TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA MİGREN PROFİLAKSİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Arzu YILMAZ

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK NÖROLOJİSİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Gülhis DEDA

ANKARA
2012

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıpta Yan Dal Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

"Çocukluk Çağında Migren Profilaksisinin Değerlendirilmesi"
başlıklı
Uzm. Dr. Arzu Yılmaz'a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından

Tıpta Yan Dal Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 13/02/2012

Prof. Dr. Semra ATALAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı
Jüri Başkanı

Prof.Dr. Gülhis DEDA

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı
Tez Danışmanı

Prof.Dr. Erdal İNCE

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı
Üye

ÖNSÖZ

Yan dal uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım sırasında bana daima destek olan, kendisinden çok şey öğrendiğim ve yanında çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam Sayın Prof. Dr. Gülhis Deda'ya, uzmanlık eğitimim süresince tecrübelerinden faydalandığım tüm değerli hocalarıma ve uzman arkadaşlarıma, sakinliği ve bilgisi ile eğitimim süresince bana yön gösteren, ömür boyu sürecek dostluk kurduğum sevgili arkadaşım Doç. Dr. Serap Tıraş Teber'e, birlikte uyum içinde çalıştığım sevgili arkadaşım Dr. Ömer Bektaş'a, mesai arkadaşım Dr. Erhan Aksoy'a, teknisyenlerimiz Hediye Zeybek ve Selda Kaymak'a, sabır ve sevgiyle yanımda olan ailem, eşim ve oğluma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY i
ÖNSÖZ ii
İÇİNDEKİLER iii
KISALTMALAR DİZİNİ iv
TABLOLAR DİZİNİ v
ŞEKİLLER DİZİNİ vi
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Çocukluk Çağı Baş Ağrılarının Epidemiyolojisi 3
2.2. Çocukluk Çağı Migren Baş Ağrılarının Tanı Kriterleri 4
2.2.1. Migren Patofizyolojisi 9
2.3. Migren Baş Ağrılarının Klinik Özellikleri 12
2.4. Migren Baş Ağrısında Tedavi 14
3. GEREÇ VE YÖNTEM 22
3.1. Hasta Seçimi 22
3.2. Yöntem 23
3.3 İstatistiksel Analiz 24
4. BULGULAR 25
4.1. Migren Baş Ağrısı Olan Hastaların Genel Özellikleri 25
4.2. Migren Hastalarının İzlem Durumu 28
4.3. Elde Edilen Bulguların Özeti 33
5. TARTIŞMA VE SONUÇ 37
ÖZET 43
SUMMARY 44
KAYNAKLAR 45

KISALTMALAR DİZİNİ

EEG	: Elektroensefalografi
FHM	: Familyal hemiplejik migren
GTBA	: Gerilim tipi baş ağrısı
ICHD	: Baş Ağrısı Bozukluklarının Uluslar Arası Sınıflandırması
ICHD-I	: Baş Ağrısı Bozukluklarının Uluslar Arası Sınıflandırması, 1. Basım
ICHD-II	: Baş Ağrısı Bozukluklarının Uluslar Arası Sınıflandırması, 2. Basım
ICHD-IIR1	: Baş Ağrısı Bozukluklarının Uluslar Arası Sınıflandırması, 2. Basım, 1. Düzeltme
IHS	: Uluslar Arası Baş Ağrısı Derneği
KYD	: Kortikal yayılan depresyon
SSRI	: Seçici seratonin geri alım inhibitörü

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. 2004 Baş ağrısı bozukluklarının uluslar arası sınıflandırması (ICHD-II) (Sadece migren ve gerilim tipi baş ağrısı sınıflaması alınmıştır) 6

Tablo 2.2. Çocuklar için aurasız migren tanı ölçütleri (ICHD-II) 7

Tablo 2.3. Çocuklar için auralı migren tanı ölçütleri (ICHD-II) 8

Tablo 4.1. Migren baş ağrısını tetikleyici faktörler 27

Tablo 4.3. Koruyucu tedavide kullanılan ilaçlar..... 28

Tablo 4.4. İlaçların tedavi öncesi ve sonrası atak sıklığı ve süresi açısından değerlendirilmesi 29

Tablo 4.5. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası VAS (Vizüel analog skor) değerlerinin karşılaştırması 30

Tablo 4.6. İlaçların Visüel anolog skor'u azaltma üstünlükleri açısından karşılaştırılması..... 31

Tablo 4.7. İlaçların atak süresini azaltmaları açısından karşılaştırılması 32

Tablo 4.8. İlaçların atak sıklığını azaltmaları açısından karşılaştırılması..... 32

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Migren Patofizyolojisi 11

Şekil 4.1. Migren baş ağrısının tipleri 26

Şekil 4.2. Hastaların IHS tanı kriterleri (ICHD-IIR1)'ne göre sınıflandırılması 28

1. GİRİŞ

Baş ağrısı insanoğlunu etkileyen küresel bir sorun olarak kabul edilmekte ve çocuklar da erişkinler kadar etkilenmektedirler. Çocuk nörolojisi pratiğinde baş ağrısı en sık doktora başvurma nedenidir. Görülme sıklığının, yaygınlığının yüksek olması, ekonomik yükünün önemli olması nedeni ile baş ağrısı tanısı, sınıflandırılması, patofizyolojisi ve tedavisi ile ilgili çalışmalar tüm dünyada önemli bir yer kaplamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), baş ağrısı yükünü azaltmak için küresel kampanya adı altında bir çalışma başlatmıştır. DSÖ verilerine göre baş ağrısı işgücü kaybına neden olan ilk 10 hastalığın içindedir (1).

Alman okul çocuklarında yapılan bir araştırmada 749 çocuk ve ergenin %83'ünde son 3 ay içinde tekrarlayan ağrı yakınmasının olduğu saptanmıştır. Ağrıları nedeni ile uyku ve yemek sorunlarının olduğunu, hobileri ile ilgilenemediklerini ve okula gidemediklerini, ağrıların günlük aktivitelerini etkilediğini ifade etmişlerdir. Tekrarlayan ağrı nedenleri arasında baş ağrısı %60,5 ile en sık nedeni oluşturmuştur (2).

Baş ağrısı sıklığı 7 yaşında %37-51 iken yaşla birlikte artarak 15 yaşında %57-81'e yükselmektedir (3).

Migren ve gerilim tipi baş ağrısı (GTBA), çocukluk ve adölesan çağında en sık görülen baş ağrısı tipleridir. Türkiye'de okul çocuklarında yapılan çalışmada prevalans, gerilim tipi baş ağrısında %24,7, migrende %10.4 olarak bulunmuştur (4).

Çok sayıda araştırmaya rağmen migren patofizyolojisinde birçok çözülmemiş konu kalmıştır. Migren patofizyolojisini en iyi nörovasküler kuram açıklamaktadır. Migren tipi ağrının oluşumunda trigeminovasküler sistem, beyin sapı yapıları, nörojenik inflamasyon, kortikal aşırı uyarılma gibi faktörler sorumlu tutulmuştur. Migren atakları arasında yapılan nörofizyolojik çalışmalarda anormal kortikal uyarılabilirliğik atakları başlattığı gösterilmiştir (5-7). Baş ağrısı sınıflaması erişkinlerden çocuklara uyarlanan Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (IHS) kriterlerine

göre yapılmaktadır (8). IHS sınıflaması klinik uygulamada çocuklarda tanıda güçlüklere neden olabilmektedir. Tanı ölçütlerinin çocuklar için özgüllüğü yüksek olmasına karşın duyarlılığı düşüktür (9). Migren ve gerilim tipi baş ağrısının ayırıcı tanısını yapmak özellikle ağrılar sık oluyorsa zor olabilir. Klinikte GTBA ile migrenin ayırıcı tanısı her zaman mümkün olmayabilir.

Migrende profilakside birçok ilaç kullanılmamaktadır. Bunlar propranolol, flunerazin, antiepileptikler (topiramat, valproik asit..vb), seratonin geri alım inhibitörler. Ancak hangi tedavinin altın standart olduğu bilinmemektedir ve bunun için migren patofizyolojisinin aydınlatılması yol gösterici olacaktır.

Kliniğimize baş ağrısı şikâyeti ile başvuran, migren tanısı almış, profilaksi hastaların tedaviden ne kadar yararlandıklarını, kliniğimizde profilakside kullanılan ilaçların başarı oranlarını değerlendirmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çocukluk Çağı Baş Ağrılarının Epidemiyolojisi

Hipokrat günümüzden 25 yüzyıl önce migreni tanımlamasına rağmen, baş ağrısı ile ilgili dönüm noktası olarak kabul edilen ilk çalışma 1962 yılında Prof. Bo Bille'nin yaklaşık 9000 İsveçli okul çocuğunun baş ağrısının tipi ve görülme sıklığı üzerine yaptığı çalışmadır (3). Bu çalışmada baş ağrısı prevalansını 7 yaşında %37-51, 15 yaşında %57-82 olarak bulmuştur. Tekrarlayan veya sık baş ağrısı, yedi yaş çocukların %2,5'nu, 15 yaş çocukların %15'ni etkilemektedir. Puberte öncesi erkeklerde baş ağrısı sıklığı daha fazla iken puberte sonrası kızlarda daha fazladır. Buna, kızlardaki menstürasyon ile birlikte olan hormonal değişikliklerin katkıda bulunduğu düşünülmektedir (10).

