere göre, Melatonin tedavisinin “Tutarlı Yanıt” kategorisinde diğer tedavilere göre daha yüksek bir yanıt oranına sahip olduğu görülmektedir. Ancak, “Yanıt Yok” ve “Tolere Edilememiş” kategorilerinde de yüksek sayıda hastanın bulunması, Melatonin'in herkes için uygun olmayabileceğini göstermektedir.

8-Diğer tedaviler arasında, Ergotamin'in “Tutarsız Hafif” kategorisinde yüksek sayıda hastaya sahip olduğu görülüyor; bu da bu tedavilerin bazı hastalar için hafif etkili olabileceğini gösteriyor.

Genel olarak, bu grafik, farklı tedavilerin etkinliğinin hastadan hastaya değişebileceğini ve her tedavinin herkes için uygun olmayabileceğini göstermektedir. Bu sebeple, tedavi seçeneklerinin kişiselleştirilmesi ve her hastanın ihtiyacına uygun seçim yapılması oldukça önemlidir.

5. TARTIŞMA

Bu bölümde çalışmamızdaki KB hastaları retrospektif olarak değerlendirilerek , demografik özellikleri , klinik özellikleri, geçmişte aldıkları hatalı tanımlar ve hastaların geçmişte aldıkları tedavilere olan yanıtlar detaylı olarak değerlendirilmiş ve bunlarla ilgili öneri ve yorumlar belirtilmiştir

Çalışmamızda demografik özellikler değerlendirildiğinde epizodik küme başağrılı hastalarda belirgin erkek baskınlığı tespit edilmiş olup E/K oranı 10'dur ; Fischera ve ark. (2008) yaptığı çalışmada erkek baskınlığının olduğu ancak 2,5/1 gibi daha düşük oranda olduğu gözlenmiştir. Ülkemizde Şahin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (2020) ise erkek/kadın oranı 3 gibi daha düşük bir oranda bulunmuştur. [120] Ancak önceki çalışmalarda da görüldüğü gibi erkek üstünlüğü her zaman mevcuttur. Çalışmamızdaki erkek üstünlüğünün belirginliğinin nedeni kadınlarda yanlış tanı konularak küme baş ağrısı tanısının atlanması olabilir. Çalışmamızda da gösterdiğimiz gibi en sık yanlış tanı olarak migren tanısı konulmuş olup , kadınlarda migren tanısı konularak gerçek küme hastalarının kadınlarda daha sık atlanması ; oranın erkek lehine fazla olabileceğini düşündürmektedir. Dodick ve ark. (2000)'nın yaptığı çalışmada da küme baş ağrısındaki migrenöz vasıflı belirtilerin kadınlarda çok belirgin olduğu ve bu hastaların çoğunda migren öyküsünün olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca mide bulantısı ve kusmanın kadın hastalarda çok daha belirgin olduğunu belirtmiştir. [76] Kronik küme baş ağrısındaki E/K oranı benzerdir. Epizodik /kronik küme baş ağrısı oranı 6 olup benzer orandadır. [11]

Hastalarımızın %31'inde sigara kullanımı hiç olmamış olup, Rozen ve ark. (2014) yaptığı çalışmada sigara kullanımı bizim çalışmamıza oranla oldukça yüksek orandadır. Bunun sebebi yaşamış şekli ve etnik köken farkı olabilir. [104]

Epizodik küme baş ağrısı sıklığı çalışmamızda %85 iken Bahra ve ark. (2002) yaptığı çalışmada %79 , Burish ve ark. (2018) çalışmasında ise %90 gibi olup çalışmamızda bu değerlerle benzer bir oran tespit edilmiştir [105]

Hastalığın başlama yaşı ortalaması genel olarak 28.5 yıl olarak bulunmuştur. erkek hastalar için bu yaş 28.4 iken, kadın hastalar için bu yaş biraz

daha yüksek olan 30.4'dür. bu, hastalığın genellikle erken yetişkinlik döneminde başladığını göstermektedir. tanı yaşı ortalaması genel olarak 34.5 yıl olarak bulunmuştur. bu yaş ortalaması Evers ve ark. (2002) ile Burish ve ark. (2018) çalışma sonuçlarıyla benzerdir. [106] [107]

Toplamda 82 hastanın ortalama tanı süresi 6.18 yıl olup, en kısa tanı alma süresi ilk hekim gördüğünde tanı alanlar, en uzun süre ise 52 yıldır.

Çalışmamızdaki küme baş ağrısı hastalarının tanı sürecinde her iki cinsiyet grubunda da tanı gecikme süresi benzerdir. Hollanda'da ülke çapında Van Vliet ve ark. (2003) tarafından yapılan çalışmada ise teşhis alana kadar geçen süre ortalama 3 yıl olarak tespit edilmiştir ve hastalar öncelikle KBB ve diş hekimlerine başvurmuştur. [122] Lindemann ve ark. (2022) ın çalışmasında da belirttiği gibi Amerika Birleşik Devletleri'nde tanı için ortalama gecikme 6,6 ila 8,5 yıl olup, bu gecikme, gelişmiş sağlık hizmetleri kaynaklarına sahip olanlar da dahil olmak üzere birçok ülkede görülmüştür. [124] Bu bizim çalışmamızda da benzer durumdadır.

Hastalar tanı alana kadar birden fazla nörolog tarafından muayene edilmekte olup tanı alana kadar ortalama 3.68 (± 3.78) farklı nörolog gördüğü tespit edildi. Bu da bize küme baş ağrısı tanısı konulmasında nörologların farkındalığının artırılması gerekliliğini göstermektedir.

Çalışmamızda neredeyse 4 nörologtan 3'ü küme baş ağrısı tanısını atlamıştır. Küme baş ağrısında geç tanı almak, hastaların hayat kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir. Bu tip baş ağrıları, son derece şiddetli ve tekrarlayıcı olup genellikle belirli dönemlerde ortaya çıkar. Geç tanı, doğru tedaviye erişimin gecikmesine sebep olur ve bu durum hastaların ağrı atakları sırasında gereksiz yere acı çekmesine yol açar. Ayrıca, yanlış tanıları nedeniyle uygulanan etkisiz tedaviler hem sağlık maliyetlerini artırır hem de hastaların psikolojik durumunu olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle, küme baş ağrısının erken tanısı ve uygun tedavi planlaması, hastaların hayat kalitesini iyileştirmek için kritik öneme sahiptir.

Geç tanı alma nedenleri arasında küme baş ağrısının diğer baş ağrılarına göre görece nadir görülmesi, anamneze yeterince zaman ayıramama, yoğun

poliklinik olabilir. Ya da en sık karıştırılan tanılardan olan migren , sinüzit gibi hastalıklarla ortak semptomları paylaşması tanı konulamama nedenleri arasında sayılabilir. Hayat kalitesini ve işlevselliği ciddi oranda bozan baş ağrısı semptomunun başka hastalıklarla ilişkilendirilmesi de yanlış ve geç tanı alma nedenleri arasında sıralanabilir

KB'na eşlik eden sistemik hastalıklar açısından yapılan değerlendirmede hipertansiyon en sık saptanan hastalıkken, değerlendirilen tüm sistemik hastalıkların sıklığı düşük saptanmıştır. katılımcıların büyük çoğunluğunda başka tip baş ağrısı yoktu (n = 68, %93.2).

