



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

KÜME BAŞAĞRISI PATOFİZYOLOJİSİNDE İNFLAMAZOMUN ROLÜ VE OTONOMİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Erdi ŞAHİN

(Uzmanlık Tezi)

**Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Betül BAYKAN**

İSTANBUL- 2020

ÖNSÖZ

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her açıdan gelişmemde büyük rolü olan hem tez hocam hem de yol göstericim olan Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Betül BAYKAN başta olmak üzere tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,

Bu çalışmanın her aşamasında öneri, eleştirileri ve yardımları ile tezimin oluşumuna katkıda bulunan, bilgilerini bana aktaran Prof. Dr. Betül BAYKAN, Prof. Dr. Elif KOCASOY ORHAN, Doç. Dr. Esme EKİZOĞLU, Prof. Dr. Ahmet Kaya BİLGE, Prof. Dr. Erdem TÜZÜN, Doç. Dr. Cem İsmail KÜÇÜKALİ ve Canan ULUSOY'a,

Tıpta uzmanlık eğitim dönemim boyunca çok şey öğrendiğim ve desteklerini hep hissettiren çok değerli hocalarım Prof. Dr. Murat EMRE, Prof. Dr. Hakan GÜRVİT, Prof. Dr. Haşmet Ayhan HANAĞASI, Doç. Dr. Başar BİLGİÇ ve Dr. Öğretim Üyesi Bedia SAMANCI'ya,

Nörolojiyi ve bilimi sevmemde büyük rolü olan, tıpta uzmanlık sürecim boyunca yanımda olduğunu hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Yeşim PARMAN'a,

Tıpta uzmanlık eğitim programındaki özverili, anlayışlı ve dostça yaklaşımlarından dolayı sayın hocalarım Prof. Dr. Nerses BEBEK ve Doç. Dr. Hacer DURMUŞ TEKÇE'ye,

Nörolojiye başladığımdan beri her anımda olduğu gibi bu çalışma süresince de emeğini, zamanını, desteğini, sonsuz anlayış ve sevgisini benden hiç esirgemeyen Bedia SAMANCI, Yavuz SAMANCI ve Arman ÇAKAR'a,

Bu çalışmanın ve hayatımın her aşamasında yanımda olan, yardım ve desteklerini hep hissettiren canım dostlarım Uz. Dr. Canan DUMAN İLKİ, Uz. Dr. Çağla ÇINAR BALCIOĞLU, Uz. Dr. Gulshan YUNİSOVA, İnci EMEKLİ, Çağrı ULUKAN, Ahmed Serkan EMEKLİ, Özgü KİZEK, Tural TALİBOV, İrem ÇİFTÇİ ve Haşim GEZEĞEN'e,

Benim için iş arkadaşından öte olan Bedia SAMANCI, Arman ÇAKAR ve Çağla AKI'ya,

Kendileriyle hayatımın çok güzel bir kesitini paylaşma fırsatı bulduğum, her birinden çok değerli şeyler öğrendiğim tüm çalışma arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca yoluma ışık tutan, sabırlarını, sonsuz sevgilerini, desteklerini, karşılıksız özverilerini benden hiç esirgemeyen, hayatımda ve mesleğimde bugüne gelmemin mimarları olan, beni benden çok daha fazla düşünmeye hep devam eden, hayatımın vazgeçilmezleri biricik annem, babam ve ağabeyime,

Erdi ŞAHİN

İstanbul, 2020

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR	viii
ÖZET	1
SUMMARY	3
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER	8
2.1. KÜME BAŞAĞRISI.....	8
2.1.1. Küme Başağrısının Epidemiyolojisi	9
2.1.2. Küme Başağrısının Patofizyolojisi.....	11
2.1.3. Küme Başağrısının Klinik Özellikleri.....	13
2.1.4. Küme Başağrısında Tedavi	14
2.1.4.1. Küme Başağrısında Atak Tedavisi.....	14
2.1.4.2. Küme Başağrısında Atak Önleyici Tedavi	15
2.1.5. Küme Başağrısının Ayırıcı Tanısı.....	16
2.1.6. Küme Başağrısında Genetik Faktörler	18
2.1.7. Küme Başağrısında Görüntüleme	19
2.1.8. Semptomatik Küme Başağrısı.....	20
2.1.9. Küme Başağrısının Duygudurum Bozukluklarıyla İlişkisi	21
2.2. İNFLAMAZOM.....	23
2.3. OTONOM SİNİR SİSTEMİ	26
2.3.1. Kalp Hızı Değişkenliği.....	28
2.3.2. Otonom Sistemin Elektrofizyolojik İncelemeleri	29

3. OLGULAR VE YÖNTEM	31
3.1. OLGULARIN SEÇİMİ	31
3.2. İNFLAMAZOM ÇALIŞMALARI	32
3.2.1. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (GZ-PZR)	34
3.2.2. ELISA	36
3.3. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	36
3.4. ELEKTROFİZYOLOJİK İNCELEMELER	37
3.4.1. Sempatik Deri Yanıtları	38
3.4.2. R-R İntervalleri	38
3.5. EŞLİK EDEN DUYGUDURUM BOZUKLUKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	39
3.6. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	39
4. BULGULAR	40
4.1. GENEL BULGULAR	40
4.1.1. Hastaların Klinik, Demografik ve Laboratuar Özellikleri	40
4.2. İNFLAMAZOM ÇALIŞMALARININ SONUÇLARI	48
4.2.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Klinik ve Demografik Özellikleri	48
4.2.2. ELISA Yöntemiyle Yapılan İnflamazom Çalışmaları Sonuçları	48
4.2.2.1. Genel Grup Sonuçları	48
4.2.2.2. Atak Dönemi Sonuçları	51
4.2.2.3. Atak Dışı Dönem Sonuçları	55
4.2.2.4. Hem Atak Hem Atak Dışı Dönemlerinde Kan Alınabilen Hastaların Karşılaştırmaları	57
4.2.3. GZ-PZR Yöntemiyle Yapılan İnflamazom Çalışmaları Sonuçları	58
4.3. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ PARAMETRELERİNİN SONUÇLARI	59
4.3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Klinik ve Demografik Özellikleri	59
4.3.2. Kalp Hızı Değişkenliği Parametreleri Analizinin Sonuçları	59
4.4. ELEKTROFİZYOLOJİK İNCELEMELERİN SONUÇLARI	61
4.4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Klinik ve Demografik Özellikleri	61
4.4.2. Elektrofizyolojik İncelemelerin Sonuçları	61
4.5. EŞLİK EDEN DUYGUDURUM BOZUKLUKLARINA İLİŞKİN YAPILAN ANALİZİN SONUÇLARI	66
5. TARTIŞMA	67
5.1. DEMOGRAFİK, KLİNİK VERİLERİN VE TANISAL LABORATUAR BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	67

5.2. İNFLAMAZOM ÇALIŞMALARININ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	69
5.3. HOLTER VERİLERİNDE KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ PARAMETRELERİNİN SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	72
5.4. ELEKTROFİZYOLOJİK İNCELEMELERİN SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	74
5.5. ÇALIŞMAMIZIN GÜÇLÜ VE ZAYIF YÖNLERİ.....	75
5.6. SON SÖZ	76
6. KAYNAKLAR.....	77
7. CURRICULUM VITAE	89
8. EKLER.....	95
EK-1: ETİK KURUL ONAYI	95
EK-2: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	96
EK-3: KÜME BAŞAĞRISI SORGULAMA FORMU.....	98
EK-4: BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ	100

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1: Küme başağrsı güncel tanı kriterleri	9
Tablo 2.2: Küme başağrsının atak tedavisinde kullanılan ilaç ve yöntemler.	15
Tablo 2.3: Küme başağrsının atak önleyici tedavisinde kullanılan ilaç ve yöntemler.	16
Tablo 2.4: TOS ayırıcı tanısı.....	17
Tablo 2.5: Semptomatik küme başağrsı olgularında ilişkili durumlar.....	21
Tablo 2.6: İnflamazom proteinleri ve bulunduğu lokalizasyonlar.....	23
Tablo 2.7: Merkezi otonomik ağ ve görevleri	26
Tablo 3.1: Olguların Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	32
Tablo 3.1: Gönüllü Grubun Dışlanma Kriterleri.....	32
Tablo 4.1: Küme başağrsı hastalarının demografik ve klinik özellikleri.....	41
Tablo 4.2: Hastaların başağrsı özellikleri	42
Tablo 4.3: Yirmi dört hastadan atak döneminde alınan kanlardan elde edilen sitokin değerleri	52
Tablo 4.4: Yirmi hastadan atak dışı dönemde alınan kanlardan elde edilen sitokin değerleri	56
Tablo 4.5: Yirmi küme olgusunda kalp hızı değişkenliği sonuçları	59
Tablo 4.6: Yirmi hastaya yapılan elektrofizyolojik incelemelerin sonuçları.....	63

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1: İnflamazom aktivasyonunun metabolik etkileri.....	11
Şekil 2.2: Küme patofizyolojisinde etkili olduğu düşünülen mekanizmalar.....	12
Şekil 2.3: Beyinde stresle tetiklenen inflamatuvar yollar ve ilişkili sitokinler.....	22
Şekil 2.4: İnflamazom kompleksinin aktivasyonu	24
Şekil 2.5: Trigeminal parasempatik refleksin aktiflenmesi ve ortaya çıkan otonom semptomlar.....	27
Şekil 2.6: Kalp hızı değişkenliğinin otonom kontrolü	28
Şekil 2.7: Sempatik deri yanıtının oluşum mekanizması	29
Şekil 3.1: Periferik kan mononükleer hücre ayrıştırılması.....	33
Şekil 3.2: Nükleaz enzimlerinin inhibe edildiği ortamda total RNA'nın mümkün olan en saf haliyle DNA ve proteinlerden ayrılması	34
Şekil 3.3: Protein konsantrasyon tayini	35
Şekil 3.4: 12 kanallı elektrokardiyogram holter cihazı	36
Şekil 3.5: Elektrofizyolojik incelemelerin yapılışı.....	37
Şekil 4.1: Eşlik eden otonom bulguların sıklıklarına göre dağılımı.....	43
Şekil 4.2: Baş ağrısı karakterlerinin sıklığına göre dağılımı	44
Şekil 4.3: Baş ağrısını tetikleyen faktörlerin sıklığına göre dağılımı.....	44
Şekil 4.4: Soygeçmişte saptanan primer baş ağrıların sıklığına göre dağılımı	45
Şekil 4.5: Kranyal MRG incelemesinde saptanan sol frontal kavernom	46
Şekil 4.6: Kranyal MRG incelemesinde saptanan sol temporal araknoid kist	47
Şekil 4.7: Kranyal MRG incelemesinde saptanan sağ ponsta hiperintens lezyon.....	47
Şekil 4.8: Otonom bulguları üç veya daha fazla olan hastaların kanlarında anlamlı olarak düşük saptanan sitokin düzeyleri.....	49
Şekil 4.9: Sigara içen hasta grubunda anlamlı olarak düşük saptanan NLRP3, HMGB1, S100b, NSE, nNOS ve eNOS sitokin düzeyleri	50

Şekil 4.10: Hiperlipidemik hastaların kanlarında anlamlı olarak düşük saptanan sitokin düzeyleri	51
Şekil 4.11: Otonom bulguları üç veya daha fazla olan hastaların atak dönemi kanlarında anlamlı olarak düşük saptanan sitokin düzeyleri	53
Şekil 4.12: Sigara içen hasta grubunda atak döneminde kontrollerin aksine anlamlı olarak düşük saptanan S100b ve kontrol grubunda hastaların aksine anlamlı olarak düşük saptanan NLRP1, IL18 ve nNOS sitokin düzeyleri	54
Şekil 4.13: Atak dönemi kanlarında hiperlipidemik hastaların normolipidemik olanlara kıyasla anlamlı olarak düşük saptanan sitokin düzeyleri.....	55
Şekil 4.14: Hastalarda sigara içen grupta içmeyenlere kıyasla anlamlı olarak düşük saptanan NLRP1, NLRP3, S100b, nNOS ve eNOS düzeyleri ve kontrollerde sigara içen grupta içmeyenlere kıyasla anlamlı olarak düşük saptanan IL1 beta düzeyleri	57
Şekil 4.15: Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle elde edilen sitokin düzeylerinin analizi sonucunda elde edilen hasta/kontrol oranları.....	58
Şekil 4.16: Hastalarda kontrollere kıyasla anlamlı oranda yüksek saptanan kalp hızı değişkenliği parametreleri	60
Şekil 4.17: Otonom bulguları üç veya daha fazla olan hastaların kontrollere kıyasla anlamlı oranda yüksek saptanan ortalama kalp hızı düzeyleri	61
Şekil 4.18: Normal sınırlarda sempatik deri yanıtı incelemesi	62
Şekil 4.19: Normal sınırlarda derin ve istirahat solunum durumunda	64
Şekil 4.20: Medyan değere göre iki gruba ayrılan hastalardan 35 yaş ve üzeri olan grubun diğer gruptan anlamlı düzeyde düşük saptanan sempatik deri yanıtı değerleri ve R-R interval değişkenliği oranları	65
Şekil 4.21: Hiperlipidemik hastaların normolipidemik olanlara kıyasla anlamlı olarak düşük saptanan R-R interval değişkenliği oranları	66

KISALTMALAR

ACH4	: Asetilkolin reseptör beta benzeri 2 subüniti
AIM2	: İnterferon-uyarılabılır protein (absent in melanoma)
ASC	: Apoptozla ilişkili benek benzeri protein
ATP	: Adenozin trifosfat
C	: Servikal
CACNA1A	: Voltaj bağımlı kalsiyum kanal P/Q tipi, alfa 1a subünitesi
CASP	: Kaspaz
CCL2	: Monosit kemoatraktan protein-1
DEPC	: Dietilpirokarbonat
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
EDTA	: Etilendiamin tetra asetik asit
ELISA	: Enzim-bağılantılı immünosorbent ölçümü
ETS	: Endotelin
FBS	: Fetal sığır serumu
FFA	: Serbest yağ asidi
GAPDH	: Gliseraldehit 3 fosfat dehidrojenaz
GZ-PZR	: Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu
HCRT2	: Hipokretin reseptör 2
HK	: Hemikranya kontinua
HLA	: İnsan lökosit antijenleri
HMGB	: Yüksek mobilite grubu protein
HSP	: Isı şok proteini
H₂O	: Dihidrojen monoksit (su)
IAPP	: Adacık amiloid polipeptidi
ICAM	: Hücre içi adhezyon molekülü
ICHD	: Başağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması
IL	: İnterlökin
LPS	: Lipopolisakkarid
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MTHFR	: Metilen tetrahidrofolat redüktaz
NFKB	: Nükleer faktör kappa beta

NK	: Doğal öldürücü hücre
NLRP	: NOD benzeri reseptör proteini
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
NO	: Nitrik oksit
NOD	: Nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon bölgesi proteini
NOS	: Nitrik oksit sentaz
NSE	: Nöron spesifik enolaz
PBS	: Fosfat tamponlu salin
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PH	: Paroksizmal hemikranya
PKMH	: Periferik kan mononükleer hücre
PNN50	: Normal kalp vuru intervallerinin 50 sayısının bütüne bölümü
PYD	: N-terminal pürin bölgesi
REM	: Hızlı göz hareketi
RKÇ	: Randomize kontrollü çalışma
RMSSD	: 24 saatlik kayıtlarda ardışık normal kalp vuruları aralıkları farklılıklarının karelerinin toplamının karekökü
RNA	: Ribo nükleik asit
SDNN	: Bütün normal kalp vuruları intervallerinin standart sapması
SDANN	: Beş dakikalık kayıtlarda normal kalp vuruları intervallerinin standart sapması
SP	: P maddesi
SPECT	: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi
SPG	: Sfenopalatin ganglion
SSN	: Superior salivatuvar nükleus
SUNA	: Kranyal otonomik semptomların eşlik ettiği tek taraflı kısa süreli nevrалjiiform ağrılar
SUNCT	: Tek taraflı göz yaşarması ve kızarmasının eşlik ettiği kısa süreli nevrалjiiform ağrılar
SUNHA	: Kısa süreli tek taraflı nevrалjiiform baş ağrısı atakları
S100b	: S100 protein bağlayıcı protein B
TCC	: Trigeminoservikal kompleks
TLR	: Toll benzeri reseptör
TNC	: Trigeminal nükleus kaudalis
TNF	: Tümör nekroz faktör
TOS	: Trigeminal otonomik sefalalji
VCAM	: Vasküler hücre adhezyon molekülü
5-HT	: 5-hidroksitriptamin

ÖZET

Tez tanıtımı: Şahin E, Küme başağrısı patofizyolojisinde inflamazomun rolü ve otonomik bulguların değerlendirilmesi, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Nöroloji Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2020.

Giriş ve Amaç: Küme başağrısının altında yatan mekanizmalar henüz net olarak anlaşılamamıştır. Atakların hep aynı dönemlerde kümelenmesi en çarpıcı zamansal özelliklerindendir ve viral/alerjenik uyaranlar gibi eksternal dönemsel tetikleyicilerle aktive olan bir mekanizmanın varlığını akla getirmektedir. Eşlik eden bulgular nedeniyle kranyal otonomik aktivasyon olduğunun bilinmesi, tabloda sempatik ve parasempatik sistemlerin bozulduğunu düşündürmektedir. Bu çalışmada hastalığın inflamasyonla ilişkisinin ve otonomik tutulumun araştırılması; patofizyolojinin daha iyi anlaşılacak yeni tedavi yaklaşımlarının ortaya konması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamıza küme başağrısı olguları ve sağlıklı kontrol grupları dahil edilme kriterlerine göre alınmıştır. İnflamasyonun olası rolünü araştırmak amacıyla NLRP1, NLRP3, ASC, HMGB1, CASP1, NFKB, TNF alfa, IL-1 beta, IL4, IL6, IL10, IL18, S100b, NSE, nNOS, eNOS ve iNOS düzeyleri incelenmiştir. Hastalığın otonomik sinir sistemine olan etkilerini gözlemlemek amacıyla hastalara atak dışı dönemde 24 saat ritim holter monitorizasyonu ve elektrofizyolojik incelemeler yapılmıştır. Çalışma öncesi etik kurul onayı alınmış ve tüm katılımcılara yazılı onam formları imzalatılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya alınan 35 küme başağrısı hastasının (27 erkek), yaş ortalaması $37,26 \pm 13,32$ yıl, ortalama hastalık süresi $7,89 \pm 7,44$ yıldır. Otonom bulguları 3 veya daha fazla olan hastalarda NLRP1 ($p=0,017$), HMGB1 ($p=0,038$), IL18 ($p=0,042$), S100b ($p=0,013$), NSE ($p=0,021$), nNOS ($p=0,028$) ve eNOS ($p=0,034$) düzeyleri anlamlı olarak düşük saptandı. Sigara içen hastalarda içmeyenlere göre NLRP3 ($p=0,014$), HMGB1 ($p=0,004$), IL18 ($p=0,033$), S100b ($p=0,001$), NSE ($p=0,020$), nNOS ($p=0,025$) ve eNOS ($p=0,004$) düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu. Hiperlipidemi öyküsü olan hastalarda IL18 ($p=0,021$) ve eNOS ($p=0,035$) düzeyleri düşüktü. Hem atak hem atak dışı döneminde karşılaştırılan on hastada sitokin düzeylerinde anlamlı

fark bulunmadı. Altı hastanın IL18, NLRP1, NLRP3, nNOS ve NFkB sitokin düzeylerinin incelendiği gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu incelemesinde IL18 düzeyi hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre 11,56 kat yüksek saptandı. Holter verilerinde, kısa süreli kalp hızı değişkenliği parametresi olup parasempatik sistem aktivitesini gösteren RMSSD ($p=0,001$) ve pNN50 ($p=0,024$) değerleri hastalarda anlamlı olarak yüksek saptandı. Otonom bulguları fazla olan olgularda ortalama kalp hızı ($p=0,046$) anlamlı olarak yüksek bulundu. Hiperlipidemi öyküsü olan hastalarda R-R intervallerinin istirahat durumunda değişkenlik oranı ($p=0,007$) yüksekti.

Tartışma: Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında ve atak döneminde araştırılan inflamasyon parametrelerinin düzeylerinde anlamlı fark saptanmaması küme başağrısı patofizyolojisinde inflamazomların belirleyici rol oynamadığını düşündürmektedir. Otonom bulguları 3 veya daha fazla olan hastalarda NLRP3, HMGB1, S100b, NSE, nNOS ve eNOS gibi proinflamatuvar ve bazıları hücre hasarı göstergesi olan sitokinlerin azalmış olması hipotezin aksine periferik kanda inflamasyonun baskılandığını düşündürmektedir. Genel grupta ve atak dönemi örneklerde hiperlipidemik hastalarda IL18 ve eNOS'un düşük saptanması hiperlipidemisinin inflamatuvar mekanizmalarla ve küme başağrısında tetiklenen yollarla ilişkisini ortaya koymuştur. Sigara içen hastalarda atak dışı dönemde alınan kanlarda NLRP1, NLRP3, S100b, nNOS ve eNOS düzeylerinin baskılanması hem sigaranın hem de hastalığın inflamatuvar mekanizmaları etkilediğini düşündürmektedir. IL-18 düzeyinin hastalarda kontrollere göre çarpıcı şekilde 11,56 kat yüksek saptanması, küme başağrısı patofizyolojisinde önemli bir proinflamatuvar sitokin olan IL-18'in aktive olmasının rol oynadığını düşündürmektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz en önemli sonuçlardan biri de parasempatik aktivite artışının göstergesi olan RMSSD ve pNN50 düzeylerinin hastalarda kontrollere kıyasla anlamlı oranda yüksek saptanması olmuştur. Atak dönemi dışında yaptığımız bu incelemede elde ettiğimiz veriler, hastalığın ağırlı dönemden bağımsız bir şekilde otonom sinir sisteminin regülasyonunda bozulma ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Holter, inflamasyon, inflamazom, kalp hızı değişkenliği, küme başağrısı, patofizyoloji, sempatik deri yanıtı, trigeminal otonomik sefalalji

SUMMARY

Dissertation Information: Şahin E, Role of inflammasome in cluster headache pathophysiology and the evaluation of autonomic findings, Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, Department of Neurology, Neurology Dissertation, Istanbul, 2020.

Introduction and Objective: The mechanisms behind cluster headache are not yet fully understood. The clustering of the attacks at the same time interval is a striking time-related characteristic, and this brings to mind the existence of a mechanism externally and periodically activated by viral/allergenic stimuli. The accompanying findings' confirmation of cranial autonomic activation leads to the conclusion that sympathetic and parasympathetic systems have some dysfunction. Our goal is to investigate the relations of this disease with inflammation and autonomic involvement to better understand its pathophysiology and suggest new management options.

Method: Patients with cluster headache and healthy control groups were added to our study in accordance with the inclusion criteria. NLRP1, NLRP3, ASC, HMGB1, CASP1, NFKB, TNF alpha, IL-1 beta, IL4, IL6, IL10, IL18, S100b, NSE, nNOS, eNOS and iNOS levels were examined to investigate the possible role of inflammation in the pathology. The patients underwent 24-hour rhythm holter monitoring and electrophysiological examinations during interictal periods to observe the disease's impact on the autonomic nervous system. Ethics committee approval and signed written consents were obtained from all participants prior to the research.

Findings: The mean age of the included 35 patients with cluster headache (27 men) was 37.26 ± 13.32 years and the average duration of disease was 7.89 ± 7.444 years. NLRP1 ($p=0.017$), HMGB1 ($p=0.038$), IL18 ($p=0.042$), S100b ($p=0.013$), NSE ($p=0.021$), nNOS ($p=0.028$) and eNOS ($p=0.034$) levels were significantly lower in patients with 3 or more autonomic findings. NLRP3 ($p=0.014$), HMGB1 ($p=0.004$), IL18 ($p=0.033$), S100b ($p=0.001$), NSE ($p=0.020$), nNOS ($p=0.025$) and eNOS ($p=0.004$) levels were significantly lower in smokers compared to non-smokers. IL18 ($p=0.021$) and eNOS ($p=0.035$) levels were lower in patients with a history of hyperlipidemia. Blood samples taken from ten patients during both periods with and without attacks did not show any

significant difference in cytokine levels. IL18, NLRP1, NLRP3, nNOS and NFkB cytokine levels were compared to healthy controls by real time polymerase chain reaction in six patients and IL18 levels were found to be 11.56 times higher, strikingly. In analysis of holter data, RMSSD ($p=0.001$) and pNN50 ($p=0.024$) values, representing parasympathetic system activity as a short-term heart rate variation parameter, were found to be significantly high among the patient group. Average heart rate ($p=0.046$) of patients with many autonomic findings was found to be significantly high. R-R intervals variability rate ($p=0.007$) while at rest was significantly high in patients with a history of hyperlipidemia.

Discussion: The lack of significant differences between the inflammation parameters' levels of our patients and control group as well as during attack periods lead us to think that inflammasomes do not play a determining role in cluster headache pathophysiology. The decrease in proinflammatory cytokines such as NLRP3, HMGB1, S100b, NSE, nNOS and eNOS, some of which are markers of cell damage in patients with 3 or more autonomic findings leads us to think that inflammation is repressed, in contrast to our hypothesis. The low levels of IL18 and eNOS in the general group as well as in hyperlipidemic patients during attack periods revealed relations between hyperlipidemia and inflammatory mechanisms besides the pathways triggered during cluster headaches. The repression of NLRP1, NLRP3, S100b, nNOS and eNOS levels in smokers in interictal periods suggested that both smoking and the disease have an impact on inflammatory mechanisms. The fact that the IL-18 levels of our patients were 11.56 times higher than those of the control group suggested that the striking activation of IL-18, which is an important proinflammatory cytokine, may play a role in cluster headache pathophysiology. Another important conclusion of our study was the significant elevation of RMSSD and pNN50, which indicate increase in parasympathetic activity, among our patients compared to controls. We carried out this evaluation during interictal periods, thus our findings indicate that the disease is related to the dysregulation of the autonomic nervous system in a way that is independent from the painful periods.

Keywords: Holter, inflammation, inflammasome, heart rate variability, cluster headache, pathophysiology, sympathetic skin response, trigeminal autonomic cephalalgia

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Trigeminal otonomik sefalaljiler (TOS), trigeminal sinirin dağılımına uyan bölgede baş ağrısı ile birlikte kranyal otonomik aktivasyon ile karakterize bir dizi baş ağrısı sendromundan oluşur. Küme hastalığı ilk defa 1641 yılında Nicolaas Tulp isimli Hollandalı bir doktor tarafından ‘kilolu bir erkek hastada belli bir dönemde gelen şiddetli bir ağrının göz ve burundan ciddi miktarda sıvı çıkışıyla düzelmesi’ olarak tanımlanmış olup, bu tanımla hastalık ile ilgili bildiğimiz birçok temel nokta gözler önüne serilmiştir (1). Geçen 4 yüzyıla yakın zamanda, kümelenmesi ve şiddeti gibi diğer baş ağrılarından ayrılmasına neden olan özellikleriyle hep dikkat çeken bir hastalık olmuştur.

En sık görülen TOS olan küme baş ağrısı, nadir primer baş ağrılarından da görece en sık görülenlerindendir. Yıllık prevalansı 3-150/100.000’dir ve erkeklerde kadınlardan 4,3 kat daha sık görülmektedir (2). Her yaşta görülmekle birlikte daha yaygın olarak 20-40 yaşları arası ortaya çıkmaktadır ve ağrı şiddetinin yoğunluğu nedeniyle hastalarda çok ciddi kısıtlılık yaratmaktadır (3). Primer baş ağrılarından en şiddetlisi küme baş ağrısı olup bazı kadınlar tarafından ‘doğum sancısından daha ağrılı bir durum’ olarak tarif edilmektedir (4).

Küme baş ağrısı tanısının pratikte nörologlar tarafından bile sık olarak ve uzun sürelerle atlanabildiği dikkati çektiğinden klinik özelliklerinin detaylı bir şekilde bilinmesi büyük önem taşımaktadır. Tanıda 2018 yılında yayımlanan Baş ağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması’nın üçüncü baskısında yer alan kriterler kullanılmaktadır (5).

Tipik ayırt edici klinik özelliklerine rağmen klinisyenlerin tecrübesizliği ve hastalığın nadir olması, tanı koymada güçlüğü yol açarak, hastaların uygun tedaviyi alamamalarına ve yaşadıkları kısıtlılığın daha da artmasına neden olmaktadır.

Küme baş ağrısının altında yatan mekanizmalar henüz net olarak anlaşılamamıştır. Ağrının şekli, sirkadiyen özelliği, kaynaklandığı bölge ve eşlik eden belirtilerden yola çıkarak çeşitli yaklaşımlar ortaya konmuştur. Özellikle fonksiyonel nörogörüntüleme ve genetik alanında yoğunlaşan çalışmalar önemli ipuçları ortaya koymakla birlikte henüz

anlamalı bir sonuca ulaşamamıştır. Ek olarak uykuyla ilişkisi, atak sırasında bazı olgularda oksijen tedavisinden belirgin cevap alınması, erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmesi küme baş ağrısının patofizyolojisinin bildiklerimizin ötesinde detaylar barındırdığını düşündürmektedir. Atakların yıllar içinde hep aynı dönemlerde kümelenmesi de bu tablonun en çarpıcı zamansal özelliklerindendir ve bu durum belli viral veya alerjenik uyaranlar gibi eksternal dönemsel tetikleyicilerle aktive olan bir mekanizmanın varlığını akla getirmektedir. Eşlik eden bulgular nedeniyle kranyal otonomik aktivasyon olduğunun bilinmesi, tabloda sempatik ve parasempatik sistemlerin bozulduğunu düşündürmektedir. Bunun yanı sıra hastalarda çarpıntı, göğüs ağrısı benzeri yakınmaların ağrıya eşlik etmesi ve kardiyak hastalık öyküsünün bulunması bu bozulmanın sistemik etkilere yol açtığını düşündürmektedir (6).

Profilaktik tedavide güçlü anti-inflamatuar özelliği olan steroidlere çok hızlı ve iyi yanıt alınması küme baş ağrısının temelinde inflamasyonun yattığını akla getirmektedir. Hastalığın anılan şekilde sirkadiyen ve dönemsel özellikler göstermesi ve yeni görüntüleme verileri patofizyolojisinde immün sistemle karmaşık etkileşimleri olduğu bilinen hipotalamusun rolünü desteklemektedir (7). Öte yandan, tek taraflı otonom bulguların kavernöz sinüste proinflamatuar sitokin aşırı salınımıyla ilişkili olabileceği düşünülmüş olup (8-10), daha sonra bu tablonun nöronal, vasküler ve immün mekanizmaların karşılıklı etkileşimi sonucu oluştuğu kanısına varılmıştır (11). Küme baş ağrısında inflamasyonun rolü konusunda bilinen en eski çalışma 1993 yılında serum interleukin (IL) düzeyi tespitiyle yapılmış olup hasta grubunda atak ve atak dışı dönemde serum IL-1 beta düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (12). İlerleyen yıllarda ise hastalığın ön planda viral enfeksiyonlarla ilişkili olabileceği düşünülmüş olup yapılan geniş tabanlı epidemiyolojik bir çalışmada enfeksiyöz etyoloji konusunda anlamlı sonuca ulaşamamıştır (13). 2000'li yıllarda immünoloji ve enzim-bağılantılı immünosorbent ölçümü (ELISA) ile yapılan yeni çalışmalarda serum çözünür IL-2 reseptör düzeyi küme baş ağrısı hastalarında anlamlı düzeyde yüksek saptanırken, IL-1, IL-6, çözünür IL-6 reseptör ve çözünür gp130 düzeylerinde hasta ve kontrol grupları arasında fark saptanmamıştır (14, 15). Adhezyon moleküllerinin küme patofizyolojisindeki yeriyle ilgili yapılan bir çalışmada; remisyonadaki hasta grubunda ataktaki hastalara göre çözünür e-selektin düzeyinde, ataktaki hasta grubunda ise remisyonadaki hasta grubuna göre çözünür hücre içi adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) düzeyinde yükselme olduğu görülmüştür (16). Ayrıca hasta grubunda sağlıklı kontrol

grubuna göre vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (VCAM-1)'de istatistiksel olarak anlamlı olmak üzere, çözünür adhezyon moleküllerinin (E-selektin, ICAM-1, VCAM-1) ortalama düzeyleri yüksek bulunmuştur (16). Tüm bu çalışmalar küme başağrısının patofizyolojisinde inflamasyonun önemli bir yeri olduğuna dair bize bilgiler vermekte olup, mekanizmanın tam olarak anlaşılması için daha detaylı incelemelere ihtiyaç olduğunu da gözler önüne sermektedir.

Sağladığı geniş ölçekli değerlendirme olanaklarıyla nöroloji literatüründe yer edinmeye başlayan inflamazom, doğal immün sistemin inflamatuvar sürecinin başlatılmasından sorumlu bir protein ailesidir (17). Son yıllarda inme, multipl skleroz ve Rasmussen ensefaliti gibi çeşitli nörolojik hasta gruplarında bu konuda çalışmalar yapılmıştır (18-20). Ayrıca epilepsi konusunda hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda nöroproteksiyonda inflamazomların rolü olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir (21, 22). Ancak henüz başağrısı hastalarında inflamazom ile ilgili yapılmış kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır.

Küme başağrısı ile santral duyarlılaşmayı yansıtan allodininin ilişkisi son on yılda yapılan çalışmalarla bildirilmiştir (23-25). Çok şiddetli başağrısı ile giden bu tabloda depresyon sıklığında da artış dikkati çekmiştir (26). Bu verilerin ışığında allodini gibi bazı klinik özelliklerin ve depresyon sıklığının incelenmesi de hastalığın doğası ve etkileri hakkında ek bilgiler sağlamaktadır.

Hastalarda ciddi kısıtlılık yaratan hatta geçmişte “intihar başağrısı” olarak adlandırılmış olan küme başağrısının patofizyolojisi üzerinde sınırlı sayıda çalışma yapılmış ve mekanizma henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Bu çalışmadaki amaçlarımız, küme başağrısı olgularında klinik, laboratuvar ve olası inflamasyona yönelik bulguların inflamazom işaretleyicileri kullanılarak araştırılmasıdır. Ayrıca hastalıkta görülen otonom disregülasyonun kalp hızı değişkenliği ve elektrofizyolojik incelemelerle ortaya konması planlanmaktadır. İnflamasyona yönelik daha önce birkaç çalışma yapılmış olmakla birlikte, daha önce de belirtildiği gibi inflamazom ile herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bu konuda yapılmış en detaylı araştırmalardan biri olacak çalışmamızda, küme başağrısı patogenezinde inflamasyonun rolüne dair yeni bilgilere ulaşmak ve buradan hareketle önleyici (prevantif) tedavi stratejileri geliştirilmesine zemin hazırlamak amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KÜME BAŞAĞRISI

Küme başağrısı, en sık TOS olup gerilim tipi başağrısı ve migrenden sonra en sık görülen primer başağrılarından biridir. Ağrının dönemsel özelliği, şiddeti ve ağrıya eşlik eden otonom belirtiler hastalığın en belirgin özellikleri olarak dikkat çekmektedir. Tanı kriterleri en son 2018 yılında güncellenmiştir (5) (**Tablo 2.1**).

Küme başağrısı uzun yıllardır bilinmektedir ve tarihte siliyer nevralji, histaminik sefalalji, Harris-Horton hastalığı, petrozal nevralji ve Sluder nevraljisi gibi çok çeşitli isimlerle adlandırılmıştır (5). Son güncellemede tanı kriterlerinde küçük değişiklikler yapılmıştır. Alın ve yüzde kızarma, kulakta dolgunluk hissi tanı kriterlerinden çıkarılmıştır (5, 27). Ayrıca hastaların yarısından azında atak döneminde ağrı sıklığının daha az olabileceği bilgisi bu son güncellemede vurgulanmıştır (5). Buna ek olarak kronik küme başağrısı tanı kriterlerinde ‘1 yıl içinde 1 aydan kısa’ olabileceği belirtilen remisyon periyodu, ‘3 aydan kısa’ olarak yeniden tanımlanmıştır (5). Tanı kriterlerinde yapılan bu değişiklikler hastalığın tanı koyma sürecinde klinisyenlerin hem işini kolaylaştırmakta hem de daha belirgin olan bulgulara odaklanılmasını sağlamaktadır. Her iki kılavuzda da vurgulanan önemli bir dip not ise olguların %5’inde tablonun otozomal dominant özellik göstermesidir (5, 27). Bu nedenle olgularda aile öyküsünü detaylı bir şekilde sorgulamak büyük önem taşımaktadır.

Tablo 2.1: Küme başağrısı güncel tanı kriterleri

A) B-D kriterlerini dolduran en az beş atak
B) Tek taraflı orbital, supraorbital ve/veya temporal bölgede tedavi edilmezse 15-180 dakika süren şiddetli veya çok şiddetli başağrısı
C) 1. Huzursuzluk hissi veya ajitasyon olması ve/veya
2. Aşağıda sıralananlardan en az birinin başağrısı 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.