Yıllar içinde baş ağrısı ve migren ile ilgili çok sayıda okul ve toplum kaynaklı çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar özetlendiğinde; 3 yaşındaki çocukların %3-8'i, 5 yaşındakilerin %19,5'u, 7 yaşındakilerin %37-51'i, 7-15 yaş arası çocukların ise %57-87 si son 1 yıl içinde çeşitli zamanlarda baş ağrısından yakındıklarını belirtmişlerdir (11-13). Migren prevalansı 3-7 yaş arası %1,2-3,2, 7-11 yaş arası %4-11, 15 yaşında %8-23 arasında bulunmuştur (11,13-17). Migren prevalansı son 20-30 yılda artmıştır (1, 12, 15, 18). GTBA ile ilgili az sayıda çalışma vardır. Prevalansı 7-19 yaşları arasında %9,8-24,7 arasındadır (19-21).

Tüm dünyadan 107 çalışmanın derlendiği çalışmada çocuk ve ergenlerde migren prevalansı %7, GTBA prevalansı %31 olarak bildirilmiştir (1). Türkiye'de Mersin'de 5562 okul çocuğunda yapılan çalışmada prevalans, migrende %10,4 olarak bulunmuştur (4). İzmir'de 14-18 yaş arası 2384 çocukta migren prevalansı %21.3 iken GTBA %5.1 olarak bulunmuştur (22). Yine ülkemizde Aydın ilinde IHS ICHD-II temel alınarak yapılan çalışmada okul çocuklarında migren sıklığı %9,7 olarak bulunmuştur (23).

Migren'in yaş ile ilişkisine bakıldığında, 3-5 ve 5-7 yaş arası erkeklerde kızlardan daha fazla, 7-11 yaş arasında kız ve erkeklerde aynı oranda görülmekte iken, 11 yaşından sonra kızlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir. Onbir yaşına kadar GTBA sıklığı kızlar ve erkeklerde aynı oranda artarken 11 yaşından sonra sıklığın sadece kızlarda arttığı bildirilmiştir (24).

Migrenin okul çağı çocuklarında prevelansının sık olması nedeniyle, okula devamı, hasta çocuğu doktora getiren ailenin iş gücü kaybına ve işte veriminin azalmasına sebep olmaktadır (25).

Migren baş ağrıları rekürren, yoğun, bulantı verici, frontal veya temporal baş ağrısı ile karakterizedir ve sıklıkla saatler hatta günler süren ağrı olabilir. Migren erişkinlerde iyi tanınmasına rağmen çocuklarda tanınamayabilir ve sinüzit veya dikkat eksikliği gibi yanlış tanılar alabilir. Çok iyi yapılmış epidemiyolojik araştırmalarda migren prevelansının yaşla arttığı ve erkeklerde balangıç yaşının 7, kızlarda 10,9 olduğu bulunmuştur (26).

Irk ve coğrafya açısından incelendiğinde, migren en sık Amerika ve Avrupada daha sonra sırası ile Afrika ve Asya'da görülmektedir (27).

2.2. Çocukluk Çağı Migren Baş Ağrılarının Tanı Kriterleri

1950'lerin başından beri çocukluk çağı baş ağrıları için, özellikle migren için birçok tanımlama, sınıflama önerilmiştir. 1955'de Vahlquist migreni; görsel aura, bulantı, tek taraflı baş ağrısının ve aile öyküsünün olduğu, aralıklı en az iki baş ağrısı atağı olarak tanımlamıştır (28). 1979'da Prensky ve Sommer bulantı ve/veya kusma, karın ağrısı, aura, pozitif aile öyküsünün olduğu, arada ağrısız dönemlerin görüldüğü ve en az üç kez tekrarlayan zonklayıcı tipte baş ağrısı atağını migren olarak tanımlamışlardır (29).

1988'de IHS tarafından geliştirilen sınıflandırma ICHD-I sistemi ise, baş ağrılarının tanısında altın standart olarak kabul edilmiştir. Fakat erişkinlerden uyarlanmış bu kriterlerin çocuklar için duyarlılığı düşük bulunmuştur. ICHD-I tanı kriterleri ile yapılan klinik çalışmalarda bu kriterlerin çocukluk çağı baş ağrılarındaki duyarlılığı %47-66 arasında bildirilmiştir (9, 30, 31).

2004 yılında 2. basımı yayınlanan Baş Ağrısı Bozukluklarının Uluslar Arası Sınıflandırması (ICHD-II)'da birçok değişiklik yapılmış ve çocuklarda kullanımı daha uygun hale getirilmiştir (8) (Tablo 2.1). Yeni kriterlerde çocukluk çağı migreninde ağrı süresinin 1 saat gibi kısa olabileceği, ağrının sıklıkla çift taraflı ve özellikle frontotemporal olma eğiliminde olduğu, çift taraflı veya tek taraflı oksipital ağrı olduğunda migrenden çok yapısal lezyon düşünülmesi gerektiği ve fotofobi/fonofobinin çocuğun karanlık ve sessiz bir odaya çekilmesi gibi davranışlarından anlaşılabileceği belirtilmiştir. ICHD-II de baş ağrısı sınıflamasına ek olarak, her bir özgül baş ağrısı bozukluğu için tanı ölçütleri de yer almaktadır. Tanı ölçütlerinden biri hariç hepsini karşılayan baş ağrıları ise "olası" olarak adlandırılmaktadır.

Bu ikinci basımın da 1.düzeltmesi 2005'te yayımlanmıştır (ICHD-IIR1) (32). Baş ağrılarını temel olarak, migren, GTBA gibi "birincil" baş ağrıları ya da başka hastalıklara bağlı "ikincil" baş ağrıları şeklinde iki ana başlık olarak sınıflandıran ICHD-IIR1'deki birincil baş ağrılarındaki sınıflamadaki değişiklikler şöyle özetlenebilir:

1. Birçok kişinin hemen hemen hergün migren benzeri ağrı çektikleri düşünülerek, "kronik migren" tanısı sınıflamaya eklenmiştir.
2. Familyal/sporadik hemiplejik migren "auralı migren" alt başlığına eklenmiştir.
3. Geçici görsel ve algısal bozuklukların gözlendiği Alice Harikalar Diyarında Sendromu ve Çocukluk Çağı Alternan hemiparezisi daha önce migren sınıflamasına dâhil olduğu halde sınıflandırmadan çıkarılmıştır. Artık metabolik kökenli hastalıklar olarak kabul edilmektedir.

4. Siklik kusma ve abdominal migren sıklıkla migren öncüsü olan "çocukluk çağı periyodik sendromları" alt başlığına dahil edilmişlerdir.
5. III., IV. ya da VI. kafa çiftlerinde geçici hasarlanmaya peri/ retroorbital şiddetli ağrının eşlik ettiği bir klinik tablo olan "oftalmoplejik migren", "kraniyel nevraljiler" sınıflamasına sokulmuştur.

Tablo 2.1. 2004 Baş ağrısı bozukluklarının uluslar arası sınıflandırması (ICHD-II) (Sadece migren ve gerilim tipi baş ağrısı sınıflaması alınmıştır)

1.Migren
1.1 Aurasız Migren
1.2 Auralı migren
1.2.1 Migrenöz baş ağrısı ile birlikte tipik aura
1.2.2 Migrenöz olmayan baş ağrısı ile birlikte tipik aura
1.2.3 Baş ağrısı olmadan tipik aura
1.2.4 Familyal hemiplejik migren
1.2.5 Sporadik hemiplejik migren
1.2.6 Basiller tip migren
1.3 Migren öncüsü çocukluk çağı peryodik sendromları
1.3.1 Siklik kusma
1.3.2 Abdominal migren
1.3.3 Çocukluk çağı benign paroksismal vertigosu
1.4 Retinal migren
1.5 Migren komplikasyonları
1.5.1 Kronik migren
1.5.2 Migren statusu
1.5.3 İnfarkt olmadan persistan aura
1.5.4 Migrenöz infarkt
1.5.4 Migrenin tetiklediği nöbet
1.6 Olası migren
1.6.1 Olası aurasız migren
1.6.2 Olası auralı migren
1.6.3 Olası kronik migren
2. Gerilim tipi baş ağrısı
2.1 Sık olmayan epizodik gerilim tipi baş ağrısı
2.2 Sık epizodik gerilim tipi baş ağrısı
2.3 Kronik gerilim tipi baş ağrısı
2.4 Olası gerilim tipi baş ağrısı

Aurasız migren en sık görülen migren tipidir. Migren olgularının %60-85'i aurasız migren olarak görülür. Baş ağrısı atakları saatler, bazen günler sürebilir fakat genellikle ayda 6-8'den fazla olmaz. Küçük çocuklar ve ergenler ağrılarının öğleden sonra ve öğlen yemeğinden sonra başladığını ifade ederler. Yaş büyüdükçe baş ağrılarının zamanı erişkinlerde olduğu gibi sabah saatlerine kayar. Aurasız migrende de auralı migrende olduğu gibi prodromal semptomlar ve otonomik bulgular görülür (8, 33-35). Çocuklar için aurasız migren tanı ölçütleri Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Çocuklar için aurasız migren tanı ölçütleri (ICHD-II)

A. B-D ölçütlerini karşılayan en az 5 atak

B. Baş ağrısı süresi 1-72 saat (tedavi edilmemiş)

C. Aşağıdaki baş ağrısı özelliklerinden en az 2'sinin olması

1. Tek veya çift taraflı (frontotemporal)
2. Zonklayıcı özellikte
3. Orta veya şiddetli yoğunlukta
4. Günlük hareketlerle ağrının artması veya bu hareketlerden kaçınmanın olması

D.Baş ağrısına eşlik eden özelliklerden en az 1'inin olması

1. Bulantı ve/veya kusma
2. Fotofobi ve fonofobi

E. Baş ağrısının diğer hastalıklara bağlı olmaması

Çocukluk çağı migreninin %15-30'nu auralı migren oluşturur. Çocukluk çağı migreninde en sık görsel aura gözlenir, ağrıdan önce veya ağrı başlarken görülebilir. Çocuklar için auralı migren tanı ölçütleri Tablo 2.3'de gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Çocuklar için auralı migren tanı ölçütleri (ICHD-II)