Çalışmamızda KB hastalarında atakların günlük tekrarlama sıklığı incelendiğinde, en fazla tekrarlama sıklığı ortalaması 3,5 , en az 1,2 olarak belirlenmiştir. Günlük tekrarlama sıklığı ortalaması 1,8 olarak hesaplanmıştır. Ağrı süresi açısından bakıldığında, hastaların ağrılarının en fazla ortalama 153 dakika, en az 40 dakika sürdüğü görülmüştür. Genel olarak, hastaların ağrı süresi ortalama 74 dakikadır. Ağrı süresinin en fazla 480 dk , en az 5 dk sürdüğü gözlenmiştir. Küme baş ağrısı tanı kriterlerinde ağrının 15-180 dk sürmesi gerekliliği olup , çalışmamızda bazı hastalarımızın bazı baş ağrıları 180 dk'yı aşmasına rağmen diğer tüm kriterleri karşılaması nedeni çalışmamıza alınmıştır. Van Vliet ve ark. (2006) yaptığı çalışmada da gösterildiği gibi bu hastalarda küme baş ağrısı tanısı konabilir ve hastaların tanı almasını geciktirebileceği için tanı kriterlerinde süre açısından revizyon düşünülebilir [123]

Baş ağrısının gün içinde hangi dönemde olduğunu bildirenlerin %71,2'si gece , %37,3'ü sabah, %19,6'sı öğle , %17,6'sı akşam , %7,8'i ikindi saatlerinde baş ağrısı yaşadığını belirtmektedir. Genel olarak, baş ağrıları gece saatlerinde özellikle uyuya daldıktan 1-2 saat sonra en yüksek oranda görülmüştür. Dodick ve ark. (2000) yaptığı çalışmada da , çalışmamıza benzer şekilde atakların genellikle uykuya daldıktan yaklaşık 90 dakika sonra meydana geldiği gözlenmiş ve bu durum REM uykusunun başlangıcıyla ilişkilendirilmiştir. [76] Waldenlind ve ark. (1987) yaptığı çalışmada küme baş ağrılı hastaların ataklarında sirkadiyan sistemin bir belirteci olan melatoninin gece pikinin belirgin ölçüde bozulduğu

gösterilmiş olup , gece uykudaki baş ağrıları bu durumla ilişkilendirilebilmektedir [40]

Olgularımızın %56,8'inde ağrı başın sağ tarafında olup bunu %26'yla sol taraf ve %17'yle değişken lokalizasyonda olması izlemiştir Sağ taraf baskınlığı Bahra ve ark. (2002) yaptığı prospektif çalışmada da gösterilmiştir [105] Çalışmamızda sağ ve sol taraf baskınlığı belirten hastalar yaşam boyunca aynı taraflı baş ağrısı tariflediler. Önceki çalışmalar değerlendirildiğinde tek taraf baskınlığı sıklıkla belirtilmekle birlikte sağ-sol taraf ilişkisi sıklıkla sorgulanmamıştır. Çalışmamızda ağrı lokalizasyonunun değiştiğini bildiren hastaların daha yüksek oranı , ağrı tarafının farklı küme dönemleri arasında değiştiğini , daha az oranı ise küme dönemi içinde değiştiğini belirtti. Dodick ve ark. (2000) yaptığı çalışmada da çalışmamıza benzer şekilde ağrı her zaman tek taraflı gözlenmiş olup, hastaların çoğunda ağrı yaşam boyu aynı taraflıyken ,%15 oranında farklı küme dönemlerinde başın diğer tarafına geçiş ve daha da nadir olarak (%5) aynı küme atağı içinde taraf değişikliği tespit edilmiştir. [76]

Çalışmamızda baş ağrısı hep tek taraflıydı. Bahra ve ark. (2002) ile Dodick ve ark. (2000) yaptığı çalışmada hiçbir olguda başağrısı atağı sırasında iki taraflı ağrı gözlenmemiştir. [76] [105]

Çalışmamızda küme başağrısı başlama yaşının, sigara kullanan bireylerde kullanmayan ve eskiden kullanmış olan bireylere göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Gruplar arasında örneklem büyüklüğü farklılığı, özellikle de eski sigara içenlerin sayısının az olması nedeniyle bu bulgular dikkatle yorumlanmalıdır. Ayrıca sigara kullanan küme baş ağrısı hastalarında atak sıklığı daha fazladır. Sigara içen küme başağrılı hastalarda atak sıklığında artış ve geç yaşta başlangıç Rozen ve ark. (2018) çalışmasıyla benzerdir [104]

Hastaların %59,3'ü (48 kişi) ağrının dakik olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda hastalarımıza ağrının ne kadar sürede en yüksek hale geldiğini sorduğumuzda 5-10 dk içinde en yoğun hale geldiğini belirttiler. Özellikle 15. dakikadan sonra, ağrının maksimuma ulaşma hızında belirgin bir düşüş vardır. Dodick ve ark. (2000) yaptığı çalışmada da çalışmamıza benzer şekilde küme baş

ağrısı belirti vermeden hızla kötüleşip 5-10 dk'da maksimum yoğunluğa ulaşmıştır ve 45-90 dk süresince bu yüksek yoğunluktaki ağrı devam etmiştir [76]

Küme baş ağrısı yaşayan 86 hastamızın %90,7'inde periorbital bölge, %65,9'unda temporal bölge en sık etkilenen bölgeler olurken ,bunu sıklık sırasıyla maxillar, oksipital, parietal bölge takip etmektedir. Bu bulgular, küme baş ağrılarının yaygın olarak periorbital ve temporal bölgelerde lokalize olduğunu ve yayılımının en az boyna olduğu göstermektedir. Arne ve ark (2018) çalışmasında da benzer şekilde en sık periorbital ve temporal alanda baş ağrısı görülmüştür.[125].

Hastalarda başağrısı karakteri incelendiğinde en sık oyucu ve zonklayıcı karakterde olması tanıda diğer primer başağrılarından ayrımın iyi yapılması gerekliliğini vurgulamaktadır. Bu aşamada otonom bulguların detaylı değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Tüm hastalar ağrılarını şiddetli olarak tanımlamış olup bu baş ağrısının ciddi kısıtlayıcı olduğunu ortaya koymuştur. Hastalar baş ağrısını en sık oyucu , zonklayıcı , saplanıcı , yanıcı , basınç hissi şeklinde tariflemekle birlikte , ateş basar gibi , çivi çakar gibi, darbe şeklinde , delici vasıfta , şimşek çakar gibi ve yırtıcı şekilde tarifleyen hastalar da olmuştur. Şahin ve ark. yaptığı çalışmada (2002) en sık zonklayıcı bunu izleyen oyucu karakterde baş ağrısı gözlenirken, çalışmamızda en sık oyucu sonrasında zonklayıcı vasıflı ağrı gözlenmiştir [120] Dodick ve ark. (2000) çalışmasında ise hastalar baş ağrısı karakterlerini sıkıştırıcı, yırtıcı veya yanıcı gibi tariflerken bazıları gözlerine sıcak bir sopa giriyor gibi veya göz dışarı itiliyormuş gibi hissettiklerini belirtmiştir.