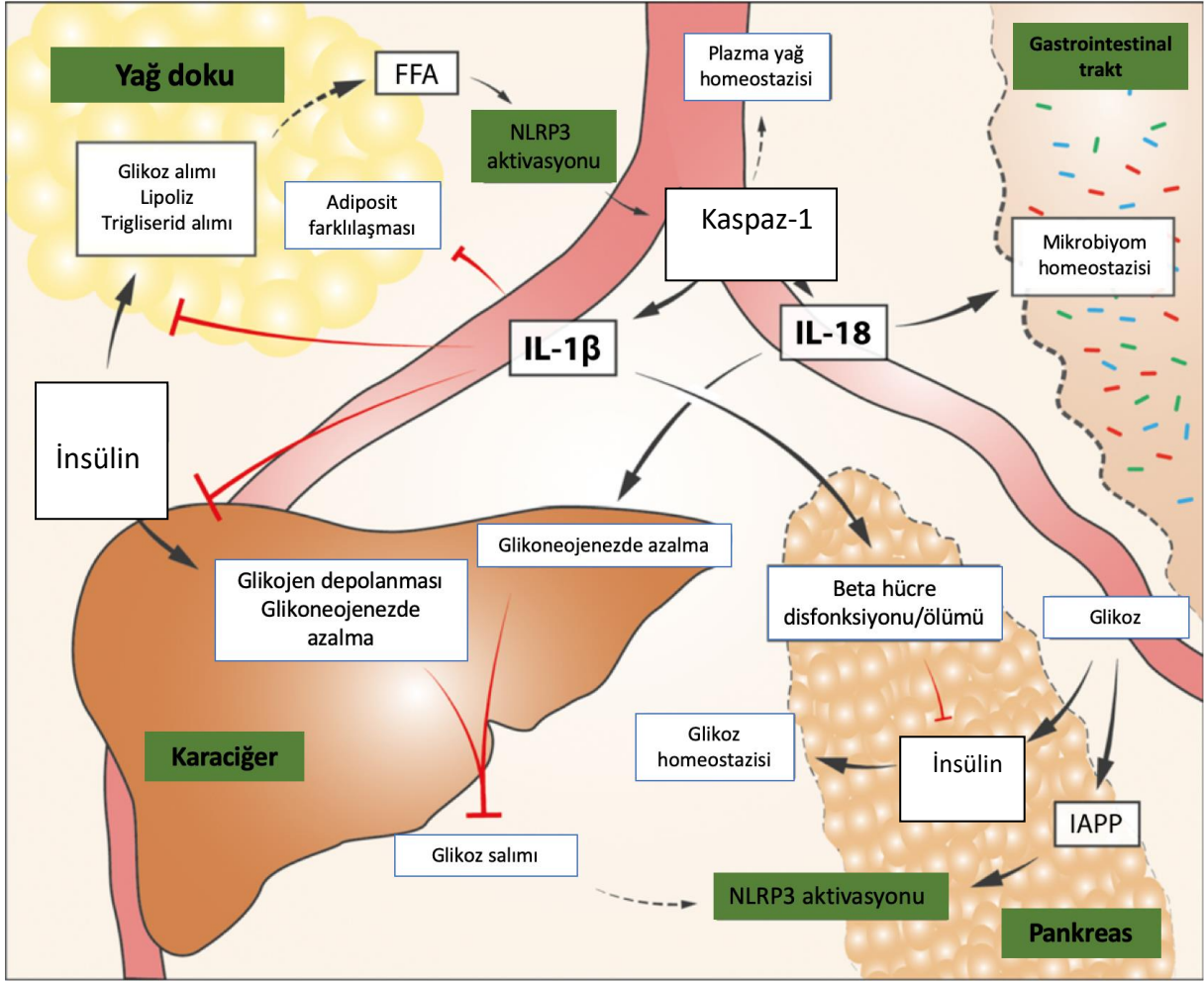
ICHHD-3: Başağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması'nın üçüncü baskısı.

2.1.1. Küme Başağrısının Epidemiyolojisi

Küme başağrısının sıklığı doğru tanı konulmasının artmasıyla giderek daha iyi belirlenebilmektedir ve Almanya Migren ve Başağrısı Cemiyeti'nin son değerlendirmesine göre yıllık prevalansı 1,5/1000 olarak tespit edilmiştir (28). Hastalık primer başağrıların en büyük grubu olan migrenin aksine erkeklerde kadınlara göre 4,3 kat daha sık görülmektedir (29) ve bu durum uzun yıllardır araştırmacılar arasında merak uyandırmaktadır. Hastalık başlangıç yaşı 50'den büyük olan olgularda ise cinsiyetler arası fark azalmaktadır (30). Bunun nedeninin yaşla değişen seks hormon profilleri ve çevresel faktörler olduğu düşünülmektedir. Sıklığın cinsiyetler arasında bu kadar farklılık göstermesi nedeniyle yapılan çalışmalar, zaman içinde farkın aslında sanılandan daha az olduğunu göstermiştir. Bu durumun son yıllarda çalışmaların daha geniş hasta popülasyonlarında yapılabilmesi ve hastalığın bilinirliğinin artması ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Ayrıca yıllar içinde kadın ve erkeklerin günlük hayat alışkanlıklarının benzerliğinin artması, sigara içme oranlarının arasındaki farkın azalması gibi faktörlerin, hastalığın cinsiyetler arasındaki sıklık farkını azalttığı düşünülmektedir. Ülkemizde de epidemiyolojik verilerin benzer olduğu düşünülse de hastalığın tanınmasındaki eksiklik ve başağrısı merkezlerine ulaşma gücü nedeniyle birçok hastanın tanı alamadığı düşünülmektedir.

Küme başağrsısı hastalarında sigara ve alkol tüketim oranları genel popölasyona göre belirgin yüksektir (31). Özellikle sigara, hastaların büyük çoğunluğunun kullanıyor olması nedeniyle, hastalık için presipitan bir faktör olarak görölmektedir. Risk faktörü olarak görölmesi için bu verinin geniş ölçekli çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. 2018 yılında sonuçlanan Mayo Klinik merkezli 1134 hastanın katıldığı geniş ölçekli bir çalışmanın sonuçlarına göre; sigara maruziyeti oranı %88 bulunmuş ve bu hastalarda başlangıç yaşının geç, kronik küme oranının yüksek ve otonom bulgu görölme oranlarının artmış olduğu dikkati çekmektedir (32). Sigaranın küme başağrsısıyla ilişkisini açıklamak amacıyla birçok hipotez ortaya atılmıştır. En geçerli olanlarından biri başta kadmiyum olmak üzere çeşitli toksik metabolitlerin hipotalamo-hipofizer aksı indükleyerek hastalığın oluşum mekanizmasında rol almasıdır (33).

Hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, iskemik inme ve hiperlipidemi en sık görölen sistemik hastalıklardan olup küme başağrsısında sıklığı artmış olarak saptanmıştır (34-36). Bunlar arasında özellikle hiperlipidemi altta yatan inflamasyonun ortaya konması ve çeşitli sitokinlerle ilişkisinin bilinmesi nedeniyle dikkat çekmektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında hiperlipideminin, IL-1 beta, IFN-alfa, IFN-gama ve IL10 gibi proinflamatuvar ve antiinflamatuvar özellikleriyle bilinen sitokinlerin düzeylerinde artışa yol açtığı gösterilmiştir (37). İnflamazom çalışmalarında IL18 ve CASP1 gibi sitokinlerin de hiperlipidemi patofizyolojisinde rolü olduğu tespit edilmiştir (**Şekil 2.1**).



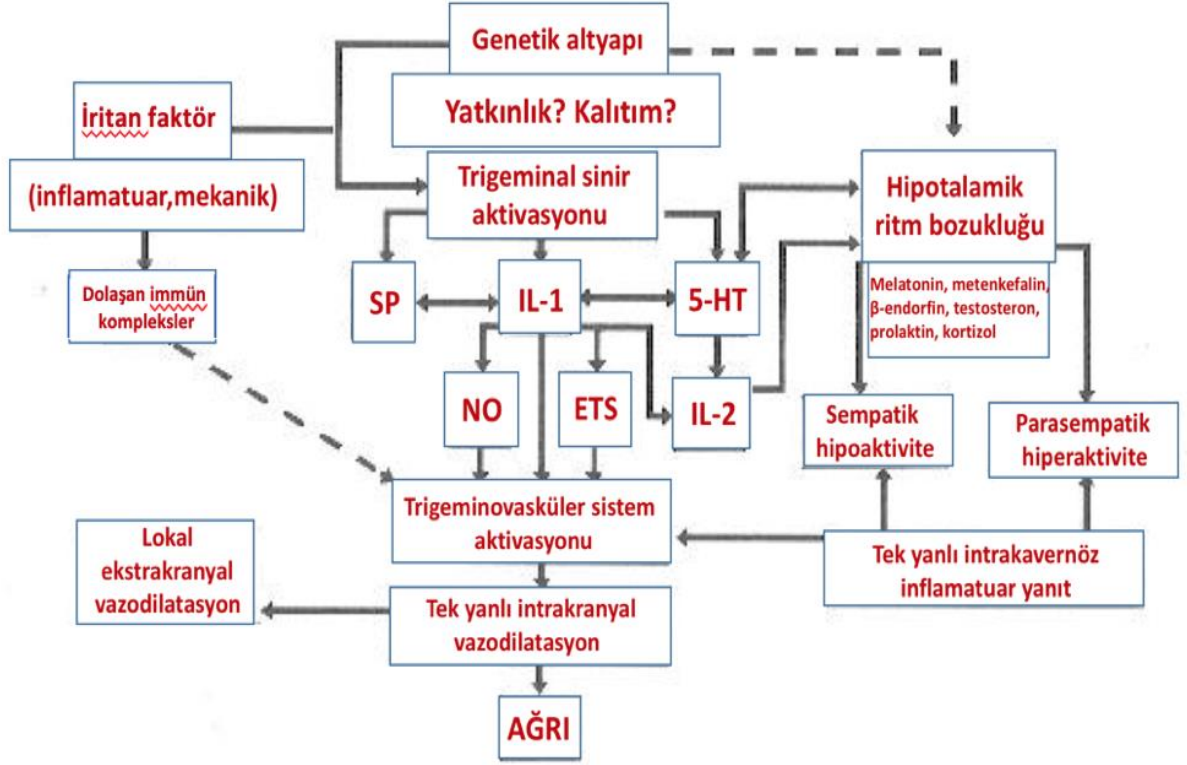
Şekil 2.1: İnflamazom aktivasyonunun metabolik etkileri (38)

(FFA: Serbest yağ asidi, IAPP: Adacık amiloid polipeptidi, IL: İnterlökin, NLRP: NOD benzeri reseptör proteini)

2.1.2. Küme Baş ağrısının Patofizyolojisi

Küme baş ağrısının altında yatan mekanizmalar henüz net olarak anlaşılamamıştır. Ağrının şekli, sirkadiyen özelliği, kaynaklandığı bölge ve eşlik eden belirtilerden yola çıkarak çeşitli yaklaşımlar ortaya konmuştur (Şekil 2.2). Hastalığın patofizyolojisini aydınlatmaya yönelik yapılan detaylı çalışmalarda genetik özelliklerden (insan lökosit antijenleri (HLA)) immün sistemin fonksiyonel aktivitesine (doğal öldürücü (NK) hücre sitotoksitesisi), klasik ağrı nörotransmitterlerinden (5-hidroksitriptamin (5-HT), histamin) potent proinflatuar aktivitesi olan sitokinlere (IL-1) yayılan çeşitli nöroimmünolojik bulgularla karşılaşmıştır (11). Atakların belli zamanlarda kümelenmesi bu tablonun belli viral veya alerjenik uyarılar gibi eksternal dönemsel tetikleyicilerle aktive olan bir mekanizma ile ilişkili olduğu düşündürmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar uyku, ışık

ve biyolojik saat gibi etkenlerin trigeminal otonomik sistem aktivasyon eşiğini düşürerek atağı tetikleyebildiğini göstermektedir (39).



Şekil 2.2: Küme patofizyolojisinde etkili olduğu düşünülen mekanizmalar (SP: P maddesi, IL: İnterlökin, 5-HT: Serotonin, NO: Nitrik oksit, ETS: Endotelin)

Küme baş ağrısı migrende olduğu gibi trigeminovasküler sistemin aktivasyonu sonucu meydana gelir, ancak baskın otonom bulguların trigeminal otonomik sistem aracılığıyla tetiklenmesiyle ayrı bir tablo ile karşımıza çıkar. Parasempatik liflerin aktivasyonu rinore, göz yaşarması, nazal konjesyon gibi bulgulara neden olurken, bozulmuş sempatik yanıt sonucunda ptöz ve miyoz ortaya çıkar (40). Bu aktivasyonun merkezinde inflammatuar mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca hastalığın dönemsel özellik göstermesi ve profilaktik tedavide steroide çok hızlı ve iyi yanıt alınması patofizyolojide inflamasyonun önemi konusunda yol göstericidir.

Ağrının dönemsel özellik göstermesi ve günün benzer saatlerinde ortaya çıkması hastalığın diziler biçiminde ortaya çıktığını bize göstermektedir. Bu periodisite; hem hastalığa adını vermiştir, hem de patofizyolojide hipotalamusun rolünü saptamaya yönelik araştırmaların önünü açmıştır. Trigeminal otonomik sistemin hipotalamus

tarafından sekonder aktivasyonun ağırları tetiklediği düşünülmektedir (41). Pozitron emisyon tomografisi (PET) ile yapılan bir çalışmada ipsilateral posterior hipotalamusun aktivasyonu saptanmıştır (42) ve sonrasında atak tetikleyicisi olabileceği düşüncesiyle fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) araştırmalarına ağırlık verilmiştir. Bu çalışmalarda hipotalamus dışında talamus, primer sensorimotor korteks, anterior singulat korteks ve insüler kortekste gri madde değişiklikleri saptanması bize ağrı yolları hakkında bilgi vermiştir ve hastalığın ne kadar karmaşık mekanizmalar sonucunda oluştuğunu göstermiştir (43, 44).

Küme baş ağrısında kranyal otonomik aktivasyon olduğunun bilinmesi tabloya sempatik ve parasempatik sistemler arasındaki dengede bozulmanın eşlik ettiğini düşündürmektedir. Baş ağrısı hastalarında otonom sistem cevabını değerlendirmek amacıyla son yıllarda yapılan çalışmalarda bulgular, küme baş ağrısının diğer baş ağrısı tiplerinin arasında ayrı bir yere sahip olduğunu düşündürmektedir (45, 46). Atak ve atak dışı dönemlerde otonom disfonksiyonu göstermek amacıyla kalp hızı değişkenliğini tespit etmeye yönelik çalışmalar yapılmıştır ve birbirinden farklı sonuçlara ulaşılmıştır (47-49). Bu konu küme baş ağrılı olguların genelde erkek ve sigara içicisi olduğu düşünüldüğünde daha da önem kazanmaktadır. Öte yandan sempatik deri yanıtını değerlendirmek amacıyla elektrofizyolojik incelemeler birçok hastalıkta kullanılmaktadır ve küme baş ağrısı hastalarında otonom disregülasyonun anlaşılmasında önemli yeri olduğu düşünülmektedir. Bu konuda benzer çalışmaların yapılması, hastalığın patofizyolojisinin anlaşılması açısından önem taşımaktadır.

2.1.3. Küme Baş ağrısının Klinik Özellikleri

Küme baş ağrısının en tipik klinik özellikleri ağrının şiddeti, süresi ve eşlik eden otonom bulgulardır.

Ağrı tipik olarak çok şiddetlidir ve 15-180 dakika sürer. Hastalar genellikle ağrının hayatlarındaki en şiddetli ağrı olduğunu ifade eder ve olguların %25'inde intihar eğilimi olduğu tespit edilmiştir (50).

Süre hastadan hastaya değişmekle birlikte 180 dakikayı aştığı görülmez. Bazı hastalar ağrının daha uzun sürdüğünü ifade edebilmektedir, ancak bu durumda en şiddetli halde süren ağrının süresinin sorgulanması gerekmektedir. Orbital, supraorbital

ve temporal bölgede tek taraflı olan ağrı, nadiren zaman içinde taraf değiştirebilir. Birkaç günde bir ile günde 8 arasında değişen sıklıkta olabilir. Zonklayıcı, batıcı, oyucu ve saplanıcı gibi birçok ağrı karakteri görülmekle birlikte diğer baş ağrısı hastalıklarından ayrımında bu özellikler ön planda değildir. Ancak hastaların %90'ından fazlasında görülen huzursuzluk (51), hastaların sürekli hareket etmesine yol açar ve ayırt edici özelliklerden biri olarak dikkat edilmelidir.

Eşlik eden otonom bulgular ise baş ağrısının olduğu tarafta görülen konjunktival injeksiyon, göz yaşarması, nazal konjesyon, rinore, göz kapağı ödemi, alın ve yüzde terleme, miyoz ve ptozdur.

2.1.4. Küme Baş ağrısında Tedavi

Küme baş ağrısının tedavisi, atak tedavisi ve atak önleyici tedavi olmak üzere iki ana başlıkta incelenebilir.

2.1.4.1. Küme Baş ağrısında Atak Tedavisi

Ağrı tipik olarak hızlı başlangıçlı ve çok şiddetli olduğu için atak tedavisinde hızlı etkili ve efektif yöntemlerin uygulanması gerekmektedir. Atak tedavisinde etkinliği kanıtlanmış çeşitli tedavi yöntemleri kullanılmaktadır (**Tablo 2.2**). Bu yöntemlerin bir kısmı ülkemizde mevcut olmadığından tedavi seçenekleri nispeten kısıtlıdır. Hafif ve orta ataklarda maske oksijen tedavisi etkili bir yöntem olarak göze çarpmaktadır. Kolay tolere edilmesi ve oksijen tüplerinin yaygınlaşması ile kolay ulaşılabilir bir tedavi olması atak tedavisinde sık başvurulanan bir yöntem olmasını sağlamıştır.

Triptan grubu ilaçlar atak tedavisinde kullanılan diğer bir tedavi seçeneğidir. Subkutan sumatriptan ve nazal zolmitriptan tedavileri, oksijen tedavisiyle beraber en etkili tedavi yöntemleridir (52). Subkutan sumatriptan atak tedavisinde altın standart yöntem olarak kabul görmektedir, ancak hipertansiyon, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık öyküsü olan hastalarda kontrendikedir (53).

Tablo 2.2: Küme baş ağrısının atak tedavisinde kullanılan ilaç ve yöntemler.

Tedavi	Uygulama yolu	Endikasyon	Yan etki	Kanıt düzeyi	Öneri düzeyi
Sumatriptan	Subkutan, nazal	Epizodik, kronik	Lokal etkiler, kusma	İki sınıf 1 RKÇ	A (subkutan) B (nazal)
Zolmitriptan	Oral, nazal	Epizodik, kronik	Kötü tat, sersemlik, kusma	İki sınıf 1 RKÇ	A
Oksijen	Maske	Epizodik, kronik	Yok	İki sınıf 1 RKÇ	A
Lidokain	Nazal	Epizodik, kronik	Kötü tat, nazal konjesyon	Bir sınıf 2 RKÇ	C
Oktreotid	Subkutan	Epizodik, kronik	Lokal etkiler, kusma, letarji	Bir sınıf 2 RKÇ	C
Sfenopalatin ganglion stimülasyonu	İnvazif	Kronik	Cerrahi komplikasyonlar, duyu kaybı	Bir sınıf 2 RKÇ	B

RKÇ: Randomize kontrollü çalışma, A: Etkili, B: Muhtemelen etkili, C: Olası etkili.

2.1.4.2. Küme Baş ağrısında Atak Önleyici Tedavi

Atak tedavisine yanıtın düşük olması veya yan etki görülmesi, atak sıklığının fazla olması ve kronik küme hastalığı mevcudiyetinde atak önleyici tedavi daha da önem kazanmaktadır. Atak önleyici tedavide etkinliği kanıtlanmış çeşitli tedavi yöntemleri mevcuttur (**Tablo 2.3**). Verapamil hem epizodik hem kronik küme olgularında atak önleyici tedavi olarak ilk tercihtir (54). Verapamile dirençli olgularda ve köprü tedavisi olarak steroid etkili bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır, ancak kilo alma, hipertansiyon, bulantı, kusma ve menstrüel bozukluklar gibi çeşitli yan etkileri nedeniyle kısa süre kullanımı önerilmektedir. Son yıllarda yaygınlaşmakta olan suboksipital steroid injeksiyonu ise yapılan çalışmalar sonucunda atak önleyici tedavide en etkili yöntem olarak kabul edilmektedir (52). Uygulama kolaylığı, sık injeksiyon gerektirmemesi ve belirgin yan etki görülmemesi ve bunların yanı sıra invazif bir tedavi yöntemi olması en göze çarpan özellikleridir.

Tablo 2.3: Küme baş ağrısının atak önleyici tedavisinde kullanılan ilaç ve yöntemler.

Tedavi	Uygulama yolu	Endikasyon	Yan etki	Kanıt düzeyi	Öneri düzeyi
Suboksipital steroid injeksiyonu	İnvazif	Epizodik, kronik	Lokal etkiler, baş ağrısı	İki sınıf 1 RKÇ	A
Civamid	Nazal	Epizodik	Lokal etkiler, rinore	Bir sınıf 1 RKÇ	B
Lityum	Oral	Epizodik, kronik	Poliüri	İki sınıf 2 RKÇ	C
Verapamil	Oral	Epizodik, kronik	Kabızlık, bradikardi, hipotansiyon	Bir sınıf 2, bir sınıf 3 RKÇ	C
Varfarin	Oral	Dirençli kronik	Kanama	Bir sınıf 2 RKÇ	C
Melatonin	Oral	Epizodik, kronik	Yok	Bir sınıf 2 RKÇ	C

RKÇ: Randomize kontrollü çalışma, A: Etkili, B: Muhtemelen etkili, C: Olası etkili.

2.1.5. Küme Baş ağrısının Ayırıcı Tanısı

Migren ve gerilim tipi baş ağrısından sonra en sık görülen primer baş ağrısı olan küme baş ağrısı, her ne kadar ağrı karakteri farklı olsa da, bu sık görülen ağrı tipleri ile karıştırılmaktadır. Bu duruma, klinisyenlerin küme baş ağrısını yeterince tanımamaları da neden olabilmektedir. Otonom bulguların ve ajitasyonun eşlik etmesi ve tipik migrenöz ağrı karakterinin ve süresinin görülmemesi diğer primer baş ağrısı tiplerinden ayırımında büyük önem taşımaktadır.

Küme baş ağrısı TOS grubunun en sık görülen tipi olup bu grupta yer alan paroksizmal hemikranya (PH), hemikranya kontinua (HK), kısa süreli tek taraflı nevralfiform baş ağrısı atakları (SUNHA sendromu) ayırıcı tanıda mutlaka akla gelmelidir. Küme baş ağrısının diğer TOS tiplerinden ayırımında atak süresi, sıklığı ve tedavi yanıtı gibi özelliklerden yararlanılır (**Tablo 2.4**).

Tablo 2.4: TOS ayırıcı tanısı.

Ayırıcı özellik	Küme	PH	HK	SUNHA
Sıklık	3-150/100000	1/50000	0,8-1,3/100	1,2/100000
Atak süresi	15-180 dk.	2-30 dk.	En az 3 ay	1-600sn
Atak sıklığı	1-8/gün	1-50/gün	Devamlı	2-200/gün
İndometazin yanıtı	Bazen	+	+	-

(TOS: Trigeminal otonomik sefalaljiler, PH: Paroksizmal hemikranya, HK: Hemikranya kontinua, SUNHA: Kısa süreli tek taraflı nevraljiiform baş ağrısı atakları)

PH, küme baş ağrısının aksine kadınlarda daha sık görülür ve ağrı süresinin daha kısa olmasıyla ayırt edilir. Nadir olan bu baş ağrısı tipinin belirleyici özelliklerinden biri indometazin tedavisine iyi yanıt vermesidir. SUNHA sendromu, tek taraflı göz yaşarması ve kızarmasının eşlik ettiği kısa süreli nevraljiiform ağrılar (SUNCT sendromu) ve kranyal otonomik semptomların eşlik ettiği tek taraflı kısa süreli nevraljiiform ağrılar (SUNA sendromu) olarak ikiye ayrılır. SUNCT sendromu da PH gibi daha nadir ve çok kısa süreli oluşuyla küme baş ağrısından ayrılabilir. Gün içinde çok kez tekrarlayabilen bu ağrı tipinin tedaviye yanıtı genelde düşüktür. Atak önleyici tedavide ilk seçenek lamotrijin (55, 56), atak tedavisinde ilk seçenek ise intravenöz lidokaindir (56). SUNA sendromunun SUNCT sendromundan farkı göz kızarması ve yaşarması bulgularının yalnız birinin görülmesi veya ikisinin de görülmemesidir. HK ise en az 3 ay süreyle otonom bulgular ve migrenöz karakterin görüldüğü baş ağrısı tipi olup, sıklığı bakımından küme baş ağrısından sonra en sık görülen TOS tipidir. Tedavide indometazin, melatonin gibi medikal tedavilerin yanında vagal ve oksipital sinir stimülasyonu, botoks gibi invazif yöntemler denenmektedir (57).

2.1.6. Küme Başağrısında Genetik Faktörler

Uzun yıllar genetik bir altyapısı olduğu ön planda düşünülmeyen küme başağrısı, az rastlansa da ikizlerde ve diğer aile bireylerinde görülmesiyle birlikte genetik açıdan incelenmeye başlanmıştır. İtalya'da 785 hasta ile yapılan bir çalışma olguların %5,1'inde pozitif aile hikayesi göstermiştir ve bu konuda yapılan en kapsamlı epidemiyolojik çalışmalardan biri olmuştur (58).

Hastalığın Mendel tipi genetik geçişli bir hastalık olmasından çok kompleks bir genetik mekanizma sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu kanıya varana kadar yapılan çalışmalarda gen arayışları sonuca ulaşmamıştır (59, 60). Migren patofizyolojisinde rolü olduğu birden çok çalışmada tespit edilen metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) polimorfizminin küme başağrısıyla ilişkisini araştırmak amacıyla 147 hastayla yapılan bir çalışmada, küme genetiğinde MTHFR'nin etkili olduğuna dair bir veriye ulaşılmamıştır (61). Voltaj bağımlı kalsiyum kanal P/Q tipi, alfa 1a subünitesi (CACNA1A), ailesel hemiplejik migren tip 1'de mutasyona uğramış bir gen olup, küme başağrısı hastalarında yapılan bağlantı analizinde hastalıkla ilişkili bulunmamıştır (62). Bunların dışında nitrik oksit sentaz (NOS), hemakromatozis genleri, alkol dehidrojenaz 4 geni ve alfa 1-antitripsin geniyle ilgili yapılan çalışmalarda hastalıkla ilişkilendirilebilecek bir sonuca ulaşılamamıştır (60).

Küme başağrısında genetiğin rolünü gösteren çalışmalardan biri, HCRTR2 adlı hipokretin molekülü ile ilişkili gen polimorfizmini gösteren çalışma olmuştur (63). Hipokretin konusunda yapılan başka bir çalışmada, kronik ve epizodik küme başağrısı hastalarının beyin omurilik sıvısında azalmış düzeyinin gösterilmesi önemli bir rol oynadığı fikrini pekiştirmiştir (64). İlerleyen yıllarda yapılan daha geniş çaplı bir çalışma olan LUCA çalışmasında, tek nükleotid polimorfizmi ile hastalık arasında anlamlı ilişki bulunmasa da meta-analizler küme başağrısı patofizyolojisinde HCRTR2'nin rolü olduğunu göstermiştir (65). Son yıllarda yapılan çalışmalarda hastalığın ADH4 geniyle ve hücre içi sinyal kaskadı, mitokondri ve inflamasyon ile ilişkili genlerle bağlantılı olduğu gösterilmiştir (66, 67). Genetik faktörler ile ilgili birçok çalışma devam etmektedir ve önümüzdeki yıllarda daha detaylı ilişkilerin ortaya çıkarılacağı düşünülmektedir.

2.1.7. Küme Başağrısında Görüntüleme

Küme başağrısında daha sonra detaylı olarak bahsedeceğimiz semptomatik küme başağrısı olguları dışında, kranyal MRG’de özellik saptanmaması beklenmektedir. Ancak günümüz teknolojisi ile tıbbi görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler hastalığı ve hastalığa neden olan patofizyolojik mekanizmaları anlamak açısından bize yol göstermeye başlamıştır.

Görüntüleme konusundaki araştırmalarda sırasıyla tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT), PET, MR spektroskopi ve fonksiyonel MRG kullanılmıştır. SPECT incelemelerinde serebral kan akımı değişikliklerine odaklanılmıştır ve yapılan çalışmalarda birbirini destekleyen anlamlı sonuçlara ulaşılamamıştır (68-71). Sonraki yıllarda PET kullanılarak yapılan çalışmalarda hipotalamik bölge aktivasyonu tespit edilmiştir (42, 72) ve hastalığın sirkadiyen özelliği nedeniyle patofizyolojide rolü olduğu düşünülen bu bölgenin etkisi kanıtlanmıştır. Sirkadiyen ritmin bozulması üzerine geçmiş yıllarda yapılan bir çalışmada, küme başağrısı hastalarında plazma beta endorfin düzeylerinde azalma gösterilmesi (73), yıllar sonra opioidergik ligand PET teknolojisinin gelişmesiyle oldukça önemli bir araştırmaya zemin hazırlamıştır. Hastaların ligand PET ile yapılan değerlendirmelerinde pineal bölgede hipoaktivasyon gösterilmesi (74), sirkadiyen ritimde rolü olduğu bilinen pineal bölgenin hastalık üzerinde etkisi olduğunu göstermiştir.

Günümüzde birçok alanda gelişmeler sağlanmasında önemli yeri olan MRG alanındaki ilerlemeler, birçok nörolojik hastalıkta olduğu gibi küme başağrısına da patofizyoloji açısından yeni ufuklar kazandırmıştır. MR spektroskopi kullanılarak son 20 yılda yapılan çalışmalarda hipotalamusta N-asetilaspartat/kreatin oranında azalma görülmüştür (75). N-asetilaspartat olgunlaşmış nöronlarda bulunan bir nöronal işaretleyici olup MR spektroskopi incelemesinde azaldığının gösterilmesi, o bölgede nöron disfonksiyonu veya kaybının göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca bu çalışmaya alınan hastalar, atak dışı dönemde değerlendirilmiş olduğundan elde edilen sonuçlar da hastalığın hipotalamusta yapısal değişiklikler sonucu oluştuğunu düşündürmektedir.

2.1.8. Semptomatik Küme Başağrısı

Hastalığın ileri yaşta başlaması veya alışılmadık klinik belirtiler varlığında altta yatan olası patolojiler açısından daha da dikkatle ileri inceleme yapılması gerekmektedir. Horner sendromu gibi atipik bulgular saptanması, geç başlangıç ve tedaviye cevapsızlık durumlarında mutlaka damarsal görüntülemeleri içeren MRG yapılmalıdır (76). Semptomatik küme başağrısı ile ilişkili olduğu bildirilen birçok hastalık mevcuttur (**Tablo 2.5**). Bu tür durumlarda en sık hipofizer bölge patolojileri ve arteriyel diseksiyon olgularına rastlanmaktadır (77-82). Arteriyel anevrizma, serebral venöz tromboz, menenjiom ve orbita patolojileri de nadiren küme başağrısına neden olabilmektedir.

Semptomatik küme başağrısı kavramı son yıllarda büyük önem kazanmıştır. Bunun en büyük nedeni, patofizyolojisi hakkında bilgi birikiminin kısıtlı olduğu bu hastalık grubunda yapılan incelemelerde giderek artan miktarda intrakranyal patolojiye rastlanmasıdır. Trigeminal sinir kılıfı tümörü, trigeminal sinir kökü iritasyonu nedeniyle küme başağrısına neden olabilmektedir (83). Kavernöz sinüs ve karotis komşuluğunda bulunan arteriovenöz malformasyonlar, trigeminovasküler sistemin aktivasyonu ile küme başağrısına neden olabilmektedir (84-86). Semptomatik küme olgularında bildiğimiz patofizyolojik mekanizmalarla açıklanamayan durumlara da rastlanmaktadır. Sol posterior fossada dural arteriovenöz fistülü olan bir küme başağrısı hastasının endovasküler koille embolizasyon sonrasında takiplerinde benzer ataklarının görülmemesi buna örnek olarak gösterilebilir (87). Kitle etkisi yapan araknoid kisti olan bir küme başağrısı hastasında, kistin cerrahi olarak çıkarılması ağrının tamamen geçmesini sağlayabilmektedir (88). Bu nedenlerle, küme başağrısı primer başağrısı türlerinden biri olsa bile organik patolojilere yönelik detaylı incelemeler yapılması büyük önem taşımaktadır. **Tablo 2.5**'te semptomatik küme başağrısı ile ilişkili durumlar derlenmiştir.

Tablo 2.5: Semptomatik küme başağrısı olgularında ilişkili durumlar.

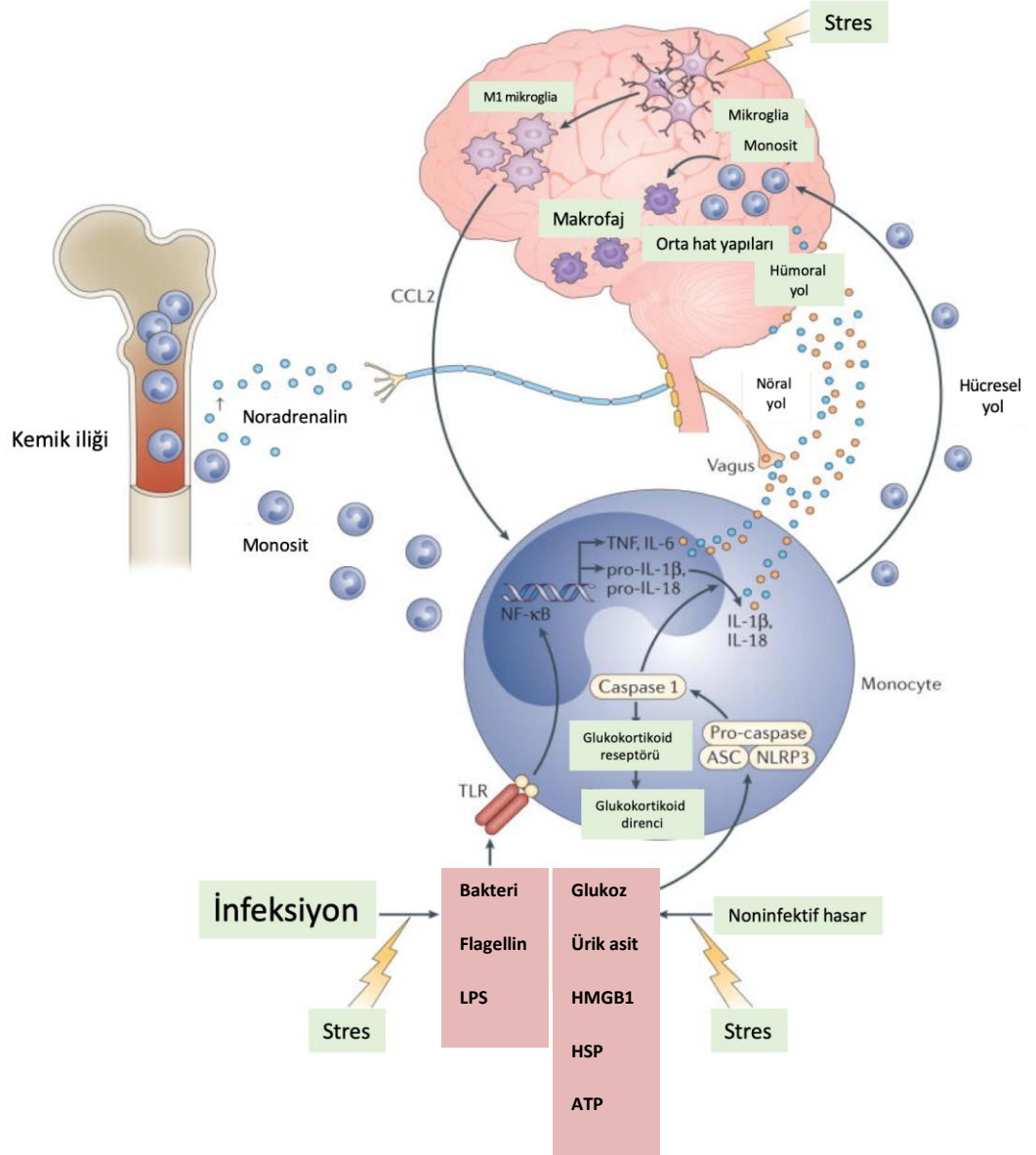
İlişkili olabileceği düşünülen durumlar	Olgu sayısı
Hipofiz tümörü (77-79, 89-94)	21
Karotis/vertebral diseksiyonu (80-82, 95-101)	11
Arteriyel anevrizma (102-106)	6
Menenjiom (107-111)	5
Arteriovenöz malformasyon/kavernöz hemanjiyom (112-114)	4
Serebral venöz tromboz (115-118)	4
Epidermoid tümör (119-121)	3
Sinüzit (122, 123)	2
Multipl skleroz (124, 125)	2
Moya moya hastalığı (126)	1
Subklavyan çalma sendromu (127)	1
Karotis arter trombozu (128)	1
Glioblastoma multiforme (129)	1
Hemanjioperisitoma (130)	1
Nasofarinks karsinomu (131)	1
Anjiomiyolipom (132)	1
İnflamatuar miyofibroplastik tümör (133)	1
Lipom (134)	1
Araknoid kist (88)	1
Aspergillom (135)	1
Granülomatöz hipofizer tutulum (136)	1
Orbital psödotümör (137)	1
Servikal spinal epidural abse (138)	1
Maksiller sinüste yabancı cisim (139)	1
Servikal sirengomiyeli ve Arnold -Chiari malformasyonu (140)	1
Sarkoidoz (141)	1

2.1.9. Küme Başağrısının Duygudurum Bozukluklarıyla İlişkisi

Depresyon başta olmak üzere duygudurum bozuklukları, küme başağrısı hastalarında sık görülmekte olup klinik seyir ve tedavi yanıtına olan negatif etkileri nedeniyle hastaları değerlendirirken detaylı sorgulanması gereken komorbiditelerin başında gelmektedir. Küme başağrısı hastalarında depresyon sağlıklı popülasyona göre 3 kat daha sık görülmektedir ve depresif epizod içinde olma, son 1 ay içinde küme atağı yaşamayla ilişkilidir (26). Bu nedenle hastalarda eşlik eden depresyonun saptanması, hastalık aktivitesinin kontrol altına alınması ve tedavi yanıtının iyileştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Stres birçok psikiyatrik hastalıkla ilişkili olup inflamasyon yollarının da önemli bir aktivatörüdür (142). Depresyon gibi duygudurum bozuklukları stresle en çok ilişkili psikiyatrik hastalık gruplarından olduğu için inflamazom çalışmaları bu hasta grubunda sık yapılmıştır. Bu araştırmaların sonucunda stresin tetiklediği sitokin ve

nörotransmitter değişiklikleri tespit edilmiş, depresyon patofizyolojisinde inflamasyonun rolü gösterilebilmiştir (**Şekil 2.3**). Depresyonla en çok ilişkili inflamazom parametrelerinin NLRP3, IL-1 beta ve IL-18 olduğu ve NLRP3'ün stresle tetiklenen mekanizmalarda köprü rolü gördüğü düşünülmektedir (143).