A.	B-D ölçütlerini karşılayan en az 2 atak
B.	Auranın motor güçsüzlük dışında aşağıdaki özelliklerden en az birini taşıması
	1. Tamamen geri dönüşümlü pozitif (yanıp sönen ışıklar/ çizgiler) ve/veya negatif (görme kaybı) özellikleri içeren görsel belirtiler
	2. Tamamen geri dönüşümlü pozitif (karıncalanma, uyuşma) ve/veya negatif (hissizlik) özellikleri içeren duyusal belirtiler
	3. Tamamen geri dönüşümlü disfazik konuşma bozukluğu
C.	Aşağıdakilerden en az birinin olması
	1. Homonim görsel ve/veya tek taraflı duyusal belirtiler
	2. En az bir aura belirtisinin 5 dakika ve üzeri sürede oluşması ve/veya farklı aura belirtilerinin 5 dakika ve üzeri sürede birbiri ardı sıra oluşması
	3. Her bir belirtinin $\geq$ 5 dakika ve $\leq$ 60 dakika sürmesi
D.	Aurasız migren tanı özelliklerini taşıyan baş ağrısının aura sırasında veya 60 dakika içinde başlaması
E.	Baş ağrısının başka bir nedene bağlı olmaması

ICHD kriterlerinin çocukluk çağında kullanım zorluğu hastanın ağrıyı tarif edememesi ve ilişkili hastalıklar ile ayrımının zor olmasından kaynaklanmaktadır (36). Primer migren için sınıflaması 2004 yılında Uluslararası Başağrısı Topluluğu (ICHD 2) tarafından yayınlanmıştır ve sensitivitesi %84tür (37).

2.2.1. Migren Patofizyolojisi

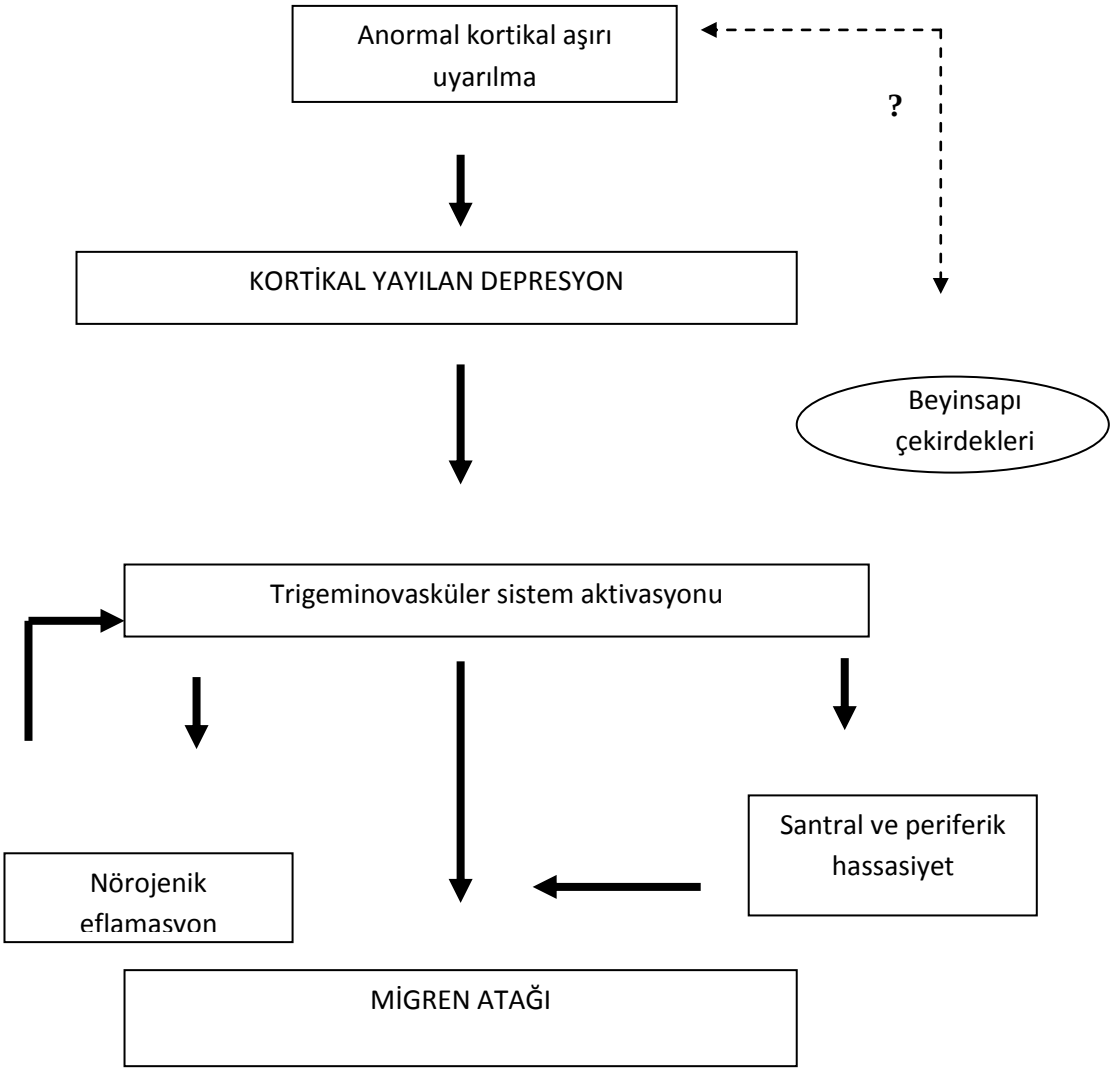
Migren patofizyolojisi ile ilgili çok miktarda araştırma yapılmasına rağmen halen tam aydınlatılamamıştır. Baş ağrıları arasında en fazla kuram geliştirilmiş olan migrendir. Başlangıçta migren santral sinir sisteminin disfonksiyonuna ikincil olarak ortaya çıkan bir hastalık olarak kabul edilmiştir. 1938'de yapılan bir çalışmada, ağrıların kafa içi ve dışındaki arterlerin dilatasyonu ile ortaya çıktığını savunan vaskuler teori ortaya atılmıştır (38). Vasküler teori migren patogenezini açıklamada yetersiz kalmıştır. Migren iş ve güç kaybına en sık neden olan hastalıklardan biridir ve özellikle son 15 yılda migren patofizyolojisi yoğun bir şekilde araştırmacıların üstünde durduğu bir konudur. Ömür boyu sürebilen bir hastalık olan migren, malüliyete çocuklarda da en az erişkinler kadar neden olur. Çocukluk çağında migren ile ilgili araştırmalar anlaşılabilir nedenlerle erişkinlere göre daha kısıtlı yapılabilmektedir. Çocukluk çağı migreninde klinik bulgular daha hafiftir ve klinik yaklaşımda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Migren patofizyolojisinde birçok kuram olmakla birlikte son yıllarda migrenin primer nöronal süreç ile ilgili bir hastalık olduğu kabul edilmektedir. Welch 2003'de yaptığı nöröfizyolojik çalışmada anormal kortikal uyarılabilirliğin migren ataklarını başlattığını göstermiştir (7). Bu çalışmadan sonra migren patofizyolojindeki altta yatan ana neden, serebral korteksin aşırı uyarılabilirliği olarak kabul edilmiştir. Polijenik etkiler nöronal iyon kanallanı bozarak dışarıdan ve/veya içeriden gelen uyarılara karşı kortikal yayılan depresyon (KYD)' nun başlama eşiğini düşürürler (39). Buna en iyi örnek familyal hemiplejik migren (FHM) 1'deki 19. kromozomda kalsiyum kanallarını kodlayan CACNA1A genindeki mutasyonlar (40) ve FMH 2'deki 1.kromozomda Na-K ATPaz genindeki mutasyonlardır (41).

Kortikal yayılan depresyon, ağrı oluşturan uyaranlarla oksipital korteksten başlayıp santral sulkusda son bulan 2-6 mm/dk hızla öne doğru yayılan nöronal depolarizasyon ile serebral kortekstеki elektriksel aktivitelerin baskılanmasıdır. Bu depresyon dalgası boyunca nöronlarda önce depolarizasyon, ardından da nöronal sessizlik olur (38, 39). Ekstrasellüler iyonların hücre içine girmesi ile oluşan bu iyon

dağılım değişikliklerinin migren aurasından ve arka serebral korteksteki %20-35 kan akımı azalmasından (oligemi) sorumlu olduğu düşünülmektedir (8, 42, 43). Olesen ve arkadaşları aura sırasında yaptıkları kraniyel anjiografide kortikal kan akımında %25-30'luk azalma bulmuşlardır (42). Bir çalışmada 11 çocukta migren aurası sırasında transkraniyal doppler ultrasonografi ile orta serebral arter kan akımında azalma, SPECT'te ise hipoperfüzyon ve auradan 3 saat sonra EEG'de yavaş dalga anormallikleri gösterilmiştir. Aynı çalışmada migren atağından 1 gün sonra EEG'deki yavaş dalga anormallikleri sadece oksipital loblarda kalmış, SPECT'te ise hafif hiperperfüzyon gözlenmiştir (44).

Aura semptomları, KYD'da görülen bölgesel nöronal depolarizasyon ve/veya bölgesel oligemi sonucu gözlenir. Bu süreç auradaki somatosensöryel bulguları açıkladığı gibi aura olmadan oluşan ağrıyı da açıklar. KYD; migren aurası ve trigeminovasküler sistemin aktivasyonunu başlatarak, migren atağını başlatmada anahtar rol oynar. Migren ağrısının başlamasından iki mekanizmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Birincisi, meningeal damarlardaki nörojenik inflamasyon; ikincisi ise, periferik ve santral trigeminal afferent sinirlerin duyarlı hale gelmesidir (34, 38, 39, 45). Migren patofizyolojisi Şekil 2.1'de şematize edilmiştir.