Küme baş ağrısı yaşayan hastalarda en sık görülen ek bulgular arasında bulantı (%48.1), fotofobi (%58.2) ve sonofobi (%54.4) yer almaktadır. Kusma ise hastaların %27.8'inde gözlenmiştir. Van Vliet ve ark. (2006) yaptığı çalışmada da bizim verilerimize benzer şekilde en sık eşlik eden semptom olarak fotofobi , sonofobi ve bulantı rapor edilmiştir. Bu bulguların sıklıkla eşlik edebileceği farkındalığının kazanılması ,bu hastalarda küme baş ağrısı tanısı düşünülüyorsa tanıdan uzaklaşmaması açısından önemlidir

89 hasta üzerinde yapılan çalışmada, hastaların %74,2'si bir veya birden fazla otonom bulgu bildirmiştir. Hastalarda en sık otonom bulgu lakrimasyon ,

konjesyon ve burun tıkanıklığı olup bu durum literatürle uyumludur. [105] Miyozis ve pitozis daha az sıklıkta görülmüştür. Ayrıca hastalar, Burish ve ark. (2021) çalışmasındaki gibi atak sırasında birden fazla otonom bulgu varlığı tariflemiştir. [109]. Hastaların büyük çoğunluğu (%98,9) ipsilateral otonom bulgu bildirirken, sadece %1,1'i bilateral bulgu tariflemiştir

Küme baş ağrısında acı dayanılmaz şiddettedir, hastalar bunu doğum ve ateşli silah yaralanmalarıyla karşılaştırırlar. [109] Katılımcıların çoğunluğu (%70,8, n=63) hareket etmenin küme baş ağrısı semptomlarını hafiflettiğini belirtmektedir. Verilere dayanarak, küme baş ağrısı olan hastaların çoğunun atak sırasında aktif kalmayı tercih ettiği açıktır.

Çalışmamızda alkol kullanan 24 hastanın %92'si alkolün baş ağrısını tetiklediğini söylerken %8'i tetiklemediğini belirtmiştir. Geçmişte alkol kullanan 4 hastanın %75'i alkolün baş ağrısını tetiklediğini, %25'i ise tetiklemediğini belirtmiştir. Bu sonuç, alkolün baş ağrısı tetikleyicisi olarak önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bahra ve ark (2002) yaptığı çalışmada da Alkol içen hastaların %90'ı, alkolün atak dönemi sırasında bir atağı tetiklediğini belirtmekte olup bu durum çalışmamızla benzerdir. [105] Leroux ve, Ducros'un (2008) çalışmasında da belirtildiği gibi KB'nda tek diyetel tetikleyicisi alkol olarak kabul edilmektedir. Ve hastalarda alkol yalnızca atak dönemlerinde tetikleyicidir [118]. Soğuk uygulamasının ise hastaların çoğunda rahatlatıcı etkiye sahip olduğu görüldü (n = 37, %59.7).

Çalışmamızda küme baş ağrılarının mevsim geçişlerinde ve farklı mevsimlerde ne sıklıkta yaşandığı incelenmiştir. Hastaların %23,6'sı (21 kişi) mevsim geçişlerinde baş ağrısı yaşadıklarını belirtmekte. Yaz ve ilkbahar mevsimlerinde 22'ser hasta küme baş ağrısı belirtileri göstermiş, bu da toplam hasta sayısının yaklaşık %24,7'sini oluşturmaktadır. Yaz ve ilkbaharda sıklığı fazla olan küme baş ağrılı hasta sayısını sonbahar ve kışın olanlar izlemektedir. Periyodikliği karakteristik özelliklerinden biri olan küme baş ağrılı hastalarda en sık ilkbaharda atakların gözlenmesi çalışmamızla uyumludur. [110]. Küme baş ağrısı belirtileri gösteren 89 hastanın mevsimsel dağılımı incelendiğinde, ilkbahar ve yaz aylarında en yüksek oranın görüldüğü tespit edilmiştir. Jong-Hee

Sohn ve ark. (2018) yaptığı çalışmada küme baş ağrılı hastaların %37,5inde en sık ilkbahar mevsiminde ataklar izlenmiştir. [111] . Çalışmamızdaki küme başağrılı hastaların atakları sıcak mevsimlerde daha sık , soğuk mevsimlerde ise daha az görülmüştür.

İlkbahar ve yaz aylarında artan küme başağrısı ataklarının sıklığı, bu mevsimlerde gün ışığının süresinin uzaması ve genellikle artan sıcaklıklarla ilişkilendirilebilir. Serotonin düzeylerindeki mevsimsel dalgalanmalar, baş ağrısı paternlerini etkileyebilir. Bazı araştırmalar, serotonin seviyelerinin güneş ışığına maruz kalmayla arttığını ve bu durumun da migren ve küme gibi başağrılarını tetikleyebileceğini öne sürer. Örneğin, Vingen ve arkadaşları (1998) tarafından yapılan çalışmada, güneş ışığına maruz kalmanın serotonin üzerindeki etkilerini ve dolayısıyla baş ağrısı üzerinde potansiyel etkilerini incelemiştir. Bu bağlamda, küme başağrısı ataklarının mevsimsel değişimlerle ilişkisi, biyolojik ritimler ve çevresel faktörlerle açıklanabilir. [117] Kudrow'un (1987) yaptığı çalışmada da günışığıyla küme başağrısında tetiklenme olduğu gösterilmiştir. [119] Epifiz bezi melatonin salgılayarak sirkadiyen düzenlemede , sıcaklık değişimine yanıtta ve vücut sıcaklığı ayarlamada büyük rol oynar. Bu nedenle KB ataklarının döngüsellğinde epifizin rolü olduğu düşünülmektedir. Peres ve ark. (2000) yaptığı çalışmada artan vücut ısısının melatonin konsantrasyonunu etkileyerek küme başağrılarını arttırabileceği tespit edilmiştir [121]. Bütün bu çalışmalarda da gösterildiği gibi sıcaklıkta değişiklik küme başağrılarında artışa neden olabilmektedir ve bu durum çalışmamızla uyumludur.

Küme başağrısı atak sıklığı kişiden kişiye değişebilmektedir. Çalışma bulgularımıza göre, küme başağrısı hastaları ortalama olarak yılda 1 ila 2 kez atak yaşamaktadır. Dönem sayısı ortalama 1,12 olup , en fazla 6 dönemi olan hastamız mevcuttur. Hastaların remisyon süreleri incelendiğinde, ortalama remisyon süresinin 10.38 (± 6.06) ay olduğu görüldü. Remisyon süreleri 1 ila 48 ay arasında değişiyordu. Arne ve ark. (2018) yaptığı gözden geçirme çalışmasında , verilerimizle benzer şekilde epizodik küme baş ağrısı olan bireylerde küme döneminin ortalama süresi 8-9 hafta sürdüğü ve hastalar yılda ortalama 1 ila 2 küme dönemi yaşadıkları belirtilmiştir. [125].

Küme baş ağrısı tedavisiyle ilgili çalışmamızda özellikle oksijen tedavisi ve sumatriptan enjeksiyon formu, yüksek tutarlı yanıt oranları ile dikkat çekmektedir. Anja S Petersen ve ark. (2014) yaptığı literatürü gözden geçiren çalışmada da gösterildiği gibi oksijen küme baş ağrısı atak tedavisinde enjekte edilebilir triptanlarla birlikte tedavinin ilk basamağıdır [112]. Çalışmamızda Oksijen tedavisi uygulanan hastaların %80,9'unda tutarlı yanıt gözlenmiş olup, erişimi subkutan sumatriptan kadar kolay olmayıp ,aynı derecede etkilidir, daha ucuzdur ve güvenlidir. Enjeksiyon yöntemi ile uygulanan sumatriptan, hastalarımızın yalnızca %7.9'u tarafından uygulanmış olup , %85 oranında yüksek tutarlı yanıt elde edilmiştir. Sumatriptan enjeksiyonu, çalışmamızda en yüksek tutarlı yanıt oranı (%85,7) göstermiş olup, etkinliği benzer olan oksijene göre kullanım sıklığı belirgin düşüktür. Farkındalığın artırılıp kullanımı artırılması önerilir.