Şekil 2.3: Beyinde stresle tetiklenen inflamatuvar yollar ve ilişkili sitokinler (144)

(ASC: Apoptoz ilişkili benek benzeri protein, ATP: Adenozin trifosfat, CCL2: Monosit kemoatraktan protein-1, HMGB: Yüksek mobilite grubu protein, HSP: Isı şok proteini, IL: İnterlökin, LPS: Lipopolisakkarid, NFKB: Nükleer faktör kappa beta, NLRP: NOD benzeri reseptör proteini, TNF: Tümör nekroz faktörü)

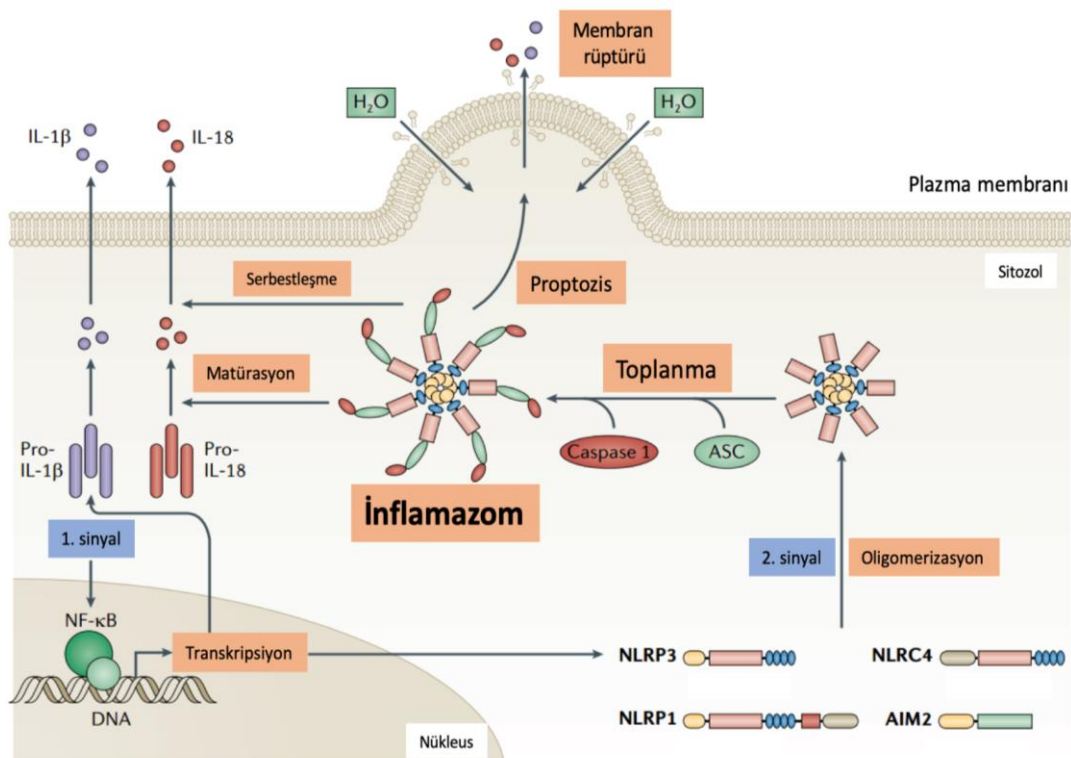
2.2. İNFLAMAZOM

Reseptör, adaptör ve efektör proteinlerin oluşturduğu çeşitli mekanizmalar sonucu oluşan kompleks yapıya inflamazom denir. 2002 yılında keşfedildiğinde CASP1, CASP5, ASC, NALP1 ve PYD adlı proteinlerden oluştuğu düşünülen bu kompleksin (145), ilerleyen yıllarda çok daha kompleks bir yapı olduğu anlaşılmıştır. Mikrobiyal, stres gibi uyaranların başlattığı sinyal mekanizması ile aktive olan bu protein kompleksi, CASP1 üzerinden proinflamatuvar sitokin aktivasyonu ile hücre ölümünü tetikler (146). Aktivasyon IL1 beta ve IL18 sekresyonunun artırılmasıyla gerçekleşir, bu sayede hem inflamatuvar yanıt hem de antimikrobiyal etkinlik düzenlenir (147, 148). Otoimmün hastalıklarda sıkça araştırılan bu proteinlerin rolü, son yıllarda çeşitli nörolojik hastalıklarda da sorgulanmaktadır. İnflamazom kompleksini oluşturan proteinler başta beyin olmak üzere çeşitli dokularda ve fonksiyonuyla ilişkili hücrelerde bulunmaktadır (**Tablo 2.6**). Merkezi sinir sisteminde farklı mekanizmalar üzerinden menenjit, inme, Alzheimer hastalığı gibi çeşitli nörolojik hastalıkların oluşumunda rol oynadıkları düşünülmektedir (149).

Tablo 2.6: İnflamazom proteinleri ve bulunduğu lokalizasyonlar (150).

İnflamazom proteini	Beyin lokalizasyonu	Hücre lokalizasyonu
NLRP1	Neokorteks, hipokampus	Nöropil, endotelial hücre
NLRP3	Hipokampus	Nöron
NLRP6	Korteks, hipokampus	Nöron
NLRP12	Korteks, hipokampus	Nöron
ASC	Hipokampus	Glial hücre
CASP1	Korteks, hipokampus	Nöron, glial hücre
CASP4	Korteks, hipokampus	Nöropil, endotelial hücre
CASP5	Korteks, hipokampus	Nöron, glial hücre
CASP8	Korteks, hipokampus	Nöron, endotelial hücre
AIM2	Korteks, hipokampus	Nöropil

(NLRP: NOD benzeri reseptör proteini ASC: Apoptoz ilişkili benek benzeri protein CASP: Kaspaz AIM2: İnterferon-uyarılabilir protein)



(AIM2: İnterferon-uyarılabilir protein, ASC: Apoptoz ilişkili benek benzeri protein, DNA: Deoksiribo nükleik asit, IL: İnterlökin, NFKB: Nükleer faktör kappa beta, NLRP: NOD benzeri reseptör proteini)

NLRP1, NLRP3 ve CASP1 pürin tarafından regüle edilen bir mekanizmayla otofajik degradasyonda rol oynamaktadır (158). NLRP1 inflamasyonun başlamasında temel bir sitokin olup kortikal motor nöronlarda ve omurilikte bulunduğu bilinmektedir (159). NLRP1 ve NLRP3, proinflamatuvar özellikleri nedeniyle birçok nörolojik hastalıkta incelenmiştir. Omurilik ve beyin hasarlarında bu iki sitokin üzerinden tetiklenen inflamasyonun baskılanmasının terapötik etkisi olabileceği düşünülmektedir (160). NLRP1 ayrıca amiloid beta ile aktiflenip, nöronal yıkımda görev alarak Alzheimer hastalığı ve mezial temporal lob epilepsisi patogenezinde yer almaktadır (150).

HMGB1 inflamazom aktivasyonu sonucu nöronlardan salınarak Toll benzeri reseptör 4 (TLR4) aracılığıyla nöroinflamasyonda önemli bir basamağı başlatmaktadır (157). Amiloid betaya bağlanıp fagositozunu engelleyerek Alzheimer hastalığı, IL6 ve IL17a sekresyonunu tetikleyerek N-Metil-D-Aspartat (NMDA) ensefaliti oluşumunda rol oynamaktadır (161). Bu önemli proteinin, farklı mekanizmalarla nöroinflamasyon, epilepsi, kognitif yıkım ve travmatik beyin hasarında rol oynadığı gösterilmiştir ve bu nedenle nörolojik hastalıklarda son yıllarda önemli bir araştırma konusu olmuştur (157).

İnflamazomun başağrısıyla ilişkisini araştıran çalışmalar son yıllarda yapılmaktadır, ancak elimizdeki veriler henüz patofizyolojide inflamasyonun rolünü netleştirecek düzeyde değildir. Başağrısında NLRP1 ve NLRP3'ün rolü olduğu yakın zamanda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (149). Bu konudaki en önemli çalışmalardan biri 2015 yılında yapılmıştır ve kortikal yayılan depresyonla tetiklenen inflamatuvar mekanizmanın CASP1, HMGB1 ve NFKB aktivasyonu sonucunda migren aurasını ve ağrısını tetiklediği gösterilmiştir (162). Migren konusunda yapılan bir diğer çalışmada ise atak döneminde S100b ve NSE düzeylerinde değişiklik saptanmış olup bunun kan beyin bariyerinin ağrı esnasında bozulması sonucu olduğu düşünülmüştür (155). Küme başağrısında ise inflamasyonun rolüyle ilgili bir çalışma henüz yapılmamıştır.

2.3. OTONOM SİNİR SİSTEMİ

İstemli kaslar dışındaki tüm dokularda bulunan otonom sinir sistemi, vücutta birçok fonksiyona sahip kompleks bir yapıdır. Davranışsal, duygusal hareketlerle ilişkili olan beyin bölgeleri ve immün sistem ile bağlantılı çalışmaktadır (163). Egzersiz sırasındaki kardiyorespiratuar değişiklikler, tehlike durumunda kaçma reaksiyonu, inflamatuvar yanıtın düzenlenmesi ve hatta ayağa kalkarken vücutta gerçekleşen düzenlemelerde otonom sinir sisteminin belirgin rolü olduğu bilinmektedir (164).

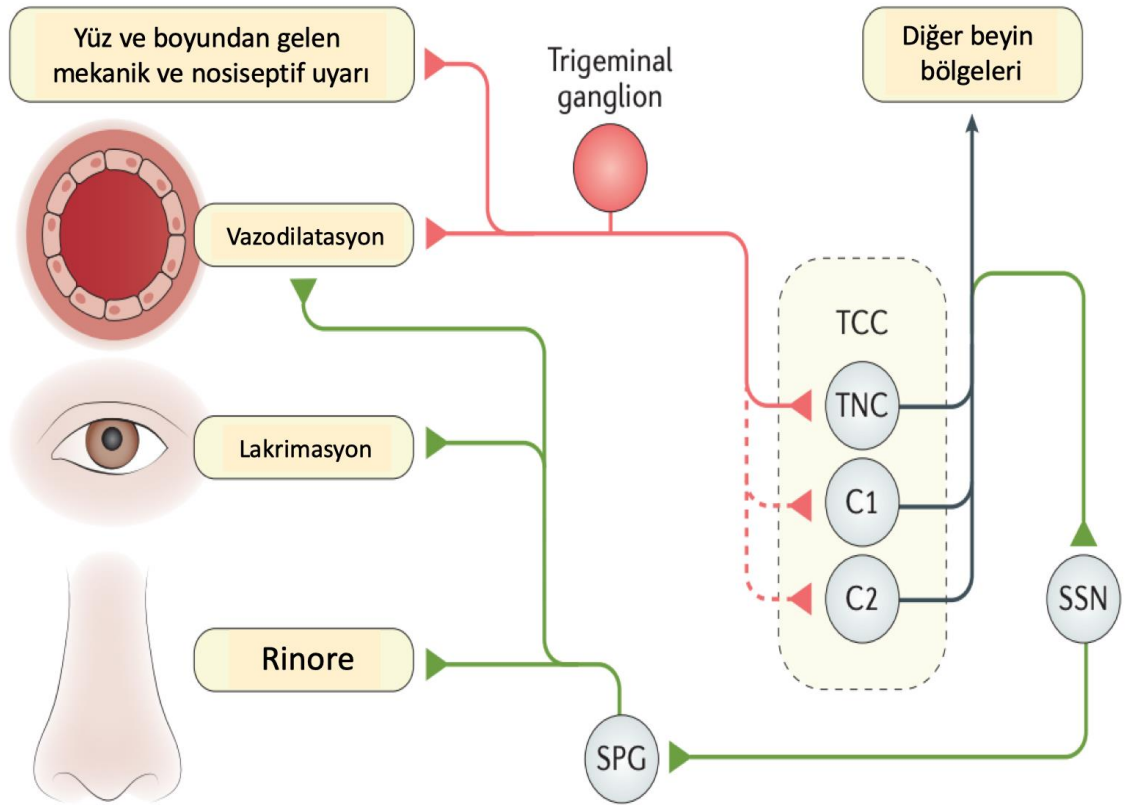
Sempatik, parasempatik ve enterik sinir sistemi olmak üzere üç temel bölümden oluşur. Küme başağrısı patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen sempatik ve parasempatik sinir sistemi, otonom düzenlemede bazen tek başlarına, bazen de beraber düzenleyici olarak rol oynar. Enterik sinir sistemi ise gastrointestinal sistemde sindirimi kontrol eden ağa verilen isimdir.

Merkezi sinir sisteminde bulunan ve preganglionik sempatik ve parasempatik nöronların kontrol ve modülasyonunu sağlayan bağlantılar merkezi otonomik ağ olarak bilinmektedir. İlgili merkezi sinir sistemi bölgeleri ve görevleri **Tablo 2.7**'de gösterilmiştir.

Tablo 2.7: Merkezi otonomik ağ ve görevleri

- Ön beyin ○ Anterior singulat korteks ○ Amigdala ○ İnsula - Hipotalamus	• Duygusal ve davranışsal kontrol • Davranışsal uyanma kontrolü • Stres cevabı • Homeostaz
- Pontomezensefalik sistem - Preakuaduktal gri madde	• Uyanıklık sisteminin otonom kontrolü • Ağrı modülasyonu • Stres cevabının modülasyonu
- Bulbopontin sistem ○ Traktus solitarius çekirdeği ○ Ventral medulla retiküler formasyon ○ Parabrakial çekirdek ○ Medulla raphe çekirdeği - Barrington çekirdeği	• Kan basıncının kontrolü • Solunum ritminin kontrolü • Dolaşım, solunum, miksiyon ve gastrointestinal sistemlerin otonom reflekslerinin kontrolü
- Spinal ○ Intermediolateral hücre kolonu - Sakral parasempatik çekirdekler	• Segmenter sempatik ve sakral parasempatik reflekslerin kontrolü

Küme başağrısında görülen otonom belirtiler lokal parasempatik aktivite artışına bağlı olan burun akıntısı, göz yaşarması gibi bulgular olup, yüzün otonom aktivitesini kontrol eden otonom sinir sistemi yapılarıyla ilişkilidir (**Şekil 2.5**). Fasyal sinirin içindeki parasempatik lifler lakrimal bez, oral kavite, dil, dudaklar ve nazal yapıları innerve eder. Sfenopalatin gangliyonundan köken alan postganglionik lifler ise üst dudak, burun, gözyaşı bezleri, alın bölgesinin otonom düzenleyicisi olarak görev alır. Tüm bu bağlantılar yüzde yer alan bezlerin sekresyonunu düzenler. Yüzün sempatik aktivitesi ise servikal sempatik zincir tarafından kontrol edilmektedir. Yüzde terleme ve kızarma sempatik aktivasyon sonucu oluşan vazodilatasyon sonucu gerçekleşir. Ayrıca hem parasempatik hem de sempatik aktivasyon sırasında, kranyal aktivasyonlara eşlik eden kardiyak regülasyonlarda yine otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilmektedir.

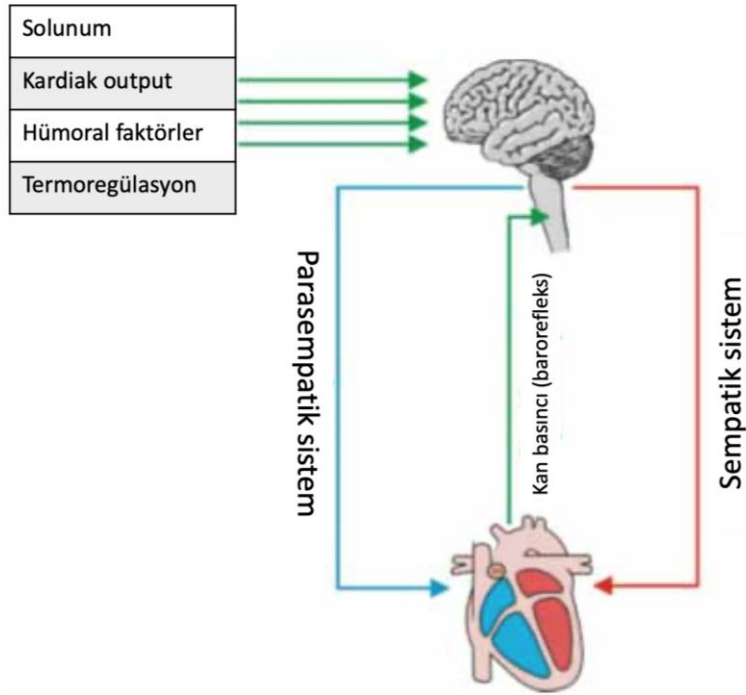


Şekil 2.5: Trigeminal parasempatik refleksin aktiflenmesi ve ortaya çıkan otonom semptomlar (165)

(C: Servikal, SPG: Sfenopalatin ganglion, SSN: Superior salivatuvar nükleus, TCC: Trigeminoservikal kompleks, TNC: Trigeminal nükleus kaudalis)

2.3.1. Kalp Hızı Değişkenliği

Kalp ritminde atımdan atıma gerçekleşen değişkenlikler kalp hızı değişkenliği olarak adlandırılır ve otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik aktivitesi sonucu gerçekleşir (166). Bu değişkenlik farklı uyaranlar sonucu aktive olan otonom fonksiyonları düzenleyen beyin bölgeleri tarafından kontrol edilir (Şekil 2.6).



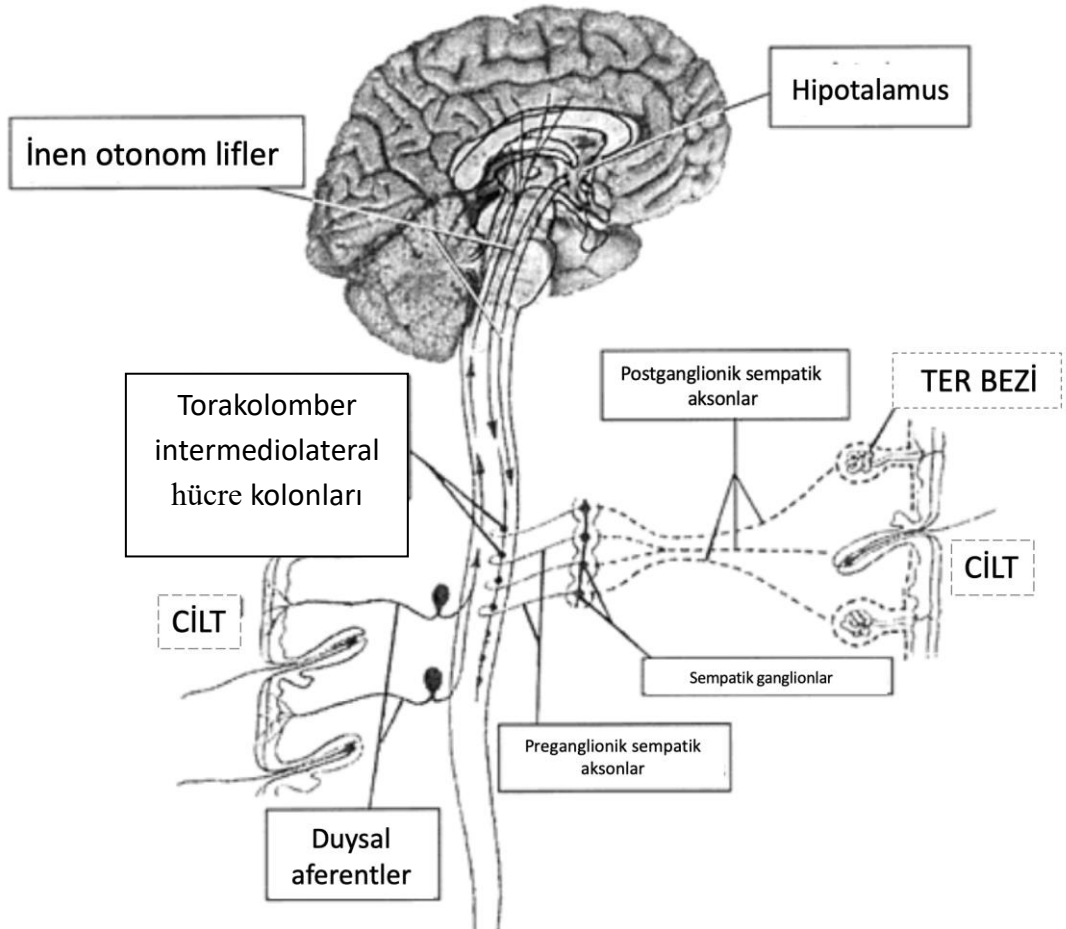
Şekil 2.6: Kalp hızı değişkenliğinin otonom kontrolü

Düşük değişkenlik kardiyovasküler hastalıklar ve mortalite ile ilişkilidir (167, 168). Parkinson hastalığı, Lewy cisimcikli demans ve REM uyku davranış bozukluğunda kalp hızı değişkenliğinde azalma olduğu bilinmektedir (169-171), ayrıca başağrısı, depresyon, iskemik inme gibi nörolojik hastalıklarda da benzer bulgular tespit edilmiştir (46, 172, 173). Yapılan 24 saat ritim holter incelemesinde ortalama kalp hızı ve 24 saatlik ortalama kalp hızı değişkenliği parametreleri (SDNN-24, SDNN-indeks, SDANN-indeks, RMSSD ve pNN50) otonom sinir sisteminin değerlendirilmesinde önem taşımaktadır. SDNN-24, SDNN-indeks ve SDANN-indeks sempatik sinir sistemi regülasyonuna dair önemli bilgiler verirken, RMSSD ve pNN50 kısa süreli kalp hızı değişkenliği parametreleri olup parasempatik sistem aktivasyonunu göstermektedir

(174). Eskiden vagal kardiyak düzenlemenin temel göstergesi olarak kabul edilirken son yıllarda yapılan çalışmalarda hem respiratuar hem kardiyak parasempatik düzenlemede geniş kapsamlı bir değerlendirme aracı olduğu tespit edilmiştir (175).

2.3.2. Otonom Sistemin Elektrofizyolojik İncelemeleri

Elektronöromiyografi incelemelerinde otonom sinir sistemini değerlendirmek amacıyla en çok sempatik deri yanıtlarından ve R-R intervallerinin değişkenliğinden yararlanılır. Sempatik deri yanıtı amplitüd ve latanslarının alt ve üst ekstremiteden kaydedilmesi, bu yanıtların elektrik, solunum ve dış uyaran ile değişkenliğinin değerlendirilmesi hastalıklara eşlik eden otonom disfonksiyonu göstermek için kullanılmaktadır ve kompleks mekanizmalar sonucunda ortaya çıkmaktadır (Şekil 2.7).



Şekil 2.7: Sempatik deri yanıtının oluşum mekanizması (165)

Bu amaçla migren ve ilaç aşırı kullanım başağrısı hastalarında yapılan elektrofizyolojik incelemelerde sempatik deri yanıtı latanslarında uzama saptanmıştır (176, 177). Küme başağrısı hastalarında yapılan bir çalışmada ise sempatik deri yanıtı ortalama latans değeri, semptomatik tarafta, kontrollere ve asemptomatik tarafa kıyasla uzamış bulunmuştur (178).



3. OLGULAR VE YÖNTEM

3.1. OLGULARIN SEÇİMİ

Çalışmamıza İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Başağrısı ve Genel Nöroloji polikliniğinden takip edilen ve yeni başvuran, 2018 yılında yayınlanan Başağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması'nın üçüncü baskısına (5) göre tanı konulan küme başağrısı olguları dahil edilme kriterlerine uygunluğuna göre alınmıştır (**Tablo 3.1**). Çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulundan 2017 yılında onay alınarak başlanmıştır (**EK-1**). Olgular yazılı ve sözlü olarak bilgilendirilmiş, onayları alınarak, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (**EK-2**) imzalatıldıktan sonra araştırmaya dahil edilmişlerdir. Ayrıca tüm hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri ayrıntılı olarak standart formlar ile değerlendirilmiştir (**EK-3**).

Küme hastaları dışında kontrol grubu olarak cinsiyet, yaş olarak benzer, başağrısı yakınması olmayan sağlıklı gönüllüler çalışmaya alınmıştır. Gönüllü grup için aşağıda belirtilen dışlanma kriterleri uygulanmıştır (**Tablo 3.2**). İnflamazom, elektrofizyolojik incelemeler ve kalp hızı değişkenliği çalışmalarında kontrol grubu olarak cinsiyet ve yaş uyumlu sağlıklı gönüllüler alınmıştır. Tüm gruplarda ek hastalık öyküsü olmayan bireyler çalışmaya dahil edilmiştir.

İnflamazom çalışmasında atak döneminde incelenebilen olgular, atak dışı dönemleri ile de karşılaştırma yapılabilmesi amacıyla tekrar değerlendirilmiştir.

Tablo 3.1: Olguların Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

-	Hastanın Başağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması'nın üçüncü baskısına göre kesin küme başağrısı tanısı almış olması
-	Hastanın bilgilendirilmiş yazılı olur vermesi
-	Hastanın 18 yaşından büyük, 65 yaşından küçük olması
-	Hastanın antikonvülzan veya antiaritmik ilaç kullanmıyor olması

Tablo 3.2: Gönüllü Grubun Dışlanma Kriterleri

-	Kafa içi basınç artışı ya da yapısal bir beyin lezyonu varlığını gösteren belirti ve bulgular varlığı
-	Ciddi kafa travması, epileptik nöbet, majör psikiyatrik bozukluk veya nöroşirürjikal girişim öyküsü bulunması
-	Hastanın aydınlatılmış onam vermesini engelleyecek ciddi kognitif bozukluğu olması
-	Kas ve periferik sinir sistemi hastalıklarının bulunması
-	Kalp ve solunum yetersizliği, ciddi ritim bozukluğu bulunması
-	Otoimmün hastalık öyküsü bulunması

3.2. İNFLAMAZOM ÇALIŞMALARI

Küme başağrısı patofizyolojisinde inflamasyonun rolünü araştırmak amacıyla yaptığımız çalışmamızda NLRP1, NLRP3, ASC, HMGB1, CASP1, NFKB, TNF alfa, IL-1 beta, IL4, IL6, IL10, IL18, S100b, NSE, nNOS, eNOS ve iNOS düzeyleri incelenmiştir. İnflamasyonun başlangıcı ve oluşumunda rol oynayan, vazodilatasyon ve vazokonstriksiyonda etkili, antiinflamatuvar, nöron hasarı gösteren sitokinler küme başağrısıyla ilgili olabileceği için seçilmiştir. Olguların son 48 saatte inflamasyon yolaklarını etkileyebilecek ilaçları almamalarına dikkat edilmiştir.

Hastalar ve sağlıklı kontrollerden 10 ml'lik mor kapaklı etilendiamin tetra asetik asitli (EDTA) tüp ile kan alınmış ve alınan örneklerle 4000 rpm'da 10 dakika santrifüj işlemi uygulanmıştır. Santrifüj sonrası tüpte oluşan serum Eppendorf'lara aktararak ELISA deneyleri için -20 santigrad derecedeki buzdolabında saklanmıştır.

Mor kapaklı tüplerden gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (GZ-PZR) ve akım sitometri deneyleri için periferik kan mononükleer hücre (PKMH) ayrılmıştır.

(Şekil 3.1). Bu incelemeler için kan 1:2 oranında fosfat tamponlu salin (PBS) ile karıştırılmıştır. Oluşan karışım 1:3 oranında falkon tüpe alınmış, Ficoll üzerine yayılmıştır. 3000 rpm'da, 20 dakikada, 20 santigrad derecede frensiz olarak santrifüj yapılmıştır. Santrifüj sonucu Ficoll üzerinde oluşan PKMH tabakası toplanmış ve iki kez PBS ile 1:1 oranında PKMH yıkanmıştır. PKMH'lerdeki hücre sayısı tripan mavisini ile ışık mikroskobu altında toma lamı aracılığıyla sayılmış ve her bir kriyotüpte 10 milyon hücre olacak şekilde 1 ml %10 DMSO-FBS karışımı içinde hücreler dondurulmuştur.



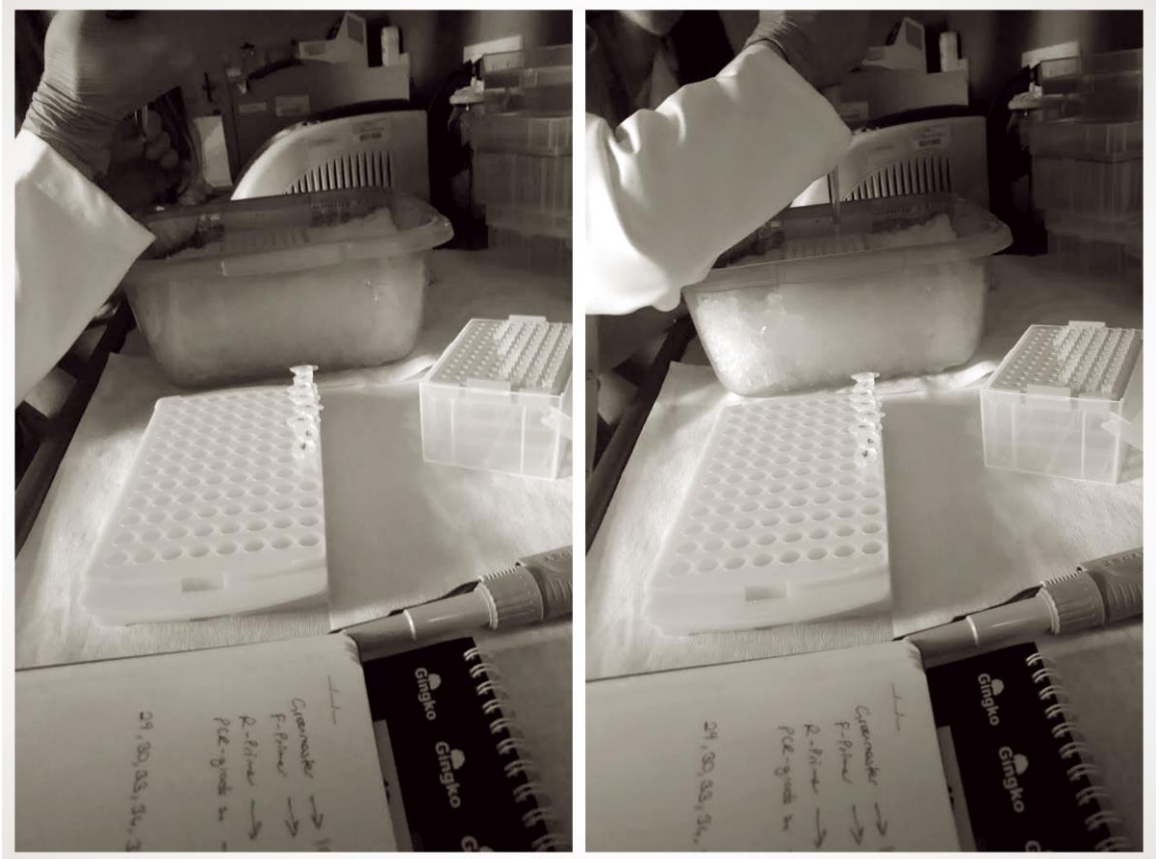
Şekil 3.1: Periferik kan mononükleer hücre ayrıştırılması

Örnekler toplandıktan sonra dondurulan hücreler çözülmüştür, devamında GZ-PZR ve akım sitometri yöntemleri ile inflamazom ekspresyonlarına bakılmıştır.

3.2.1. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (GZ-PZR)

İnflamazom komponentleri; NLRP1, NLRP3, ASC, HMGB1, CASP1, NFKB, TNF alfa, IL-1 beta, IL4, IL6, IL10, IL18, S100b, NSE, nNOS, eNOS ve iNOS sitokinlerinin PKMH ekspresyonlarının değerlendirilmesi amacıyla kantitatif GZ-PZR çalışmaları yapılmıştır. Bu sitokinlerden IL18, NLRP1, NLRP3, nNOS ve NFKB farklı yollar üzerinden küme başağısında neden olabilecek inflamatuvar mekanizmaları tetiklediği düşünülerek seçilmiştir ve ileri analizler yapılmıştır.

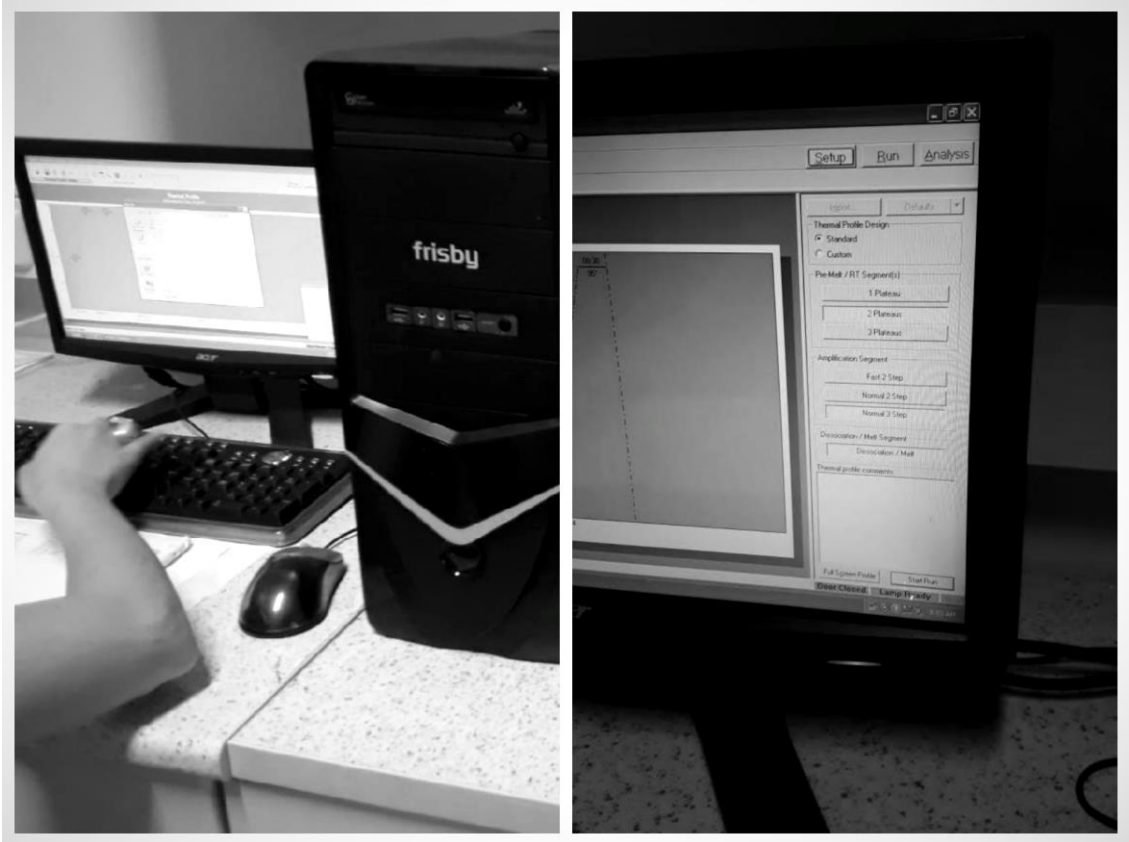
Hücrelerden total RNA izolasyonu RNeasy mini izolasyon kiti (Qiagen) kullanılarak protokolün öngördüğü yöntem ile yapılmıştır. Bu şekilde nükleaz enzimlerinin inhibe edildiği ortamda total RNA'nın mümkün olan en saf haliyle DNA ve proteinlerden ayrılması sağlanmıştır (**Şekil 3.2**). Elde edilen total RNA örneklerinin Qubit fluometrik cihazı ile ölçümü yapılarak RNA konsantrasyonları belirlenmiş ve her örneğin eşit konsantrasyonlara getirilmesi sağlanmıştır. RNA izolasyonunda kullanılacak tüm laboratuvar kapları %0,1'lik dietilpirokarbonat (DEPC) ve RNaseaway çözeltisiyle nükleazlardan arındırılmıştır.



Şekil 3.2: Nükleaz enzimlerinin inhibe edildiği ortamda total RNA'nın mümkün olan en saf haliyle DNA ve proteinlerden ayrılması

İzole edilen total RNA örnekleri “High capacity cDNA reverse transkriptaz kiti” kullanılarak cDNA’ya dönüştürülmüştür. Bu işlem için RNA örnekleri, evrensel primerler ile inkübe edildikten sonra, termal döngü cihazına yüklenerek 30°C 16 dk, 42°C 30 dk, 80°C 5 dk ve 4°C ∞ olacak şekilde işleme tabi tutulmuştur. Bu teknik sayesinde tüm genoma ait cDNA’lar elde edilmiş ve reaksiyon sonucunda örnek başına 20ul cDNA kullanılmıştır.