Şekil 2.1. Migren Patofizyolojisi

Kortikal yayılan depresyon sonrası korteks oligemi fazında iken, trigeminal sinirin uyarılması ile dura materde kan akımında artış ve nörojenik steril inflamasyonun olduğu, ayrıca beyin sapında ağrıya duyarlı çekirdeklerin de uyarıldığı bildirilmiştir. KYD dural damarlarda vasküler dilatasyon ile birlikte plazma proteinlerinin damar dışına çıkmasına neden olarak trigeminal meningeal aferentleri aktive eder. Bu dural ve pial damarlardaki nörojenik inflamasyon süreci nöropeptidler ve kalsitonin geni ilişkili protein aracılığı ile oluşur. Bu inflamatuar kaskat nosiseptif aferentleri uyarır. Trigeminal sinirin uyarılan periferik aksonları ağrılı uyarıyı trigeminal nükleus kaudalise, ardından talamusa ve buradan da somatosensöriyel korteks ve singulat kortekse iletir.

Beyin sapı çekirdeklerinin rolü tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar lokus sereleus ve dorsal rafe çekirdeklerinin kortekse ve dural damarlara noradrenerjik ve seratoninerjik uyarı yollayarak migren ağrısı için jeneratör rolü oynayabileğini bildirmişlerdir. Halen migren atağının KYD ile başladığı, beyin sapı çekirdeklerinin santral trigeminal hiperaktiviteye izin verici, aracılık edici etkisi olduğu düşünülmektedir.

Bir grup araştırmacı tarafından migren hastalarında, nitrik oksitin inflamatuar sitokinleri veya siklik GMP'yi uyararak migren atağında rol oynayabileceği bildirilmiştir (46).

Migren patofizyolojisinin açıklanması migren tanısını koymada ve tedavisini yönlendirmede önemlidir. Başta triptanlar olmak üzere migren tedavisinde kullanılan pek çok ilaç trigeminal sinir akson uçlarında bulunan 5-hidroksitriptamin reseptörlerine etki ederek nörojenik inflamasyonu engeller (39).

Sonuç olarak; migren patofizyolojisinde en son kabul edilen görüş, genetik yatkınlık ile birlikte serebral korteksin hipereksitabilitesinin sorumlu olduğudur.

2.3. Migren Baş Ağrılarının Klinik Özellikleri

Migren genellikle çocuğu günlük aktivitelerinden alıkoyan orta-şiddetli zonklayıcı baş ağrısı ile karakterize bir hastalıktır. Migreni olan ergenlerin %61'i ayda 1-4 migren atağı tariflerken, sadece %25,6'sı ayda birden az ağrı çektiklerini bildirmişlerdir. Bu ergenler aynı zamanda son 3 ay içinde ortalama 6.95 gün migren ağrısı nedeni ile günlük işlerini yapamadıklarını ve üretkenliklerinin azaldığını belirtmişlerdir (47).

Migren; ataklar halinde görülen, prodromal dönem, aura, baş ağrısı ve buna eşlik edebilen bazı semptomlar ve sonunda iyileşme ile seyreden bir hastalıktır. Tüm fazların birlikte olması gerekmez ve aura görülmeyebilir. Çocukluk çağında aurasız migren oranı %60-85'tir. Migren atakları saatler hatta günler boyunca sürebilir ve genellikle ayda 6-8'den fazla olamaz. Aurasız migrende de prodromal dönem ve

otonomik bulgular gözlenebilir. Migrenin prodromal döneminde kişilik değişiklikleri, irritabilite, öfori, çok yeme, bazı yiyecekleri çok tüketme, çok sıvı alma, sıvı retansiyonu gibi bulgular olabilir ve saatler, günler sürebilir. Baş ağrısı dakikalar, saatler içinde gitgide artar, 1-72 saat sürebilir, zonklayıcı karakterdedir ve aktivite ile artar. Ağrı ile birlikte iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, solukluk, fotofobi, fonofobi, periorbital solukluk, ekstremitelerde soğukluk, kan basıncında yükselme veya düşme, baş dönmesi, bayılma gibi otonomik bulgular gözlenebilir. Çocuklar genellikle sakin, karanlık bir yerde olmaya ve uyumaya isteklidir ve uyku ile genellikle ağrıda belirgin bir azalma olur (35, 39)

Çocukluk çağı migren olgularında %15-30 oranında aura gözlenir. Aura negatif skotomlar (görme kaybı), pozitif skotomlar (renkler, gökkuşağı vb) şeklinde görsel, uyuşukluk, çınlama gibi sensoriyel, hemiparezi, monoparezi gibi motor veya amnezi, konfüzyon, afazi gibi pisişik bulgular şeklinde olabilir (34, 39). Çocukluk çağında en sık görsel aura gözlenir. Aura semptomları ağrıdan önce veya ağrı ile birlikte başlayabilir ve genellikle dakikalar boyunca sürer. Çocukluk çağında nadiren auradan sonra migrenöz olmayan baş ağrısı da başlayabilir. Çocukluk çağında migren ağrısı genellikle bilateraldir, aktivite ile ağrıda artma eğilimi vardır, erişkinlerden daha kısa sürer ve fotofobi, fonofobinin yaş ile birlikte artma eğilimi vardır. Baş ağrısı geçtikten sonra yorgunluk, konsantrasyon bozukluğu devam edebilir (35, 39, 48).

Uykusuzluk, stres, yorgunluk, enfeksiyon hastalıkları, bazı kokular, nitrit, feniletamin, monosodyum glutamat içeren yiyecekler, kafein, gürültü, sıcak, güçlü ışık gibi faktörler migren ağrısını tetikleyebilir. Migrende ayrıca genetik faktörler de önemlidir. Migrenli çocuklarda aile öyküsü %46-77,5 oranında pozitiftir (33, 49, 50). Yetmiş üç migrenli çocuğun 23 yıllık izleminde üçte birinin çocuğunda migren geliştiği; migrenin özellikle anneleri yolu ile kız çocuklarına geçtiği belirtilmiştir (51).

Migren ve GTBA arasında kesin çizgilerin olmadığı, migrene ait özelliklerin GTBA'da da görülebileceği belirtilmektedir. Özellikle çocuklarda migren ve GTBA'nın ayırımı zor olabilir. Migren tanısında duyarlılığı en yüksek bulgu ağrının şiddeti bulunmuşken GTBA'da ağrının süresi bulunmuştur (49).

2.4. Migren Baş Ağrısında Tedavi

Çocuklardaki rekürren baş ağrılarının yarıdan fazlasını migren oluşturmaktadır (52). Migren tedavisi genel nöroloji pratiğinin büyük bir kısmını oluşturmaktadır (53). Pediatrik popülâsyonda migren sıklığına, atakların şiddetine rağmen literatürde migren tedavisi ile ilgili çok az kontrollü veri vardır. Ayrıca plesebo cevabının yüksek oluşu, tedavide kullanılan ilacın etkinliğini kanıtlamada zorluklara neden olmaktadır (54).

Tedavi seçimi semptomlara, etkilenen kişideki ağrı frekensına, süresine, şiddetine, fonksiyonel yeti yitimine, hayat kalitesindeki bozulmaya, komorbid durumlara ve ağrı toleransına bağlıdır (55). Migrenli hastaya uygun tedavi; bireysel olarak tolere edilebilen, baş ağrısının getirdiği yeti yitimini azaltan veya ortadan kaldıran ve ağrı tekrarına engel olan tedavidir (56). Pediatrik migren tedavisi hem akut veya epizodik tedaviyi, hem de koruyucu tedaviyi içerir (55).

Migreni olan hastaya profilaksi verme kararı ağrının şiddeti, süresi ve aylık ağrı frekansı ile belirlenmelidir. Ağrıyı tetikleyen faktörler mümkün olduğunca tespit edilip, elimine edilmeye çalışılmalıdır. Mümkünse baş ağrısının sebep olduğu yeti yitimi derecesi tespit edilmelidir (57).

Erişkinde migrenin etkileri migren yeti yitimi değerlendirme formu ile (MIDAS) tartışılabilir, ancak bu form çocuklara uygun değildir çünkü çocukların yaşamı erişkinlerden farklıdır. Bu nedenle pediatrik migren yeti yitimi formu düzenlenmiştir (ped MIDAS) (58,59).

BAŞ AĞRISI GÜNLÜĞÜ

Baş ağrısı günlüğü ağrının tam olarak sıklığı, şiddeti, frekansı ve yeti yitimine sebep olup olmadığı konusunda bilgi verir. Bu günlükler aynı zamanda ağrının paterni hakkında da bilgi verir. Doğru bilgi kaydedildiği takdirde tetikleyici faktörler bile belirlenebilir. İyi bir ağrı günlüğüne baş ağrısının başlangıç zamanı, aura olup olmadığı, şiddeti, süresi ve yeti yitimi mutlaka not edilmelidir. Adolesan hastalara visüel anolog skor ile ağrılarına kaç puan verdiklerini not etmeleri

istenebilir. Ayrıca fotofobi, fonofobi, bulantı kusma gibi ek semptomlar da not edilebilir.

Hasta günlüğe ağrı kesici medikasyonu ne zaman ve ne dozda aldığını ve medikasyon sonrası 2. Saatte ağrının şiddetini not etmelidir. Ağrı sırasında hastanın aktivitesi de azalıyorsa bu durum yeti yitimi olarak not edilmelidir. Bu bilgiler ağrının tetikleyicisini bulmak için yetersizdir. Birçok çocuk için uykusuzluk en sık tespit edilen tetikleyicidir. Fazla uyku, stres, uzun süre televizyon izlenmesi veya bilgisayar kullanımı, mensturasyon ağrıları tetikleyebilir. Yeterli bilgi içeren günlükler ile epizodik ağrılara epizodik tedaviler verilebilir (57).