May ve ark (2006) yaptığı çalışmalardaki bulgular Avrupa Nöroloji Dernekleri Federasyonu'nun tavsiyelerine göre değerlendirilerek A, B veya C düzeyinde tavsiyeler elde edilmiştir ve çalışmamızda da gösterildiği gibi oksijen ve sumatriptan subkutan formunu yüksek etkinlik göstermiş olup ,sınıf A tedavi önerisi olarak kabul edilmiştir. [15].

Çalışmamızda oral Sumatriptan hastaların %4.5'ine uygulanmış olup, tedavi uygulanan toplam 4 hastanın, %50sinde tutarlı yanıt (n=2) görülmüştür. Sınırlı etkinlik mevcuttur.

Eletriptan, toplam hastaların %41.6'sına uygulanmış ve uygulanan hastaların %51,3'ünde tutarlı yanıt elde edilmiştir. Orta düzeyde bir etkinliğe işaret etmektedir. Rizatriptan, hastaların %11.2'sine uygulanmış ve %60 oranında tutarlı yanıt alınmıştır. Rizatriptanın , nispeten yüksek bir tutarlı yanıt oranı göstererek umut verici bir tedavi seçeneği olduğu görülmektedir.

Frovatriptan ise hastaların %6.7'sine uygulanmış ve tedavi uygulanan toplam 6 hastanın %50'sinde tutarlı yanıt elde edilmiştir. Hastaların yarısının tutarlı bir şekilde yanıt vermesi nedeniyle karışık bir etkinlik profili göstermektedir.

Nazal lidokain hastaların %24,7'sine uygulanmış ve uygulanan 22 hastanın, %40,91'inde tutarlı yanıt elde edilmiştir. Nazal lidokain, oldukça yüksek bir tutarsız yanıt oranı (%27,3) göstererek orta düzeyde bir yanıt sergilemekte ve bu nedenle değişken sonuçlar verebilmektedir. Önceki çalışmalar değerlendirildiğinde de çalışmamızla benzer şekilde intranazal lidokainin hastaların en az 1/3'ünde etkili olduğunu, ancak fayda derecesinin orta düzeyde olduğunu göstermektedir [113]

İntranazal lidokainin akut KB'lı hastalarda etkinliğiyle ilgili çok sayıda makale taranarak çalışmalar yapılmış olup, bu tedaviyle bir dereceye kadar semptomatik iyileşme tespit edilmiş olup, çalışmaların metodolojik zayıflıkları bu bulgunun geçerliliğini tehlikeye atmış ve yazarlar bu tedaviyi klinik uygulamada destekleyecek yeterli kanıt olmadığı sonucuna varmıştır [113] Eğer intranazal lidokain (1 mL) denenecekse, % 4'lük topikal solüsyon içerisinde ağrının aynı tarafında uygulanır. [114]

GON blokajı en az uygulanan tedavi yöntemidir (%4.5). GON Blokajı tedavisi uygulanan toplam 4 hastanın; %25 tutarlı yanıt (n=1), %25 tutarsız yanıt (n=1) vermiştir. Bu tedavi, yüksek bir yanıtızlık oranı ile nispeten düşük bir etkinlik göstermektedir

Çalışmamızda farklı profilaksi tedavilerinin uygulama sıklığı ve yanıt dağılımı sunulmuştur. Verapamil, en sık kullanılan profilaksi tedavisi olarak görünmektedir (%85.4), ve bu tedaviye tutarlı yanıt verenlerin oranı (%78.9) oldukça yüksektir. Leone M ve ark. (2000) yaptığı çalışmayla benzer şekilde verapamil küme baş ağrısı profilaksisinde oldukça etkindir.

Çalışmamızdaki hasta grubunda metilprednizolon oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır (%65.2) ve bu tedaviye tutarlı yanıt verenlerin oranı (%79.3) Verapamil'e benzerdir. Verapamil, en sık tercih edilen profilaksi tedavisi olmakla birlikte, tutarlı yanıt oranı (%78.9) metilprednizolondan (%79.3) biraz daha düşüktür. [56]

Küme baş ağrısında kortikosteroidlerin kullanımına ilişkin Ekbom ve Hardebo tarafından çeşitli açık çalışmalar ve vaka serileri yayınlanmış ve gözden

geçirilmiştir [115]. Açık çalışmaların tümü, farklı doz rejimleri (30 mg prednizon/gün ve daha yüksek; 2 x 4 mg deksametazon/gün) altında verilen steroidlerin klinik olarak iyi bilinen etkinliğini doğrulamıştır. Kortikosteroidler çalışmamızda da görüldüğü gibi çok etkili bir başlangıç profilaksi seçeneğidir ve daha uzun etkili önleyici ajanların etkili olması için gereken süre boyunca atakları hızla bastırır. Steroid tedavisinin başlangıcında en az 5 gün boyunca günde bir kez 60-100 mg prednizon verilmesi, daha sonra dozun her gün 10 mg azaltılması önerilir. Küme baş ağrısı hastalarının yaklaşık %70-80'i steroidlere yanıt verir.

Diğer taraftan, Ergotamin ve Topiramet daha az sıklıkla kullanılmaktadır (%22.5 ve %19.1 sırasıyla), ancak bu tedavilere tutarlı yanıt verenlerin oranları sırasıyla %65 ve %64.7'dir. Ergotaminin tolere edilememe oranı (%25) diğer tedavilere göre daha yüksektir.

Çalışmamızda Lityum tedavisine tutarlı yanıt veren hasta oranı %77 olup, Bussone ve ark. yürüttüğü karşılaştırmalı, çift-kör çalışma, lityum ve verapamilin küme baş ağrısının önlenmesinde benzer etkinlik gösterdiğini buldu. [60] Ancak verapamil daha hızlı iyileşme ve daha iyi tolere edilebilirlik ile ilişkilendirildi. Yan etkiler nedeniyle bizim çalışmamızda da yalnızca kronik küme baş ağrılı hastalara uygulanmış, tutarlı yanıt elde edilmiştir.

Topiramet çoğunlukla verapamil ile kombinasyon halinde, küme baş ağrısının önlenmesi için etkili bir ek ilaçtır. Bizim çalışmamızda da destek tedavi olarak hastalarımıza başlanmıştır. Topiramatin küme baş ağrısında etkinliği açısından yapılan çalışmalardan elde edilen veriler sınırlıdır. Rapoport ve ark. (2003) yaptıkları çalışmada hasta sayısı az ancak etkinlik oranı %60 gibidir ve bizim çalışmamızdaki orana benzerdir. Tolere edebilen baş ağrılı hastalarda ek tedavi olarak kullanabilmektedir.

GON blokajı, düşük uygulama sıklığı ve yüksek tutarsız-hafif yanıt oranına (%60) sahiptir. Lambru ve ark. (2013) yaptığı 595 hastayı içeren klinik ve gözlemsel çalışmaların incelemesinde yanıt oranları %47 ila 100 arasında değişmekte olup bizim çalışmamızda da hafif-tutarsız etki oranı yüksek çıkmıştır.