Gen ekspresyonunun tespitinde uygun primerler ve qPZR üzerinde Strategene Mx3005P GZ-PZR cihazı ile kantitatif değerlendirme yapılmıştır. GZ-PZR değerlendirmesi esnasında normalizasyon amacıyla B-aktin ve gliseraldehit 3 fosfat dehidrojenaz (GAPDH) gen ekspresyonundan faydalanılmıştır. Negatif kontrol reaksiyonu, “template” hariç tüm bileşenleri içerecek şekilde hazırlanmıştır. Ayrıca her bir örnek üçer kez olarak test edilmiştir. PZR örnekleri için $2^{-\Delta\Delta CT}$ denkleminde göre hasta ve kontrol grupları arasında aday genlerin transkript miktarının kaç kat arttığı hesaplanmıştır (Şekil 3.3).



Şekil 3.3: Protein konsantrasyon tayini

3.2.2. ELISA

GZ-PZR bakılan parametreler, ELISA yöntemi ile de değerlendirilmiştir. ELISA firmadan tedarik edilen kitlerle (Diacclone, Fransa) yapılmıştır.

3.3. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastalığın otonomik sinir sistemine olan etkilerini gözlemlemek amacıyla hastalara atak dışı dönemde 24 saat ritim holter monitorizasyonu yapılmıştır. Kalp hızı değişkenliği ölçümü amacıyla hastalara 24 saat ambulator ölçüm yapan 12 kanallı elektrokardiyogram holter cihazıyla kayıt yapılmıştır (**Şekil 3.4**). Kayıt süresince hastalara normal günlük aktivitelerini yapmaları önerilmiştir.



Şekil 3.4: 12 kanallı elektrokardiyogram holter cihazı

Tüm sonuçlar hastaların klinik ve laboratuvar bilgilerinin verilmediği deneyimli bir kardiyolog tarafından kör olarak değerlendirilmiştir. R-R intervallerinin dijital kaydı otomatik olarak bilgisayar ortamında düzenlenmiştir. Ortalama ve maksimum kalp hızı değerleri ile birlikte 24 saatlik ortalama kalp hızı değişkenliği parametreleri (SDNN-24, SDNN-indeks, SDANN-indeks, RMSSD ve pNN50) analiz edilmiştir.

Elde edilen değerleri karşılaştırmak amacıyla cinsiyet ve yaş olarak hasta grubuyla eşleştirilmiş, ek hastalığı olmayan bireyler kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Hasta ve kontrol gruplarından elde edilen değerler detaylı olarak analiz edilmiştir.

3.4. ELEKTROFİZYOLOJİK İNCELEMELER

Sempatik deri yanıtı ve R-R interval incelemeleri İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakóltesi Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı Elektromiyografi Laboratuvarında yapılmıştır. Tüm testler gün içerisinde 09:00-16:00 saatleri arasında elektrofizyoloji alanında uzmanlaşmış tecrübeli nörologlar tarafından gerçekleştirilmiştir. Havalandırılan, sessiz ve normal aydınlatılan odada, hastaların deri ısısı 32°C'nin üzerinde tutularak, sırtüstü yatar pozisyonda testler uygulanmıştır (Şekil 3.5).



Şekil 3.5: Elektrofizyolojik incelemelerin yapılışı

Çalışmaya alınan olgular, disotonomiye yol açabilecek hastalıklar açısından değerlendirilmiş ve ortostatizm, senkop, gastrointestinal disfonksiyon, terleme gibi bulgular sorgulanmıştır. Hastaların yaşlarının genç olması ve ek hastalıkları olmaması ve nörolojik muayenelerinin tümüyle normal olması nedeniyle ileti incelemeleri yapılmamıştır. Tüm incelemeler, standardizasyonun sağlanması amacıyla aynı elektromiyografi cihazı (Keypoint 9033A07, Alpine Biomed ApS, DK-2740 Skovlunde, Denmark) kullanılarak yapılmıştır.

El ve ayak kayıtlı sempatik deri yanıtlarının latans ve amplitüdlere ile R-R intervallerinin istirahat ve derin solunum durumunda değişkenlik oranları analiz edilmiştir. Elde edilen değerleri karşılaştırmak amacıyla cinsiyet ve yaş olarak hasta grubuyla eşleştirilmiş, ek hastalığı olmayan bireyler kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Hasta ve kontrol gruplarından elde edilen değerler detaylı olarak analiz edilmiştir.

3.4.1. Sempatik Deri Yanıtları

Hastalar sırt üstü yatar pozisyonda, inceleme yapılacak olan sağ üst ve alt ekstremiteleri açık olacak şekilde sakin ve dinlenme pozisyonunda iken incelemeleri yapılmıştır. Hastaların el ve ayaklarının ön yüzlerine kayıt ve referans elektrotları, kayıt yapılan ekstremiteye toprak elektrotları bağlanarak sempatik deri yanıtlarının latans ve amplitüdlere kaydedilmiştir. Tüm hastalarda kayıtlar sağ üst ve alt ekstremitelerden yapılmıştır. Sempatik deri yanıt almak amacıyla elektrik, ses ve derin nefes alma olmak üzere üç uyaran kullanılmıştır.

3.4.2. R-R İntervalleri

Bu inceleme de sırt üstü yatar pozisyonda, dinlenme durumundaki hastalarda radyal bölgeden veya ön aksiller çizgi hattında ve 7.-9. interkostal bölge hizasında dinlenme ve derin inspiryum esnasında kaydedilerek yapılmıştır. R-R intervallerinin istirahat ve derin solunum durumunda değişkenlik oranları tespit edilmiştir. Ayrıca hastalar kayıt esnasında ritim bozukluğu açısından da değerlendirilmiştir.

3.5. EŞLİK EDEN DUYGUDURUM BOZUKLUKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Her olguya ‘Beck Depresyon Ölçeği’ (EK-4) uygulanmış ve elde edilen sonuçlar duygudurum bozuklukları ve araştırılan verilere olası etkisi açısından değerlendirilmiştir.

3.6. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Elde edilen veriler hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Verilerin istatistiksel değerlendirmesi için SPSS v22.0 ve grafik çizimlerinden yararlanmak amacıyla Prism 8 programlarıyla çalışılmıştır.

Verilerin normallik sinamasında Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. İnflamazom ve elektrofizyolojik incelemelerin analizi ile elde edilen verilerin gruplar arası karşılaştırmasında nonparametrik olmaları nedeniyle Kruskal-Wallis testi, anlamlı bulunan sonuçların ikili gruplar arasında karşılaştırılmasında ise Student-t ya da Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Bunun yanı sıra, klinik özelliklerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki-kare ve T-testi kullanılmıştır.

Korelasyon analizleri için verilerin non-parametrik olması sebebiyle Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. GZ-PZR analizleri dışındaki tüm testlerde istatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. GENEL BULGULAR

4.1.1. Hastaların Klinik, Demografik ve Laboratuvar Özellikleri

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Başağrısı ve Genel Nöroloji polikliniğinden takipli, 2018 yılında yayınlanan Başağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması'nın üçüncü baskısında bulunan küme başağrısı tanı kriterlerini karşılayan 35 küme başağrısı hastası dahil edildi.

Demografik ve klinik özellikleri **Tablo-4.1**'de gösterilen hastaların özgeçmişinde hipertansiyon (n=4), diabetes mellitus (n=1), koroner arter hastalığı (n=2), hiperlipidemi (n=6), talasemi minör (n=1), astım (n=1) ve bipolar bozukluk (n=1) mevcuttu.

Tablo 4.1: Küme başağrısı hastalarının demografik ve klinik özellikleri

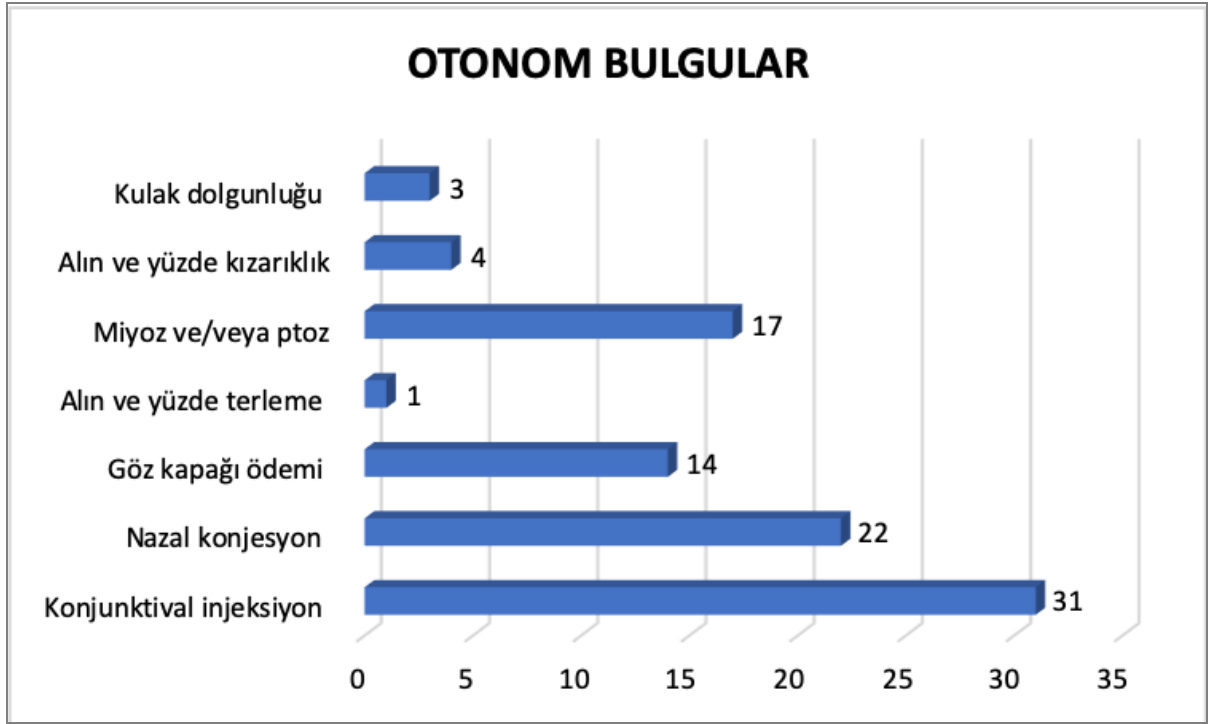
Temel özellikler	n=35 (%)
Yaş (yıl)	37,26 ±13,318
Cinsiyet	
Kadın	8 (22,8)
Erkek	27 (77,2)
Tanı yaşı (yıl)	33,14±13,289
Hastalık süresi (yıl)	7,89±7,336
Küme tipi	
Epizodik	31(88,6)
Kronik	4(11,4)
Sigara kullanımı	15(42,8)
Eşlik eden nörolojik hastalık	
Migren	3(8,57)
İntrakranyal hipertansiyon	1(2,8)
Esansiyel tremor	1(2,8)
Eşlik eden sistemik hastalık	
Hipertansiyon	4(11,4)
Diabetes mellitus	1(2,8)
Koroner arter hastalığı	2(5,7)
Hiperlipidemi	6(17,1)
Ailede sistemik hastalık öyküsü	
Hipertansiyon	15(42,8)
Diabetes mellitus	10(28,5)
Koroner arter hastalığı	12(34,2)
Hiperlipidemi	11(31,4)

Ağrının özelliklerine yönelik yapılan detaylı sorgulamalarda elde edilen ve **Tablo-4.2**'de belirtilen bulgulara göre tüm hastalar ağrıyı 'çok şiddetli' olarak tanımladı. Sık olmamakla birlikte taraf değişimi (n=3), hareketle ilişki (n=2) ve pozisyonla ilişki (n=1) gözlemlendi.

Tablo 4.2: Hastaların baş ağrısı özellikleri

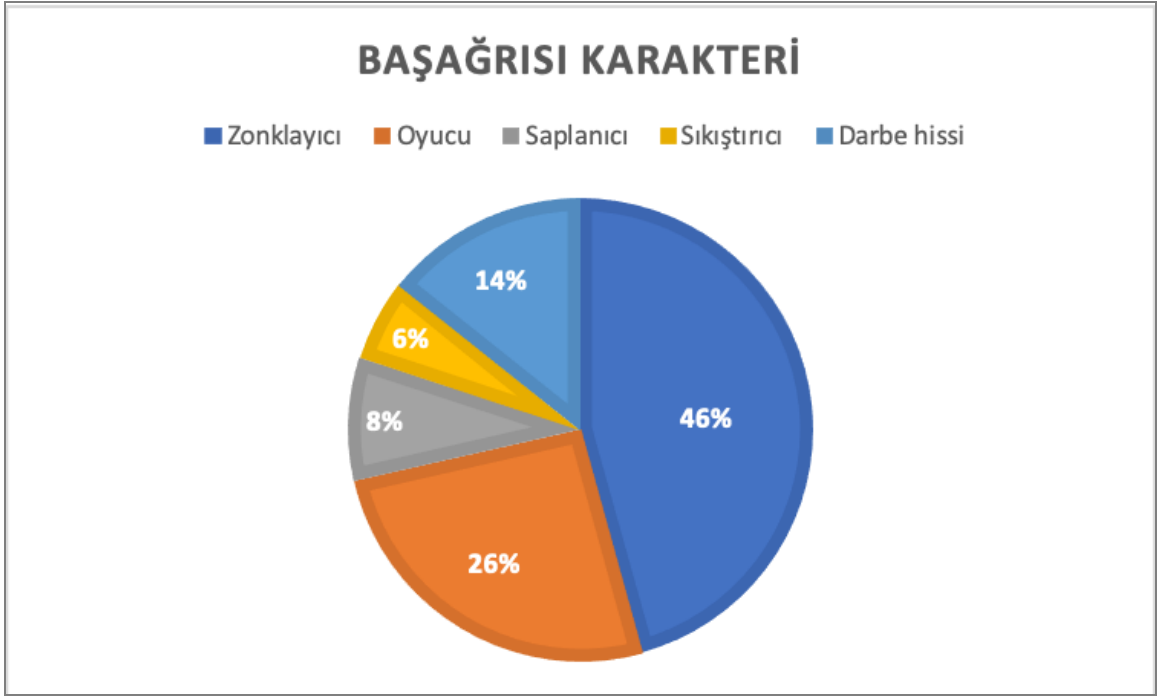
<u>Ağrı ve atak süreleri</u>	Ortalama±standart sapma
Baş ağrısı süresi (dakika)	36±53,200
Epizod süresi (gün/yıl)	75,085±94
<u>Ağrının özellikleri</u>	n (%)
Baş ağrısı süresi (dakika aralığı)	15-180
Baş ağrısı şiddeti	35(100)
Çok şiddetli	
Epizod sıklığı	20(57,1)
Yılda bir	7(20)
Yılda iki	4(11,4)
2 yılda bir	4(11,4)
Devamlı	2(5,7)
Hareketle ilişkili	2(5,7)
Pozisyonla ilişkili	
Taraf	17(48,6)
Sağ	18(51,4)
Sol	3(8,57)
Taraf değişimi	4(11,4)
Eşlik eden diğer baş ağrısı	
Eşlik eden otonom bulgu	
Konjunktival injeksiyon	31(88,5)
Nazal konjesyon	22(62,8)
Göz kapağı ödemi	14(40)
Alın ve yüzde terleme	1(2,8)
Alın ve yüzde kızarma	4(11,4)
Kulak dolgunluğu	3(8,57)
Miyoz ve/veya ptoz	17(48,6)
Ajitasyon	35(100)

Ağrının 17 hastada sağ baş yarımında, 18 hastada ise sol baş yarımında olduğu görüldü. Ayrıca hastaların hepsinde ağrı esnasında ajitasyon saptandı. Otonom bulgular olarak; konjunktival injeksiyon (n=31), nazal konjesyon (n=22), göz kapağı ödemi (n=14), alın ve yüzde terleme (n=1), miyoz ve/veya ptöz (n=17) varlığı ile tanı kriterlerinde artık yer almayan alın ve yüzde kızarıklık (n=4), kulak dolgunluğu (n=3) saptandı (Şekil 4.1).



Şekil 4.1: Eşlik eden otonom bulguların sıklıklarına göre dağılımı

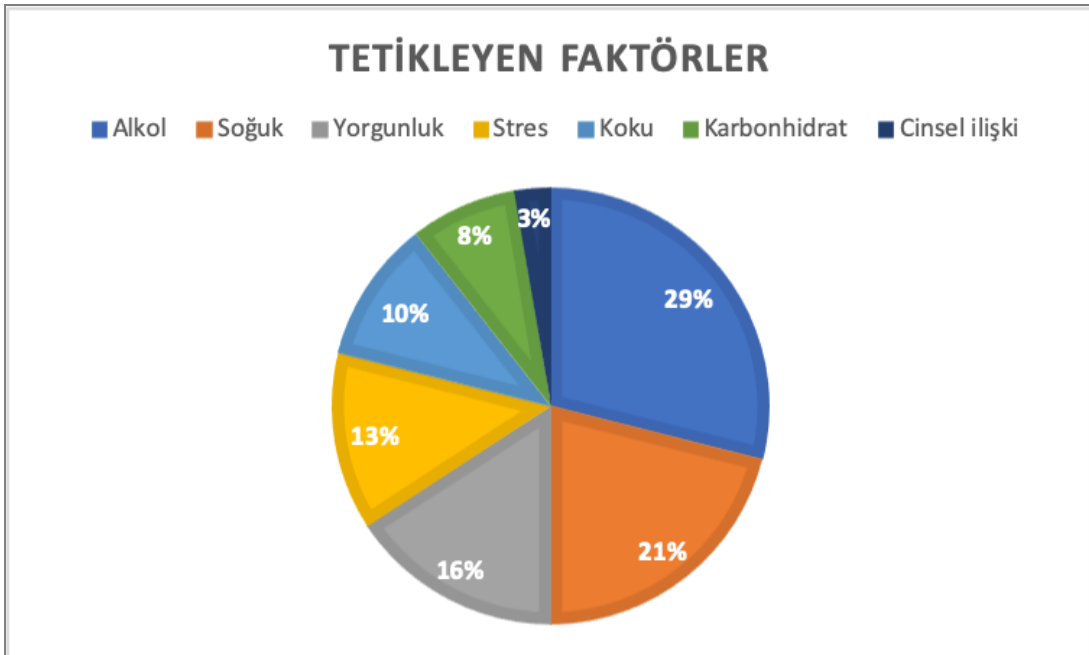
Hastaların başağrısı karakteri incelendiğinde 16 hastada ‘zonklayıcı’, 9 hastada ‘oyucu’, 3 hastada ‘saplanıcı’, 2 hastada ‘sıkıştırıcı’ tarzda ve 5 hastada ‘darbe hissi’ şeklinde olduğu görüldü (Şekil 4.2).



Şekil 4.2: Başağrısı karakterlerinin sıklığına göre dağılımı

Ağrının yerinin 24 hastada göz çevresi, 11 hastada başın tek tarafında yaygın, 5 hastada temporal bölge, 3 hastada frontal bölge olduğu saptandı.

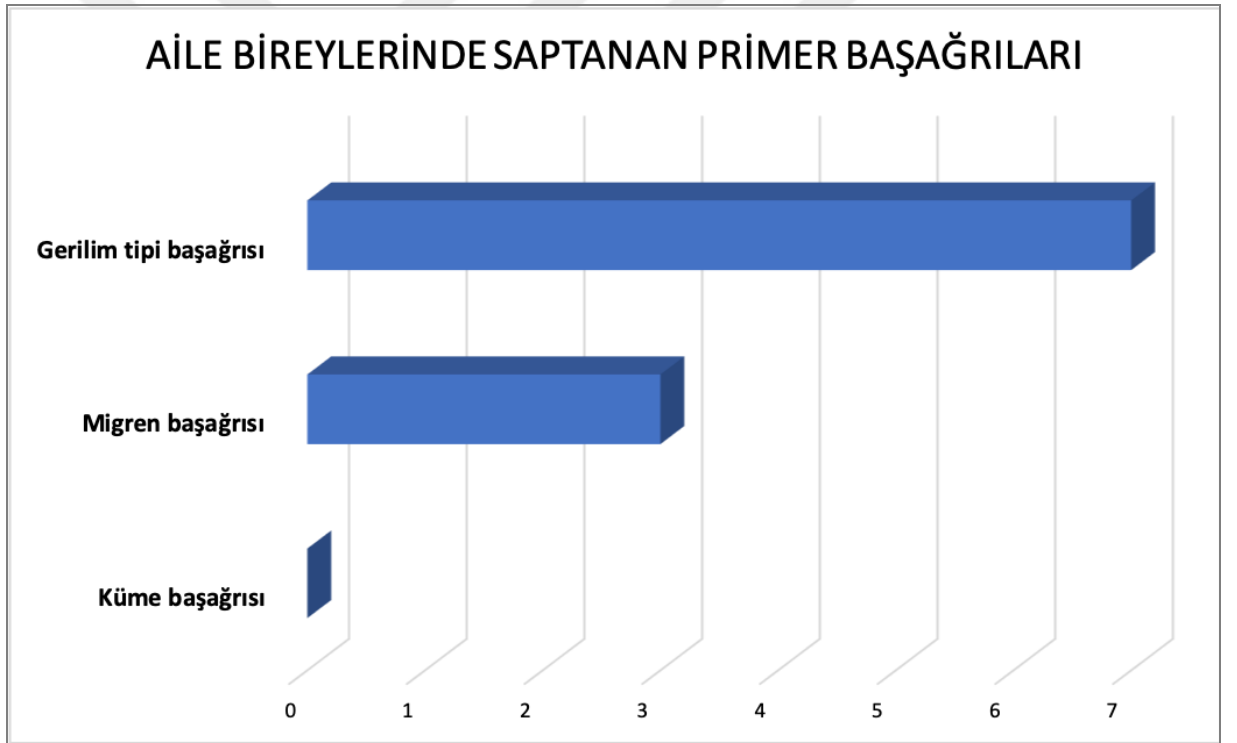
Alkol, soğuk, yorgunluk, stres, koku, karbonhidrat tüketimi ve cinsel ilişki sırasıyla ağrıyı en çok tetikleyen faktörlerdi (Şekil 4.3).



Şekil 4.3: Başağrısını tetikleyen faktörlerin sıklığına göre dağılımı

Otonom bulgular dışında ağrıya eşlik eden ek bulgular sıklık sırasına ve oranlarına göre bulantı [$n=9(25,7)$], fonofobi [$n=6(24)$], fotofobi [$n=5(14,2)$], allodini [$n=4(11,4)$] ve kusma [$n=3(8,5)$] olarak tespit edildi. Küme baş ağrısında santral duyarlılaşmanın rolünü değerlendirmek amacıyla allodini ile hastaların klinik özellikleri ve inflamasyon parametreleri ile ilişkisi açısından yapılan analizlerde ise anlamlı ilişki saptanmadı. Hastalarda eşlik eden uyku problemleri açısından yapılan sorgulamalarda anlamlı bulguya rastlanılmadı.

Hastaların soygeçmiş özellikleri incelendiğinde, 10 hastanın ailesinde baş ağrısı öyküsü olduğu ve hiçbir aile bireyinde küme baş ağrısı olmadığı görüldü. Hastaların aile bireylerinde gerilim tipi baş ağrısı ve migren en sık rastlanan primer baş ağrıları olarak saptandı (Şekil 4.4).

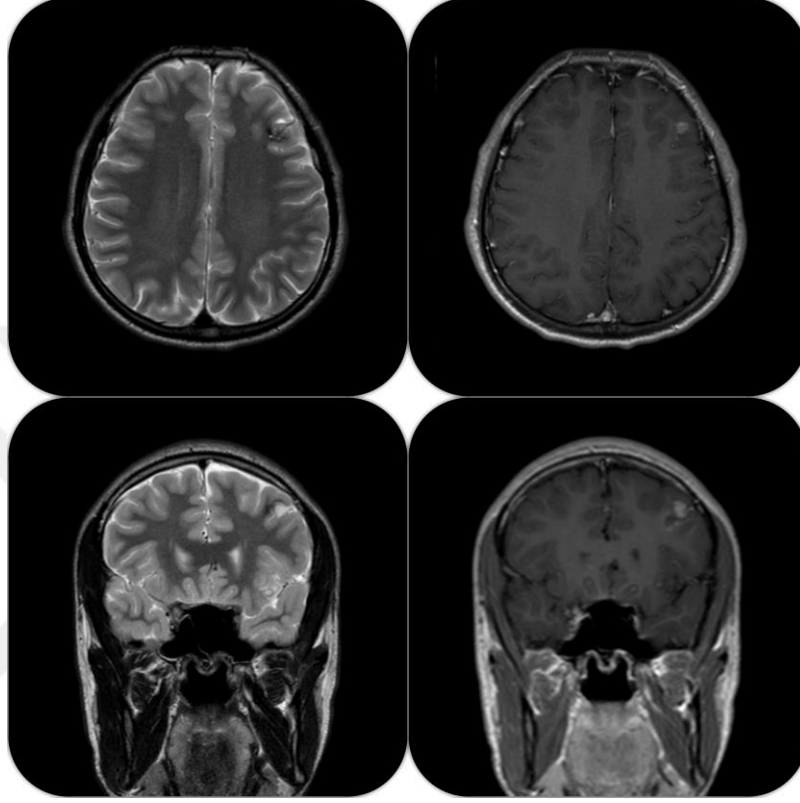


Şekil 4.4: Soygeçmişte saptanan primer baş ağrılarının sıklığına göre dağılımı

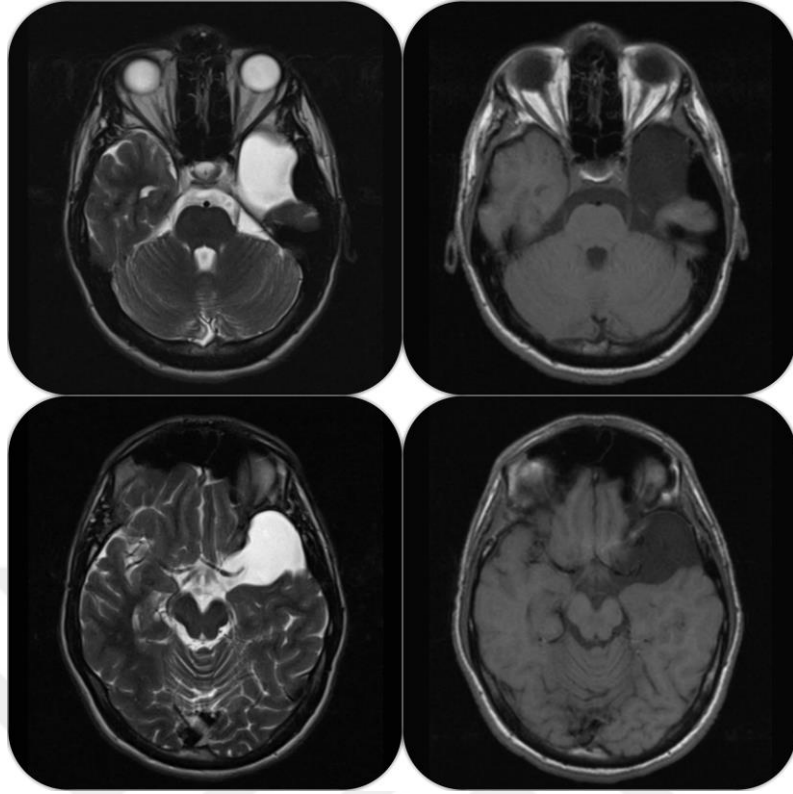
Tüm hastalar içinden rutin hemogram, biyokimya, tiroid hormon profili, lipid paneli, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein (CRP) tetkiklerinde beş hastada medikal tedavi gerektirmeyen lipid yüksekliği dışında kayda değer bir patolojik sonuç gözlenmedi.

Yapılan kranyal görüntülemelerde 35 hastanın 6'sında kranyal MRG'de çeşitli bulgular saptandı. Saptanan lezyonlar arasında beş veya daha az noktasal ak madde

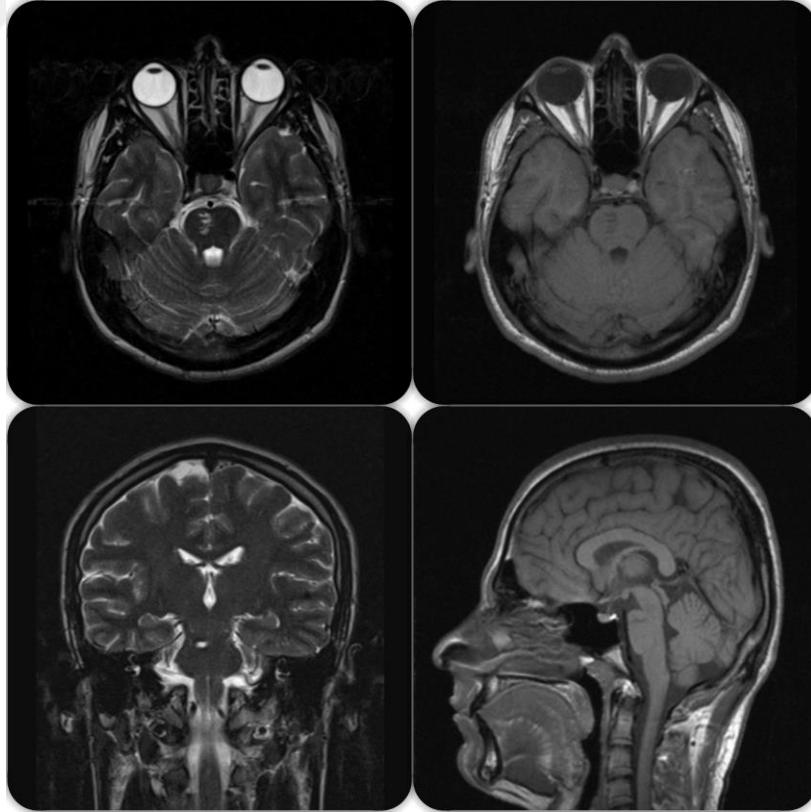
lezyonları (n=2), risk faktörleri olan hastada beşten fazla ak madde lezyonları (n=1) saptandı ve bu olgular semptomatik küme olarak kabul edilmedi. Kavernom (n=1) (Şekil 4.5), araknoid kist (n=1) (Şekil 4.6) ve ponsta hiperintens lezyon (n=1) (Şekil 4.7) saptanan üç olgu ise semptomatik küme olarak kabul edildi.



Şekil 4.5: Kranyal MRG incelemesinde saptanan sol frontal kavernom



Şekil 4.6: Kranyal MRG incelemesinde saptanan sol temporal araknoid kist



Şekil 4.7: Kranyal MRG incelemesinde saptanan sağ ponsta hiperintens lezyon

Hastaların atak dönemi tedavileri incelendiğinde 23 hastanın oksijen tedavisi aldığı ve tedavi yanıtının 16 hastada iyi (%69), 2 hastada orta (%9), 5 hastada az (%22) olduğu saptandı. Triptan grubundan ilaç olarak başta sumatriptan (n:13) olmak üzere frovatriptan, eletriptan ve rizatriptan kullanan tüm hastaların tedavi cevabının iyi olduğu görüldü.

Profilaksi tedavisinde verapamil kullanılan 25 hastanın 21'inde tedavi yanıtının iyi (%84), 4'ünde ise az (%16) olduğu tespit edildi. Kortizon ile takip edilen 4 hastanın 3'ünün tedavi yanıtı iyi, birinin ise az olarak değerlendirildi. İki hastanın geçmişte lityum kullanım öyküsü vardı, tedavi yanıtları orta olarak değerlendirildi.

4.2. İNFLAMAZOM ÇALIŞMALARININ SONUÇLARI

4.2.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Klinik ve Demografik Özellikleri

Toplam 34 hastadan (26 erkek ve 8 kadın, yaş ortalaması $37,56 \pm 13,396$ yıl) ve 50 kontrolden (38 erkek ve 12 kadın, yaş ortalaması $37,55 \pm 12,6$ yıl) inflamazom incelemeleri amacıyla kan alındı. Yukarıda belirtilenlerin dışında bir olgumuz, kranyal MRG'de parietal kortekste şizensefali saptanması üzerine semptomatik küme olarak değerlendirildi ama epilepsi şüphesi varlığında inflamasyon parametrelerinin etkilenme olasılığı nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Atak dönemindeki 24 (18 erkek ve 6 kadın, yaş ortalaması $36,58 \pm 10,374$ yıl), atak dışı dönemdeki 20 hastadan (16 erkek ve 4 kadın, yaş ortalaması $39,75 \pm 13,584$ yıl) kan alındı.

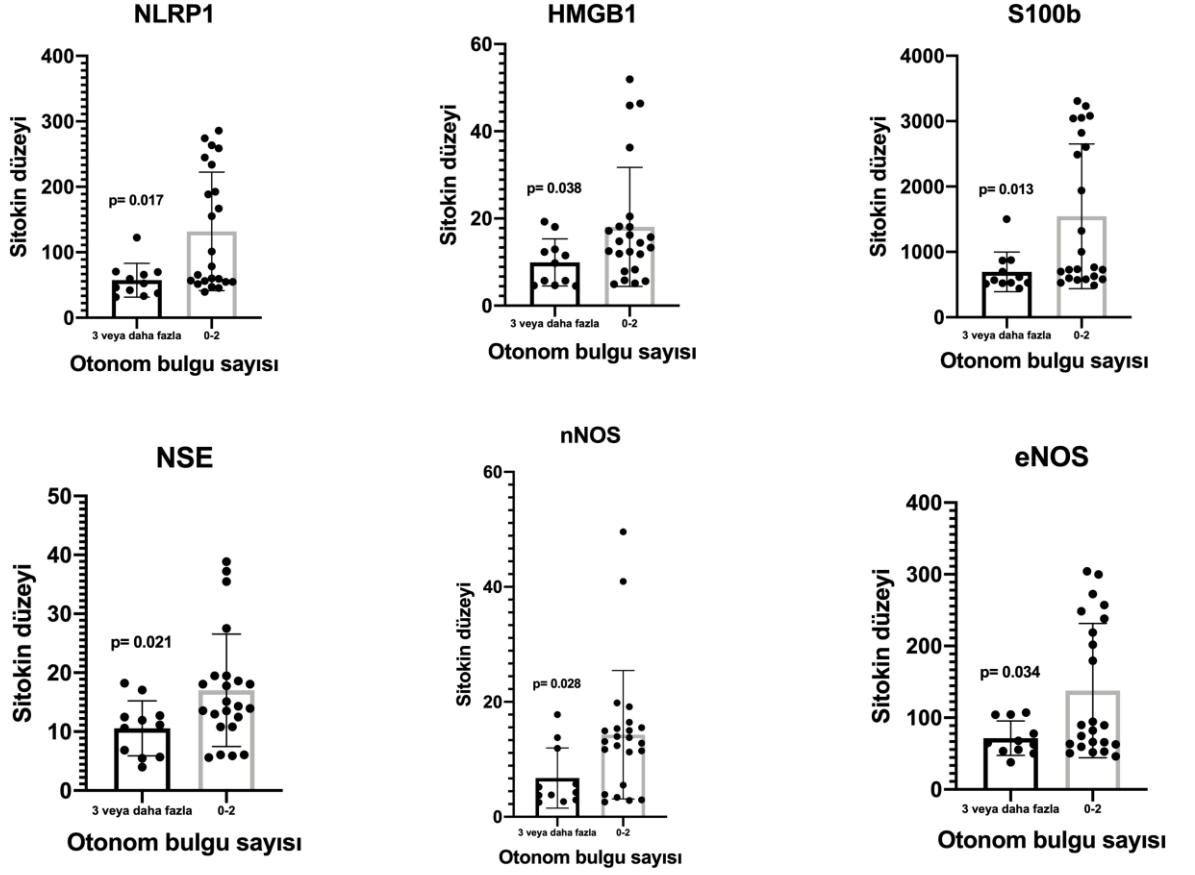
4.2.2. ELISA Yöntemiyle Yapılan İnflamazom Çalışmaları Sonuçları

4.2.2.1. Genel Grup Sonuçları

Otuz dört hasta ve elli kontrolün serum sitokin düzeyleri karşılaştırıldığında hiçbirisi için anlamlı fark bulunmadı.