AKUT TEDAVİ

Akut tedavinin amacı hızlı cevap, normal aktivitelere devam edebilmek ve relapsı önlemektir. Migren atakları için adolesanlarda kullanım izni olan almotriptan (FDA), nazal sumatriptan ve zolmitriptan (Avrupa ilaç Kurulu) dır (60).

EPİZODİK TEDAVİ

Migren baş ağrısı olan hastalarda mümkün olan en düşük doz analjezikler önerilmelidir. Hastanın ağrısı 2 günden uzun sürdüğü durumlarda günde tek doz ağrı kesici önerilebilir. Ailelerde ilaç tedavisi korkusu olduğu durumlarda aileler bilgilendirilerek, düşük doz analjezik kullanımı konusunda ikna edilebilir.

Epizodik baş ağrısı olan hastalara ağrı olduğu dönemlerde kısa süreli ağrı kesici kullanımı önerilebilir (57).

PROFİLAKTİK MİGREN TEDAVİSİ

Migrende baş ağrısı atakları ayda 4 ten fazlaysa, ataklar okul devamlılığını etkileyecek kadar çok uzun veya ciddi ise profilaktik tedavi düşünülebilir. Profilaktik tedavinin amacı atak sıklığını, ciddiyetini ve süresini azaltmak, akut atak tedavisine cevabı arttırmak ve yeti yitimini önlemektir (61).

BETA ADRENERJİK BLOKÖRLER

Beta adrenerjik blokörler etkilerini 5HT2 (5 hidroksi triptamin 2) resöptörlerini antagonize ederek veya adrenoresöptör modülasyonu yaparak gösteriyorlar. Proranololun migren profilaksisindeki etkinliği zayıftır ancak hala profilakside kullanılan ana ilaçtır. Propranololün kullanım dozları sistemik olarak henüz çalışılmamıştır. Ludvigsson ve arkadaşlarının 28 migrenli hastada yaptıkları çalışmada 35kg üstündeki hastalara 120mg, 35kg altındaki hastalara 60mg/gün propranolol vermişlerdir. Araştırmacı 1mg/kg/gün'ün yeterli olduğunu eklemiştir (62).

Olness ve arkadaşları kişisel telkine karşın 3mg/kg/gün propranolol kullanımını karşılaştırmışlar ve telkinin daha etkili olduğunu bulmuşlardır, ancak çalışmada ne telkin yönteminin, ne de propranolol kullanımının yararlılığı objektif olarak değerlendirmemişlerdir (63). Forsythe ve arkadaşları yaptıkları çalışmada propranololün migrenli çocuklarda profilakside yararlı olmadığını, hatta ağrı süresini uzattığını yayınlamışlardır (64).

Yazarların genelde migren profilaksisinde önerdikleri propranolol dozu 1mg/kg/gün 2 seferde verilmelidir. Doz 2-4 haftada 3-4mg/kg/güne çıkartılabilir. Birçok adolesanda tansiyon düşmesine bağlı halsizlik, baş dönmesi olabilir. Beta adrenerjik ilaçlar dayanıklılığı azaltırlar, bu nedenle atletlere bu bilgi verilerek önerilir. Propranolol reaktif hava yolu hastalığı olan, diabeti ve kardiak aritmisi olan hastalarda kontrendikedir. Belirtilen diğer yan etkiler; yorgunluk, bulantı, baş dönmesi, uykusuzluk, kâbus görme, depresyon ve hafıza problemleridir.

Propranololün etkin olup olmadığını değerlendirmek için 6-16 hafta tedavinin kullanılması gerekmektedir. Beta adrenerjik ilaçların tam etkisinin ortaya çıkması için haftalar gerekebilir. Diğer beta adrenerjik blokörler de yıllarca migren profilaksisinde yararlılık araştırılmasına rağmen yaralılıkları kanıtlanmamıştır. Ancak yapılan çalışmalar küçük gruplarla sınırlıdır (65).

ANTİHİSTAMİNİKLER

Siproheptatin çocukluk çağı migreninde kullanılan en eski ilaçtır. Etkisini antiserotonerjik özelliği ile kalsiyum kanal blokajı yaparak gösterir. Bilie ve arkadaşları siproheptadin ile 19 hastayı 3-6 ay (kontrolsüz bir çalışma) tedavi etmiştir. 19 hastanın 17'sinin baş ağrısının azaldığı, bu 17 hastanın 4'ünde tam düzelme olduğu rapor edilmiştir. Dozu 0.2-0.4mg/kg/gün kullanılmıştır (66).

Siproheptadin akşam yatarken tek doz 2-4mg/kg/gün kullanılıp 12mg/kg/güne çıkılabilir. Antihistaminiklerin yan etkileri sedasyon, kilo alımı, kuru ağız, irritabilite olabilir (57).

KALSİYUM KANAL BLOKÖRLERİ: FLUNERAZİN

İtalyan, Fransız ve Amerikan (2004) pratik uygulama klavuzları ve Cohraine (2003) pediatrik migren hastalarında profilaktik tedavide flunerazin'i etkin bulmuştur (26,61).

Bu ilaç Amerika'da yoktur. Birçok kontrollü çalışmada etkinliği kanıtlanmış, baş ağrısı sıklık ve süresini azalttığı gösterilmiştir. Ana yan etkileri kilo alımı ve gündüz uyuklamadır (56,67).

ANTİDEPRESANLAR:

Amitriptilin

Amitriptilinin pediatrik migren tedavisinde etkili olduğu randomize kontrollü deneylerde gösterilememişse de çok kullanılan ajanlardan biridir. Başlangıç dozu akşam yatarken 1mg/kg/gündür. Migren profilaksisinde kullanımına dair A kalite kanıt sadece amitriptilinde mevcuttur. Propranolol ile yapılan karşılaştırmasında propranololün daha etkili olduğu bulunurken, miks tip baş ağrısı olan hastalarda amitiriptilin daha etkin olduğu bulunmuştur. (56,61,68).

Seratonin Geri Alım İnhibitörleri (SGAİ)

Seratonin geri alım inhibitörleri tipik olarak depresyonu tedavi etmek için kullanılır ancak son yıllarda ağrı mekanizmalarında etkisi olabileceği düşünülmüştür (69). SGAİ'lerinin migren ve GTBAda potansiyel yaraları değerlendirilmiş veAmerikan iç hastalıkları topluluğu migren tedavisinde kullanılmasını önermiştir (70). Migren baş ağrısı kronikleşmişse, ayda 15 ağrı tarfleniyorsa ve bu durum 6 aydır mevcutsa antidepresanların reçete edilmesi önerilmektedir (71).

ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR

Çocukluk çağı migrenin profilaksisinde topiramat, valproat, levatirasetam ve gabapentinin kullanımı giderek artmaktadır. Migrenin patofizyolojisinin ışığı altında primer nöronal başlangıç ve kortikal eksitasyona ilerleme ve belli belirsiz ' yayılan depresyon' olması nedeniyle antikonvülzanların profilakside rolleri tam tanımlanmamıştır (72). Migren profilaksisinde kullanılan dozlar genellikle antiepileptik dozlardır.

Topiramat

Yeni yapılan çalışmalar topiramatın baş ağrısı sıklığını ve adolesanda yeti yitimini azalttığı göstermiştir (73,74).

2004 yılından beri yayınlanmış 3 çift kör plesabo kontrollü deney, bir randomize çift kör deneylerin analizi ve bir retrospektif derleme yayınlanmıştır (73,75,76).

Winner ve arkadaşları plesabo kontrollü 157 hasta ile yaptıkları kontrollü çalışmada 6-15 yaş arasında 2mg/kg/gün topiramat veya plesabo vermişlerdir. Sonuçta hastaların aylık ağrı sayısında azalma olduğu görülmüştür. Plesabo grubunda 2.0/gün azalma olurken, topiramat grubunda 2.6/gün azalma olmuştur. Sık görülen yan etkiler üst solunum yolu enfeksiyonu, anoreksi, kilo kaybı, gastroenterit ve somnolanstır (75).

Winner ve arkadaşlarının yaptıkları 2. Çalışmada daha önce yapılan randomize kontrollü çalışmalara katılmış 12-17 yaş arası hastalar topiramat 100-200mg/gün tedavi almış ve plesabo ile karşılaştırılmıştır. Plesabo ile karşılaştırıldığında aylık ağrı frekansında gelirgin azalma görülmüştür (p=0.002 topiramat 100mg/gün, p=0.004 topiramat 200mg/kg/gün için) (77).

Valproik asit

Açık uçlu ve retrospektif çalışmalar çocukluk çağı migreninde valproik asitin profilakside etkili olduğunu göstermiştir (68,78).

Asrafi ve arkadaşlarının 120 hastayla yaptığı randomize çift kör çalışmada sodyum valproat (10-40mg/kg/gün), propranolol ile karşılaştırılmıştır. Her iki ilacın da sodyum valproatın daha belirgin olmak üzere (valproat %72, proranolol %69) aylık ağrı sıklığını azalttığı tespit edilmiştir. Her iki ilaç da baş ağrısının süresini ve yoğunluğunu azaltmıştır (79).