Dirençli küme baş ağrısında alternatif olarak kısa süreli etkisinden faydalanılabilir [67]

Küme baş ağrısı profilaksisinde valproatın kullanımına ilişkin kanıtlar sınırlı ve çelişkilidir. Bizim çalışmamızda kullanım oranı düşük olmakla birlikte tutarlı yanıt %66 gibi yüksek orandadır. Gallagher ve ark. (2002) yaptığı çalışmada da hem migren hem küme baş ağrılı hastalarda iyi bir alternatif olabileceği tespit edilmiştir. [116]

Leone ve ark. (1996) yaptığı çalışmada oral melatonin (10 mg) , 20 hastayı içeren çift kör, RKÇ'da plasebodan daha etkili olmuş, ancak yanıt oranı nispeten düşük tespit edilmiştir (10 hastadan 5'i) [77] Buna karşılık, Pringsheim ve ark. (2002) yaptığı çalışmada plaseboya karşın anlamlı farkın olmadığını göstermiştir. Çalışmamızda ise melatonin tedavisine tutarlı yanıt %40 gibi yanıtız ya da tolere edemeyen hasta sayısının yüksek sayıda olması melatoninin herkes için uygun olmayabileceğini göstermektedir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, küme baş ağrısı (KB) hastalarının klinik özellikleri, tedavi yanıtları ve tanı süreçleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın bulguları, KB'nin tanı ve tedavi süreçlerinde önemli gecikmeler yaşandığını ve bu durumun hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilediğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda neredeyse 4 nörologtan 3'ü küme baş ağrısı tanısını atlamıştır. Küme baş ağrısında geç tanı almak, hastaların hayat kalitesini ciddi şekilde etkileyebilir. Bu tip baş ağrıları, son derece şiddetli ve tekrarlayıcı olup genellikle belirli dönemlerde ortaya çıkar. Geç tanı, doğru tedaviye erişimin gecikmesine neden olur ve bu durum hastaların ağrı atakları sırasında gereksiz yere acı çekmesine yol açar. Ayrıca, yanlış tanıları nedeniyle uygulanan etkisiz tedaviler hem sağlık maliyetlerini artırır hem de hastaların psikolojik durumunu olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle, küme baş ağrısının erken tanısı ve uygun tedavi planlaması, hastaların hayat kalitesini iyileştirmek için kritik öneme sahiptir.

Geç tanı alma nedenleri arasında küme baş ağrısının diğer baş ağrılarına göre görece nadir görülmesi ve poliklinik şartlarında süre kısıtlılığı nedeniyle yeterince zaman ayrılamaması olabilir. Ya da en sık karıştırılan tanılardan olan migren , sinüzit gibi hastalıklarla ortak semptomları paylaşması tanı konulamama nedenleri arasında sayılabilir. Hayat kalitesini ve işlevselliği ciddi oranda bozan baş ağrısı semptomunun başka hastalıklarla ilişkilendirilmesi de yanlış ve geç tanı alma nedenleri arasında sıralanabilir

Araştırmamızda, oksijen tedavisi ve sumatriptan enjeksiyonlarının, KB ataklarının yönetiminde en etkili ve en tutarlı tedavi seçenekleri olduğunu gözlemledik. Sonuçlarımız , bu iki tedavi yönteminin KB yönetiminde ilk basamak tedavi olarak kullanılabileceğini desteklemektedir.

Profilaktik tedaviler arasında en sık kullanılan verapamil ve metilprednizolon da yüksek tutarlı yanıt oranlarına sahip olup , KB'nin uzun vadeli yönetiminde önemli bir rol oynamaktadır. Diğer profilaktik tedaviler olan

lityum, topiramat ve valproat da hastaların bir kısmında etkili bulunmuştur, ancak bu tedavilerin kullanım sıklığı daha düşüktür.

Çalışmamız ayrıca, KB hastalarının çok büyük bir kısmının başlangıçta yanlış tanı aldığını ve bu yanlış tanıların en sık migren ve sinüzit olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgu, KB'nin tanı sürecinde farkındalığın artırılması gerektiğini ve nörologların eğitimine daha fazla önem verilmesi gerektiğini göstermektedir.

Sigara kullanımı ve baş ağrısı başlangıç yaşı arasındaki ilişki incelendiğinde, sigara içen hastaların baş ağrısı başlangıç yaşının daha yüksek olduğu ve atak sıklığının daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, sigaranın KB üzerindeki olumsuz etkilerini vurgulamakta ve hastaların sigara kullanımını bırakmaları için teşvik edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızın en önemli sınırlaması çalışmamızın tamamen hasta ifadesine dayanmasıdır. Diğer sınırlamaları arasında, demografik bir çalışma olması nedeniyle, tedaviye yanıtın uzun vadeli izlenememiş olması ve çeşitli tedavi yöntemlerinin yan etkilerinin kapsamlı bir şekilde incelenmemesi bulunmaktadır. Gelecekteki araştırmalar, bu tedavilerin uzun vadeli etkinliği ve güvenliği üzerine daha fazla bilgi sağlamalı ve tedavi stratejilerinin sürekli olarak iyileştirilmesine odaklanmalıdır.

Sonuç olarak, bu çalışma, KB yönetiminde kişiselleştirilmiş tedavi planlarının önemini ve klinik uygulamalarda tedavi seçimlerimizi belirlemede önemli veriler sağlamaktadır. Oksijen tedavisi ve sumatriptan enjeksiyonlarının etkinliği vurgulanırken, diğer tedavi seçeneklerinin de belirli hastalarda etkili olabileceği gösterilmiştir. KB'nin tanı ve tedavi süreçlerinin iyileştirilmesi için daha fazla araştırma ve eğitim gerekmektedir.

KAYNAKÇA

1. BIÇAKCI, Ş., et al., *Türk Nöroloji Derneği Baş ağrısı Çalışma Grubu Uygulamaları*.
2. Luerding, R., et al., *Aggressiveness in different presentations of cluster headache: results from a controlled multicentric study*. Cephalalgia, 2012. **32**(7): p. 528-536.
3. Holland, P.R. and P.J. Goadsby, *Cluster headache, hypothalamus, and orexin*. Current pain and headache reports, 2009. **13**: p. 147-154.
4. Arnold, M., *Headache classification committee of the international headache society (IHS) the international classification of headache disorders*. Cephalalgia, 2018. **38**(1): p. 1-211.
5. Boes, C., et al., *Wilfred Harris' early description of cluster headache*. Cephalalgia, 2002. **22**(4): p. 320-326.
6. Harris, W., *Ciliary neuralgia and its treatment*. British Medical Journal, 1936. **1**(3922): p. 457.
7. Okuyucu, E., İ.M. Melek, and T. Duman, *Küme Baş Ağrısı*. Türkiye Aile Hekimliği Dergisi, 2007. **10**(3): p. 117-122.
8. Leone, M., S. Ferraro, and A.P. Cecchini, *The neurobiology of cluster headache*. Handbook of Clinical Neurology, 2021. **182**: p. 401-414.
9. Robbins, M.S. and R.B. Lipton. *The epidemiology of primary headache disorders*. in *Seminars in neurology*. 2010. © Thieme Medical Publishers.
10. Evers, S., et al., *Prevalence of cluster headache in Germany: results of the epidemiological DMKG study*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2007. **78**(11): p. 1289-1290.
11. Fischera, M., et al., *The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies*. Cephalalgia, 2008. **28**(6): p. 614-618.
12. Manzoni, G.C., *Gender ratio of cluster headache over the years: a possible role of changes in lifestyle*. Cephalalgia, 1998. **18**(3): p. 138-142.
13. Wei, D.Y.-T., J.J.Y. Ong, and P.J. Goadsby, *Cluster headache: epidemiology, pathophysiology, clinical features, and diagnosis*. Annals of Indian Academy of Neurology, 2018. **21**(Suppl 1): p. S3.
14. Ekblom, K., et al., *Age at onset and sex ratio in cluster headache: observations over three decades*. Cephalalgia, 2002. **22**(2): p. 94-100.
15. Russell, M.B., *Epidemiology and genetics of cluster headache*. The Lancet Neurology, 2004. **3**(5): p. 279-283.