Hastaların serum sitokin düzeylerinin baş ağrısı özellikleriyle ilişkisine yönelik analizler yapıldı. Ağrının süresi, tetikleyen faktörler ve eşlik eden otonom dışı belirtiler ile elde edilen sonuçlar arasında anlamlı fark bulunmadı. Otonom bulguları 3 veya daha

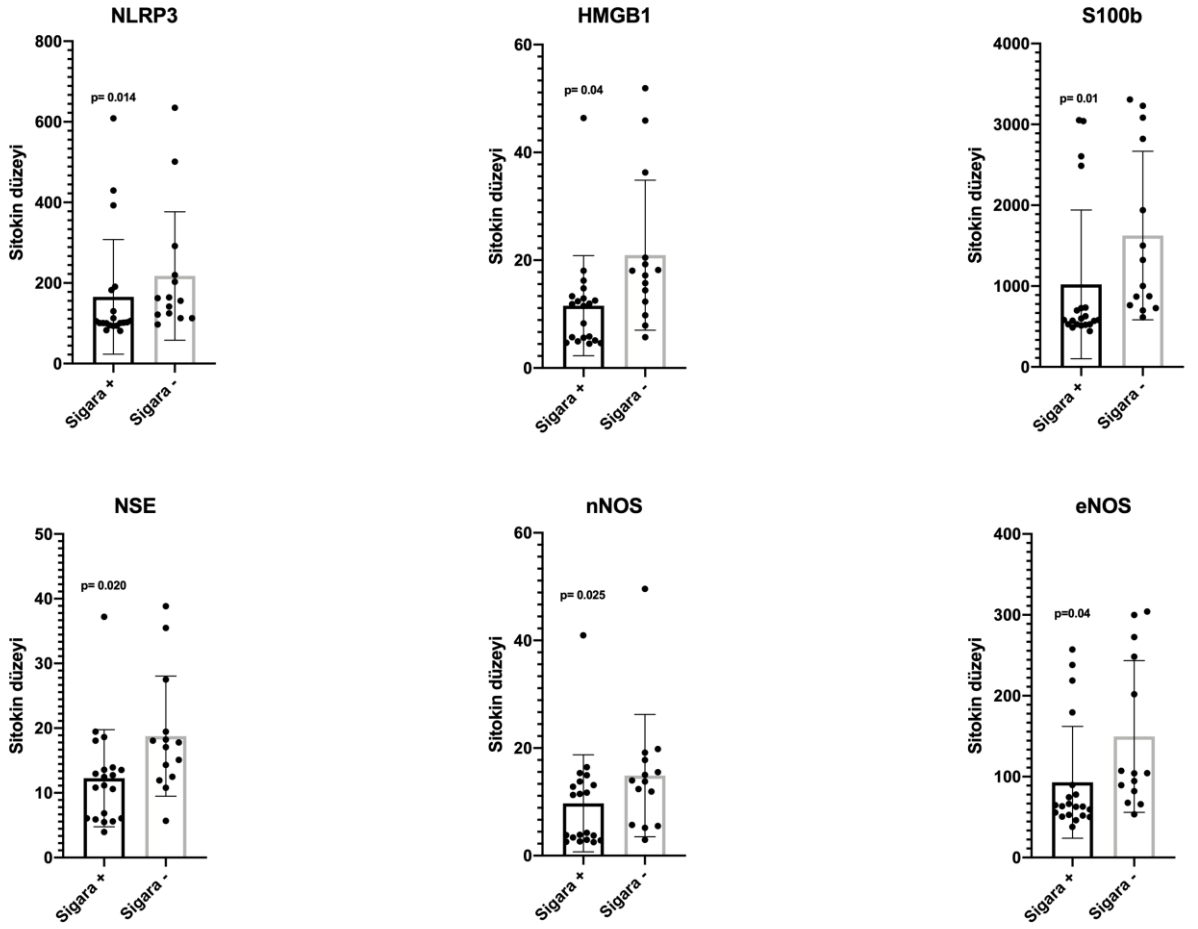
fazla sayıda olan hastalarda NLRP1 ($p=0,017$), HMGB1 ($p=0,038$), IL18 ($p=0,042$), S100b ($p=0,013$), NSE ($p=0,021$), nNOS ($p=0,028$) ve eNOS ($p=0,034$) düzeyleri anlamlı olarak düşük saptandı (Şekil 4.8).



Şekil 4.8: Otonom bulguları üç veya daha fazla olan hastaların kanlarında anlamlı olarak düşük saptanan sitokin düzeyleri

Cinsiyet, küme tipi, epizod sıklığı ve süresi, hastaların atak ve profilaksi tedavi yanıtları ile serum sitokin düzeyleri arasında anlamlı ilişki yoktu.

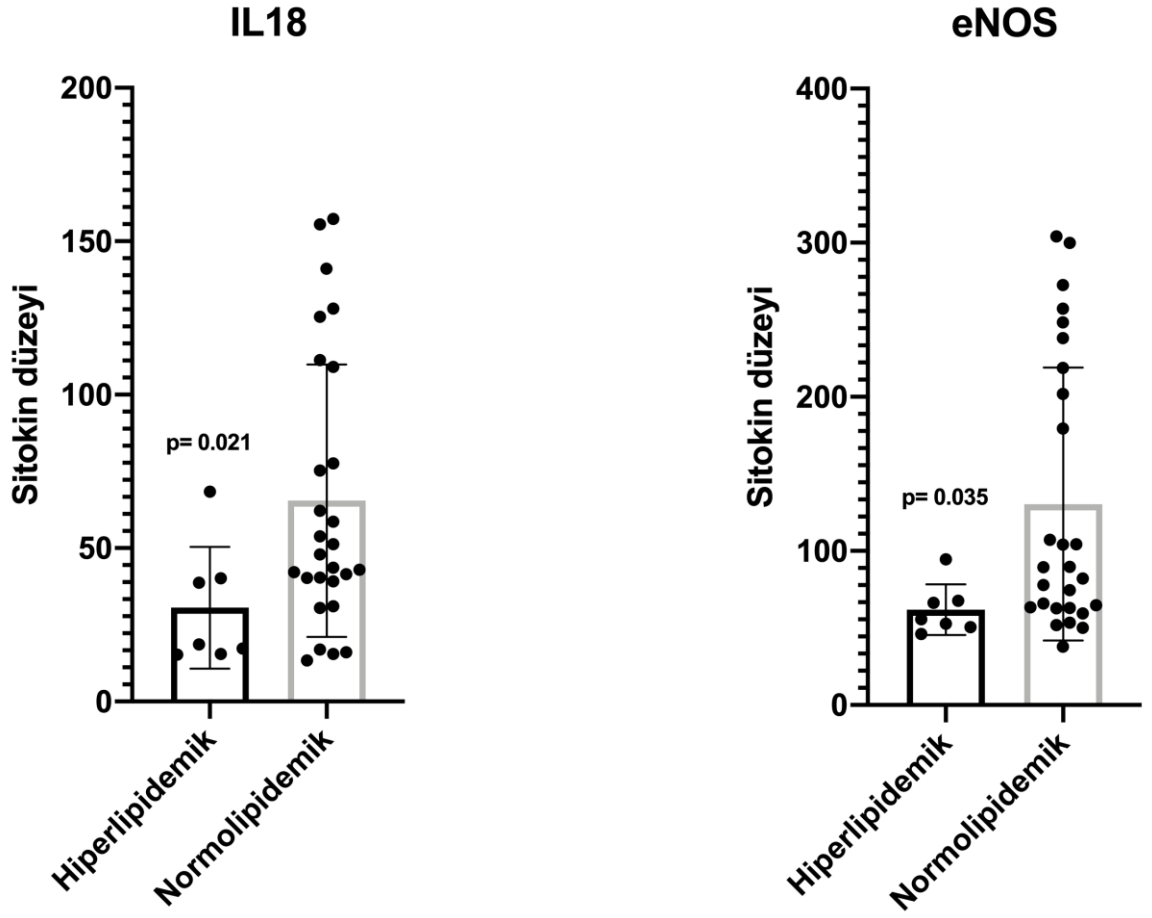
Sigara içen yirmi bir hastada içmeyen gruba göre NLRP3 ($p=0,014$), HMGB1 ($p=0,004$), IL18 ($p=0,033$), S100b ($p=0,001$), NSE ($p=0,020$), nNOS ($p=0,025$) ve eNOS ($p=0,004$) düzeyleri anlamlı olarak düşük saptandı (Şekil 4.9).



Şekil 4.9: Sigara içen hasta grubunda anlamlı olarak düşük saptanan NLRP3, HMGB1, S100b, NSE, nNOS ve eNOS sitokin düzeyleri

Semptomatik küme hastası olan üç olguyu değerlendirmek amacıyla yapılan analizlerde klinikle ilişkili olabilecek lezyonları olan, klinik anlam taşımayan iskemik gliotik odak, başağrısı ile ilgili beyin bölgelerinde olmayan ve küçük boyutlu lezyonları olan ve kranyal MRG sonucu normal olan hastalar karşılaştırıldı. Semptomatik küme başağrısı olan üç hastada serum IL10 ($p=0,024$) düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı.

Küme başağrısı hastalarında daha önce yapılan çalışmalarda hastalıkla ilişkili olabileceği düşünülen hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı ve hiperlipidemi bulguları özgeçmiş ve soygeçmişte sorgulanarak inflamazom sonuçlarıyla ilişkileri açısından analiz edildi. Hiperlipidemi öyküsü olan altı hastada serum IL18 ($p=0,021$) ve eNOS ($p=0,035$) düzeyleri anlamlı olarak düşük saptandı (**Şekil 4.10**). Yukarıda belirtilen sistemik hastalıklarla ilgili yapılan diğer analizlerde anlamlı ilişki saptanmadı.



Şekil 4.10: Hiperlipidemik hastaların kanlarında anlamlı olarak düşük saptanan sitokin düzeyleri

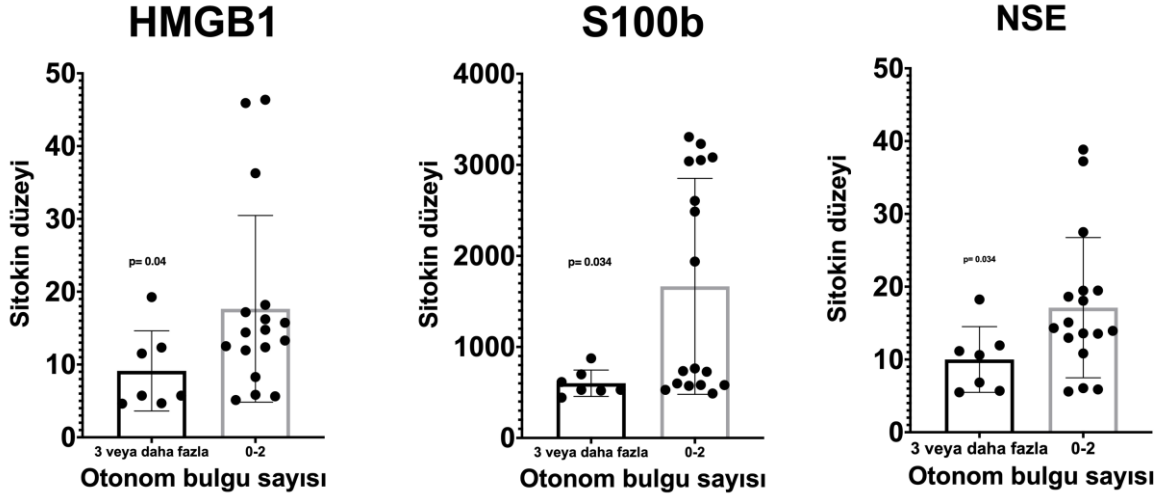
4.2.2.2. Atak Dönemi Sonuçları

Yirmi dört hasta ve yirmi dört kontrolün serum sitokin düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. **Tablo 4.3**'te atak dönemi kanlarında saptanan serum sitokin düzeyleri gösterildi.

Tablo 4.3: Yirmi dört hastadan atak döneminde alınan kanlardan elde edilen sitokin değerleri

Hasta No	NLRP1 (pg/ml)	NLRP3 (pg/ml)	ASC (ng/ml)	HMGB1 (ng/ml)	CASP1 (ng/ml)	NFKB (ng/ml)	TNF- α (pg/ml)	IL1beta (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	IL18 (ng/L)	IL4 (pg/ml)	IL10 (pg/ml)	S100b (ng/L)	NSE (ng/ml)	nNOS (ng/ml)	iNOS (U/L)	eNOS (U/ml)
1	52,52	105,9	2,592	4,682	6,864	2,666	0	0	0	16,01	0,8211	0	528,2	5,487	2,635	36,47	50,07
2	65,99	130,1	4,026	4,628	7,777	3,4	0	28,5	0	18,66	0,914	0	443,2	6,837	3,735	50,62	55,65
3	192,6	429,4	12,98	8,277	41,84	8,292	0	0	0	75,23	1,171	0	2605	13,93	11,49	120,3	179,5
4	59,65	112,6	1,761	5,724	8,765	2,636	0	0	0	16,94	0,8341	0	698,7	5,688	2,935	44,15	53,52
5	274,3	608,7	18,1	14,77	34,38	10,25	0	0	0	128	0,7951	0	3040	19,46	15,35	124	257,2
6	263,4	635,1	24,99	15,74	43,52	10,64	0	0	0	111,3	1,052	0	3231	19,47	15,53	126,7	248,4
7	65,49	101,6	2,3	5,835	7,429	2,741	0	0	1,019	17,28	1,135	0	734,6	6,055	2,855	46,26	52,74
8	244,9	392,8	12,55	16,21	31,61	8,938	0	0	0	77,65	1,154	0	3052	18,62	11,28	103,1	218,8
9	56,74	82,95	1,879	5,633	0	2,634	0	0	2,896	15,53	0,9066	0	581,7	5,886	2,593	37,17	51,9
10	285,8	501	21,5	18,19	32,41	10,63	0	0	0	125,4	0,8081	0	3307	18,06	13,98	109,9	272,6
11	59,64	112,8	2,022	5,117	7,529	2,718	0	0	0	15,52	0,9958	0	488,5	5,598	2,951	39,55	50,62
12	70,35	121,4	3,494	19,26	0	1,185	0	7,724	0	58,66	0,5742	0	874,5	18,24	5,699	37	107,3
13	31,35	81,24	2,888	5,726	0	0,5831	0	18,28	0	42,92	1,009	0	528,5	11,15	4,241	22,43	64,83
14	155,1	162,5	5,903	36,27	0,5255	2,205	0	6,405	0,2487	109	3,675	0	1938	27,5	12,39	47,13	201,8
15	39,5	94,70	1,811	12,37	0	0,7505	0	2,825	0,0657	40,26	0,4824	0	581,2	13,54	3,865	20,74	74,53
16	51,6	112,8	2,13	14,41	0	0,8772	0	24,69	6,346	47,92	2,944	4,026	727,5	14,32	13,79	25,7	65,94
17	47,09	102,5	2,118	13,3	0	0,6563	0	8,101	0,5927	43,63	0,5451	0	573,2	13,58	13,13	18,34	59,45
18	45,51	100,1	3,236	12,52	0	0,563	0	4,144	0	38,72	0,8363	0	598,6	12,97	12,82	22,86	66,29
19	37,63	97,19	1,761	12,33	0	0,7005	103,6	30,62	17,49	40,14	30,82	0	614,8	11,93	11,92	19,54	67,68
20	166,8	190,9	5,615	46,37	4,445	2,953	0	4,709	6,031	141,1	0,6526	0	2487	37,22	40,95	101,7	238
21	46,14	100,7	2,658	11,51	0	0,5224	0	8,384	0,0437	42,12	0,9506	0	520	10,61	13,77	21,51	62,68
22	258,2	291,7	7,908	45,92	12,11	4,912	0	23,18	0	155,5	1,32	0	3083	38,84	49,57	172,1	304
23	54,85	124,8	2,058	17,18	0	0,9397	0	5,746	0	53,84	0,7176	0	763,4	15,09	15,02	30,78	89,42
24	56,03	93,35	1,352	11,95	0,2432	1,487	0	5,369	0,1535	41,54	0,4062	0	528,1	10,83	11,71	23,09	62,93

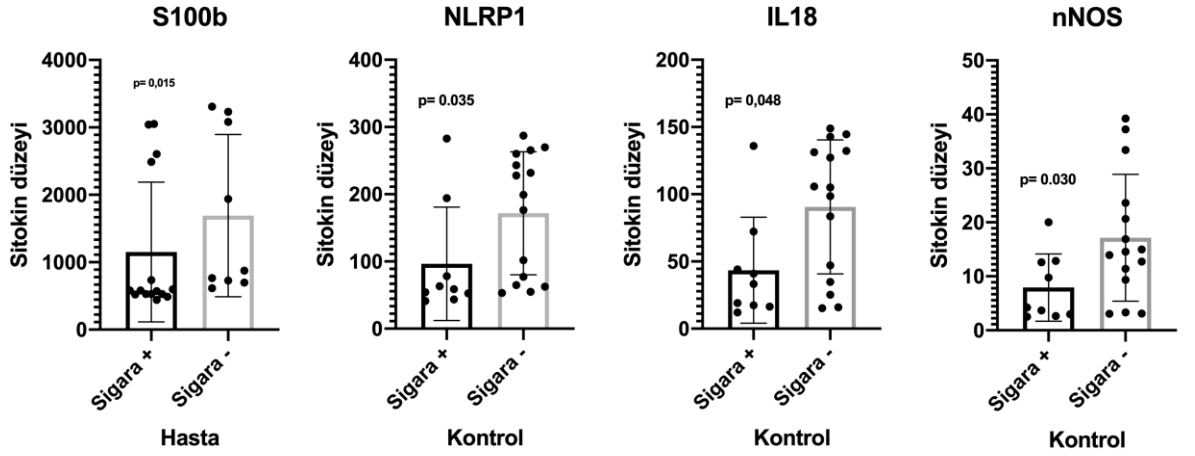
Ağrının süresi, tetikleyen faktörler ve eşlik eden otonom dışı belirtiler ile elde edilen sonuçlar arasında anlamlı fark bulunmadı. Otonom bulguları fazla olan yedi hastada HMGB1 ($p=0,040$), S100b ($p=0,034$) ve NSE ($p=0,034$) düzeyleri anlamlı olarak düşük saptandı (Şekil 4.11).



Şekil 4.11: Otonom bulguları üç veya daha fazla olan hastaların atak dönemi kanlarında anlamlı olarak düşük saptanan sitokin düzeyleri

Hastaların yaşlarının medyan değeri olan 36,58'e göre iki gruba ayrılarak yapılan analizlerde hastalarda yaşla sitokin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Cinsiyet, küme tipi, epizod sıklığı ve süresi, hastaların atak ve profilaksi tedavi yanıtları ile serum sitokin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

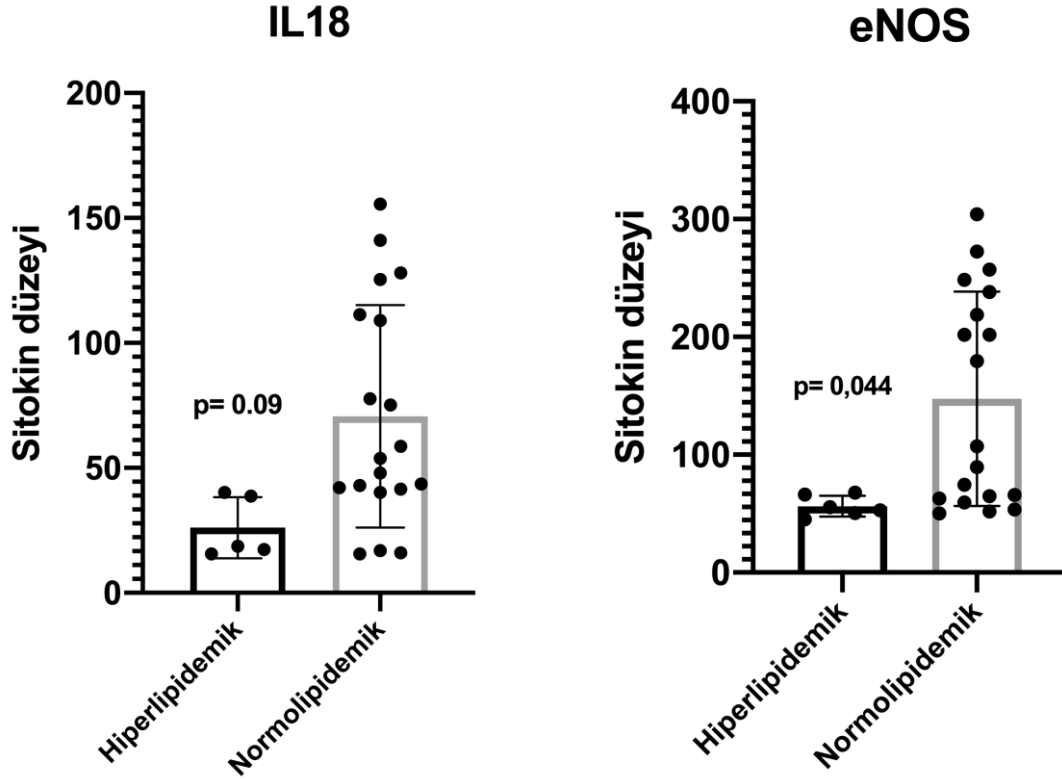
Sigara içen on beş hastada içmeyen gruba göre HMGB1 ($p=0,015$), S100b ($p=0,015$), NSE ($p=0,048$) ve eNOS ($p=0,048$) düzeyleri anlamlı olarak düşük saptandı. Sigara içen kontrollerde ise NLRP1 ($p=0,035$), HMGB1 ($p=0,041$), IL18 ($p=0,048$), NSE ($p=0,041$), nNOS ($p=0,030$) ve eNOS ($p=0,041$) düzeyleri anlamlı olarak düşük saptandı. S100b, kontrol grubunda ($p=0,138$) hastaların aksine anlamlı olarak düşük saptanmadı. Hasta grubu için benzer tablo NLRP1 ($p=0,290$), IL18 ($p=0,096$) ve nNOS ($p=0,073$) analizlerinde tespit edildi (Şekil 4.12).



Şekil 4.12: Sigara içen hasta grubunda atak döneminde kontrollerin aksine anlamlı olarak düşük saptanan S100b ve kontrol grubunda hastaların aksine anlamlı olarak düşük saptanan NLRP1, IL18 ve nNOS sitokin düzeyleri

Semptomatik küme başağrısı hastalarını değerlendirmek amacıyla yapılan analizlerde klinikle ilişkili olabilecek lezyonları olan hastaların serum IL10 ($p=0,004$) düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı.

Hiperlipidemi öyküsü olan beş hastada serum IL18 ($p=0,009$) ve eNOS ($p=0,044$) düzeyleri anlamlı olarak düşük saptandı (**Şekil 4.13**). Yukarıda belirtilen sistemik hastalıklarla ilgili yapılan diğer analizlerde anlamlı ilişki saptanmadı.



Şekil 4.13: Atak dönemi kanlarında hiperlipidemik hastaların normolipidemik olanlara kıyasla anlamlı olarak düşük saptanan sitokin düzeyleri

4.2.2.3. Atak Dışı Dönem Sonuçları

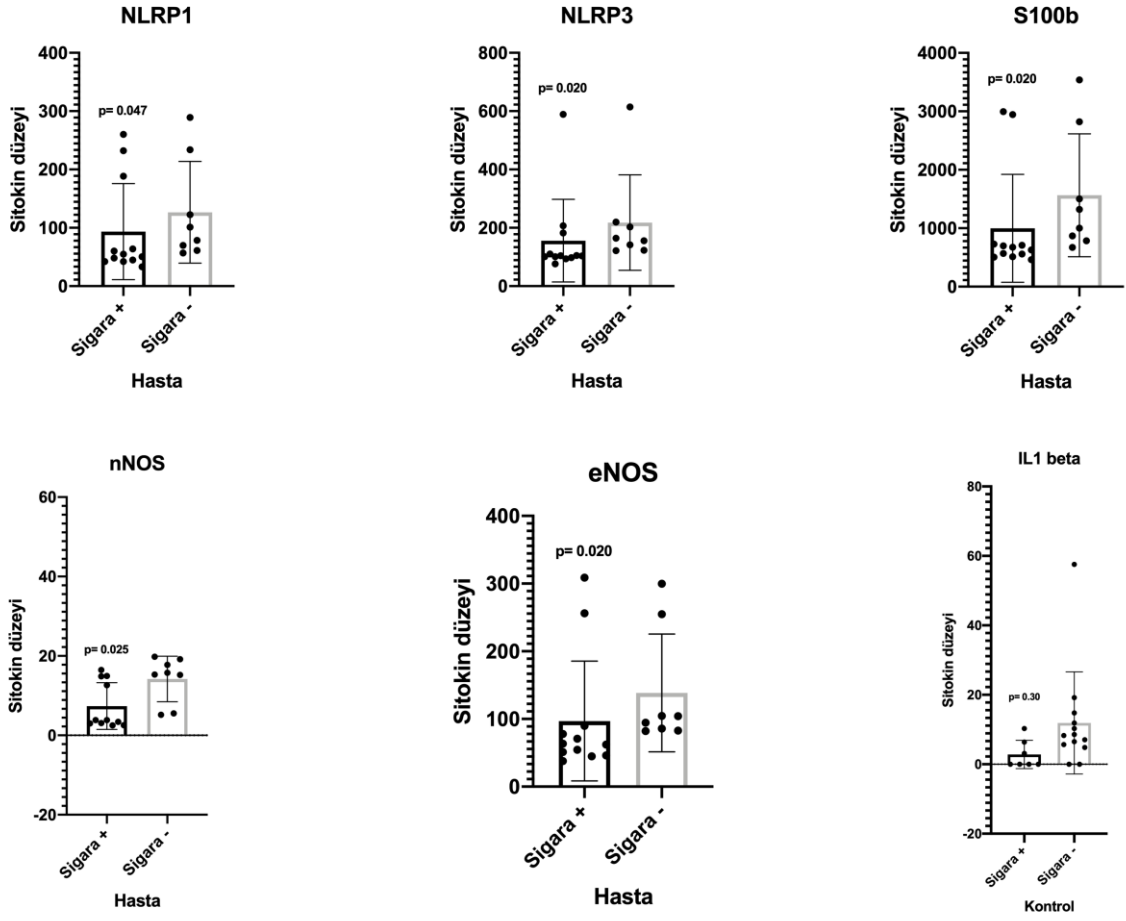
Yirmi hasta ve 20 kontrolün serum sitokin düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. **Tablo 4.4'**te atak dönemi kanlarında saptanan serum sitokin düzeyleri gösterildi.

Tablo 4.4: Yirmi hastadan atak dışı dönemde alınan kanlardan elde edilen sitokin değerleri

Hasta No	NLRP1 (pg/ml)	NLRP3 (pg/ml)	ASC (ng/ml)	HMGB1 (ng/ml)	CASP1 (ng/ml)	NFKB (ng/ml)	TNF- α (pg/ml)	IL1beta (pg/ml)	IL 6 (pg/ml)	IL18 (ng/L)	IL4 (pg/ml)	IL10 (pg/ml)	S100b (ng/L)	NSE (ng/ml)	nNOS (ng/ml)	iNOS (U/L)	eNOS (U/ml)
1	50,58	104,3	3,169	4,656	5,916	2,808	0	5,826	0	15	0,8936	0	559,6	5,333	2,994	42,52	54,45
2	54,98	105,1	3,121	4,936	6,391	2,753	0	0	0,206	15,23	0,9456	0	626,9	6,068	3,388	39,83	46,02
3	63,87	110,2	2,366	3,666	7,253	2,886	0	765	0	16,75	0,9903	0	709,5	5,996	2,547	46,41	51,23
4	42,2	93,89	1,432	4,525	6,41	2,262	0	2,463	0	13,36	0,8639	0	511,7	3,959	2,524	0,1588	37,9
5	101,1	164,4	4,498	7,881	11,66	4,181	0	3,982	15,23	30,55	0,8192	0	1323	10,8	5,516	63,85	82,04
6	260	588,9	18,76	17,9	34,63	10,45	0	0	0	105	1,046	0	2944	18,48	14,86	137	256,3
7	289	614,1	20,95	11,46	43,44	10,57	0	10,27	0	119,9	1,26	0	3539	16,73	15,75	164,4	254,9
8	122,4	202,9	5,741	9,771	14,46	5,168	0	5,826	0	31,08	1,568	0	1502	12,48	5,17	69,07	104
9	48,01	76,57	2,506	4,926	7,513	2,545	0	0	0	14,04	1,208	0	675,1	5,798	3,085	42,22	44,93
10	33,33	100,8	1,632	12,93	0	0,7799	0	4,521	1,508	39,12	0,5294	0	569,9	12,73	3,826	22,43	77,87
11	233,9	219,8	5,953	51,91	4,563	3,941	0	8,196	3,689	157,3	1,143	0	2821	35,49	19,16	132,4	299,8
12	42,16	97,53	1,492	12,3	0	0,7201	0	5,746	0,08034	45,86	0,5563	0	461,4	14,55	3,855	18,6	70,77
13	56,95	123,3	2,003	16,57	0	0,9911	0	13	2,122	55,82	1,016	0	672,9	14,73	15,32	25,53	82,93
14	69,83	141,4	2,436	18,06	0	0,8451	0	5,275	0	62,15	0,3592	0	868,9	17,08	17,77	29,47	104,4
15	44,84	103,6	2,264	8,185	0	0,5956	0	9,797	0,9074	42,22	0,5966	0	505,7	13,5	12,63	20,48	62,31
16	232,3	207,3	5,443	51,26	10,03	4,243	0	7,913	0,1023	152	0,572	0	2994	36,94	54,33	162,2	308,9
17	78,66	155,9	3,659	20,47	0	1,326	0	5,557	0,6659	68,41	0,6504	0	1002	17,79	19,8	37,61	94,49
18	60,12	100,8	3,718	11,85	0	0,6817	0	6,688	0,2926	40,37	0,8722	0	698,1	12,47	14,95	30,15	63,38
19	61,28	121,8	3,32	16,32	0	0,9223	0	5,651	0,04375	45,49	0,8206	0	784,7	15,04	15,21	27,49	85,99
20	188,5	182,3	3,964	18,06	2,502	1,619	7,886	7,63	0,02179	51,31	3,934	0	728,2	18,08	16,46	32,22	89,68

Ağrının süresi, tetikleyen faktörler ve eşlik eden otonom dışı belirtiler ile elde edilen sonuçlar arasında anlamlı fark bulunmadı. Otonom bulguları fazla olan hastalarda genel grup ve atak dönemi analizlerinin aksine sitokin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamadı. Ayrıca cinsiyet, küme tipi, epizod sıklığı ve süresi, hastaların atak ve profilaksi tedavi yanıtları ile serum sitokin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Sigara içen on iki hastada içmeyen gruba göre NLRP1 ($p=0,047$), NLRP3 ($p=0,020$), S100b ($p=0,020$), nNOS ($p=0,025$) ve eNOS ($p=0,020$) düzeyleri, sigara içen kontrollerde ise yalnızca IL1 beta ($p=0,030$) düzeyi anlamlı olarak düşük saptandı (Şekil 4.14).



Şekil 4.14: Hastalarda sigara içen grupta içmeyenlere kıyasla anlamlı olarak düşük saptanan NLRP1, NLRP3, S100b, nNOS ve eNOS düzeyleri ve kontrollerde sigara içen grupta içmeyenlere kıyasla anlamlı olarak düşük saptanan IL1 beta düzeyleri

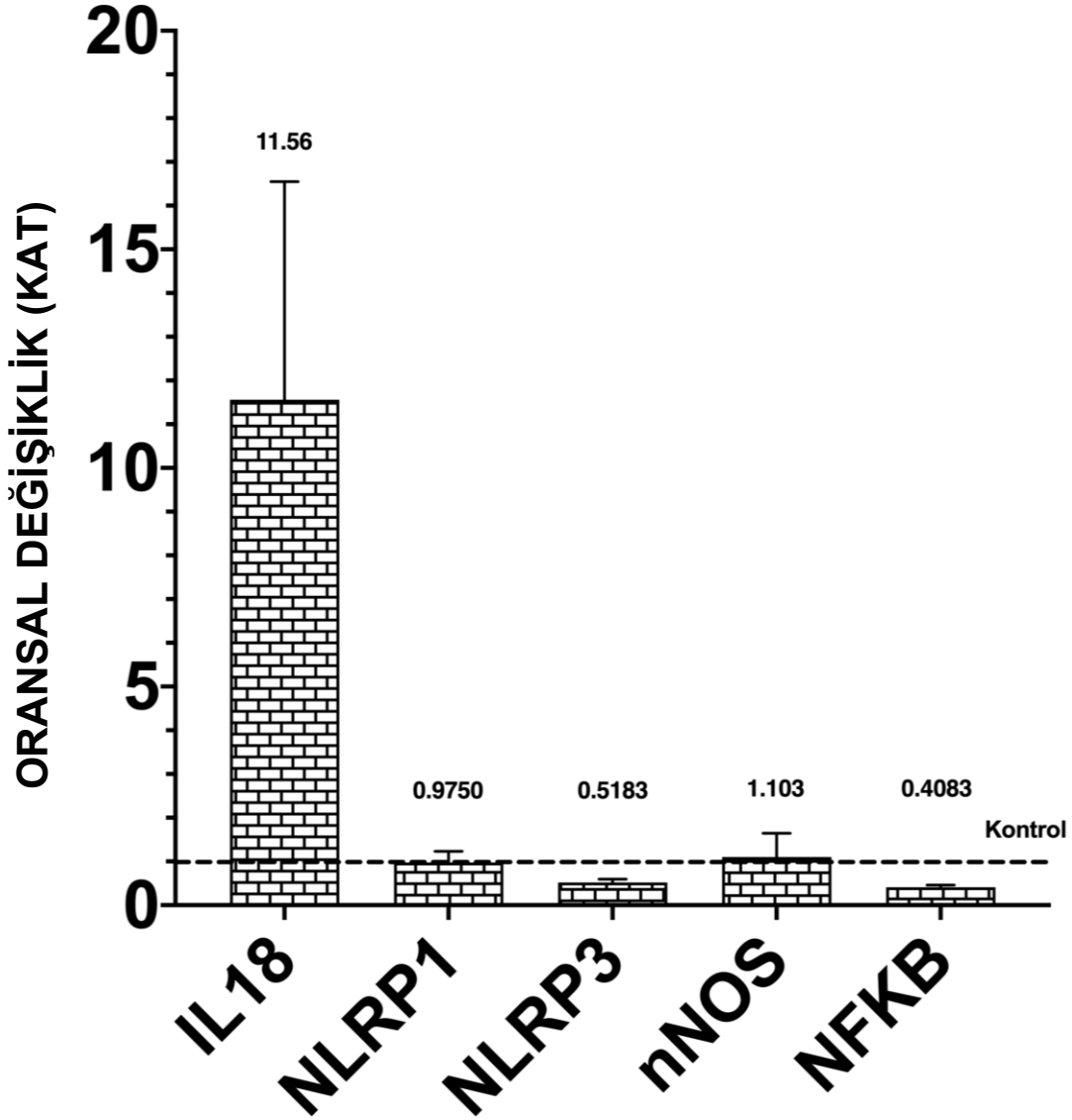
Semptomatik küme başağrısı hastalarını değerlendirmek amacıyla yapılan analizlerde ve özgeçmişinde hiperlipidemisi olan hastalarda genel grup ve atak dönemi analizlerinin aksine sitokin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı.

4.2.2.4. Hem Atak Hem Atak Dışı Dönemlerinde Kan Alınabilen Hastaların Karşılaştırmaları

Kitin kullanım aralığında hem atak hem atak dışı döneminde değerlendirilen on hastadan iki dönemde de kan alındı. Yapılan analizlerde sitokin düzeylerinde atak dönemiyle atak dışı dönem arasında aynı kişideki analizlerde paired t testi ile anlamlı fark bulunmadı.

4.2.3. GZ-PZR Yöntemiyle Yapılan İnflamazom Çalışmaları Sonuçları

Altı tesadüfi seçilen hastanın IL18, NLRP1, NLRP3, nNOS ve NFkB sitokin düzeylerinin incelendiği GZ-PZR incelemesinde IL18 düzeyi hasta grubunda 11,56 kat yüksek saptanırken, NLRP1 ve nNOS düzeylerinde belirgin fark saptanmadı. NLRP3 ve NFkB düzeylerinin ise yaklaşık %50 oranında azaldığı görüldü (Şekil 4.15).



Şekil 4.15: Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle elde edilen sitokin düzeylerinin analizi sonucunda elde edilen hasta/kontrol oranları

4.3. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ PARAMETRELERİNİN SONUÇLARI

4.3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Klinik ve Demografik Özellikleri

Atak dışı dönemde olan toplam 20 hastaya (15 erkek ve 5 kadın, yaş ortalaması $38,45 \pm 12,845$ yıl) ve 20 kontrole (15 erkek ve 5 kadın, yaş ortalaması $38,45 \pm 9,467$ yıl) 24 saat ritim holter monitorizasyonu yapıldı. Yapılan incelemelerde ortalama ve maksimum kalp hızı değerlerine bakıldı, aritmiler açısından incelemeler yapıldı. Bunların yanında SDNN-24, SDNN-indeks, SDANN-indeks, RMSSD ve pNN50 parametreleri analiz edildi.

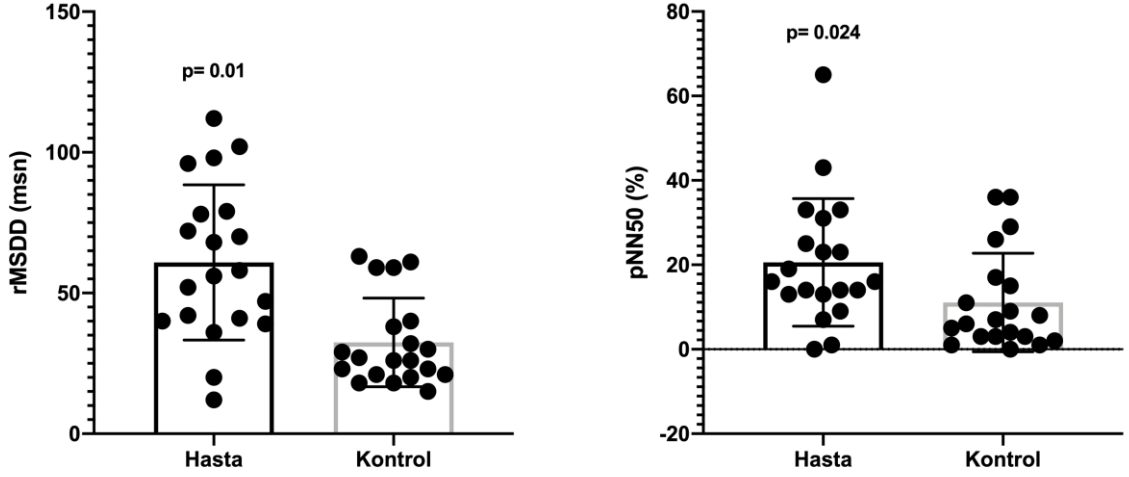
4.3.2. Kalp Hızı Değişkenliği Parametreleri Analizinin Sonuçları

Tüm hastaların ve kontrollerin temel kalp ritmi sinüs ortalama kalp hızı, minimum ve maksimum kalp hızı değerleri normal sınırlar içinde saptandı. Üç hastada supraventriküler, 2 hastada ventriküler ekstrasistoller tespit edildi. Bunun dışında atrial fibrilasyon, 3 saniyeyi aşan ‘pause’ ve ventriküler taşikardi atağı gibi ritim bozukluklarına olguların hiçbirinde rastlanmadı. **Tablo 4.5**’de kalp hızı değişkenliği incelemelerinin sonuçları gösterildi.