Divalproex sodium uzun salınımlı (DVPX ER)'in 3 farklı dozu ile yapılan etki, tolerabilite ve güvenlik çalışmasında Apostol ve arkadaşları randomize çift kör plesebo kontrollü çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada 12-19 yaşları arasında 299 hasta değerlendirilmiş ve hastalar DVPX ER 250, 500, 1000mg/gün, günde 1 defa hastalar 1:1:1:1 oranında olacak şekilde kullanmışlardır. Tedavi cevabı plesabo grubunda %46 iken, DVPX ER 250, 500 ve 1000mg grubunda sırasıyla %41, 36 ve 51 bulunmuştur. Ped MIDAS'a göre DVPX ER plesaboya göre üstün bulunmamıştır (80).

Diğer açık uçlu çalışma 12-17 yaş arası 241 migrenli adolesan hasta ile yapılmış olup, bu çalışmada DVPX ER dozu günlük 250-1000mg arasında değişmektedir. Tedavi etkinliği 4 haftalık ağrı günlüğü değerlendirmesinde ağrı sayısının azaldığı tespit edilmiştir. Çalışmanın 1. ve 4. aydaki değerlendirmesinde DVPX ER aylık baş ağrısını %75 oranında azaltmıştır (81).

Levatirasetam

Pediatrik migren çalışmalarında 2004 yılından beri tedavide levatirasetamın etkinliği ve güvenilirliği araştırılmaktadır (82,83).

Levatirasetamla yapılan ilk çalışma 19 hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmadır. Ortalama yaş 12 olan hastaların tedavi öncesi ağrı sıklığı 6,3/ay iken tedavi sonrası 1,7/ay olmuştur ($p<0,0001$). Hastaların %52'sinde tedavi sırasında ataklar kaybolmuştur. Hastaların %10,5'u ilacı yan etkileri nedeni ile bırakmıştır (82).

İkinci açık uçlu çalışma 6-17 yaşları arasında 20 pediatrik hastanın 20-40mg (kg/gün) levatirasetam kullanması ile yapılmıştır. Aylık ağrı frekansında azalma <%50 bulunmuştur. 20 hastanın 18'inde levatirasetam tedavisi ile aylık ağrı sıklığında %50'den fazla azalma görülmüştür. Ped MİDAS'a göre yeti yitimi skorunda levatirasetam tedavisi sonrası belirgin azalma görülmüştür. İlaç çalışma katılımcıları tarafından iyi tolere edilmiş, sadece hırçınlık ve hafif hafıza problemleri (%15) rapor edilmiştir (83).

Zonisamide

Pediatrik migren profilaksisinde zonisamidin etkinliği ile 12 hastanın (ortalama yaş 13.5) değerlendirme kartları retrospektif incelenmiş, 8 hastanın tedavi ile ağrı sıklığında tedavi öncesine göre %50 azalma olduğu tespit edilmiştir. Zonisamide genel olarak iyi tolere edilmiş, 2 hastada kilo kaybı ve davranış değişiklikleri gibi yan etkiler bildirilmiştir (84).

DAVRANIŞSAL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Çok kabul gören koruyucu tedavi yaklaşımları; uyku hijyeni, diyet, egzersiz çocuklarda çalışılmış önlemlerdir. Uykusuzluk en sık karşılaşılan tetikleyicidir. Uyku ritminde alterasyon, yatağa geç gitme, geç uyanma baş ağrısına sebep olabilir. Ergenlik çağında özellikle kızlar kilo alımından korktuklarından sabah ve öğlen öğünlerini atlayabilmekte bu da şiddetli baş ağrılarına neden olmaktadır. Hasta ve ailesi bilgilendirilip bu ağrıların üstesinden gelinebilir.

Yiyeceklerin tetiklediği migren baş ağrısı oldukça azdır (<%10). Hastalara neyin baş ağrısının tetikleyebileceğini anlatmak faydalı olabilir.

Tetikleyen yiyecekler; peynir, çikolata, beyaz şarap, yoğurt, ekşi krema, fındık, fıstık yağı, sıcak taze ekmek, lokma, lima fasulyesi, bezelye kabuğu, konserve incir, turunçgiller, muz, pizza, domuz eti, fermente soslar, yemek boyaları, sentetik şekerler, kafeindir.

Kokular; parfüm, benzin, birçok yiyecek kokusu.

Stres; okul ödevleri, rutin dışı aktiviteler, ilişkiler (aile, arkadaş, flört), hayat tarzında değişiklik, hayal kırıklığına uğrama, üzgün hissetme (85).

Hastalara stres yönetimi hakkında tavsiyelerde bulunmak, motive etmek yararlı olabilir. Tüm bu önerilerle hala günlük hayatını etkileyen baş ağrıları varsa profilaktik tedavi yaklaşımlarını seçmek yararlı olabilir(86,87).

DİĞER AJANLAR

Trazodone ve pizotifenin yararlı olduğuna dair tek tek raporlar bildirilmiştir (83,84).

Klonidine ile tek bir, çift kör, plesabo kontrollü 57 hastada yapılmış çalışmada plesabo grubu ile anlamlı oranda fark bulunmamıştır. Bununla beraber visüel aurası ve migrenli aile hikâyesi olan hastalarda yararlıdır. Yine oral dihidroergotaminin çocukluk çağı migren profilaksisinde yararlı olmadığı bulunmuştur. Metilergonovin ve metisejid gibi ergotamin bileşikleri adolesan çağda pediatrik populasyonda henüz çalışılmamıştır, çünkü bu ilaçlar hastalarda uzun dönemde retroperitonel fibrozise neden olabilmektedir. Bu ilaçların migren profilaksisinde kullanılabileceğine dair veri yoktur (57).

Biz de Ankara Üniversitesi Çocuk Nöroloji kliniğine baş ağrısı şikâyeti ile başvuran, migren tanısı almış, profilaksi alan hastaların tedaviden ne kadar yararlandıklarını, kliniğimizde profilakside kullanılan ilaçların başarı oranlarını değerlendirmeyi amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu araştırmanın örneklemini AÜTF-Çocuk nöroloji kliniğinde Baş ağrısı sınıflamasında tüm dünyada altın standart olarak kullanılan International Headache Society (IHS) tarafından 2004 yılında ikincisi yayınlanan International Classification of Headache Disorders-II (ICHD-II) tanı ölçütleri kullanılarak migren hastalığı tanısı almış hastalar oluşturmuştur. Migren tanısı alan hastaların dosyaları Ocak 2000-Nisan 2011 tarihleri arasında geriye dönük olarak taranmıştır. Her bir hastanın demografik bilgileri, tanı anındaki belirti ve bulguları, ağrı sıklığı, süresi, şiddeti fizik inceleme bulguları, kranial MRI ve EEG bulguları, profilakside kullanılan ilaç, profilaksi süresi, profilaksi sonrası migren atak sıklığı ve süreleri kaydedilmiştir.

Araştırmaya dâhil olma kriterleri:

1. IHS kriterlerine göre migren tanısı konulması,
2. Hastaların 5-18 yaşı arasında olması,
3. Epilepsi tanısı olmaması,
4. Profilaksi için önerilen medikasyonu en az 3 ay kullanmış olmak

Araştırmadan dışlanma kriterleri:

- Epilepsi tanısı alan hastalar,
- Profilakside kullanılan ilaçları kullanmasına başka bir kontrendikasyonu olan hastalar,
- Ensefalit geçirmesi,
- Mental retardasyon tanısının olması,
- Nöbet geçirme öyküsünün olması,
- Tedaviyi 3 aydan önce bırakan hastalar.

3.2. Yöntem

Çalışmaya dâhil edilen hastalar ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir.

- Demografik özellikler: Hastanın doğum tarihi/ yaşı, cinsiyeti, başvuru tarihi.
- Nörolojik muayene (tüm hastaların nörolojik muayenesi normaldir).
- Baş ağrısının özellikleri:

  - Ne kadar süredir ağrı yakınmasının olduğu
  - Sıklığı (ayda kaç kez baş ağrısının olduğu)
  - Şiddeti (hafif, orta, ağır)
  - Ağrı süresi
  - Aktiviteyi etkileme/aktivite ile artma
  - Özelliği (zonklayıcı, sıkıştırıcı, sızı tarzında)
  - Yerleşim yeri: Fronto-temporal, pariyeto-oksipital, verteks, tek-iki taraflı
  - Bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi
  - Aura ve baş ağrısına eşlik eden şikâyetler (baş dönmesi, uyuşukluk vb.)
  - Ailede baş ağrısı öyküsü
  - Tetikleyen faktörler (soğuk, açlık, güneş, uykusuzluk vb.)

Migren tanısı konulan 59 hasta; aurasız migren, auralı migren, kronik migren olarak alt gruplara ayrıldı.

- İzlem ve tedaviye yanıt durumu (tüm hastalar tanı konulduktan sonra en az 3 ay süre ile ağrı güncesi ile takip edilmiştir) değerlendirildi.
- 59 migren hastasına EEG çekildi. EEG'lerin tümü Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Kliniği EEG Laboratuarında çekildi. EEG'ler uluslar arası 10-20 sistemi ile saçlı deriye yerleştirilen metal elektrotlar ile bipolar montajda 32 kanallı Grass Telefaktör marka dijital EEG cihazı ile en az 20 dk. süre ile kayıt alınacak şekilde çekildi. EEG çekimi sırasında 3 dk. hiperventilasyon yapılmış, 2, 4, 6, 8,10, 13, 16, 18,

21 Hz. frekanslarında fotik uyaran verilmiş ve hastalara göz açıp kapatma yaptırılmıştır.

- Tüm hastalara kranial MRG (Manyetik Resonans Görüntüleme) çekildi.
- Migren profilaksisi alan hastaların dosya bilgilerinden kullandıkları ilaçlar incelenerek tedaviye cevapları değerlendirildi.