16. Manzoni, G., *Cluster headache and lifestyle: remarks on a population of 374 male patients*. Cephalalgia, 1999. **19**(2): p. 88-94.
17. Swanson, J.W., et al., *Incidence of cluster headaches: A population-based study in Olmsted County, Minnesota*. Neurology, 1994. **44**(3 Part 1): p. 433- 3.
18. Rozen, T.D., *Cluster headache clinical phenotypes: Tobacco nonexposed (never smoker and no parental secondary smoke exposure as a child) versus tobacco-exposed: Results from the United States Cluster Headache Survey*. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 2018. **58**(5): p. 688-699.
19. Goadsby, P.J., *Pathophysiology of cluster headache: a trigeminal autonomic cephalgia*. The Lancet Neurology, 2002. **1**(4): p. 251-257.
20. Martins, I., R. Gouveia, and J. Antunes, *Double dissociation between autonomic symptoms and pain in cluster headache*. Cephalalgia, 2005. **25**(5): p. 398-400.
21. Tajti, J., et al., *Migraine and neuropeptides*. Neuropeptides, 2015. **52**: p. 19-30.
22. Goadsby, P.J., et al., *Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing*. Physiological reviews, 2017.
23. Keller, J.T., et al., *Innervation of the posterior fossa dura of the cat*. Brain research bulletin, 1985. **14**(1): p. 97-102.
24. Liu, Y., et al., *Brainstem and thalamic projections from a craniovascular sensory nervous centre in the rostral cervical spinal dorsal horn of rats*. Cephalalgia, 2009. **29**(9): p. 935-948.
25. Wei DY, Goadsby PJ. Cluster headache pathophysiology - insights from current and emerging treatments. Nat Rev Neurol. 2021 May;17(5):308-324. doi: 10.1038/s41582-021-00477-w. Epub 2021 Mar 29. PMID: 33782592.
26. Goadsby, P.J. and R.B. Lipton, *A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic feature, including new cases*. Brain: a journal of neurology, 1997. **120**(1): p. 193-209.
27. Knight, Y.E., et al., *Patterns of fos expression in the rostral medulla and caudal pons evoked by noxious craniovascular stimulation and periaqueductal gray stimulation in the cat*. Brain research, 2005. **1045**(1-2): p. 1-11.
28. May, A., et al., *PET and MRA findings in cluster headache and MRA in experimental pain*. Neurology, 2000. **55**(9): p. 1328-1335.
29. Schoenen, J., et al., *Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-1: a randomized, sham-controlled study*. Cephalalgia, 2013. **33**(10): p. 816-830.

30. Goadsby, P.J., et al., *Safety and efficacy of sphenopalatine ganglion stimulation for chronic cluster headache: a double-blind, randomised controlled trial*. The Lancet Neurology, 2019. **18**(12): p. 1081-1090.
31. Buture, A., et al., *Update on the pathophysiology of cluster headache: imaging and neuropeptide studies*. Journal of pain research, 2019: p. 269-281.
32. Chan, C. and P.J. Goadsby, *CGRP pathway monoclonal antibodies for cluster headache*. Expert Opinion on Biological Therapy, 2020. **20**(8): p. 947-953.
33. Goadsby, P.J., et al., *Trial of galcanezumab in prevention of episodic cluster headache*. New England Journal of Medicine, 2019. **381**(2): p. 132-141.
34. May, A., et al., *Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome*. Nature medicine, 1999. **5**(7): p. 836-838.
35. Leone, M. and G. Bussone, *Pathophysiology of trigeminal autonomic cephalalgias*. The Lancet Neurology, 2009. **8**(8): p. 755-764.
36. Pringsheim, T., *Cluster headache: evidence for a disorder of circadian rhythm and hypothalamic function*. Canadian journal of neurological sciences, 2002. **29**(1): p. 33-40.
37. Arkink, E.B., et al., *The anterior hypothalamus in cluster headache*. Cephalalgia, 2017. **37**(11): p. 1039-1050.
38. May, A., et al., *Hypothalamic activation in cluster headache attacks*. The Lancet, 1998. **352**(9124): p. 275-278.
39. Sprenger, T., et al., *Specific hypothalamic activation during a spontaneous cluster headache attack*. Neurology, 2004. **62**(3): p. 516-517.
40. Waldenlind, E., et al., *Circadian secretion of cortisol and melatonin in cluster headache during active cluster periods and remission*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1987. **50**(2): p. 207-213.
41. Jürgens, T.P., et al., *Impairment in episodic and chronic cluster headache*. Cephalalgia, 2011. **31**(6): p. 671-682.
42. Torelli, P. and G.C. Manzoni, *Pain and behaviour in cluster headache. A prospective study and review of the literature*. Functional neurology, 2003. **18**(4): p. 205-210.
43. Wilbrink, L.A., et al., *Allodynia in cluster headache*. Pain, 2017. **158**(6): p. 1113-1117.
44. Halker, R., B. Vargas, and D.W. Dodick. *Cluster headache: diagnosis and treatment*. in *Seminars in neurology*. 2010. © Thieme Medical Publishers.
45. Benkli, B., et al., *Circadian features of cluster headache and migraine: a systematic review, meta-analysis, and genetic analysis*. Neurology, 2023. **100**(22): p. e2224-e2236.

46. Drummond, P., *Mechanisms of autonomic disturbance in the face during and between attacks of cluster headache*. Cephalalgia, 2006. **26**(6): p. 633-641.
47. Russell, D. and L. Storstein, *Cluster headache: a computerized analysis of 24 h Holter ECG recordings and description of ECG rhythm disturbances*. Cephalalgia, 1983. **3**(2): p. 83-107.
48. Manne, J.R.R., *Cluster syncope*. The American Journal of Medicine, 2016. **129**(2): p. e13-e14.
49. Drummond, P.D., *Dysfunction of the sympathetic nervous system in cluster headache*. Cephalalgia, 1988. **8**(3): p. 181-186.
50. Donnet, A., et al., *Chronic cluster headache: a French clinical descriptive study*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2007. **78**(12): p. 1354-1358.
51. Louter, M.A., et al., *Cluster headache and depression*. Neurology, 2016. **87**(18): p. 1899-1906.
52. Robbins, M.S., *The psychiatric comorbidities of cluster headache*. Current pain and headache reports, 2013. **17**(2): p. 313.
53. May, A., *Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management*. The Lancet, 2005. **366**(9488): p. 843-855.
54. Remahl, A.N., et al., *Hyperbaric oxygen treatment of active cluster headache: a double-blind placebo-controlled cross-over study*. Cephalalgia, 2002. **22**(9): p. 730-739.
55. May, A., et al., *EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias*. European Journal of Neurology, 2006. **13**(10): p. 1066-1077.
56. Leone, M., et al., *Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo*. Neurology, 2000. **54**(6): p. 1382-1385.
57. Cohen, A.S., M.S. Matharu, and P.J. Goadsby, *Electrocardiographic abnormalities in patients with cluster headache on verapamil therapy*. Neurology, 2007. **69**(7): p. 668-675.
58. Lanteri-Minet, M., et al., *Cardiac safety in cluster headache patients using the very high dose of verapamil (≥ 720 mg/day)*. The journal of headache and pain, 2011. **12**(2): p. 173-176.
59. Hoffmann, J. and A. May, *Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache*. The Lancet Neurology, 2018. **17**(1): p. 75-83.
60. Bussone, G., et al., *Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis*. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 1990. **30**(7): p. 411-417.