Tablo 4.5: Yirmi küme olgusunda kalp hızı değişkenliği sonuçları

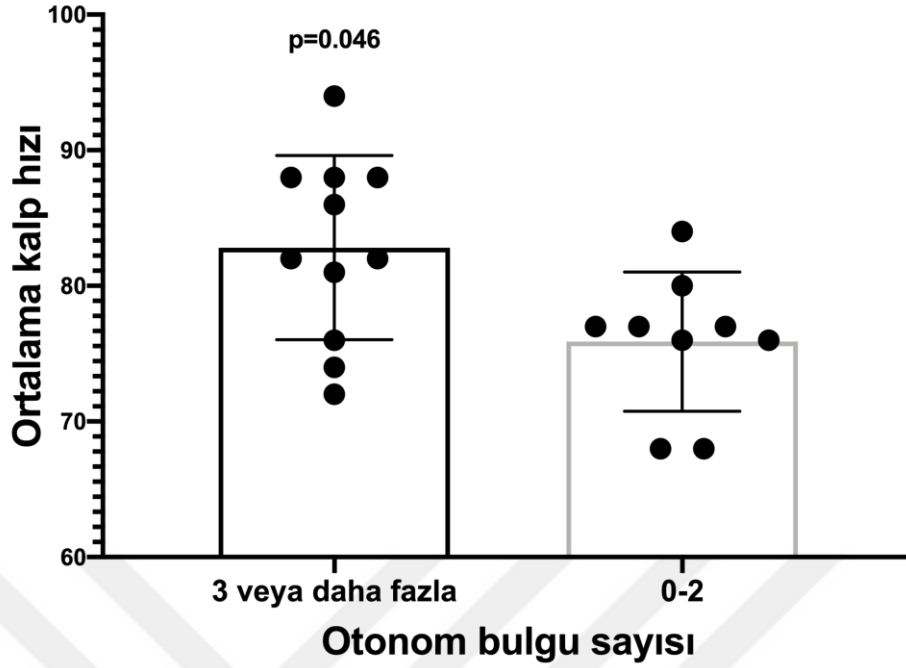
Hasta No	Ortalama kalp hızı	SDNN-24	SDANN-indeks	rMSSD	pNN50
1	94	107	98	40	7
2	80	281	304	41	14
3	82	220	262	68	9
4	68	228	210	52	25
5	88	178	201	78	16
6	68	164	139	58	33
7	77	189	177	102	23
8	86	112	204	79	33
9	74	189	181	42	16
10	72	129	80	112	65
11	88	134	99	70	43
12	82	141	118	36	14
13	77	134	99	96	13
14	88	143,2	161	47	23
15	76	124,1	70,2	39,2	19,26
16	76	133	90	98	31
17	81	163,3	77	56	13
18	84	90	81	12	0
19	76	123	88	72	14
20	77	163,2	160,4	20	0,8

Sempatik sistem regülasyonunu yansıtan SDNN-24, SDNN-indeks ve SDANN-indeks değerlerinin analizinde hasta ve kontroller arasında anlamlı fark bulunmadı. Kısa süreli kalp hızı değişkenliği parametresi olup parasempatik sistem aktivitesini gösteren RMSSD ($p=0,001$) ve pNN50 ($p=0,024$) değerleri ise hastalarda anlamlı olarak yüksek saptandı (Şekil 4.16).



Şekil 4.16: Hastalarda kontrollere kıyasla anlamlı oranda yüksek saptanan kalp hızı değişkenliği parametreleri

Otonom bulguları fazla olan on bir olguda ortalama kalp hızı ($p=0,046$) anlamlı olarak yüksekti (Şekil 4.18). Cinsiyet, yaş, küme tipi, sigara kullanımı, epizod sıklığı ve süresi ile kalp hızı değişkenliği parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.



Şekil 4.17: Otonom bulguları üç veya daha fazla olan hastaların kontrollere kıyasla anlamlı oranda yüksek saptanan ortalama kalp hızı düzeyleri

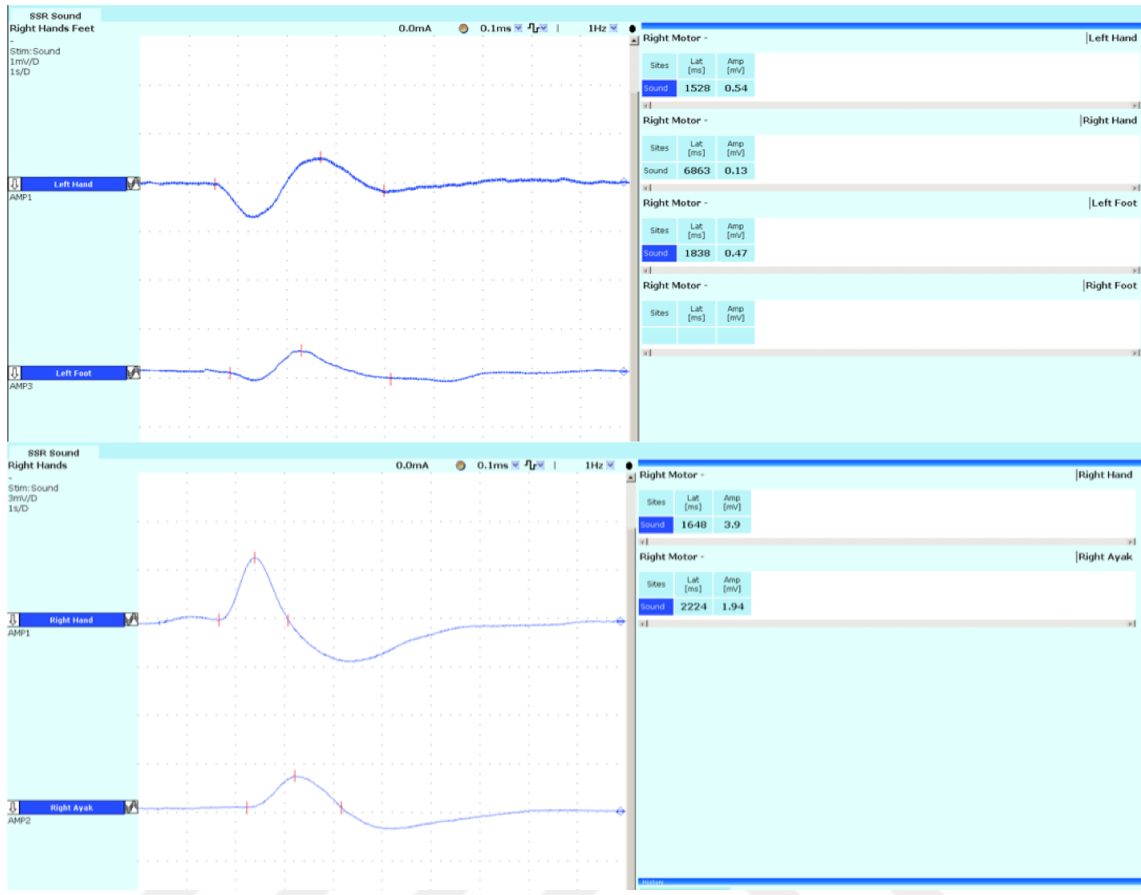
4.4. ELEKTROFİZYOLOJİK İNCELEMELERİN SONUÇLARI

4.4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Klinik ve Demografik Özellikleri

Toplam 20 hastaya (15 erkek ve 5 kadın, yaş ortalaması $37,40 \pm 12,663$ yıl) ve 20 kontrole (15 erkek ve 5 kadın, yaş ortalaması $37,40 \pm 5,725$ yıl) sempatik deri yanıtı ve R-R interval değişkenliği incelemeleri yapıldı.

4.4.2. Elektrofizyolojik İncelemelerin Sonuçları

Yapılan incelemelerde tüm hastaların sempatik deri yanıtları yaş ve cinsiyete göre normal olarak değerlendirildi (**Şekil 4.19**). **Tablo 4.6**'da sempatik deri yanıtı ve R-R interval değişkenliği inceleme sonuçları gösterildi.

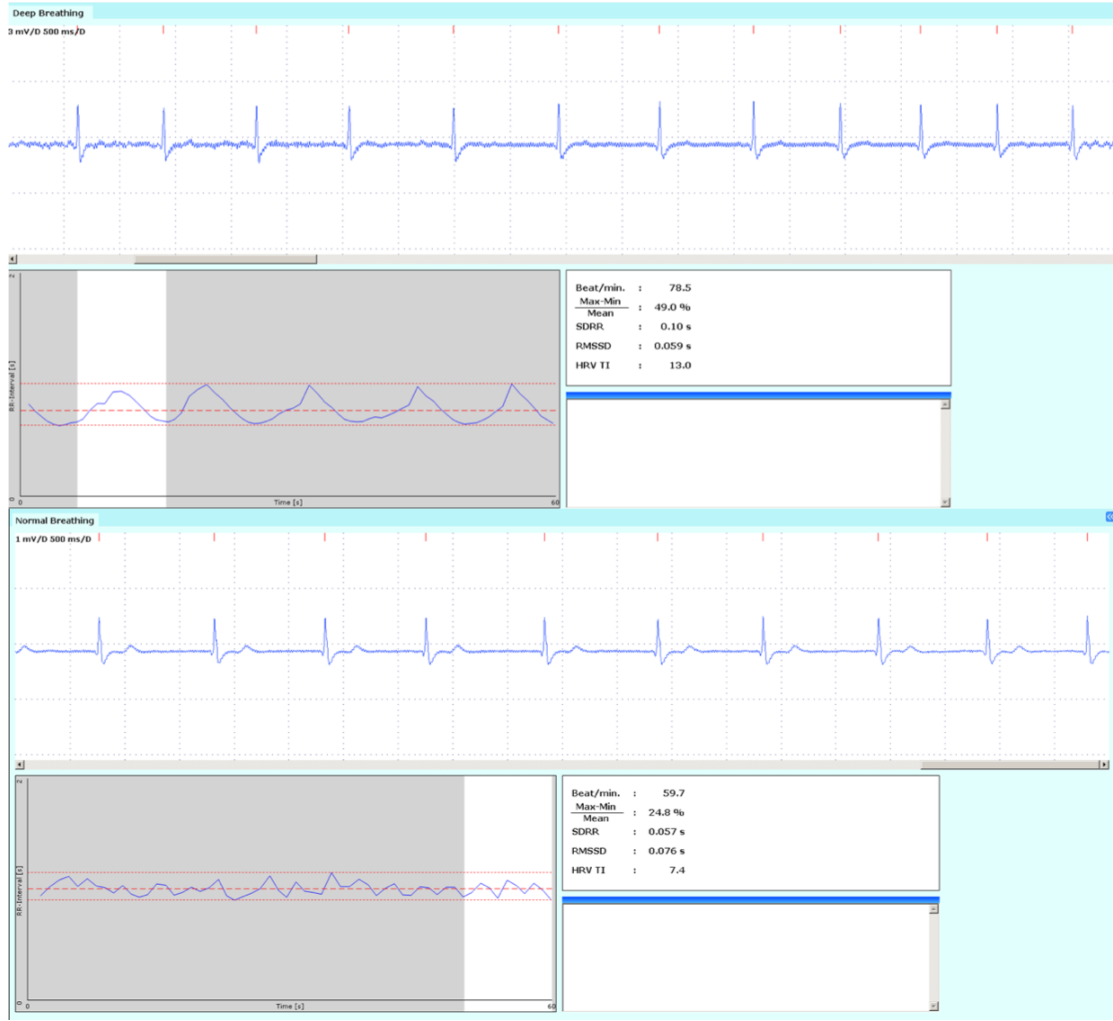


Şekil 4.18: Normal sınırlarda sempatik deri yanıtı incelemesi

Tablo 4.6: Yirmi hastaya yapılan elektrofizyolojik incelemelerin sonuçları

Hasta No	Elden kayıt SSR latans	Elden kayıt SSR amplitüd	Ayaktan kayıt SSR latans	Ayaktan kayıt SSR amplitüd	R-R istirahat %	R-R derin solunum %
1	1529,00	1,11	2075,00	1,05	20,90	34,80
2	1622,00	3,90	2069,00	1,74	19,30	38,70
3	1736,00	2,90	2357,00	1,06	39,60	60,20
4	1461,00	0,38	2039,00	0,19	47,00	33,10
5	448,00	1,11	605,00	0,67	21,00	31,70
6	1632,00	0,62	2272,00	0,16	16,70	86,80
7	1710,00	0,93	1774,00	0,42	25,20	31,70
8	1797,00	1,24	7563,00	0,17	8,90	14,10
9	1637,00	4,10	2502,00	0,67	23,90	41,00
10	1492,00	4,60	2240,00	0,24	17,50	49,00
11	1359,00	0,16	8890,00	0,18	12,70	34,80
12	6533,00	1,44	7757,00	1,29	25,40	42,40
13	3827,00	0,38	9257,00	0,20	16,80	77,40
14	1432,00	0,85	1826,00	0,74	31,20	48,50
15	1181,00	0,40	1642,00	0,57	10,00	42,40
16	1360,00	0,60	1864,00	0,11	17,00	92,50
17	1337,00	0,86	1529,00	0,50	14,20	28,30
18	1528,00	0,54	1838,00	0,47	16,20	21,80
19	1313,00	0,73	6140,00	0,21	24,80	73,80
20	1430,00	1,98	4473,00	0,17	13,40	32,50

Normal solunum ve derin solunumda değerlendirilen R-R intervallerinin değişkenlik oranları da tüm hastalarda yaş ve cinsiyete göre normal olarak değerlendirildi (Şekil 4.19).

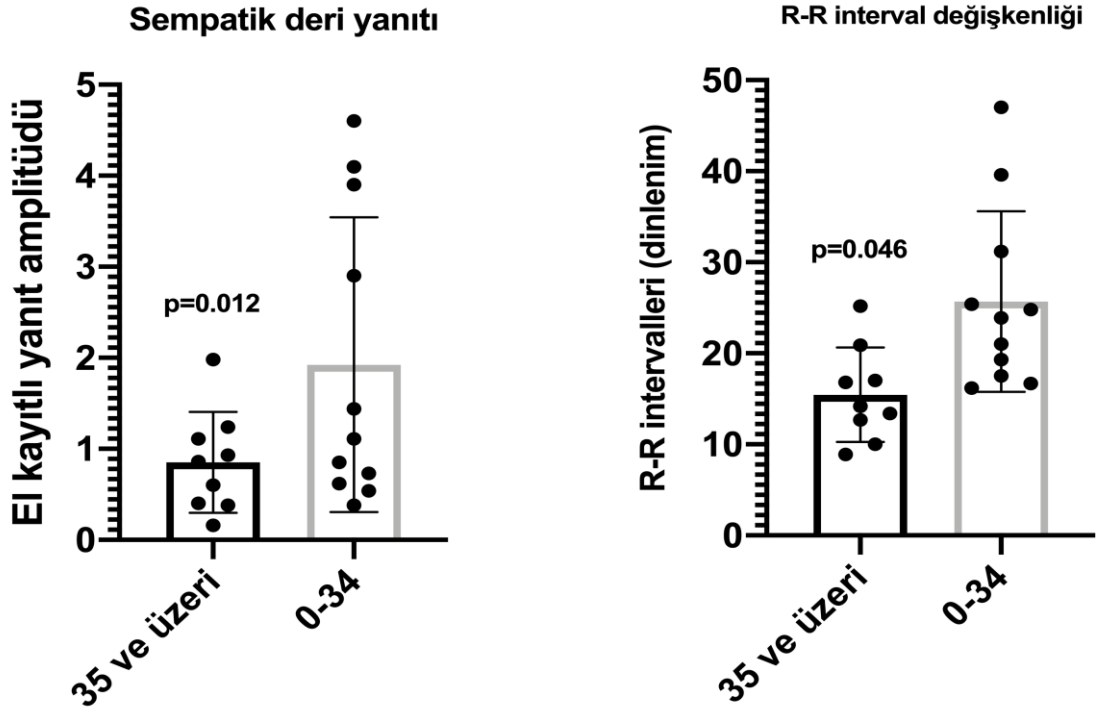


Şekil 4.19: Normal sınırlarda derin ve istirahat solunum durumunda R-R interval değişkenlik oranı incelemesi

Hasta ve kontrol grubu arasında elden ve ayakta kaydedilen sempatik deri yanıtlarının latans ve amplitüdü ile R-R intervallerinin istirahat ve derin solunum durumunda değişkenlik oranları açısından anlamlı fark bulunmadı. Ayrıca cinsiyet, ağrının tarafı, sigara kullanımı, epizod sıklığı ve süresi ile elde edilen sonuçlar arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Otonom bulguları fazla olan hastalarda da anlamlı farklı sonuçlar elde edilmedi.

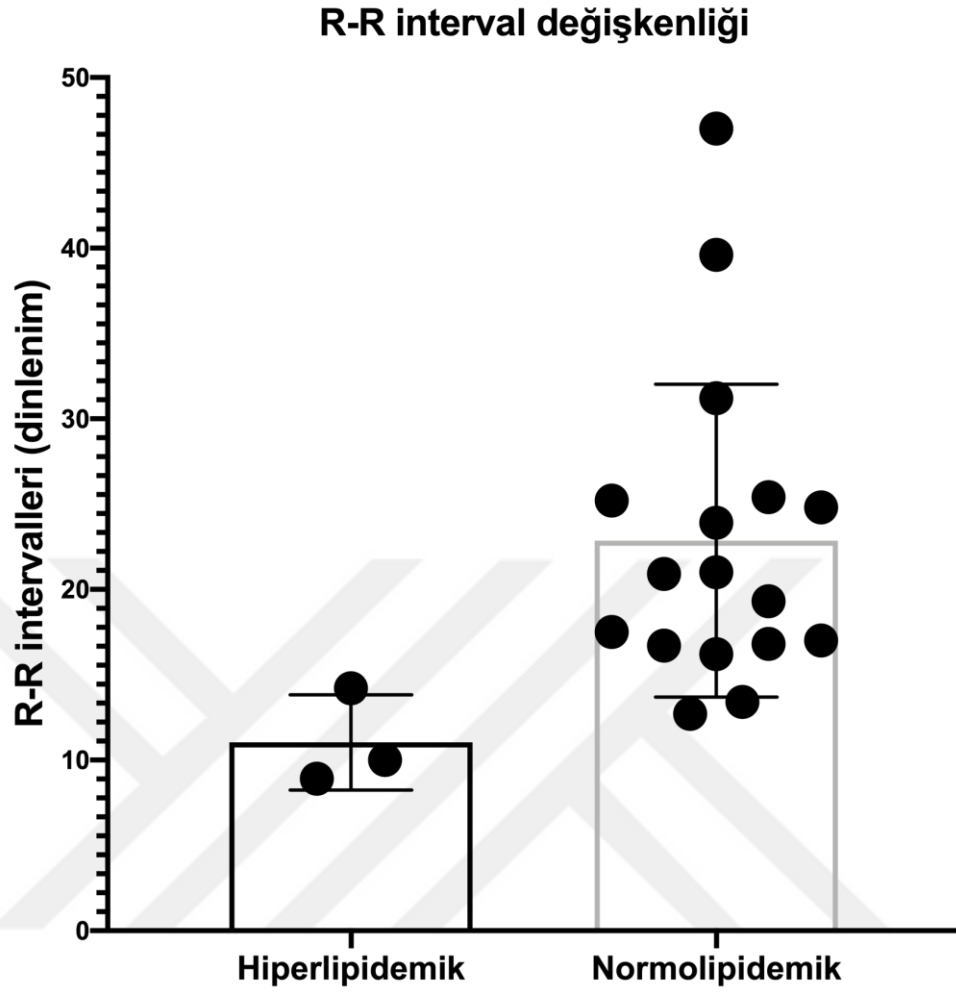
Geç başlangıçlı dokuz olgudan elden kaydedilen yanıtların amplitüdü ($p=0,012$) ve R-R intervallerinin istirahat durumunda değişkenlik oranı ($p=0,046$) anlamlı olarak düşük saptandı (**Şekil 4.20**).



Şekil 4.20: Medyan değere göre iki gruba ayrılan hastalardan 35 yaş ve üzeri olan grubun diğer gruptan anlamlı düzeyde düşük saptanan sempatik deri yanıtı değerleri ve R-R interval değişkenliği oranları

Kronik küme başağrısı olan iki hastada R-R intervallerinin derin solunum durumunda değişkenlik oranı ($p=0,042$) anlamlı olarak düşük saptandı.

Hiperlipidemi öyküsü olan üç hastada R-R intervallerinin istirahat durumunda değişkenlik oranı ($p=0,007$) anlamlı olarak düşük saptandı. (**Şekil 4.21**) Diğer sistemik hastalıklarla ilgili yapılan analizlerde anlamlı ilişki saptanmadı.



Şekil 4.21: Hiperlipidemik hastaların normolipidemik olanlara kıyasla anlamlı olarak düşük saptanan R-R interval değışkenliği oranları

4.5. EŞLİK EDEN DUYGUDURUM BOZUKLUKLARINA İLİŞKİN YAPILAN ANALİZİN SONUÇLARI

Toplam 35 hastaya ‘Beck Depresyon Ölçeği’ uygulandı ve elde edilen sonuçlar analiz edildi. On altı (%45) hastada minimal depresyon, 11 hastada hafif depresyon, 7 hastada orta düzeyde depresyon tespit edilirken hiçbir olguda şiddetli depresyon saptanmadı. Depresyon varlığının ve şiddetinin, küme başağrısının klinik özellikleri, inflamasyon parametreleri ve otonom testleriyle ilişkisi açısından yapılan analizlerde anlamlı ilişki saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Bu bölümde çalışmamızdaki küme başağrısı hastalarının demografik, klinik, laboratuvar verileri ile inflamazom ve otonom test sonuçları üzerinde durulmuştur. Elde edilen tüm veriler detaylı olarak değerlendirilerek bunlarla ilişkili öneri ve yorumlar sunulmuştur.

5.1. DEMOGRAFİK, KLİNİK VERİLERİN VE TANISAL LABORATUAR BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastalarımızın demografik özelliklerine bakıldığında, küme başağrısının erkeklerde kadınlardan sadece 3,4 kat sık saptanması literatür verilerine göre ülkemizde kadınlarda görece daha sık olduğunu göstermiştir (2). Bunun olası nedenleri kadınların hastane başvuru oranlarının daha yüksek olması ve kendilerini daha iyi ifade etmesi olarak değerlendirilmiştir. Ortalama yaş literatür verilerine göre düşük saptanmıştır (3).

Sigara içen hasta oranı çalışmamızda literatür verilerine göre yarı yarıya düşük bulunmuştur (32). Sigara içen hastaların genellikle geç başlangıçlı olması ve hasta grubumuzun ortalama yaşının literatüre göre düşük olması bu farkın nedeni olarak düşünülmüştür.

Epizodik küme sıklığı çalışmamızda %88,6 iken literatürde %79 olarak tespit edilmiştir (51). Olgularımızın %51,4'ünde ağrının sol başyarımında olmasında yola çıkarak yapılan değerlendirmede literatürdeki 1,5 kat sağ dominansına göre belirgin fark olduğu görülmüştür (51). Son zamanlarda dikkat çeken bir durum olan taraf değişimi 3 (%8,57) hastada görülürken, atak içinde taraf değişimi hiçbir olgumuzda tespit edilmemiştir. Hastalarda başağrısı karakterleri incelendiğinde en sık görülen tiplerin zonklayıcı ve oyucu olması tanıda diğer primer başağrıların düşünülmesine neden olabilmektedir. Bu aşamada otonom bulguların ve ajitasyonun sorgulanması büyük önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda ve verilerimizde en sık saptanan otonom bulguların konjunktival injeksiyon (%77, %88,5), nazal konjesyon (%75, %62,8),

miyoz ve/veya ptoz (%74, %48,6) olduğu görülmüştür. Alın ve yüzde terleme, kızarma ve kulak dolgunluğu gibi belirtilerin daha az olguda bildirilmesi şiddetli ağrı sırasında daha az fark edilebilir olmalarıyla ilişkilendirilmiştir. Tüm hastalarda ağrının çok şiddetli olarak tanımlaması ve ajitasyon görülmesi hastalığın ne kadar kısıtlayıcı olduğunu ortaya koymuştur.

Başağırsına eşlik eden bulantı, fonofobi ve fotofobi en sık görülen bulgular olmuştur. Santral duyarlılaşmayı yansıtan önemli bir bulgu olan allodini, sadece dört olguda atak esnasında tespit edilirken, hiçbir olguda atak dışı dönemde görülmemiştir. Bu konuyla ilişkili küme başağrısı hastalarında yapılan en geniş analizde atak döneminde allodini %40,3, atak dışı dönemde ise %1,7 hastada tespit edilmiştir (179). Literatürdeki mevcut çalışmalar santral duyarlılaşmanın küme başağrısı patofizyolojisinde rolü olup olmadığı konusunda yeterli açıklayıcılığa sahip değildir, çalışmamız da bu bulgunun önemli bir belirleyici olmadığını düşündürmüştür.

Eşlik eden sistemik hastalıklar açısından yapılan değerlendirmelerde hiperlipidemi en sık saptanan hastalık olurken değerlendirilen tüm sistemik hastalıkların sıklığı birebir doktor görüşmesi ve laboratuvar analizlerine rağmen prevalans çalışması verilerine göre düşük saptanmıştır (34-36). Tüm olgularda depresyonla ilişkili bulgular saptanması hastalıkta depresif yakınmaların arttığını göstermiştir. Hiçbir olgumuzda majör depresyon saptanmazken, 18 hastada (%51) minör depresyon tespit edilmiştir. Minör depresyonun prevalansı ile ilgili yapılan kapsamlı bir analizde polikliniğe başvuran hastalar arasındaki sıklığı %27, nöroloji polikliniğine başvuran hastalar arasındaki sıklığı ise %35 olarak saptanmıştır (180). Küme başağrısında depresyonun sıklığıyla ilgili yapılan bir meta analizde %8,6-43 arası sonuçların elde edildiği görülmüştür (181). Grubumuzda depresyon sıklığı daha yüksek olsa da diğer çalışmalara kıyasla hasta sayısının az olması ve araştırmanın tersiyer bir başağrısı merkezinde yürütülmüş olması nedeniyle daha zor bir grubu içermesi olasılığı çalışmamızın bu konuda kısıtlayıcı olduğunu düşündürmüştür.

Hastaların soygeçmiş özellikleri incelendiğinde, hiçbir olguda küme başağrısı aile bireylerinde görülmemiştir. Ülkemizde en çok küme başağrısı hastası takip eden merkezlerden olan birimimizin geçmişe yönelik kohortunda da ailesel vakalara rastlanmaması Türkiye popülasyonunda genetik etyolojinin daha geri planda olduğunu düşündürmüştür.

Semptomatik küme başağrısı son yıllarda tanımlanmış bir kavram olup giderek araştırmacıların dikkatini çekmektedir. Başağrısı ile ilişkili yolaklarda saptanan lezyonu olan hastalarda tanı kriterlerini karşılayan bulgular olması ve lezyona yönelik tedaviyle ağrının geçmesi durumunda en sık primer başağrılarından biri olan küme başağrısının semptomatik olduğu kabul edilmektedir. Küme başağrısı olgularında yapılan fonksiyonel MRG incelemelerinde küme patofizyolojisine ışık tutabilecek bulgular posterior hipotalamus, talamus, primer sensorimotor korteks, anterior singulat korteks ve insüler kortekste saptanmıştır (43, 44). Olgularımızdan altısında kranyal MRG’de çeşitli lezyonlar saptanmış olup üç olgu semptomatik küme başağrısı olarak değerlendirilmiştir. Hasta grubumuzda tespit ettiğimiz sol frontal kavernom ve sol temporal araknoid kist ilişkili semptomatik küme başağrısı olguları literatürde daha önce tanımlanmamıştır. Sol temporal bölgede kitle etkisi yaratan kistin görüldüğü olgumuzda parietal loba ve beyin sapına doğru yayılımın görülmesi ağrıyla ilişkili yolakların etkilendiğini düşündürmektedir. Literatürde tanımlanan araknoid kist olgusunda ise lezyon suprasellar bölgede olup hastamızla benzerlik göstermemektedir (88). Sol frontal kavernom tespit ettiğimiz hasta, lezyonun ağrı yolakları ile direk ilişkili olduğu düşünülmesine de literatürde benzer şekilde tanı kriterlerini dolduran olgularda tedavi yanıtının görülmesi üzerine semptomatik küme kabul edilen olgular olmasından yola çıkarak tanı almıştır. Otuz beş olguda üç semptomatik küme saptanması sayısal olarak az olsada, iki yeni lokalizasyonda lezyon saptanması literatüre katkı açısından önem taşımaktadır. Tüm bu veriler ışığında semptomatik küme başağrısı olgularında daha geniş gruplarda yapılacak çalışmalar, hastalığın etyolojisinin aydınlatılması konusunda büyük önem taşımaktadır.

5.2. İNFLAMAZOM ÇALIŞMALARININ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Küme başağrısının sirkadiyen ve dönemsel özellikler göstermesi, ataklarla seyretmesi birçok immünolojik hastalık gibi uyarana yanıt olarak immün mekanizmaların aktiflendiğini düşündürmektedir (7). Profilaktik tedavide güçlü anti-inflamatuar özelliği olan steroidlere çok iyi yanıt alınması ve son yıllarda fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında elde edilen veriler hastalığın patofizyolojisinde

inflamasyonun rol oynadığını düşündürmektedir (43, 44). Bu bilgilerin ışığında son yıllarda küme baş ağrısında sitokin düzeyleriyle ilgili az sayıda çalışma yapılmıştır (11).

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında ve atak döneminde araştırılan inflamazomların düzeyinde anlamlı fark saptanmaması patofizyolojide inflamasyon parametrelerinin ve inflamazomun ön planda belirleyici rol oynamadığını düşündürmektedir. Ancak yapılan küçük grup analizleri sonucunda elde edilen veriler, küme baş ağrısının oluşum mekanizmasında bazı sitokinlerin önem taşıdığını göstermiştir.

Ağrının süresi, tetikleyen faktörler ve eşlik eden otonom dışı belirtiler gibi ağrıya ait ve cinsiyet, küme tipi, epizod sıklığı ve süresi gibi özellikler açısından yapılan analizlerde anlamlı fark saptanmaması hastalığın klinik özelliklerinin inflamasyonla belirgin ilişkili olmadığını düşündürmüştür. Hastaların atak ve profilaksi tedavi yanıtları ile sitokin düzeyleri arasında ilişki saptanmaması ise tedavi yanıtının hastaya ait çalışmamızda araştırılmış olan inflamatuvar özellikler ile ilişkili olmadığını göstermiştir.

Ağrıya eşlik eden otonom belirtiler her hastada farklı yoğunlukta ve çeşitlilikte görülmektedir. Otonom bulguların oluşumunda sempatik ve parasempatik sistem aktivasyonununa yol açan inflamatuvar mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir ve tek taraflı otonom bulguların ise kavernoöz sinüste proinflamatuvar sitokin aşırı salınımıyla ilişkili olabileceğine yönelik çalışmalar mevcuttur (8-10). Bu bilgilerden yola çıkarak yaptığımız analizlerde otonom bulguları 3 veya daha fazla olan hastalarda NLRP3, HMGB1, S100b, NSE, nNOS ve eNOS gibi proinflamatuvar ve hücre hasarı göstergesi olan sitokinlerin azalmış olması hipotezin aksine inflamasyonun baskılandığını düşündürmektedir. Bunun olası nedenlerinden birinin kranyal bölge damarlarında oluşabilecek inflamasyonun, periferden alınan kanda reaktif yanıt oluşması sonucu baskılanması olduğu öne sürülebilir. Bu konuda daha önce substans P, nöropeptid Y ve kalsitonin gen ilişkili peptid gibi sitokinlerle yapılan bir çalışmada, eksternal juguler ve kübital venden alınan kanlardan yapılan analizlerde farklı sonuçlara ulaşıldığı görülmüştür (182). Çalışmamızda kübital venden kan alınması elde ettiğimiz sonuçların bu nedenle yanıltıcı olabileceğini düşündürmektedir. Bir diğer olası mekanizma ise kranyal otonomik aktivasyon sırasında aktive olan yolakların, çoğunluğu proinflamatuvar olan sitokinlerin proteksiyon amaçlı baskılanmasına yol açması olarak

değerlendirilmiştir. Nitekim hücrel hasar göstergesi olan NSE'nin de baskılanması koruyucu mekanizmaların aktive olduğunu düşündürmüştür.

Hiperlipidemi, çalışmamızda küme başağrisına eşlik eden en sık sistemik durum olarak tespit edilmiştir ve inflamazom incelemelerinde de dikkat çekici bulgular saptanmıştır. Genel grupta ve atak dönemi örneklerinde tutarlı şekilde hiperlipidemik hastalarda IL18 ve eNOS düzeylerinin anlamlı düzeyde düşük saptanması hem hiperlipidemisinin inflamatuvar mekanizmalarla olan ilişkisini hem de küme başağrisında tetiklenen yolakların hiperlipidemiyle ilişkisini ortaya koymuştur. Periferik arter hastalığında IL-18 düzeyleri ile ilgili yapılan bir çalışmada IL-18'in LDL ve trigliserid düzeyiyle pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilirken (183), yapılan hayvan deneylerinde hiperlipidemik farelerde IL-18 düzeyinin farklı şekillerde etkilendiği görülmüştür (38, 184). Bizim elde ettiğimiz veriler hiperlipidemi komorbiditesi varlığında küme başağrisında inflamazom yolaklarının bilinmeyen etkilerle belirgin şekilde baskıldığını düşündürmektedir.

Sigaranın küme başağrisıyla bilinen anlamlı ilişkisini açıklamak amacıyla birçok hipotez ortaya atılmıştır ve çeşitli toksik metabolitlerin hipotalamo-hipofizer aksı indükleyerek hastalığın oluşumunu tetiklediği düşünülmektedir (33). Sigara içen hastalarda atak dışı dönemde alınan kanlarda NLRP1, NLRP3, S100b, nNOS ve eNOS düzeylerinin baskılanması hem sigaranın hem de hastalığın inflamatuvar mekanizmaları bilinmeyen şekilde etkilediğini düşündürmektedir. Atak döneminde yalnızca S100b düzeyinin anlamlı olarak düşük saptanması ise ağrıyla aktiflenen koruyucu mekanizmaların sigara kullanımının ve/veya hastalığın yarattığı etkiler sonucunda bu belirtecin düzeyini baskıladığını ortaya koymuştur. Çalışmamızda hem sigara kullanımı hem de küme başağrisı patogeneziine ait mekanizmaların sitokin düzeylerini etkilediğinin görülmesi, bu konuda yapılan analizlerde elde edilen sonuçları tek tek ele almayı zorlaştırmıştır. Ayrıca hastaların atak döneminde sigara kullanımını şiddetli ağrıyı tetiklemesi nedeniyle sıklıkla azaltmasının atak dönemi sonuçlarını etkilediğini düşündürmektedir.

Araştırmamızda inflamasyon bağlamında en çarpıcı sonuçlara yapılan GZ-PZR analizleriyle ulaşılmıştır. Literatürde GZ-PZR ile küme olgularında interlökinleri araştıran çalışma henüz yoktur ve bu nedenle sayımız az da olsa araştırmamız önem kazanmaktadır. IL-18 düzeyinin hastalarda kontrollere göre 11,56 kat yüksek

saptanması, küme başağrısı patofizyolojisinde önemli bir proinflamatuvar sitokin olan IL-18'in aktive olmasının önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. NLRP1 gibi proinflamatuvar yolakta erken basamakta rol alan sitokinin düzeyinde anlamlı fark saptanmazken, IL-18'in son basamaklarda rol almasıyla beraber değerlendirildiğinde etkilenimin hangi aşamada olduğunu göstermiştir. Ayrıca bu bulgu, küme başağrısı hastalarında inflamazom kompleksinden çok IL-18 üretimini kontrol eden NFKB gibi başka inflamatuvar yolların etkinleştiğini düşündürmüştür. GZ-PZR çalışmalarının ELISA'ya göre belirgin uzun sürmesi ve bulunan kit miktarının kısıtlı olması nedeniyle altı hastada beş sitokinle değerlendirme yapılabilmesi elde edilen sonuçların güvenilirliğini düşürmektedir. Daha fazla hastayla, farklı inflamatuvar yollarda görev alan sitokinleri dahil ederek yapılacak çalışmalar elde ettiğimiz verilerin konfirmasyonu ve yeni verilerle hastalık patofizyolojisinin aydınlatılması açısından yol gösterici olacaktır.

5.3. HOLTER VERİLERİNDE KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ PARAMETRELERİNİN SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda elde ettiğimiz en önemli sonuçlardan biri parasempatik aktivite artışının iki göstergesi olan RMSSD ve pNN50 düzeylerinin hastalarda kontrollere kıyasla anlamlı oranda yüksek saptanması olmuştur. Özellikle yüksek anlamlılıkla etkilenmiş saptanan RMSSD önemli bir kalp hızı değişkenliği parametresi olup parasempatik aktivite artışının en önemli göstergelerinden biridir.