3.3 İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS (16,0 version) programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arası yüzde karşılaştırırken ki kare testi ya da Ficher'in exact testi, gruplar arası ortalama karşılaştırırken dağılım normalse T testi, dağılım normal değilse Mann-Whitney U ve Wilcoxon testi kullanıldı. İstatistiksel yanılma düzeyi Wilcoxantesti yapılırken bonferon düzeltmesi yapılmış, $p< 0,0125$'ten küçük olduğunda anlamlı kabül edilmiştir. Hastalara ilaç yararlılığının ilaçlar arası karşılaştırmanın yapılması için Kruskal-Wallis testi ile yüzde değişimi yapılmış, test non parametrik bir test olduğu için median değerleri, minimum ve maksimum değerleri verilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Migren Baş Ağrısı Olan Hastaların Genel Özellikleri

Baş ağrısı şikâyeti ile Ocak 2000- Ekim 2011 tarihleri arasında kliniğimize başvuran ve en az 3 ay takip edilen 59 migren tanısı konulan hasta ayrıntılı olarak değerlendirildi. Takip süresi ortalama 10.03 (±7,2) aydı.

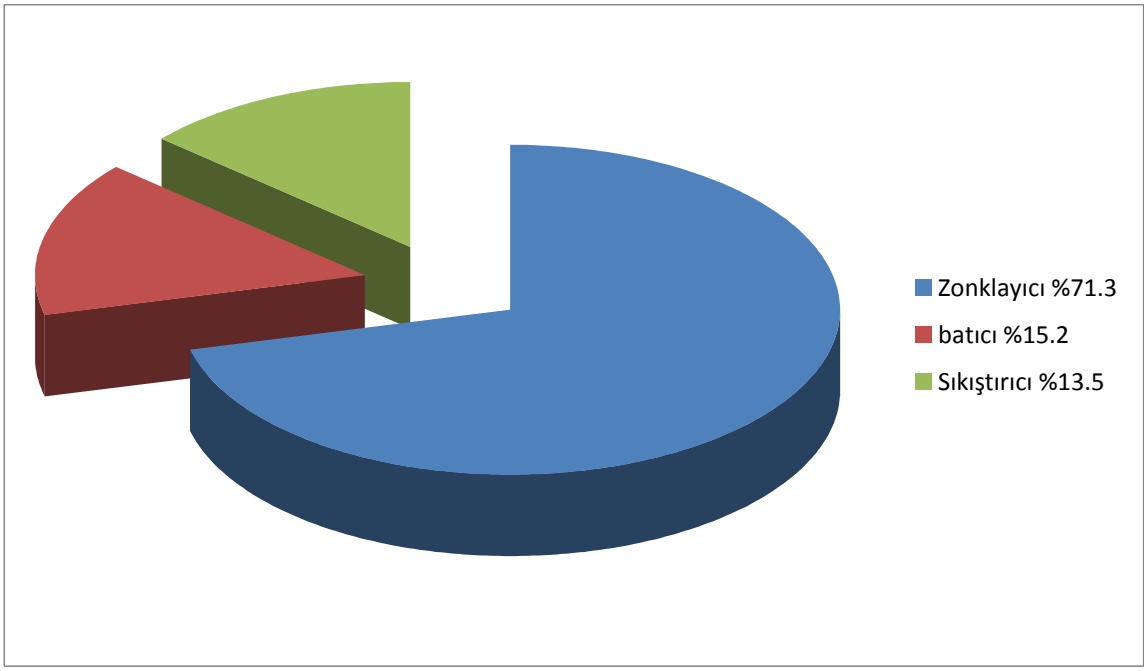
Demografik bilgileri değerlendirildiğinde;

- Hastaların 37'si kız (%62,7), 22'si (%37,2) erkekti. Kızların ortalama yaşı 12 (±2,9), erkeklerin ortalama yaşı 11,3 (±2,55) idi. Hastaların yaşları cinsiyetleri açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunmadı (p=0.176).
- Hastaların kliniğimize başvurmadan önceki ağrı süreleri 23±20 ay (3-48ay) olarak bulundu.
- Hastaların ortalama yaşı 12,0 (± 2,8) (7-18 yıl) idi.

Hastalara yaşadıkları migren ağrısının özellikleri sorulduğunda; 19'u (%32) tek taraflı ağrıdan, 40 (%68) bilateral ağrıdan şikâyet etmekteydi. Ağrı yerinin değerlendirilmesi istendiğinde 26 sı (%44,1) frontal, 24'ü (%40,7) temporal, 5'i (%8,5) vertekste ve 4'ü (%6,7) oksipitalde tariflemiştir.

Ağrı tipi değerlendirildiğinde, hastaların 42'ü (%71,3) zonklayıcı, 9'i (%15,2) batıcı, 8'si (%13,5) sıkıştırıcı tipte ağrı tariflemiştir (**Şekil 4.1**).

Hastalara hastaneye başvurmadan önce yaşadıkları migren atakları için ayda aldıkları ağrı kesici sayısı sorulduğunda 9,5 (±5,1) olduğu öğrenilmiştir.



Şekil 4.1. Migren baş ağrısının tipleri

Eşlik eden semptomlar sorgulandığında 48'inde (%81,4) bulantı, 25'inde (%41,7) kusma, 45'inde (%75) fotofobi, 35'inde (%58,3) fonofobi mevcuttu.

Hastaların Visüel Anolog Skorlamaya (VAS) göre ağrı şiddetini belirlemeleri istendiğinde ortalama ağrı şiddeti 8.3 (±1.4) olarak tespit edilmiştir. Ağrı öncesi veya sonrası görsel, işitsel veya duyusal auralar görüp görmedikleri sorulduğunda 10 hasta (%16,9) görsel (ışık çakması renklerin kayması, görüntü bozulması veya bulanıklaşması gibi) auralar tariflemişlerdir.

Migreni tetikleyici faktörler arasında sınavlar, aile ve arkadaş ilişkileri gibi stres, üzüntü yaratan durumlar ve yorgunluk en sık bildirilenlerdir. Hastalara gözlemledikleri tetikleyici faktörler sorulduğunda 13 hasta (%22) egzersiz, 17'si (%29) uykusuzluk ve stres, 6'sı (%10,1) televizyon ve/veya bilgisayar izleme, 6'sı (%10,1) açlık, 1'i (%1,7) çikolata yeme, 1'i (%1,7) soğukta kalmanın ağrısını tetiklediğini ifade etmişlerdir. Sorgulamada 15 hasta (%25,4) tetikleyici faktör bildirmemiştir.

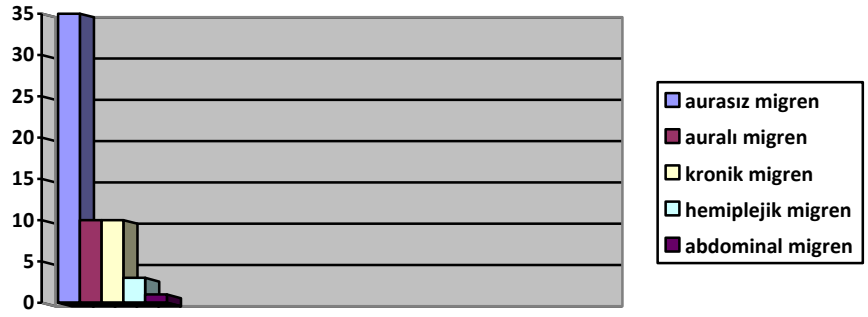
Tablo 4.2. Migren baş ağrısını tetikleyici faktörler

	Migren (n)	%
Stres, uykusuzluk	17	29
Fiziksel aktivite	13	22
TV, güneş, bilgisayar	6	10,1
Açlık	6	10,1
Bazı gıdalar	1	1.7
Sıcak/soğuk hava	1	1.7
Toplam	44	74,6

Hastaların 36'si (%61) uyku, 20si (%34) analjezik ile 3'ü (%5) masajla ağrının geçtiğini veya şiddetinin azaldığını ifade etmişlerdir. Çalışmaya alınan hastaların 43'ü (%72,9) aktivite ile ağrılarının arttığını ve dinlenmek istediklerini söylemişlerdir. 16 (%27,2) hasta ağrılarının aktiviteden etkilenmediğini ifade etmişlerdir.

Ailede baş ağrısı öyküsü 27 migren hastasında (%45) tespit edildi.

Migren hastalarının alt grupları ICHD-IIR1'e göre özgül tanıları temel alınarak değerlendirildiğinde; aurasız migren tanılı 35 (%59,3), auralı migren tanılı 10 (%16,9), kronik migren tanılı 10 (%16,9), hemiplejik migren tanılı 3 (%5,2) ve abdominal migren tanılı 1 hasta (%1,7) vardı (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Hastaların IHS tanı kriterleri (ICHD-IIR1)'ne göre sınıflandırılması

Hastalar EEG patolojileri açısından sınıflandırıldığında çekilen EEG'lerde; 49 (%81,7) hastanın bulguları doğalken, 1 (%1,7) hastada posterior bölgelerde yavaşlama, 6'sında (%10) fokal epileptik aktivite ve 3 hastada (%5) jeneralize epileptik anomalite tespit edilmiştir.

Tüm hastaların çekilen kranial MRG' leri (manyetik rezonans görüntüleme) normaldi

4.2. Migren Hastalarının İzlem Durumu

Çalışmaya alınan hastaların tümü ağrı güncesi verilerek aylık izleme alındı. Ağrı sıklığı ve şiddetinde en az %50 azalma olduğunda profilaktik olarak verilen ilaca ‘‘cevap var’’ olarak kabul edildi. Hastalar profilaktik ilaç kullanırken ortalama 10,0 (±7,2) ay izlendiler.