61. Ekblom, K., *Lithium for cluster headache: review of the literature and preliminary results of long-term treatment*. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 1981. **21**(4): p. 132-139.
62. Rapoport, A., et al., *Treatment of cluster headache with topiramate: effects and side-effects in five patients*. Cephalalgia, 2003. **23**(1): p. 69-70.
63. Leone, M., et al., *Topiramate in cluster headache prophylaxis: an open trial*. Cephalalgia, 2003. **23**(10): p. 1001-1002.
64. Peres, M., et al., *Greater occipital nerve blockade for cluster headache*. Cephalalgia, 2002. **22**(7): p. 520-522.
65. Leroux, E., et al., *Suboccipital steroid injections for transitional treatment of patients with more than two cluster headache attacks per day: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. The Lancet Neurology, 2011. **10**(10): p. 891-897.
66. Gantenbein, A.R., et al., *Efficacy and safety of 121 injections of the greater occipital nerve in episodic and chronic cluster headache*. Cephalalgia, 2012. **32**(8): p. 630-634.
67. Lambru, G., et al., *Greater occipital nerve blocks in chronic cluster headache: A prospective open-label study*. European Journal of Neurology, 2014. **21**(2): p. 338-343.
68. Matharu, M., *Cluster headache*. BMJ clinical evidence, 2010. **2010**.
69. Sicuteri, F., et al., *Beneficial effect of capsaicin application to the nasal mucosa in cluster headache*. The Clinical journal of pain, 1989. **5**(1): p. 49-53.
70. Fusco, B.M., et al., *Preventative effect of repeated nasal applications of capsaicin in cluster headache*. Pain, 1994. **59**(3): p. 321-325.
71. Marks, D.R., et al., *A double-blind placebo-controlled trial of intranasal capsaicin for cluster headache*. Cephalalgia, 1993. **13**(2): p. 114-116.
72. Mulder, L. and E. Spierings, *Naratriptan in the preventive treatment of cluster headache*. Cephalalgia, 2002. **22**(10): p. 815-817.
73. Loder, E., *Naratriptan in the prophylaxis of cluster headache*. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 2002. **42**(1): p. 56-57.
74. Siow, H., P. Pozo-Rosich, and S. Silberstein, *Frovatriptan for the treatment of cluster headaches*. Cephalalgia, 2004. **24**(12): p. 1045-1048.
75. Monstad, I., et al., *Preemptive oral treatment with sumatriptan during a cluster period*. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 1995. **35**(10): p. 607-613.
76. Dodick D, Rozen T, Goadsby P, Silberstein S. Cluster Headache. *Cephalalgia*. 2000;20(9):787-803.

77. Leone, M., et al., *Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: a double-blind pilot study with parallel groups*. Cephalalgia, 1996. **16**(7): p. 494-496.
78. Pringsheim, T., et al., *Melatonin as adjunctive therapy in the prophylaxis of cluster headache: a pilot study*. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 2002. **42**(8): p. 787-792.
79. Evers, S., et al., *Treatment of headache with botulinum toxin A—a review according to evidence-based medicine criteria*. Cephalalgia, 2002. **22**(9): p. 699-710.
80. Gaul, C., et al., *Non-invasive vagus nerve stimulation for PREvention and Acute treatment of chronic cluster headache (PREVA): a randomised controlled study*. Cephalalgia, 2016. **36**(6): p. 534-546.
81. Matharu, M.S. and L. Zrinzo, *Deep brain stimulation in cluster headache: hypothalamus or midbrain tegmentum?* Current pain and headache reports, 2010. **14**: p. 151-159.
82. Fontaine, D., et al., *Anatomical location of effective deep brain stimulation electrodes in chronic cluster headache*. Brain, 2010. **133**(4): p. 1214-1223.
83. Akram, H., et al., *Ventral tegmental area deep brain stimulation for refractory chronic cluster headache*. Neurology, 2016. **86**(18): p. 1676-1682.
84. Nowacki, A., et al., *Deep brain stimulation for chronic cluster headache: Meta-analysis of individual patient data*. Annals of neurology, 2020. **88**(5): p. 956-969.
85. Schoenen, J., et al., *Hypothalamic stimulation in chronic cluster headache: a pilot study of efficacy and mode of action*. Brain, 2005. **128**(4): p. 940-947.
86. Leone, M., et al., *Deep brain stimulation for intractable chronic cluster headache: proposals for patient selection*. Cephalalgia, 2004. **24**(11): p. 934-937.
87. Society, H.C.C.o.t.I.H., *The international classification of headache disorders, (beta version)*. Cephalalgia, 2013. **33**(9): p. 629-808.
88. Elhfnawy, A.M., L. Solymosi, and C. Sommer, *Carotid dissection presenting as a prolonged cluster-like headache in a patient with episodic cluster headache*. Case Reports, 2017. **2017**: p. bcr-2017-220845.
89. Gentile, S., et al., *Resolution of cluster headache after closure of an anterior communicating artery aneurysm: the role of pericarotid sympathetic fibres*. Clinical neurology and neurosurgery, 2006. **108**(2): p. 195-198.
90. West, P. and D. Todman, *Chronic cluster headache associated with a vertebral artery aneurysm*. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 1991. **31**(4): p. 210-212.
91. Hindfelt, B. and H. Olivecrona, *Cerebral arteriovenous malformation and cluster-like headache*. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 1991. **31**(8): p. 514-517.

92. Chang, Y.-H., et al., *Cluster headache and middle meningeal artery dural arteriovenous fistulas: A case report*. Cephalalgia, 2018. **38**(11): p. 1792-1796.
93. Bellamio, M., et al., *Cluster headache: When to worry? Two case reports*. Cephalalgia, 2017. **37**(5): p. 491-495.
94. Park, K.-I., et al., *Cluster-like headache secondary to cerebral venous thrombosis*. Journal of Clinical Neurology, 2006. **2**(1): p. 70-73.
95. Grangeon, L., et al., *Is pituitary MRI screening necessary in cluster headache?* Cephalalgia, 2021. **41**(7): p. 779-788.
96. Wang, S.-J., et al., *Cranial autonomic symptoms in patients with pituitary adenoma presenting with headaches*. Acta Neurol Taiwan, 2009. **18**(2): p. 104-12.
97. Kou, L., et al., *Cluster-Like headache secondary to anamnesis of sphenoid ridge meningioma: a case report and literature review*. Frontiers in Neurology, 2019. **10**: p. 23.
98. Taub, E., et al., *Resolution of chronic cluster headache after resection of a tentorial meningioma: case report*. Neurosurgery, 1995. **37**(2): p. 319-322.
99. Appelbaum, J. and A. Noronha, *Pericarotid cluster headache*. Journal of neurology, 1989. **236**: p. 430-431.
100. Jimenez-Jimenez, F., et al., *Giant cell arteritis presenting as cluster headache*. Neurology, 1998. **51**(6): p. 1767-1768.
101. Edvardsson, B., *Cluster headache associated with acute maxillary sinusitis*. Springerplus, 2013. **2**: p. 1-4.
102. Douglas, V.P., et al., *Case report: Orbital myositis triggering oxygen-responsive cluster headache*. Cephalalgia, 2020. **40**(3): p. 313-316.
103. Tomsak, R.L., *Ophthalmologic aspects of headache*. Medical Clinics of North America, 1991. **75**(3): p. 693-706.
104. Rozen, Todd D. "Cluster headache clinical phenotypes: Tobacco nonexposed (never smoker and no parental secondary smoke exposure as a child) versus tobacco-exposed: Results from the United States Cluster Headache Survey." Headache: The Journal of Head and Face Pain 58.5 (2018): 688-699.
105. Bahra, Anish, Arne May, and Peter J. Goadsby. "Cluster headache: a prospective clinical study with diagnostic implications." Neurology 58.3 (2002): 354-361.
106. Evers, S., et al. "Age of onset in cluster headache: the clinical spectrum (three case reports)." Cephalalgia 22.2 (2002): 160-162.