Bu parametrelerle ilgili küme başağrısı hastalarında anlamlı veri bulunmamaktadır. Ancak tam tersine düşük RMSSD düzeyleriyle ilgili dikkat çeken araştırmalar başka gruplarda ani ölüm ve miyokard infarktüsü ile ilişkilendirilmiştir (185, 186). Düşük RMSSD değerleri gündüz ve gece değişmekle birlikte son çalışmaların ışığında artmış kardiyak risk açısından önem kazanmıştır. Tespit ettiğimiz RMSSD yüksekliği küme grubuna özgü bir otonom tutulumu yansıtmakla birlikte klinik anlamı henüz bilinmemektedir.

pNN50 düzeyleriyle başağrısı ilişkisi açısından yapılan tek çalışma ise reversibl serebral vazokonstriksiyon sendromunda yapılmıştır ve hastalarda iktal ve remisyon dönemlerinde kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (187). Multipl

skleroz olgularında kalp hızı değişkenliği parametrelerinin hastalıkla ilişkisi açısından yapılan araştırmada anlamlı ilişki saptanmasa da nüksle SDNN ve RMSSD değerleri arasında pozitif korelasyon görülmesi olası inflamatuvar bir belirteç olarak dikkati çekmiştir (188). Yapılan diğer bir nörolojik çalışmada ise sol hemisferik inme hastalarında pNN50 ve RMSSD düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (189). Tip 2 diabetes mellitus ve metabolik sendrom hastalarında yapılan araştırmalarda çalışmamızın aksine pNN50 düzeyleri anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ve artmış kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkilendirilmiştir (190, 191). Kalp hızı değişkenliği parametreleriyle inflamasyonun ilişkisinin ve bunların kardiyovasküler mortaliteyle ilişkisini değerlendirmek açısından yapılan ilginç bir çalışmada ise IL-6 ve hsCRP ile kalp hızı değişkenliği parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmazken TNF alfa düzeyinin SDNN, RMSSD parametreleri ve artmış kardiyovasküler mortaliteyle ilişkili olduğu görülmüştür (192).

Atak dönemi dışında yaptığımız bu incelemede elde ettiğimiz veriler, hastalığın ağrılı dönemden bağımsız bir şekilde otonom sinir sisteminin regülasyonunda bozulma ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Ağrıya eşlik eden burun akıntısı ve göz yaşarması gibi bulgular parasempatik aktivite artışıyla ilişkili olsa da hastalıkta aynı zamanda sempatik aktivite artışı gösteren bulgular da görülmektedir. Bu nedenle elde ettiğimiz sonuçlar dengenin parasempatik yönde bozulduğunu göstererek hastalığın otonom sinir sistemine etkileri açısından yol gösterici olmuştur. Migrenli olgularda yürütülen bir çalışmada küme olgularımızın aksine özellikle auralı migrenlilerde gece saatlerinde azalmış parasempatik aktivite ve sempatik aktivite baskınlığı saptaması çarpıcıdır (193). Primer baş ağrılarının kalp hızı değişkenliği verilerindeki bu farklılık, klinik açıdan da otonom sistemin farklı etkileri ile uyumlu olarak yorumlanabilir.

Otonom bulguları fazla sayıda yani daha belirgin ve yaygın otonom aktivasyonu olan olgularımızda ortalama kalp hızının da anlamlı olarak yüksek saptanması inflamazom belirteçleriyle yaptığımız araştırmalarda antiinflamatuvar baskınlığı gösteren bu hasta grubunda kalp ritminin de etkilendiğini göstermektedir. Sempatik aktivite artışı göstergesi olan kalp hızında yükselmenin otonom bulguları fazla olan hastalarda görülmesinin nedeninin anlaşılması için bu konuda daha geniş hasta gruplarıyla çalışmalar yapılmasının gerekliliğini ortaya koymuştur. Bu veriler hastaların ilerki yaşlarında kalp hastalığı riski açısından dikkatle izlenmesi yönünde de uyarıcı olarak ele

alınmalıdır. Oysa çoğu erkek, sigara içen bireylerden oluşan ve hiperlipidemileri ve diğer risk faktörleri de bulunabilen bu hasta grubunda şiddetli ağrının yarattığı yoğun stres ve altta yatan çalışmamızın da gösterdiği sorunlar dikkate alındığında kardiyak sağlık açısından daha geniş ve prospektif izlem içeren çalışmalara gerek vardır.

Çalışmamızda cinsiyet, yaş, küme tipi, sigara kullanımı, epizod sıklığı ve süresi ile anlamlı ilişki saptanmaması ise otonom sinir sistemini etkilediği bilinen yaş ve sigara gibi parametrelerin hasta grubunda kalp hızı değişkenliği parametrelerini bu örneklemede etkilemediğini göstermiştir.

5.4. ELEKTROFİZYOLOJİK İNCELEMELERİN SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Tüm hastaların sempatik deri yanıtları, normal solunum ve derin solunumda değerlendirilen R-R intervallerinin değişkenlik oranları yaş ve cinsiyete göre normal olarak saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubu arasında el ve ayaktan kaydedilen sempatik deri yanıtlarının latans ve amplitüdları ile R-R intervallerinin istirahat ve derin solunum durumunda değişkenlik oranları açısından anlamlı fark bulunmaması hastalığın otonom sinir sistemine etkilerinin yaptığımız elektrofizyolojik incelemelere atak dışı dönemde yansımadığını göstermiştir. Otonom bulguların fazla olması, cinsiyet, ağrının tarafı, sigara kullanımı, epizod sıklığı ve süresi ile elde edilen sonuçlar arasında anlamlı ilişki saptanmaması, diğer klinik verilerin de sempatik deri yanıtlarını ve R-R interval değişkenliğini etkilemediğini göstermiştir.

Geç başlangıçlı olgularda elden kaydedilen yanıtların amplitüdü ve R-R intervallerinin istirahat durumunda değişkenlik oranının anlamlı olarak düşük saptanması ise yaşla ilişkili belirtiler olarak düşünülerek hastalıkla ilişkilendirilmemiştir. Hiperlipidemi öyküsü olan hastalarda R-R intervallerinin istirahat durumunda değişkenlik oranının anlamlı olarak düşük saptanması hiperlipideminin kalp hızı değişkenliğini kontrol eden otonom sinir sistemini baskıladığını düşündürmüştür. Son yıllarda yapılan bir çalışmada RMSSD düşüklüğü gibi kalp hızı değişkenliğinin azaldığı durumlarda hiperglisemi, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi risk faktörlerinin daha sık olduğu gözlenmiştir (185), bu durum hastaların kalp hızı değişkenliği parametreleri açısından tetkik edilmesinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Bu sayede çeşitli sistemik hastalıklara neden olabilecek durumların erken tespiti yapılabileceği düşünülmüştür ve daha geniş gruplarda bu konuda çalışma yapılmasının gerekliliğini ortaya koymuştur.

R-R intervallerinin değişkenlik oranı holter ve EMG incelemelerinde ayrı ayrı değerlendirilmiştir ve yaşa göre normal olarak sonuçlanmıştır. Elde edilen sonuçlar hem EMG incelemesinde yapılan testlerin belirli koşullar altında, normal ve derin solunumda kısa süreli kayıtlarla yapılması hem de holter verilerinin 24 saatlik değişken koşulları ve uyku periyodunu da içermesi nedeniyle birlikte analiz edilememiştir. Elektrofizyolojik incelemelerde bu konuda dikkat çeken bulgu ise kronik küme baş ağrısı hastalarında R-R intervallerinin derin solunum durumunda değişkenlik oranının anlamlı olarak düşük saptanması olmuştur. Tedavi yanıtı yetersiz olan ve yılın büyük bir kısmını ağrıyla geçiren grupta kalp hızı değişkenliğinin baskılanmış olması hastalık açısından anlamlı olarak görülmüş, hem kronik küme baş ağrısı olgu sayımızın az olması hem de ritim holter incelemesinde bu veriyi destekleyecek bulgu saptanmaması nedeniyle tartışmalıdır. Daha fazla kronik küme olgusuyla yapılacak detaylı analizlerin bu açıdan yol gösterici olabileceği düşünülmüştür, bu alanda literatürde veri bulunmamaktadır.

5.5. ÇALIŞMAMIZIN GÜÇLÜ VE ZAYIF YÖNLERİ

Patofizyolojisi konusunda halen soru işaretleri olan küme baş ağrısının olası inflamatuvar ve otonom mekanizmalarının birlikte araştırıldığı çalışmamız çok yönlü yaklaşımıyla ve daha önce inflamazom kitiyle ve holter monitorizasyonu ile bu hastalıkla ilgili araştırma yapılmaması nedeniyle önem taşımaktadır. Hastalık tanısı uluslararası kriterlere göre deneyimli bir merkezde konmuş ve hastalar titizlikle izlenmiştir. Her çalışma basamağında hastalar ile eşleştirilmiş kontrol gruplarının kullanılması incelemelerimizin güçlü yönlerindendir. İnflamatuvar mekanizmalar konusunda elde ettiğimiz veriler ve kalp hızı değişkenliği parametrelerinde atak dışı dönemde saptadığımız parasempatik aktivite artışı hastalığın patofizyolojisinin anlaşılması konusunda verdiği ipuçlarıyla çalışmamıza değer katmıştır.

Çalışmamızdaki hasta sayısı, sıklığı az olan bu hastalık için yeterli olsa da finansal kısıtlamalar ve atak sıklığının az olması nedeniyle incelemelere daha fazla olgunun katılamaması araştırmamızın zayıf yönlerindendir. GZ-PZR çalışmasında

yeterli sayıda hasta ve sitokinin değerlendirilememesi de elde ettiğimiz verilerin doğruluğu göstermek için daha fazla hasta ve sitokini içeren çalışmaların yapılması gerektiğini düşündürmüştür.

5.6. SON SÖZ

İnflamasyonun hastalık patofizyolojisindeki rolünü ortaya koymak amacıyla yapılan incelemelerde hasta ve kontrol grubu arasında ve atak döneminde araştırılan inflamazomların düzeyinde anlamlı fark saptanmaması patofizyolojide inflamazom parametrelerinin belirleyici rol oynamadığını düşündürmüştür. Buna karşın otonom bulguları fazla olan, sigara içen, hiperlipidemik ve kranyal MRG’de hastalıkla ilişkilendirilebilecek lezyonu olan olgularda çeşitli inflamatuvar belirteçlerin baskılanmış bulunması hastalığın oluşumunda farklı aşamalarda inflamasyonun etkisi olduğunu göstermiştir.

Parasempatik aktivite artışının göstergesi olan RMSSD ve pNN50 düzeylerinin hastalarda kontrollere kıyasla anlamlı oranda yüksek saptanması küme başağrısının parasempatik aktivite artışına yol açtığını göstermiştir. İncelemelerin atak dışı dönemde yapılmış olması da bu etkinin ağrı dönemiyle ilişkili olmadığını göstermiştir. Otonom bulguları değerlendirmek amacıyla yapılan elektrofizyolojik incelemelerde belirgin bir bulgu saptanmaması hastalığın otonom sinir sistemine etkilerinin yaptığımız elektrofizyolojik incelemelere yansımadığını göstermiştir. R-R interval değişkenliği ve kalp hızı değişkenliğini değerlendirmede ritim holter incelemesi daha hassas olduğu için elektrofizyolojik incelemelerden sempatik deri yanıtı sonuçlarının daha fazla önem taşıdığı düşünülmüştür.

En sık primer başağrılarından olmasına rağmen patofizyolojisi konusunda sınırlı bilgiye sahip olduğumuz küme başağrısına yönelik yaptığımız incelemelerde elde ettiğimiz veriler patofizyolojide inflamasyonun sınırlı rolü olduğunu ve hastalarda kalp hızı değişkenliğinin araştırılmasının hastalık konusunda bilgi vermekle birlikte klinik olarak da önem taşıyabileceğini düşündürmüştür. Küme başağrısı konusunda daha fazla olguyla yapılacak geniş analizler altta yatan mekanizmaların anlaşılması açısından yol gösterici olabilir.

6. KAYNAKLAR

1. Koehler PJ. Prevalence of headache in Tulp's *Observationes Medicae* (1641) with a description of cluster headache. *Cephalalgia*. 1993;13(5):318-20.
2. Fischera M, Marziniak M, Gralow I, Evers S. The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. *Cephalalgia*. 2008;28(6):614-8.
3. Gallai B MG, Floridi F, Mattioni A, Baldi A, Alberti A, Sarchielli P, Gallai V, for the Ad Hoc Committee, for Cluster Headache in Childhood and Adolescence. Cluster headache in childhood and adolescence: one-year prevalence in an out-patient population. *The Journal of Headache and Pain*. 2003;4(3):132-7.
4. Halker R, Vargas B, Dodick DW. Cluster headache: diagnosis and treatment. *Seminars in Neurology*. 2010;30(2):175-85.
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
6. Choong CK, Ford JH, Nyhuis AW, Joshi SG, Robinson RL, Aurora SK, ve ark. Clinical characteristics and treatment patterns among patients diagnosed with cluster headache in U.S. healthcare claims data. *Headache*. 2017;57(9):1359-74.
7. Waldenlind E, Sjostrand C. Pathophysiology of cluster headache and other trigeminal autonomic cephalalgias. *Handbook of Clinical Neurology*. 2010;97:389-411.
8. Moskowitz MA. Cluster headache: evidence for a pathophysiologic focus in the superior pericarotid cavernous sinus plexus. *Headache*. 1988;28(9):584-6.
9. Hannerz J. Orbital phlebography and signs of inflammation in episodic and chronic cluster headache. *Headache*. 1991;31(8):540-2.
10. Hardebo JE. How cluster headache is explained as an intracavernous inflammatory process lesioning sympathetic fibers. *Headache*. 1994;34(3):125-31.
11. Martelletti P, Giovavazzo M. Putative neuroimmunological mechanisms in cluster headache. An integrated hypothesis. *Headache*. 1996;36(5):312-5.
12. Martelletti P, Granata M, Giovavazzo M. Serum interleukin-1 beta is increased in cluster headache. *Cephalalgia*. 1993;13(5):343-5; discussion 07-8.
13. Italian Cooperative Study Group on the Epidemiology of Cluster Headache (ICECH). Case-control study on the epidemiology of cluster headache. I: Etiological factors and associated conditions. *Neuroepidemiology*. 1995;14(3):123-7.
14. Empl M, Forderreuther S, Schwarz M, Muller N, Straube A. Soluble interleukin-2 receptors increase during the active periods in cluster headache. *Headache*. 2003;43(1):63-8.
15. Steinberg A, Sjostrand C, Sominanda A, Fogdell-Hahn A, Remahl AI. Interleukin-2 gene expression in different phases of episodic cluster headache--a pilot study. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2011;124(2):130-4.

16. Remahl AI, Bratt J, Mollby H, Nordborg E, Waldenlind E. Comparison of soluble ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin levels in patients with episodic cluster headache and giant cell arteritis. *Cephalalgia*. 2008;28(2):157-63.
17. Dutartre P. Inflammasomes and natural ingredients towards new anti-inflammatory agents. *Molecules*. 2016;21(11).
18. Tong Y, Ding ZH, Zhan FX, Cai L, Yin X, Ling JL, ve ark. The NLRP3 inflammasome and stroke. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8(4):4787-94.
19. Noroozi S, Meimand HA, Arababadi MK, Nakhaee N, Asadikaram G. The Effects of IFN-beta 1a on the expression of inflammasomes and apoptosis-associated speck-like proteins in multiple sclerosis patients. *Molecular Neurobiology*. 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27032392>.
20. Ramaswamy V, Walsh JG, Sinclair DB, Johnson E, Tang-Wai R, Wheatley BM, ve ark. Inflammasome induction in Rasmussen's encephalitis: cortical and associated white matter pathogenesis. *Journal of Neuroinflammation*. 2013;10:152.
21. Meng XF, Tan L, Tan MS, Jiang T, Tan CC, Li MM, ve ark. Inhibition of the NLRP3 inflammasome provides neuroprotection in rats following amygdala kindling-induced status epilepticus. *Journal of Neuroinflammation*. 2014;11:212.
22. Tan CC, Zhang JG, Tan MS, Chen H, Meng DW, Jiang T, ve ark. NLRP1 inflammasome is activated in patients with medial temporal lobe epilepsy and contributes to neuronal pyroptosis in amygdala kindling-induced rat model. *Journal of Neuroinflammation*. 2015;12:18.
23. Ashkenazi A, Young WB. Dynamic mechanical (brush) allodynia in cluster headache. *Headache*. 2004;44(10):1010-2.
24. Ashkenazi A. Allodynia in cluster headache. *Current Pain and Headache Reports*. 2010;14(2):140-4.
25. Ekizoglu E, Sozer-Topcular N, Baykan B, Oge AE. Assessment of excitability at the brainstem and cortex in primary headaches with allodynia. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2015;32(2):119-29.
26. Louter MA, Wilbrink LA, Haan J, van Zwet EW, van Oosterhout WP, Zitman FG, ve ark. Cluster headache and depression. *Neurology*. 2016;87(18):1899-906.
27. Headache Classification Committee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.
28. Evers S, Fischera M, May A, Berger K. Prevalence of cluster headache in Germany: results of the epidemiological DMKG study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2007;78(11):1289-90.
29. Schurks M, Kurth T, de Jesus J, Jonjic M, Roskopf D, Diener HC. Cluster headache: clinical presentation, lifestyle features, and medical treatment. *Headache*. 2006;46(8):1246-54.
30. Wei DY, Yuan Ong JJ, Goadsby PJ. Cluster headache: epidemiology, pathophysiology, clinical features, and diagnosis. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2018;21(Suppl 1):S3-S8.
31. Swanson JW, Yanagihara T, Stang PE, O'Fallon WM, Beard CM, Melton LJ, 3rd, ve ark. Incidence of cluster headaches: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology*. 1994;44(3 Pt 1):433-7.

32. Rozen TD. 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*. 2018;58(5):688-99.
33. Rozen TD. Linking cigarette smoking/tobacco exposure and cluster headache: a pathogenesis theory. *Headache*. 2018;58(7):1096-112.
34. Deng B, Luo T, Huang Y, Shen T, Ma J. Prevalence and determinants of hyperlipidemia in moderate altitude areas of the Yunnan-Kweichow plateau in Southwestern China. *High Altitude Medicine & Biology*. 2012;13(1):13-21.
35. Andersson C, Vasan RS. Epidemiology of cardiovascular disease in young individuals. *Nature Reviews Cardiology*. 2018;15(4):230-40.
36. Ovbiagele B, Nguyen-Huynh MN. Stroke epidemiology: advancing our understanding of disease mechanism and therapy. *Neurotherapeutics*. 2011;8(3):319-29.
37. Grigoryuk AA, Turmova EP. Effect of hyperlipidemia and plasma cytokine levels in rats after anterior abdominal wall reconstruction with the use of synthetic endoprostheses. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016;161(5):719-22.
38. Haneklaus M, O'Neill LA. NLRP3 at the interface of metabolism and inflammation. *Immunological Reviews*. 2015;265(1):53-62.
39. Naber WC, Fronczek R, Haan J, Doesborg P, Colwell CS, Ferrari MD, ve ark. The biological clock in cluster headache: a review and hypothesis. *Cephalalgia*. 2019;39(14):1855-66.
40. Buture A, Gooriah R, Nimeri R, Ahmed F. Current understanding on pain mechanism in migraine and cluster headache. *Anesthesiology and Pain Medicine*. 2016;6(3):e35190. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27642579>
41. Nesbitt AD, Goadsby PJ. Cluster headache. *BMJ*. 2012;344:e2407. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22496300>
42. May A, Bahra A, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet*. 1998;352(9124):275-8.
43. Naegel S, Holle D, Desmarattes N, Theysohn N, Diener HC, Katsarava Z, ve ark. Cortical plasticity in episodic and chronic cluster headache. *Neuroimage: Clinical*. 2014;6:415-23.
44. Chiapparini L, Ferraro S, Nigri A, Proietti A, Bruzzone MG, Leone M. Resting state fMRI in cluster headache: which role? *Neurological Sciences*. 2015;36 Suppl 1:47-50.
45. Gass JJ, Glaros AG. Autonomic dysregulation in headache patients. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2013;38(4):257-63.
46. Koenig J, Williams DP, Kemp AH, Thayer JF. Vagally mediated heart rate variability in headache patients--a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2016;36(3):265-78.
47. Russell D, Storstein L. Cluster headache: a computerized analysis of 24 h holter ECG recordings and description of ECG rhythm disturbances. *Cephalalgia*. 1983;3(2):83-107.
48. Tubani L, Baratta L, Giorgino F, Delfino M, Fiore G, Golluscio V, ve ark. Heart rate variability in cluster headache. *Annali Italiani di Medicina Interna*. 2003;18(1):42-6.
49. Kruszewski P, Bordini C, Brubakk AO, Sjaastad O. Cluster headache: alterations in heart rate, blood pressure and orthostatic responses during spontaneous attacks. *Cephalalgia*. 1992;12(3):172-7.

50. Jurgens TP, Gaul C, Lindwurm A, Dresler T, Paelecke-Habermann Y, Schmidt-Wilcke T, ve ark. Impairment in episodic and chronic cluster headache. *Cephalalgia*. 2011;31(6):671-82.
51. Bahra A, May A, Goadsby PJ. Cluster headache: a prospective clinical study with diagnostic implications. *Neurology*. 2002;58(3):354-61.
52. Robbins MS, Starling AJ, Pringsheim TM, Becker WJ, Schwedt TJ. Treatment of cluster headache: The American Headache Society Evidence-Based Guidelines. *Headache*. 2016;56(7):1093-106.
53. Leone M, Giustiniani A, Cecchini AP. Cluster headache: present and future therapy. *Neurological Sciences*. 2017;38(Suppl 1):45-50.
54. Leone M, D'Amico D, Frediani F, Moschiano F, Grazzi L, Attanasio A, ve ark. Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo. *Neurology*. 2000;54(6):1382-5.
55. Miller S, Watkins L, Matharu M. Long-term follow up of intractable chronic short lasting unilateral neuralgiform headache disorders treated with occipital nerve stimulation. *Cephalalgia*. 2018;38(5):933-42.
56. Baraldi C, Pellesi L, Guerzoni S, Cainazzo MM, Pini LA. Therapeutical approaches to paroxysmal hemicrania, hemicrania continua and short lasting unilateral neuralgiform headache attacks: a critical appraisal. *The Journal of Headache and Pain*. 2017;18(1):71.
57. Mehta A, Chilakamarri P, Zubair A, Kuruvilla DE. Hemicrania continua: a clinical perspective on diagnosis and management. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2018;18(12):95.
58. Taga A, Russo M, Manzoni GC, Torelli P. Familial cluster headache in an Italian case series. *Neurological Sciences*. 2015;36 Suppl 1:141-3.
59. Rainero I, Rubino E, Paemeleire K, Gai A, Vacca A, De Martino P, ve ark. Genes and primary headaches: discovering new potential therapeutic targets. *The Journal of Headache and Pain*. 2013;14:61.
60. Schurks M. Genetics of cluster headache. *Current Pain and Headache Reports*. 2010;14(2):132-9.
61. Schurks M, Neumann FA, Kessler C, Diener HC, Kroemer HK, Kurth T, ve ark. MTHFR 677C>T polymorphism and cluster headache. *Headache*. 2011;51(2):201-7.
62. Russell MB. No involvement of the calcium channel gene (CACNA1A) in a family with cluster headache. *Cephalalgia*. 2001;21(10):939.
63. Rainero I, Gallone S, Rubino E, Ponzo P, Valfre W, Binello E, ve ark. Haplotype analysis confirms the association between the HCRTR2 gene and cluster headache. *Headache*. 2008;48(7):1108-14.
64. Barloese M, Jennum P, Lund N, Knudsen S, Gammeltoft S, Jensen R. Reduced CSF hypocretin-1 levels are associated with cluster headache. *Cephalalgia*. 2015;35(10):869-76.
65. Weller CM, Wilbrink LA, Houwing-Duistermaat JJ, Koelewijn SC, Vijfhuizen LS, Haan J, ve ark. Cluster headache and the hypocretin receptor 2 reconsidered: a genetic association study and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2015;35(9):741-7.
66. Fourier C, Ran C, Steinberg A, Sjostrand C, Waldenlind E, Carmine Belin A. Screening of two ADH4 variations in a Swedish cluster headache case-control material. *Headache*. 2016;56(5):835-40.

67. Eising E, Pelzer N, Vijfhuizen LS, Vries B, Ferrari MD, t Hoen PA, ve ark. Identifying a gene expression signature of cluster headache in blood. *Scientific Reports*. 2017;7:40218.
68. Norris JW, Hachinski VC, Cooper PW. Cerebral blood flow changes in cluster headache. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1976;54(4):371-4.
69. Henry PY, Vernhiet J, Orgogozo JM, Caille JM. Cerebral blood flow in migraine and cluster headache. Compartmental analysis and reactivity to anaesthetic depression. *Research and Clinical Studies in Headache*. 1978;6:81-8.
70. Nelson RF, du Boulay GH, Marshall J, Russell RW, Symon L, Zilkha E. Cerebral blood flow studies in patients with cluster headache. *Headache*. 1980;20(4):184-9.
71. Krabbe AA, Henriksen L, Olesen J. Tomographic determination of cerebral blood flow during attacks of cluster headache. *Cephalalgia*. 1984;4(1):17-23.
72. Sprenger T, Boecker H, Tolle TR, Bussone G, May A, Leone M. Specific hypothalamic activation during a spontaneous cluster headache attack. *Neurology*. 2004;62(3):516-7.
73. Franceschini R, Leandri M, Gianelli MV, Cataldi A, Bruno E, Rolandi E, ve ark. Evaluation of beta-endorphin secretion in patients suffering from episodic cluster headache. *Headache*. 1996;36(10):603-7.
74. Sprenger T, Willoch F, Miederer M, Schindler F, Valet M, Berthele A, ve ark. Opioidergic changes in the pineal gland and hypothalamus in cluster headache: a ligand PET study. *Neurology*. 2006;66(7):1108-10.
75. Lodi R, Pierangeli G, Tonon C, Cevoli S, Testa C, Bivona G, ve ark. Study of hypothalamic metabolism in cluster headache by proton MR spectroscopy. *Neurology*. 2006;66(8):1264-6.
76. Edvardsson B. Symptomatic cluster headache: a review of 63 cases. *Springerplus*. 2014;3:64.
77. Tfelt-Hansen P, Paulson OB, Krabbe AA. Invasive adenoma of the pituitary gland and chronic migrainous neuralgia. A rare coincidence or a causal relationship? *Cephalalgia*. 1982;2(1):25-8.
78. Porta-Etessam J, Ramos-Carrasco A, Berbel-Garcia A, Martinez-Salio A, Benito-Leon J. Clusterlike headache as first manifestation of a prolactinoma. *Headache*. 2001;41(7):723-5.
79. Edvardsson B. Cluster headache associated with a clinically non-functioning pituitary adenoma: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2014;8:451.
80. Mainardi F, Maggioni F, Dainese F, Amista P, Zanchin G. Spontaneous carotid artery dissection with cluster-like headache. *Cephalalgia*. 2002;22(7):557-9.
81. Rigamonti A, Iurlaro S, Zelioli A, Agostoni E. Two symptomatic cases of cluster headache associated with internal carotid artery dissection. *Neurological Sciences*. 2007;28 Suppl 2:S229-31.
82. Kim JT, Lee SH, Choi SM, Park MS, Kim BC, Kim MK, ve ark. Spontaneous vertebral artery dissection mimicking cluster headache. *Cephalalgia*. 2008;28(6):671-3.
83. Mirian A, Budhram A, Leung A, Jones ML. Trigeminal nerve sheath tumor presenting as a cluster headache. *Headache*. 2018;58(6):896-7.
84. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nature Medicine*. 2002;8(2):136-42.

85. Nomura M, Mori K, Tamase A, Kamide T, Seki S, Iida Y, ve ark. Cavernous sinus dural arteriovenous fistula patients presenting with headache as an initial symptom. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2016;8(4):342-5.
86. Yamada SM, Masahira N, Shimizu K. A migraine-like headache induced by carotid-cavernous fistula. *Headache*. 2007;47(2):289-93.
87. Chang YH, Luo CB, Wang SJ, Chen SP. Cluster headache and middle meningeal artery dural arteriovenous fistulas: a case report. *Cephalalgia*. 2018;38(11):1792-6.
88. Edvardsson B, Persson S. Cluster headache and arachnoid cyst. *Springerplus*. 2013;2(1):4.
89. Greve E, Mai J. Cluster headache-like headaches: a symptomatic feature? A report of three patients with intracranial pathologic findings. *Cephalalgia*. 1988;8(2):79-82.
90. Milos P, Havelius U, Hindfelt B. Clusterlike headache in a patient with a pituitary adenoma. With a review of the literature. *Headache*. 1996;36(3):184-8.
91. Negoro K, Kawai M, Tada Y, Ogasawara J, Misumi S, Morimatsu M. A case of postprandial cluster-like headache with prolactinoma: dramatic response to cabergoline. *Headache*. 2005;45(5):604-6.
92. Levy MJ, Robertson I, Howlett TA. Cluster headache secondary to macroprolactinoma with ipsilateral cavernous sinus invasion. *Case Reports in Neurological Medicine*. 2012;2012:830469. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3461630>.
93. Benitez-Rosario MA, McDarby G, Doyle R, Fabby C. Chronic cluster-like headache secondary to prolactinoma: uncommon cephalalgia in association with brain tumors. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2009;37(2):271-6.
94. De Pue A, Lutin B, Paemeleire K. Chronic cluster headache and the pituitary gland. *Journal of Headache and Pain*. 2016;17:23.
95. Frigerio S, Buhler R, Hess CW, Sturzenegger M. Symptomatic cluster headache in internal carotid artery dissection--consider anhidrosis. *Headache*. 2003;43(8):896-900.
96. Hannerz J, Arnardottir S, Bro Skejo HP, Lilja JA, Ericson K. Peripheral postganglionic sympathicoplegia mimicking cluster headache attacks. *Headache*. 2005;45(1):84-6.
97. Candeloro E, Canavero I, Maurelli M, Cavallini A, Ghiotto N, Vitali P, ve ark. Carotid dissection mimicking a new attack of cluster headache. *Journal of Headache and Pain*. 2013;14:84.
98. Hardmeier M, Gobbi C, Buitrago C, Steck A, Lyrer P, Engelter S. Dissection of the internal carotid artery mimicking episodic cluster headache. *Journal of Neurology*. 2007;254(2):253-4.
99. Straube A, Freilinger T, Ruther T, Padovan C. Two cases of symptomatic cluster-like headache suggest the importance of sympathetic/parasympathetic balance. *Cephalalgia*. 2007;27(9):1069-73.
100. Godeiro-Junior C, Kuster GW, Felicio AC, Porto PP, Jr., Pieri A, Coelho FM. Internal carotid artery dissection presenting as cluster headache. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2008;66(3B):763-4.
101. Tobin J, Flitman S. Cluster-like headaches associated with internal carotid artery dissection responsive to verapamil. *Headache*. 2008;48(3):461-6.

102. West P, Todman D. Chronic cluster headache associated with a vertebral artery aneurysm. *Headache*. 1991;31(4):210-2.
103. Todo T, Inoya H. Sudden appearance of a mycotic aneurysm of the intracavernous carotid artery after symptoms resembling cluster headache: case report. *Neurosurgery*. 1991;29(4):594-8; discussion 8-9.
104. McBeath JG, Nanda A. Case reports: sudden worsening of cluster headache: A signal of aneurysmal thrombosis and enlargement. *Headache*. 2000;40(8):686-8.
105. Gentile S, Fontanella M, Giudice RL, Rainero I, Rubino E, Pinessi L. 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):195-8.
106. Valenca MM, Andrade-Valenca LP, Martins C, de Fatima Vasco Aragao M, Batista LL, Peres MF, et al. Cluster headache and intracranial aneurysm. *The Journal of Headache and Pain*. 2007;8(5):277-82.
107. Kuritzky A. Cluster headache-like pain caused by an upper cervical meningioma. *Cephalalgia*. 1984;4(3):185-6.
108. Hannerz J. A case of parasellar meningioma mimicking cluster headache. *Cephalalgia*. 1989;9(4):265-9.
109. Taub E, Argoff CE, Winterkorn JM, Milhorat TH. Resolution of chronic cluster headache after resection of a tentorial meningioma: case report. *Neurosurgery*. 1995;37(2):319-21; discussion 21-2.
110. Alty J, Kempster P, Raghav S. Cluster-like headache secondary to trigeminal meningioma. *Neurology*. 2008;70(20):1938.
111. Robbins MS, Tarshish S, Napchan U, Grosberg BM. Images from headache: atypical cluster headache secondary to giant meningioma. *Headache*. 2009;49(7):1052-3.
112. Mani S, Deeter J. Arteriovenous malformation of the brain presenting as a cluster headache--a case report. *Headache*. 1982;22(4):184-5.
113. Munoz C, Diez-Tejedor E, Frank A, Barreiro P. Cluster headache syndrome associated with middle cerebral artery arteriovenous malformation. *Cephalalgia*. 1996;16(3):202-5.
114. Favier I, van Vliet JA, Roon KI, Witteveen RJ, Verschuuren JJ, Ferrari MD, et al. Trigeminal autonomic cephalgias due to structural lesions: a review of 31 cases. *Archives of Neurology*. 2007;64(1):25-31.
115. Park KI, Chu K, Park JM, Kim M. Cluster-like headache secondary to cerebral venous thrombosis. *Journal of Clinical Neurology*. 2006;2(1):70-3.
116. Peterlin BL, Levin M, Cohen JA, Ward TN. Secondary cluster headache: a presentation of cerebral venous thrombosis. *Cephalalgia*. 2006;26(8):1022-4.
117. Georgiadis G, Tsitouridis I, Paspali D, Rudolf J. Cerebral sinus thrombosis presenting with cluster-like headache. *Cephalalgia*. 2007;27(1):79-82.
118. Rodriguez S, Calleja S, Moris G. Cluster-like headache heralding cerebral venous thrombosis. *Cephalalgia*. 2008;28(8):906-7.
119. Levyman C, Dagua Filho Ados S, Volpato MM, Settanni FA, de Lima WC. Epidermoid tumour of the posterior fossa causing multiple facial pain--a case report. *Cephalalgia*. 1991;11(1):33-6.

120. Massie R, Sirhan D, Andermann F. Chronic cluster-like headache secondary to an epidermoid clival lesion. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2006;33(4):421-2.
121. Eimil-Ortiz M, Maria-Salgado F, Fontan-Tirado C, Gonzalez-Santiago R, Villar-Villar ME, Martin E. Pseudo-cluster-like headache secondary to contralateral epidermoid cyst of the pontocerebellar angle. *Headache*. 2008;48(3):471-2.
122. Takeshima T, Nishikawa S, Takahashi K. Cluster headache like symptoms due to sinusitis: evidence for neuronal pathogenesis of cluster headache syndrome. *Headache*. 1988;28(3):207-8.
123. Edvardsson B, Persson S. Cluster headache and acute maxillary sinusitis. *Acta Neurologica Belgica*. 2013;113(4):535-6.
124. Gentile S, Ferrero M, Vaula G, Rainero I, Pinessi L. Cluster headache attacks and multiple sclerosis. *The Journal of Headache and Pain*. 2007;8(4):245-7.
125. Mijajlovic MD, Aleksic VM, Covickovic Sternic NM. Cluster headache as a first manifestation of multiple sclerosis: case report and literature review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2014;10:2269-74.
126. Sewell RA, Johnson DJ, Fellows DW. Cluster headache associated with moyamoya. *The Journal of Headache and Pain*. 2009;10(1):65-7.
127. Piovesan EJ, Lange MC, Werneck LC, Kowacs PA, Engelhorn AL. Cluster-like headache. A case secondary to the subclavian steal phenomenon. *Cephalalgia*. 2001;21(8):850-1.
128. Ashkenazi A, Brown F. Images from headache: cluster-like headache associated with intracavernous carotid artery thrombosis. *Headache*. 2008;48(8):1214-5.
129. Edvardsson B, Persson S. Cluster headache and parietal glioblastoma multiforme. *Neurologist*. 2012;18(4):206-7.
130. Fontaine D, Almairac F, Mondot L, Lanteri-Minet M. Cluster-like headache secondary to parasagittal hemangiopericytoma. *Headache*. 2013;53(9):1496-8.
131. Appelbaum J, Noronha A. Pericarotid cluster headache. *Journal of Neurology*. 1989;236(7):430-1.
132. Messina G, Rizzi M, Cordella R, Caraceni A, Zecca E, Bussone G, et al. Secondary chronic cluster headache treated by posterior hypothalamic deep brain stimulation: first reported case. *Cephalalgia*. 2013;33(2):136-8.
133. Bigal ME, Rapoport AM, Camel M. Cluster headache as a manifestation of intracranial inflammatory myofibroblastic tumour: a case report with pathophysiological considerations. *Cephalalgia*. 2003;23(2):124-8.
134. Cologno D, Buzzi MG, Cicinelli P, Caltagirone C, Spalletta G. Symptomatic cluster-like headache triggered by forehead lipoma: a case report and review of the literature. *Neurological Sciences*. 2008;29(5):331-5.
135. Zanchin G, Rossi P, Licandro AM, Fortunato M, Maggioni F. Clusterlike headache. A case of sphenoidal aspergilloma. *Headache*. 1995;35(8):494-7.
136. Favier I, Haan J, van Duinen SG, Ferrari MD. Typical cluster headache caused by granulomatous pituitary involvement. *Cephalalgia*. 2007;27(2):173-6.
137. Harley JS, Ahmed F. Cluster-like headache heralding inflammatory orbital pseudotumour. *Cephalalgia*. 2008;28(4):401-2.

- 138.Liu KT, Su CS. Cluster-like headache as an opening symptom of cervical spinal epidural abscess. *American Journal of Emergency Medicine*. 2009;27(3):370 e5- e6.
- 139.Scorticati MC, Raina G, Federico M. Cluster-like headache associated to a foreign body in the maxillary sinus. *Neurology*. 2002;59(4):643-4.
- 140.Seijo-Martinez M, Castro del Rio M, Conde C, Brasa J, Vila O. Cluster-like headache: association with cervical syringomyelia and Arnold-Chiari malformation. *Cephalalgia*. 2004;24(2):140-2.
- 141.Van der Vlist SH, Hummelink BJ, Westerga J, Boogerd W. Cluster-like headache and a cystic hypothalamic tumour as first presentation of sarcoidosis. *Cephalalgia*. 2013;33(6):421-4.
- 142.Franklin TC, Xu C, Duman RS. Depression and sterile inflammation: Essential role of danger associated molecular patterns. *Brain, Behaviour, and Immunity*. 2018;72:2-13.
- 143.Kaufmann FN, Costa AP, Ghisleni G, Diaz AP, Rodrigues ALS, Peluffo H, ve ark. NLRP3 inflammasome-driven pathways in depression: clinical and preclinical findings. *Brain, Behaviour, and Immunity*. 2017;64:367-83.
- 144.Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature Reviews Immunology*. 2016;16(1):22-34.
- 145.Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Molecular Cell*. 2002;10(2):417-26.
- 146.Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, Flavell R. Inflammasomes in health and disease. *Nature*. 2012;481(7381):278-86.
- 147.Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nature Reviews Immunology*. 2016;16(7):407-20.
- 148.Lamkanfi M, Dixit VM. Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell*. 2014;157(5):1013-22.
- 149.Walsh JG, Muruve DA, Power C. Inflammasomes in the CNS. *Nature Reviews Neuroscience*. 2014;15(2):84-97.
- 150.Amin J, Boche D, Rakic S. What do we know about the inflammasome in humans? *Brain Pathology*. 2017;27(2):192-204.
- 151.Guo H, Callaway JB, Ting JP. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nature Medicine*. 2015;21(7):677-87.
- 152.Ou M, Liu S, Ma X, Xing X, He W, Gao H. IL-6 promoter polymorphism increased risks of recurrent stroke in the young patients with moderate internal carotid artery stenosis. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2018;119(3):2886-90.
- 153.Rojas JM, Avia M, Martin V, Sevilla N. IL-10: a multifunctional cytokine in viral infections. *Journal of Immunology Research*. 2017;2017:6104054.
- 154.Carvalho DZ, Schonwald SV, Schumacher-Schuh AF, Braga CW, Souza DO, Oses JP, ve ark. Overnight S100B in Parkinson's disease: a glimpse into sleep-related neuroinflammation. *Neuroscience Letters*. 2015;608:57-63.
- 155.Teepker M, Munk K, Mylius V, Haag A, Moller JC, Oertel WH, ve ark. Serum concentrations of s100b and NSE in migraine. *Headache*. 2009;49(2):245-52.

- 156.Kempuraj D, Thangavel R, Natteru PA, Selvakumar GP, Saeed D, Zahoor H, ve ark. Neuroinflammation induces neurodegeneration. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Spine*. 2016;1(1).
- 157.Paudel YN, Shaikh MF, Chakraborti A, Kumari Y, Aledo-Serrano A, Aleksovska K, ve ark. HMGB1: a common biomarker and potential target for TBI, neuroinflammation, epilepsy, and cognitive dysfunction. *Frontiers in Neuroscience*. 2018;12:628.
- 158.Kimura T, Jain A, Choi SW, Mandell MA, Schroder K, Johansen T, ve ark. TRIM-mediated precision autophagy targets cytoplasmic regulators of innate immunity. *Journal of Cell Biology*. 2015;210(6):973-89.
- 159.de Rivero Vaccari JP, Dietrich WD, Keane RW. Therapeutics targeting the inflammasome after central nervous system injury. *Translational Research*. 2016;167(1):35-45.
- 160.Mortezaee K, Khanlarkhani N, Beyer C, Zendedel A. Inflammasome: its role in traumatic brain and spinal cord injury. *Journal of Cellular Physiology*. 2018;233(7):5160-9.
- 161.Kang R, Chen R, Zhang Q, Hou W, Wu S, Cao L, ve ark. HMGB1 in health and disease. *Molecular Aspects of Medicine*. 2014;40:1-116.
- 162.Karatas H, Erdener SE, Gursay-Ozdemir Y, Lule S, Eren-Kocak E, Sen ZD, ve ark. Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels. *Science*. 2013;339(6123):1092-5.
- 163.Carter JR, Goldstein DS. Sympathoneural and adrenomedullary responses to mental stress. *Comprehensive Physiology*. 2015;5(1):119-46.
- 164.Wehrwein EA, Orer HS, Barman SM. Overview of the anatomy, physiology, and pharmacology of the autonomic nervous system. *Comprehensive Physiology*. 2016;6(3):1239-78.
- 165.May A, Schwedt TJ, Magis D, Pozo-Rosich P, Evers S, Wang SJ. Cluster headache. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4:18006.
- 166.Zeki Al Hazzouri A, Elfassy T, Carnethon MR, Lloyd-Jones DM, Yaffe K. Heart rate variability and cognitive function in middle-age adults: the coronary artery risk development in young adults. *American Journal of Hypertension*. 2017;31(1):27-34.
- 167.La Rovere MT, Bigger JT, Jr., Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic tone and reflexes after myocardial infarction) Investigators. *Lancet*. 1998;351(9101):478-84.
- 168.Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Jr., Manders ES, Evans JC, Feldman CL, ve ark. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1996;94(11):2850-5.
- 169.Maetzler W, Karam M, Berger MF, Heger T, Maetzler C, Ruediger H, ve ark. Time- and frequency-domain parameters of heart rate variability and sympathetic skin response in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission (Vienna)*. 2015;122(3):419-25.
- 170.Kasanuki K, Iseki E, Fujishiro H, Ando S, Sugiyama H, Kitazawa M, ve ark. Impaired heart rate variability in patients with dementia with Lewy bodies: Efficacy of electrocardiogram as a supporting diagnostic marker. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2015;21(7):749-54.

171. Solla P, Cadeddu C, Cannas A, Deidda M, Mura N, Mercurio G, ve ark. Heart rate variability shows different cardiovascular modulation in Parkinson's disease patients with tremor dominant subtype compared to those with akinetic rigid dominant subtype. *Journal of Neural Transmission* (Vienna). 2015;122(10):1441-6.
172. Chen X, Yang R, Kuang D, Zhang L, Lv R, Huang X, ve ark. Heart rate variability in patients with major depression disorder during a clinical autonomic test. *Psychiatry Research*. 2017;256:207-11.
173. Constantinescu V, Matei D, Costache V, Cuciureanu D, Arsenescu-Georgescu C. Linear and nonlinear parameters of heart rate variability in ischemic stroke patients. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2018;52(2):194-206.
174. Ciccone AB, Siedlik JA, Wecht JM, Deckert JA, Nguyen ND, Weir JP. Reminder: RMSSD and SD1 are identical heart rate variability metrics. *Muscle & Nerve*. 2017;56(4):674-8.
175. Berntson GG, Lozano DL, Chen YJ. Filter properties of root mean square successive difference (RMSSD) for heart rate. *Psychophysiology*. 2005;42(2):246-52.
176. Yildiz SK, Yildiz N, Korkmaz B, Altunrende B, Gezici AR, Alkoy S. Sympathetic skin responses from frontal region in migraine headache: a pilot study. *Cephalalgia*. 2008;28(7):696-704.
177. Atasoy HT, Atasoy N, Unal AE, Sumer M. Sympathetic skin response in migraineurs and patients with medication overuse headache. *Headache*. 2004;44(4):305-10.
178. Altiokka O, Mutluay B, Koksall A, Ciftci-Kavaklioglu B, Ozturk M, Altunkaynak Y, ve ark. Evaluation of interictal autonomic function during attack and remission periods in cluster headaches. *Cephalalgia*. 2016;36(1):37-43.
179. Kim BS, Park JW, Sohn JH, Lee MJ, Kim BK, Chu MK, ve ark. Associated factors and clinical implication of cutaneous allodynia in patients with cluster headache: a prospective multicentre study. *Scientific Reports*. 2019;9(1):6548.
180. Wang J, Wu X, Lai W, Long E, Zhang X, Li W, ve ark. Prevalence of depression and depressive symptoms among outpatients: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(8):e017173. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28838903>.
181. Robbins MS. The psychiatric comorbidities of cluster headache. *Current Pain and Headache Reports*. 2013;17(2):313.
182. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Annals of Neurology*. 1990;28(2):183-7.
183. Deser SB, Bayoglu B, Besirli K, Cengiz M, Arapi B, Junusbekov Y, ve ark. Increased IL18 mRNA levels in peripheral artery disease and its association with triglyceride and LDL cholesterol levels: a pilot study. *Heart Vessels*. 2016;31(6):976-84.
184. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, Sirois CM, Vladimer G, Bauernfeind FG, ve ark. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010;464(7293):1357-61.
185. Jarczok MN, Koenig J, Wittling A, Fischer JE, Thayer JF. First evaluation of an index of low vagally-mediated heart rate variability as a marker of health risks in human adults: proof of concept. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(11).

186. Buccelletti E, Gilardi E, Scaini E, Galiuto L, Persiani R, Biondi A, ve ark. Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and metanalysis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2009;13(4):299-307.
187. Chen SP, Yang AC, Fuh JL, Wang SJ. Autonomic dysfunction in reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *The Journal of Headache and Pain*. 2013;14:94.
188. Reynders T, Gidron Y, De Ville J, Bjerke M, Weets I, Van Remoortel A, ve ark. Relation between heart rate variability and disease course in multiple sclerosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;9(1).
189. Constantinescu V, Arsenescu-Georgescu C, Matei D, Moscalu M, Corciova C, Cuciureanu D. Heart rate variability analysis and cardiac dysautonomia in ischemic stroke patients. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2019;186:105528. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31574361>.
190. Carvalho LP, Di Thommazo-Luporini L, Mendes RG, Cabiddu R, Ricci PA, Basso-Vanelli RP, ve ark. Metabolic syndrome impact on cardiac autonomic modulation and exercise capacity in obese adults. *Autonomic Neuroscience*. 2018;213:43-50.
191. Benichou T, Pereira B, Mermillod M, Tauveron I, Pfabigan D, Maqdasy S, ve ark. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195166.
192. Medenwald D, Swenne CA, Loppnow H, Kors JA, Pietzner D, Tiller D, ve ark. Prognostic relevance of the interaction between short-term, metronome-paced heart rate variability, and inflammation: results from the population-based CARLA cohort study. *Europace*. 2017;19(1):110-8.
193. Matei D, Constantinescu V, Corciova C, Ignat B, Matei R, Popescu CD. Autonomic impairment in patients with migraine. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2015;19(20):3922-7.

7. CURRICULUM VITAE



Name : Erdi

Surname : Şahin

E-mail : erdisahin@gmail.com / erdi.sahin@istanbul.edu.tr

EDUCATION

2004 – 2008 : Kadikoy Anatolian High School, Istanbul (1 year English preparatory class)

2008 – 2014 : Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine

2015 – 2020 : Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Neurology Department (UEMS certified clinic)

2018 – 2019 (Six months): Maastricht University, Faculty of Health Medicine & Life Sciences

2019- Present : Istanbul University, Faculty of Literature, Sociology Department

PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS

Publications in international peer reviewed journals:

1. Sahin E, Cakar A, Durmus-Tekce H, Parman Y. A Val30Met sporadic familial amyloid polyneuropathy case with atypical presentation: upper limb onset of symptoms. *Acta Neurol Belg*. 2019;119(4):627-28.
2. Aydemir L, Doruk C, Caytemel B, Sahin B, Sahin Ei Celik M, Comoglu S, Keles Turel MN. Paranasal sinus volumes and headache: is there a relation? *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2019 Aug;276(8):2267-71.
3. Elmalı AD, Simsekoglu R, Sahin E, Duman Ilki C, Coban O, Gurses C. Senile-onset subacute panencephalitis, presenting with peculiar findings. *Clin EEG Neurosci*, 2019 Jul;50(4):283-6.
4. Samancı B, Samancı Y, Sen C, Şahin E, Sezgin M, Kocasoy Orhan E, Orhan KS, Baykan B. Assessment of the olfactory function in patients with idiopathic intracranial hypertension using the Sniffin' Sticks test: A case-control study. *Headache*, 2019 Jun;59(6):848-57.
5. Samanci Y, Samanci B, Sahin E. Bibliometric analysis of the top- cited articles on idiopathic intracranial hypertension. *Neurol India*, 2019 Jan-Feb;67(1):78-84.
6. Oğuz-Akarsu E, Şahin E, Özel Yıldız S, Bebek N, Gürses C, Baykan B. Peri-ictal prone position is associated with independent risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a controlled video-EEG monitoring unit study. *Clin EEG Neurosci*, 2018 May;49(3):197-205.
7. Altıokka-Uzun G, Erdağ E, Baykan B, Tzartos J, Gezen-Ak D, Samancı B, Dursun E, Zisimopoulou P, Karagiorgou K, Stergiou C, Şahin E, Ekizoğlu E, Kürtüncü M, Tüzün E. Glial and neuronal antibodies in patients with idiopathic intracranial hypertension. *Neurol Sci*, 2017 Oct;38(10):1817-22.
8. Samancı Y, Samancı B, Şahin E, Altıokka-Uzun G, Küçükali Cİ, Tüzün E, Baykan B. Neuron-specific enolase levels as a marker for possible neuronal damage in idiopathic intracranial hypertension. *Acta Neurol Belg*, 2017 Sep;117(3):707-11.
9. Baysal-Kıraç L, Serbest NG, Şahin E, Dede HÖ, Mehdikhanova L, Gürses C, Gökyiğit A, Bebek N, Bilge AK, Baykan B. Analysis of heart rate variability and risk factors for SUDEP in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2017 Jun;71(Pt A):60-4.
10. Samancı B, Samancı Y, Tüzün E, Altıokka-Uzun G, Ekizoğlu E, İçöz S, Şahin E, Küçükali Cİ, Baykan B. Evidence for potential involvement of pro-inflammatory adipokines in the pathogenesis of idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia*, 2017 May;37(6):525-31.

Publications in national peer reviewed journals:

11. Samanci B, Sahin E, Samanci Y, Ekizoglu E, Yesilot N, Coban O, Baykan B. The contribution of neuroimaging to diagnosis in idiopathic intracranial hypertension. Turk J Neurol 2019;25(2):58-62.
12. Şahin E. A new treatment for Amyotrophic Lateral Sclerosis: Edaravone. Turk J Neurol 2018;24(1):105-6.
13. Şahin E, Bebek N. Genetics in Epilepsy. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2017;10(1):11-6.
14. Şahin E, Baykan B. Absence Status Epilepticus. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2016;9(3):56-62.

Poster presentations (International congresses):

1. Kucuk Z, Ulasoglu C, Kurt E, Eryurek K, Sahin E, Bebek N, Baykan B, Demiralp T, Karamursel S. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on resting state connectivity in mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis (Poster Presentation) 3rd International Brain Stimulation Conference. Congress booklet, 2019; P2.019 Brain Stimulation 2019, 12(2):415
2. Sahin E, Cakar A, Durmus-Tekce H, Parman Y. A Val30Met sporadic familial amyloid polyneuropathy case with atypical presentation: upper limb onset of symptoms (Poster Presentation) 1st European ATTR Amyloidosis Meeting for Patients and Doctors. Congress booklet, 2017; P11 Orphanet Journal of Rare Diseases 2017, 12(Suppl 1) P11
3. Cakar A, Sahin E, Durmus-Tekce H, Parman Y. Genotypic and phenotypic presentation of Val30Met mutation in a Turkish cohort (Poster Presentation) 1st European ATTR Amyloidosis Meeting for Patients and Doctors. Congress booklet, 2017; P3 Orphanet Journal of Rare Diseases 2017, 12(Suppl 1) P3
4. Oğuz-Akarsu E, Şahin E, Özel-Yıldız S, Bebek N, Gürses C, Altındağ E, Baykan B. Peri-ictal prone position is associated with independent risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a controlled video-EEG monitoring unit study (Poster presentation) 32. International Epilepsy Congress, Barcelona 2017. Congress booklet, 2017
5. Durmus H, Cakar A, Sahin E, Matur Z, Poda M, Altunoglu U, Oflazer-Serdaroğlu P, Deymeer F, Parman Y. Genotypic and phenotypic presentation of transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Turkey (Poster Presentation) 2017 PNS Annual Meeting, Barcelona 2017. Congress booklet, 2017; P2.80
6. Gürvit Hİ, Bilgiç B, Özdağ-Acarlı AN, Tepgeç F, Şahin E, Tüfekçioğlu Z, Demirtaş-Tatlıdede A, Hanağası H, Karadeniz D. Sporadic fatal insomnia in a young man.

Alzheimer's Association International Conference. Congress booklet, 2016; P1.232
Alzheimers Dement, July 2016; 12(7): 496-7.

7. Samancı B, Samancı Y, Tüzün E, Altıokka-Uzun G, Ekizoğlu E, İçöz S, Şahin E, Küçükali Cİ, Baykan B. Trying to illuminate the unknown pathophysiology of idiopathic intracranial hypertension: a study of various biomarkers including cytokines and adipokines (Poster presentation) 68th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, Vancouver 2016. Congress booklet, 2016; P1.158

8. Baysal-Kıraç L, Serbest NG, Şahin E, Dede HÖ, Mehdikhanova L, Gürses C, Gökyiğit A, Bebek N, Bilge AK, Baykan B. Heart rate variability changes and SUDEP in treatment resistant epilepsy (Poster presentation) 68th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, Vancouver 2016. Congress booklet, 2016; P3.363

Poster and oral presentations (National congresses):

1. Şahin E, Ulusoy C, Ekizoğlu E, Küçükali Cİ, Kocasoy-Orhan E, Tüzün E, Baykan B. The role of inflammation in assessment of cluster headache pathophysiology by using inflammasome complex (Oral presentation). 55. National Neurology Congress, Antalya 2019. Congress booklet, 2015; p:13-4.

2. Doğan FU, Yunisova G, Şahin E, Çakar A, Durmuş-Tekçe H, Parman Y. Clinical assesment of Amyotrophic Lateral Sclerosis patients before and after Edaravone treatment (Oral presentation) 54. National Neurology Congress, Antalya 2018. Congress booklet, 2018; p:18.

3. Akı Ç, Karaaslan Z, Akçay Hİ, Şahin E, Emekli AS, Çakar A, Durmuş-Tekçe H, Parman Y. Periferal neuropathy cases after bariatric surgery (Poster presentation) 54. National Neurology Congress, Antalya 2018. Congress booklet, 2018; p:365-6.

4. Kizek Ö, Özdağ-Acarlı AN, Şahin E, Çakar A, Durmuş-Tekçe H, Parman Y. An AL light chain amyloid neuropathy case with severe autonomic dysfunction (Poster Presentation) 54. National Neurology Congress, Antalya 2018. Congress booklet, 2018; p:267.

5. Şahin E, Gündüz T, Kürtüncü M, Eraksoy M. A very late onset Neuromyelitis Optica patient: case presentation (Poster presentation) 53. National Neurology Congress, Antalya 2017. Congress booklet, 2017; p:240.

6. Şahin E, Samancı B, Samancı Y, Ekizoğlu E, Yeşilot N, Çoban O, Baykan B. Diagnostic contribution of neuroimaging in idiopathic intracranial hypertension (Poster presentation) 53. National Neurology Congress, Antalya 2017. Congress booklet, 2017; p:284.

7. Baysal-Kıraç L, Serbest NG, Şahin E, Dede HÖ, Mehdikhanova L, Gürses C, Gökyiğit A, Bebek N, Bilge AK, Baykan B. Heart rate variability changes and SUDEP

in treatment resistant epilepsy (Oral presentation). 33. National Clinic Neurophysiology Congress, Antalya 2017. Congress booklet, 2017; p:23.

8. Şahin E, Akçakaya NH, Topaloğlu-Tektürk P, Yapıcı Z. Dopa responsive dystonia caused by tyrosine hydroxylase deficiency: Evaluation of two cases (Oral presentation) 12. National Parkinson's Disease and Movement Disorders Congress, Cyprus 2017. Congress booklet, 2017, p:9.

9. Şahin E, Baykan B. A resistant cluster headache case presented after using stimulant with nitrite oxide (Poster presentation) 7. Bakirkoy Neuropsychiatry Days, Istanbul 2017. Congress booklet, 2017; p:37.

10. İbrahimova G, Şahin E, Durmuş-Tekçe H, Parman Y. A facial onset sensory motor neuropathy syndrome case (Poster presentation) 52. National Neurology Congress, Antalya 2016. Congress booklet, 2016; p:346.

11. Emekli AS, Şahin E, Yeşilot N, Öge AE, Çoban O. A lower pontine infarction case with ipsilateral emotional facial paralysis (Poster presentation) 52. National Neurology Congress, Antalya 2016. Congress booklet, 2016; p:285.

12. Şahin E, Durmuş-Tekçe H, Parman Y. A Sjogren syndrome case with atypical features (Poster presentation) 52. National Neurology Congress, Antalya 2016. Congress booklet, 2016; p:239-40.

13. Şahin E, Çakar A, Durmuş-Tekçe H, Parman Y. A Val30Met sporadic familial amyloid polyneuropathy case with atypical presentation: upper limb onset of symptoms (Poster presentation) 52. National Neurology Congress, Antalya 2016. Congress booklet, 2016; p:239.

14. Durmuş-Tekçe H, Çakar A, Matur Z, Şahin E, Altınoğlu U, Poda M, Ulaş ÜH, Oflazer-Serdaroğlu P, Deymeer F, Parman Y. Genotypic and phenotypic presentation of transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Turkey (Oral presentation) 52. National Neurology Congress, Antalya 2016. Congress booklet, 2016; p:62-3.

15. Şahin E, Kocasoy-Orhan E, Baykan B. A headache case with cluster and hypnic features (Poster presentation) 12. Winter School of Headache, Istanbul 2016. Congress booklet, 2016; p:16.

16. Şahin E, Tüfekçioğlu Z, Demirtaş-Tatlidede A, Özdağ-Acarlı AN, Karadeniz D, Bilgiç B, Hanağası H, Emre M, Gürvit H. A rare neurodegenerative disease: Sporadic fatal insomnia (Poster presentation) 6. National Alzheimer Congress, Antalya 2016. Congress booklet, 2017

17. Çakar A, Akçay Hİ, Duman-İlki C, Khalatai B, Yunisova G, Şahin E, Kürtüncü M. A spinal dural arteriovenous fistula case presented after lumbar puncture (Poster presentation). 51. National Neurology Congress, Antalya 2015. Congress booklet, 2015; p:116.

18. Şahin E, Samancı B, Samancı Y, Altıokka-Uzun G, Ekizoğlu E, İçöz S, Küçükali Cİ, Tüzün E, Baykan B. Neuron-specific enolase levels as a marker for possible neuronal damage in idiopathic intracranial hypertension (Oral presentation). 51. National Neurology Congress, Antalya 2015. Congress booklet, 2015; p:26-7.
19. Baysal-Kıraç L, Serbest NG, Şahin E, Dede HÖ, Mehdikhanova L, Gürses C, Gökyiğit A, Bebek N, Bilge AK, Baykan B. Analysis of heart rate variability and risk factors for SUDEP in patients with drug-resistant epilepsy (Oral presentation). 51. National Neurology Congress, Antalya 2015. Congress booklet, 2015; p:23.
20. Evmek G, Yeşilot-Barlas N, Şahin E. Thrombolytic treatment and nursing approach for stroke (Poster presentation). 17. National Internal Medicine Congress, Antalya 2015. Congress booklet, 2015; p:425.
21. Şahin E, Topaloğlu-Tektürk P, Yapıcı Z. Evaluation of two maple syrup disease cases with good outcome (Poster presentation). 7. Spring Symposium of Child and Adolescent Neurology, Istanbul 2015. Congress booklet, 2015; p:16.
22. Şahin E, Bebek N, Gürses C, Baykan B, Gökyiğit A. Evaluation of four reading epilepsy cases (Poster presentation). 3. Epilepsy Symposium, Istanbul 2015. Congress booklet, 2015; p:5.

INVITED TALKS

1. Sahin E, Alzheimer's Disease and Activities of Turkish Alzheimer Association, Istanbul University-Cerrahpasa Gerontology Meeting, Istanbul-2019.
2. Sahin E, Alzheimer's Disease, Alzheimer's Awareness Meeting, Istanbul-2019.
3. Sahin E, Dementia Information Day, Alzheimer's Netherlands Meeting, Rotterdam-2019.
4. Sahin E. Neuromuscular Disorders Breakfast Seminar. 53. National Neurology Congress, Antalya-2017.
5. Sahin E, Parman Y. Diagnostic and treatment approaches for ALS. 15. National Neuroscience Congress, Sakarya-2017
6. Sahin E, Durmus-Tekce H. Neuromuscular Disorders case reports. 51. National Neurology Congress, Antalya-2015.

SERVICE AND MEMBERSHIPS

- | | |
|--|--------------|
| 1. Reserve board member, Turkish Alzheimer Society | 2018-Present |
| 2. Member, Turkish Parkinson's Disease Society | 2017-Present |
| 3. Representative, Neurology Residency Student | 2016-2018 |
| 4. Member, Turkish Medical Association | 2016-Present |
| 5. Representative, Turkish Medical Association | 2016-2018 |
| 6. Member, Turkish Neurological Society | 2015-Present |

8. EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**



Sayı : 469

Tarih : 26.04.2017

Konu: Prof. Dr. Betül BAYKAL hk.

**Sayın Prof. Dr. Betül BAYKAL
Nöroloji Anabilim Dalı**

İlgi : Nöroloji Anabilim Dalının 08/03/2017 gün ve 92662 sayılı yazı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Erdi ŞAHİN' in yürüteceği 2017/326 dosya numaralı "Küme Baş ağrısı Patofizyolojisinde İnflamasyonun Rolü ve Otonomik Bulguların Değerlendirilmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 21/04/2017 gün ve 08 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.


Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN

**İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı**

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

EK-2: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

İ.Ü.İTF KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI İZNİ GEREKLİ OLMAYAN

(“KLİNİK ARAŞTIRMALAR YÖNETMELİĞİ” NE TÂBİ OLMAYAN) ARAŞTIRMALAR İÇİN

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

“Küme başağrısı” tanısı konmuş olan hastalığınız, yılda 3-150/100.000 kişide görülen, her yaşta rastlanmakla birlikte daha yaygın olarak 20-40 yaşları arasında ortaya çıkan bir hastalıktır. Mevcut bilgilere göre neden oluştuğuna dair net bir sonuca ulaşılamamıştır. Bazı veriler küme başağrısının temelinde inflamasyonun yattığını akla getirmektedir. Bu durumun daha iyi bilinmesi, uygun tedaviyi belirlemede de yardımcı olacaktır. “Küme Başağrısı Patofizyolojisinde İnflamasyonun Rolü ve Otonomik Bulguların Değerlendirilmesi” adlı bu çalışmada alınacak kan örneğinizde inflamasyon sistemi ile ilişkili olarak vücuttaki bazı yapılara karşı gelişen ve başağrısına neden olduğu düşünülen maddelerin varlığı ve ilişkileri araştırılacaktır. Damar yoluyla kan örneğinin alınması ile size hiçbir zararı olmayan incelemeler yapılacaktır.

Küme başağrısında kranyal otonomik aktivasyon olduğunun bilinmesi tabloya sempatik ve parasempatik sistemler arasındaki dengede bozulmanın eşlik ettiğini düşündürmektedir. Başağrısı hastalarında otonom sistem cevabını değerlendirmek amacıyla son yıllarda da çalışmalar yapılmıştır, bulgular küme başağrısının diğer başağrısı tiplerinin arasında ayrı bir yere sahip olduğunu düşündürmektedir. Bu amaçla atak ve atak dışı dönemlerde, otonom disfonksiyonu göstermek amacıyla kalp hızı değişkenliğini tespit etmeye yönelik çalışmalar yapılmıştır. Bu konu küme başağrılı olguların genelde erkek ve sigara içici olduğu düşünüldüğünde daha da önem kazanmaktadır. Bu amaçla atak ve atak dışı dönemde 24 saat ritim holter monitorizasyonu yapılması planlanmaktadır ve kalp hızı değişkenliği parametreleri değerlendirilecektir.

Öte yandan sempatik deri yanıtını değerlendirmek amacıyla elektrofizyolojik incelemeler birçok hastalıkta kullanılmaktadır ve küme başağrısı hastalarında otonom disregülasyonun anlaşılmasında önemli yeri olduğu düşünülmektedir. Bu konuda çalışmaların yapılması hastalığın patofizyolojisinin irdelenmesi açısından önemlidir. Sempatik sistemle ilgili değerlendirme elektrofizyolojik olarak sempatik deri yanıtları ile yapılacaktır. Kayıtlar sessiz, klimalı ve 22-24 derece olan ortamda sırt üstü pozisyonda alınacaktır ve 20-30 dakika süresince herhangi bir zararı olmayan incelemeler yapılacaktır.

Küme başağrısı ile santral duyarlılaşmayı yansıtan allodininin ilişkisi son on yılda yapılan çalışmalarla bildirilmiştir. Çok şiddetli başağrısı ile giden bu tabloda depresyon sıklığında da artış dikkati çekmiştir. Bu verilerin ışığında allodini gibi bazı

linik özelliklerin ve depresyon sıklığının incelenmesi de hastalığın doğası ve etkileri hakkında ek bilgiler sağlamaktadır.

Bu çalışmada hastalığınızın mekanizmasının aydınlatılması ve uygun tedaviyi belirlemeye yönelik sonuçlar alınması hedeflenmiştir. Çalışmaya yaklaşık 40 hasta ve 20 sağlıklı kişinin katılması ve 2 yıl sürmesi planlanmıştır.

Size ait bilgiler bu araştırma sırasında, araştırma sonuçlarının kullanılması sırasında ve sonrasında gizli tutulacaktır. Bu çalışma ile ilgili herhangi bir parasal sorumluluğunuz olmayacak, tarafınıza bir ödeme yapılmayacaktır. Araştırmaya katılmayı red etme hakkına sahipsiniz. Araştırmayı kabul etmemeniz durumunda veya herhangi bir nedenle çalışma programından çıkarılmanız veya çıkmanız halinde, hastalığı ile ilgili tedavisinde bir aksama olmayacaktır. Sizden alınacak serum örnekleri yalnızca bu çalışmada kullanılacaktır.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Sayın Dr. Erdi ŞAHİN tarafından İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-Soyadı, İmzası, Adresi, Tel/Fax:

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-Soyadı, İmzası:

EK-3: KÜME BAŞAĞRISI SORGULAMA FORMU

İlk geliş tarihi:

Son kontrol tarihi:

Hastanın Adı-Soyadı:

Telefon 1:

Telefon2:

Doğum tarihi:

Cinsiyeti:

Protokol:

Boy:

Kilo:

İlk semptom:

İlk semptom tarihi:

Baş ağrısı tipi:

Başlangıç zamanı:

Sıklığı:

Ağrı VAS skoru:

Süresi:

Şiddeti: Hafif-orta-şiddetli-çok şiddetli

Yıllık atak sayısı:

Gün içi tekrar:

Ayda ağrılı gün sayısı:

Pozisyonla ilişkisi:

Hareketle ilişkisi:

Tarafları:

Eşlik eden bulgular:

Fotofobi:

Fonofobi:

Osmofobi:

Bulantı-kusma:

Allodini:

Eşlik eden otonom bulgular:

Konjunktival injeksiyon ve/veya göz yaşarması:

Nazal konjesyon ve/veya rinore:

Göz kapağı ödemi:

Alın ve yüzde terleme:

Miyoz ve/veya ptoz:

Ajitasyon varlığı:

Önceki başağrısı karakteri:

Sistemik hastalık:

Önceden kullandığı ilaçlar:

Uyku apnesi/horlama/uyku problemleri:

Ailede başağrısı ve nörolojik/sistemik hastalık:

GÖRÜNTÜLEME, LABORATUVAR ve TAKİP

Kranyal MR:

Hemogram:

Biyokimya:

Sedimentasyon (mm/h):

TFT:

B12:

Nörolojik muayene:

Gözdibi:

Diğer:

Görme alanı ve diğer oftalmolojik değerlendirme:

Psikiyatrik değerlendirme:

Mevcut medikal tedavi:

Tedavi sonrası ağrının seyri:

Tedavi yan etkileri:

EK-4: BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Aşağıda, kişilerin ruh durumlarını ifade ederken kullandıkları bazı cümleler verilmiştir. Her madde, bir çeşit ruh durumunu anlatmaktadır. Her maddede o durumun derecesini belirleyen 4 seçenek vardır. Lütfen bu seçenekleri dikkatle okuyunuz. Bugün dahil son bir hafta içindeki kendi ruh durumunuzu göz önünde bulundurarak, sizi en iyi anlatan cümleyi seçin ve işaretleyin. Seçiminizi yapmadan önce gruptaki cümlelerin hepsini dikkatle okuyunuz ve yalnızca bir maddeyi işaretleyin.

1. Kendinizi üzgün hissetme ile ilgili olarak...

- ☐ Kendimi üzgün hissetmiyorum.
 - ☐ Kendimi üzgün hissediyorum.
 - ☐ Her zaman için üzgünüm ve kendimi bu duygudan kurtaramıyorum.
 - ☐ Öylesine üzgün ve mutsuzum ki dayanamıyorum.
-

2. Gelecek hakkında...

- ☐ Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
 - ☐ Gelecek konusunda umutsuzum.
 - ☐ Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
 - ☐ Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
-

3. Başarılı olma ile ilgili düşünceleriniz...

- ☐ Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.
 - ☐ Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.
 - ☐ Geçmişime baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
 - ☐ Kendimi tümüyle başarısız bir kişi olarak görüyorum.
-

4. Zevk alma ile ilgili...

- ☐ Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
 - ☐ Eskiden olduğu gibi herşeyden hoşlanmıyorum.
 - ☐ Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
 - ☐ Herşeyden sıkılıyorum.
-

5. Suçlu hissetme ile ilgili...

- ☐ Kendimi suçlu hissetmiyorum.
 - ☐ Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
 - ☐ Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
 - ☐ Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
-

6. Kendinizden memnun olup olmama ile ilgili...

- ☐ Kendimden memnunum.
 - ☐ Kendi kendimden pek memnun değilim.
 - ☐ Kendime çok kızıyorum.
 - ☐ Kendimden nefret ediyorum.
-

7. Kendiniz ile ilgili...

- ☐ Kendimi diğer insanlardan daha kötü durumda görmüyorum.
 - ☐ Kendimi zayıflıklarım ve hatalarım için eleştiriyorum.
 - ☐ Kendimi hatalarım için her zaman suçluyorum.
 - ☐ Her kötü olayda kendimi suçluyorum.
-

8. Kendinizi öldürme düşünceleri ile ilgili...

- ☐ Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
 - ☐ Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor, fakat yapmıyorum.
 - ☐ Kendimi öldürmek isterdim.
 - ☐ Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
-

9. Ağlama ile ilgili...

- ☐ Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.
 - ☐ Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
 - ☐ Çoğu zaman ağlıyorum.
 - ☐ Eskiden ağlayabilirdim. Şimdi istesem de ağlayamıyorum.
-

10. Sinirli olma ile ilgili...

- ☐ Şimdi her zaman olduğumdan sinirli değilim.
 - ☐ Eskisine kıyasla daha kolay kızıyorum.
 - ☐ Şimdi hep sinirliyim.
 - ☐ Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.
-

11. Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteği ile ilgili...

- ☐ Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.
 - ☐ Başkaları ile eskisinden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.
 - ☐ Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybettim.
 - ☐ Hiç kimseyle görüşüp, konuşmak istemiyorum.
-

12. Karar verebilme ile ilgili...

- ☐ Eskiden olduğu kadar kolay karar verebiliyorum.
 - ☐ Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
 - ☐ Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.
 - ☐ Artık hiç karar veremiyorum.
-

13. Kendi görüntünüz ile ilgili düşünceniz...

- ☐ Aynada kendime baktığımda bir değişiklik görmüyorum.
 - ☐ Daha yaşlanmışım ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
 - ☐ Görünüşümün çok değiştiğini ve daha çirkinleştiğimi hissediyorum.
 - ☐ Kendimi çok çirkin buluyorum.
-

14. Çalışma durumunuz ile ilgili...

- ☐ Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
 - ☐ Birşeyler yapamak için gayret göstermek gerekiyor.
 - ☐ Herhangi birşeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamama gerekiyor.
 - ☐ Hiçbir şey yapamıyorum.
-

15. Uyku ile ilgili...

- ☐ Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.
 - ☐ Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.
 - ☐ Her zamankinden bir-iki saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
 - ☐ Her zamankinden çok daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
-

16. Yorulma ile ilgili...

- ☐ Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.
 - ☐ Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
 - ☐ Yaptığım hemen herşey beni yoruyor.
 - ☐ Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.
-

17. İştah ile ilgili...

- ☐ İştahım her zamanki gibi
 - ☐ İştahım eskisi kadar iyi değil
 - ☐ İştahım çok azaldı.
 - ☐ Artık hiç iştahım yok.
-

18. Kilo verme ile ilgili...

- ☐ Son zamanlarda kilo vermedim.
 - ☐ İki kilodan fazla kilo verdim.
 - ☐ Dört kilodan fazla kilo verdim.
 - ☐ Altı kilodan fazla kilo verdim.
-

19. Sağlığınız ile ilgili düşünceniz...

- ☐ Sağlığım beni pek endişelendirmiyor.
 - ☐ Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendiriyor.
 - ☐ Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyler düşünmek zorlaşıyor.
 - ☐ Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.
-

20. Cinsel konularla ilgili...

- ☐ Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme farketmedim.
 - ☐ Cinsel konularda eskisinden daha az ilgiliyim.
 - ☐ Cinsel konularda şimdi çok daha az ilgiliyim.
 - ☐ Cinsel konulara olan ilgimi tamamen kaybettim.
-

21. Cezalandırılmayla ilgili düşünceniz...

- ☐ Cezalandırılıyormuşum gibi duygular içinde değilim.
- ☐ Sanki, bazı şeyler için cezalandırılabilirmişim gibi duygular içindeyim.
- ☐ Cezalandırılacakmışım gibi duygular yaşıyorum.
- ☐ Bazı şeyler için cezalandırılıyorum.