107. Burish, Mark. "Cluster headache and other trigeminal autonomic cephalalgias." *Continuum: Lifelong Learning in Neurology* 24.4 (2018): 1137-1156.
108. Drummond, P. D. "Mechanisms of autonomic disturbance in the face during and between attacks of cluster headache." *Cephalalgia* 26.6 (2006): 633-641
109. Burish, Mark J., et al. "Cluster headache is one of the most intensely painful human conditions: results from the International Cluster Headache Questionnaire." *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 61.1 (2021): 117-124.
110. Al-Karagholi, Mohammad Al-Mahdi, et al. "Debate: Are cluster headache and migraine distinct headache disorders?." *The Journal of Headache and Pain* 23.1 (2022): 151.
111. Sohn, Jong-Hee, et al. "Vitamin D deficiency in patients with cluster headache: A preliminary study." *The journal of headache and pain* 19 (2018): 1-7.
112. Petersen AS, Barloese MC, Jensen RH. Oxygen treatment of cluster headache: a review. *Cephalalgia*. 2014 Nov;34(13):1079-87. doi: 10.1177/0333102414529672. Epub 2014 Apr 10. PMID: 24723673.
113. Morgan A, Jessop V. Best BETs from the Manchester Royal Infirmary. BET 2: should intranasal lidocaine be used in patients with acute cluster headache? *Emerg Med J*. 2013 Sep;30(9):769-70. doi: 10.1136/emermed-2013-202981.2. PMID: 23943642.
114. Robbins, Lawrence. "Küme baş ağrısı için intranazal lidokain." *Baş Ağrısı: Baş ve Yüz Ağrısı Dergisi* 35.2 (1995): 83-84
115. Ekbohm K, Hardebo JE. Cluster headache: aetiology, diagnosis and management. *Drugs*. 2002;62(1):61-9. doi: 10.2165/00003495-200262010-00003. PMID: 11790156.
116. Gallagher RM, Mueller LL, Freitag FG. Divalproex sodium in the treatment of migraine and cluster headaches. *J Am Osteopath Assoc*. 2002 Feb;102(2):92-4. PMID: 11866398.
117. Vingen, J. Vanagaite, J. A. Pareja, and L. J. Stovner. "Quantitative evaluation of photophobia and phonophobia in cluster headache." *Cephalalgia* 18.5 (1998): 250-256.
118. Leroux, Elizabeth, and Anne Ducros. "Cluster headache." *Orphanet Journal of Rare Diseases* 3 (2008): 1-11.
119. Kudrow, Lee. "The cyclic relationship of natural illumination to cluster period frequency." *Cephalalgia* 7.6_suppl (1987): 76-78.
120. Şahin, Erdi. "Küme baş ağrısı patofizyolojisiinde inflamazomun rolü ve otonomik bulguların değerlendirilmesi."

121. Peres, M. F. P., et al. "Cluster headache and melatonin." *The Lancet* 355.9198 (2000): 147.
122. Van Vliet, J. A., et al. "Features involved in the diagnostic delay of cluster headache." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 74.8 (2003): 1123-1125.
123. Van Vliet, J. A., et al. "Evaluating the IHS criteria for cluster headache—a comparison between patients meeting all criteria and patients failing one criterion." *Cephalalgia* 26.3 (2006): 241-245.
124. Lindemann, Christina R. "Cluster headache: A review of clinical presentation, evaluation, and management." *JAAPA* 35.8 (2022): 15-19.
125. May, Arne, et al. "Cluster headache." *Nature reviews Disease primers* 4.1 (2018): 1-17.



İSİM:

YAŞ:

E / K

TELEFON:

KAYIT TARİHİ:

TANI: ☐ Epizodik Küme ; ☐ Kronik Küme

Başlama yaşı:

Tanı yaşı:

Önceki tanılar:

Kaç nörolog görmüş:

Başka primer BA var mı? ☐ H; ☐ E Ne.....

☐ HT; ☐ DM; ☐ ASKH; ☐ Sigara; ☐ Alkol; ☐ Uyku Apnesi; Diğer.....

ATAK BİLGİLERİ

Sıklık (Günde): Max:.....; Min:.....; Genelde:.....

Süre (Dakika) : Max:.....; Min:.....; Genelde:.....

Şiddet (VAS 0-10) : Max:.....; Min:.....; Genelde:.....

Ağrının maksimum şiddete çıkış hızı: Max:.....; Min:.....; Genelde:.....

Dakik mi?: ☐ Evet; ☐ Hayır; ☐ Eskiden; Hangi saatte.....

Lokalizasyon:

☐ Sağ; ☐ Sol; ☐ Bazen sağ, bazen sol;

☐ Dönemler arası değişiyor; ☐ Dönem içinde değişiyor

Yayılm: ☐ Temporal; ☐ Parietal; ☐ Oksipital; ☐ Maksiller; ☐ Mandibuler;

☐ Diğer;.....

Karakter: ☐ Oyucu; ☐ Zonklayıcı; ☐ Yanıcı; ☐ Saplayıcı; ☐ Basınç; ☐ Diğer;.....

Eşlik eden bulgular:

☐ Bulantı; ☐ Kusma; ☐ Fotofobi; ☐ Sonofobi; ☐ Basınç;

☐ Diğer;.....

Otonom bulgular: ☐ İpsilat; ☐ Kontralat; ☐ Bilat

☐ Lakrimasyon; ☐ Konjesyon; ☐ BurundaTıkanıklık; ☐ Burun Akıntısı;

☐ Miozis; ☐ Ptozis; ☐ Diğer;.....

Atakta hareketlilik: ☐ Yatmak iyi; ☐ Farketmiyor; ☐ Hareket iyi

Tetiklenme: Alkol: ☐ E; ☐ H; ☐ Kullanmıyor; //Boyun hareketleri: ☐ E; ☐ H; //Diğer.....

Rahatlatanlar: Soğuk ☐ E; ☐ H; ☐ //Diğer;.....

DÖNEM BİLGİLERİ

Toplamda kaç yılda kaç dönemi olmuş: YIL; Dönem sayısı:.....

Süre (Gün): Max:.....; Min:.....; Genelde:.....

Tekrarlama (Yılda) : Max:.....; Min:.....; Genelde:.....

Remisyon (Ay) : Max:.....; Min:.....; Genelde:.....

Zamanlama: ☐ Belirsiz; ☐ Hep aynı; ☐ Eskiden aynıymış;
Hangi aylarda;.....

TEDAVİ BİLGİLERİ

ATAK

TEDAVİ YANITI	Denen memiş	Yanıt yok	Tutarlı yanıt	Tutarsız/Hafif	Max doz
Oksijen					
Nazal lidokaine					
GON Blokajı					
Eletriptan					
Sumatriptan oral					
Sumatriptan enjeksiy					
Rizatriptan					

PROFİLAKSİ

TEDAVİ YANITI	Denen memiş	Yanıt yok	Tolere edeme miş	Tutarlı yanıt	Tutarsız/ Hafif	Max doz
Metilprednizolon						
Ergotamin						
Verapamil						
Lityum						
Topiramat						
Valproat						
Melatonin						
GON Blokajı						

|