Hastalarımızın 19'u propranolol (1-2 mg/kg/gün 2 dozda) (%32,2), 17'si Ca kanal blokörü olan flunerazin (5mg/kg/ gün tek doz) (%28,8), 12'si (%20,3) sertralin (50mg/kg/gün tek doz), 9'u valproat (20mg/kg/gün uzun salınımlı tablet tek doz) (%15,3), 1'i topiramat (3 mg/kg/gün 2 dozda) (%1,7) ve 1'i karbamezapin (%1,7) kullanmışlardır **(Tablo 4.3)**.

Tablo 4.3. Koruyucu tedavide kullanılan ilaçlar

Kullanılan İlaç	**Hasta Sayısı (59)**
Flunerazin *	**17 (%28,8)**
Sertralin**	**12 (%20,3)**
Propranolol***	**19 (%32.2)**
Na Valproat****	**9 (%15,3)**
Topiramat****	**1 (%1.7)**
Karbamezapin****	**1 (%1.7)**
Toplam	**59 (%100)**

* Kalsiyum kanal blokorü, ** SSRI,*** Beta blokör **** Antiepileptik

Hastaların ortalama migren atağı ağrı süresi, profilaksi öncesi 23 saat (±20,4), sonrasında 2,2 (±2,04) saat olarak tespit edildi. (p=0,0001) Profilaksi öncesi migren atak sıklığı ayda ortalama 8,3 (±5,2) iken, profilaksi sonrası 2,7 (±4,1) idi. (p=0,0001) Hem sıklık, hem de süre açısından profilaksi istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yararlı olmuştur.

Hastalara tedavi seçiminde; EEG bozukluğu olan hastalara, profilaksi için özellikle anti epileptik ilaçların seçilmesine özen gösterilmiştir. Bazı hastalara ayda 4'ten az migren atağı geçirmelerine rağmen uzun süre (>24 saat) ağrı atağı olduğundan ve bu atak günlük yaşamlarını ve okul başarılarını etkilediğinden profilaksi verilmesi kararı ailesi ile birlikte verilmiştir.

İlaçların tedavi öncesi ve sonrası atak sıklığı ve süresi açısından karşılaştırması yapıldığında (Tablo 4.4) valproatın, flunerazin, sertralin ve propranololün etkili olduğu görülmüştür.

Tablo 4.4. İlaçların tedavi öncesi ve sonrası atak sıklığı ve süresi açısından değerlendirilmesi

İlaçlar	Atak Sıklığı/ay			Atak süresi/saat		
	Tedavi öncesi (min-max)	Tedavi sonrası (min-max)	p	Tedavi öncesi (min-max)	Tedavi sonrası (min-Max)	P
Flunerazin	8 (4-15)	2 (0-10)	0,0001	18 (3-60)	2 (1-12)	0,0001
Valproat	4 (1-20)	0,0 (0-30)	0,011	24 (2-72)	0,0 (0-2)	0,007
Sertralin	13,5 (6-20)	2,0 (0-4)	0,002	12 (5-36)	1,66 (0,5-6)	0,002
Propranolol	8 (2-30)	3,0 (0-10)	0,001	24 (6-9)	2,0 (0-4)	0,0001

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası visüel analog skor ile ağrılarını değerlendirilmesi istendiğinde tüm ilaçların istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde ağrı skorunu azalttığı tespit edilmiştir (Tablo 4.5).

İstatistiksel yanılma düzeyi Wilcoxantesti yapılırken bonferon düzeltmesi yapılmış, p< 0,0125'ten küçük olduğunda anlamlı kabül edilmiştir. Yapılan test nonparametrik test olduğundan median, minimum ve maksimum değerler verilmiştir.

Tablo 4.5. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası VAS (Vizüel analog skor) değerlerinin karşılaştırması

İlaçlar	Öncesi VAS (min-max)	Sonrası VAS (min-max)	p
Flunerazin	9 (5-10)	6 (3-8)	0,0001
Valproat	8 (5-10)	0,0 (±3,1)	0,01
Sertralin	8 (6-10)	5,5 (0-9)	0,003
Propranolol	8 (6-10)	4 (0-8)	0,0001

Topiramat ve karbamezapin kullanan birer hasta değerlendirme dışı bırakılmışır. (istatistiksel olarak örneklem sayısı düşük olduğundan)

Migren profilaksisinde kullanılan ilaçların atak sıklığı, süresini ve VAS değerlerini azaltmada birbirleri ile karşılaştırılması yapıldığında (tablo IV. 6,7 ve 8) valproatın hem VAS, hem ağrı süresi açısından istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha üstün olduğu tespit edilmiştir. Ağrı sıklığına ilaçların etkisi karşılaştırıldığında, valproatın, propranololden (p= 0,004) ve sertralinin, propranololden (p=0,007) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde sıklığı azalttığı tespit edilmiştir. Sıklık açısından valproatın flunerazin oranla atak sıklığını daha iyi azalttığı görülmüş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (P=0,071).

Tablo 4.6. İlaçların Visüel anolog skor'u azaltma üstünlükleri açısından karşılaştırılması

İLAÇLAR	***Yd_Median***	***Yd_Minimum***	***Yd_Maximum***	***p***
Flunerazin	-33	-66	0	
Valproat	-100	-100	12	0.001
Sertralin	-35	-100	0	0.573
Propranolol	-50	-100	25	0.095
Valproat	-100	-100	12	
Flunerazin	-33	-66	0	0.001
Sertralin	-35	-100	0	0.005
Propranolol	-50	-100	25	0.023
Sertralin	-35	-100	0	
Valproat	-100	-100	12	0,005
Flunerazin	-33	-66	0	0,573
Propranolol	-50	-100	25	0.342
Propranolol	-50	-100	25	
Sertralin	-35	-100	0	0,342
Valproat	-100	-100	12	0,023
Flunerazin	-33	-66	0	0,095

Tablo 4.7. İlaçların atak süresini azaltmaları açısından karşılaştırılması

İLAÇLAR	*Yd_Median*	*Yd_Minimum*	*Yd_Maximum*	*P*
Flunerazin	-83	-66	0	
Valproat	-100	-100	12	0.001
Sertralin	-79	-100	0	0,811
Propranolol	-44	-100	25	0.131
Valproat	-99	-100	12	
Flunerazin	-72	-66	0	0.001
Sertralin	-79	-100	0	0.001
Propranolol	-44	-100	25	0.001
Sertralin	-79	-100	0	
Valproat	-99	-100	12	0,001
Flunerazin	-72	-66	0	0,811
Propranolol	-44	-100	25	0.258
Propranolol	-44	-100	25	
Sertralin	-79	-100	0	0,258
Valproat	-99	-100	12	0,001
Flunerazin	-72	-66	0	0.131

Tablo 4.8. İlaçların atak sıklığını azaltmaları açısından karşılaştırılması

İLAÇLAR	*Yd_Median*	*Yd_Minimum*	*Yd_Maximum*	*p*
Flunerazin	-75	-100	25	
Valproat	-100	-100	400	0,071
Sertralin	-83	-100	-66	0,129
Propranolol	-50	-100	33	0,183
Valproat	-100	-100	400	
Flunerazin	-75	-100	25	0,071
Sertralin	-83	-100	-66	0,689
Propranolol	-50	-100	33	0,004
Sertralin	-83	-100	-66	
Valproat	-100	-100	400	0,689
Flunerazin	-75	-100	25	0,129
Propranolol	-50	-100	33	0,007
Propranolol	-50	-100	33	
Sertralin	-83	-100	-66	0,007
Valproat	-100	-100	400	0,004
Flunerazin	-75	-100	25	0,183

Hastaların profilaksi sonrası ağrı süreleri ortalama 2,7 (±4,1) saattir.

Çalışmaya alınan 59 hastadan 50 hastanın (%84,7) tedaviye uyumları tamken 9'nun (%15,3) ilaçlarını düzenli kullanmadığı gözlenmiştir. Bu hastalar profilaksi öncesi ve sonrası ağrı süresi (p=0,218) ve atak sıklığı (p=0,092) açısından değerlendirildiğinde, anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Yani tedavisini düzenli kullanmayan hastalarda migren baş ağrısı ile ilgili şikâyetleri gerilememiştir. Ancak hastalar kısmi de olsa kullandıkları için çalışmadan çıkarılmamıştır. Tedavi uyumu ve başarısı az olan, sertralin ve flunerazin kullanan hastaların tedavileri propranolola değiştirilmiştir. Hastalar tedavi cevabı açısından takip edilmektedirler.

Çalışmamızda ilaç yan etkisi nedeniyle ilaç kullanımını bırakan hasta olmamıştır. İlaç yan etkileri açısından valproat kullanan hastalarda karaciğer fonksiyon testleri, bulantı, kusma ve sarılık, propranolol kullanan hastalarda bradikardi, astım açısından solunum sıkıntısı, topiramat kullanan hastalarda; İştahsızlık, bulantı, kilo kaybı, karbamezapin kullanan hastalarda deri döküntüsü, flunerazin ve sertralin kullanan hastalarda ekstrapiramidal yan etkiler açısından takip edildi.

Çalışmanın Kısıtlılıkları;

- Vaka sayısının az olması,
- Çalışmaya alınan 9 hastanın tedaviye uyumları az olmasına rağmen, kısmi kullanımları olduğu için çalışma dışı bırakılmaması.
- Retrospektif bir çalışma olduğundan hasta verilerine tam ulaşılamaması.

4.3. Elde Edilen Bulguların Özeti

- Takip süresi ortalama 10.03 (±7,2) aydı.

- Hastaların 37'i kız (%62,7), 22'i (%37,2) erkekti. Cinsiyet açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunmadı (p=0.176).

- Hastaların kliniğimize başvurmadan önceki ağrı süreleri 23±20 ay (3-48ay) olarak bulundu.
- Hastaların ortalama yaşı 12,0 (± 2,8) (7-18 yıl) idi.
- Hastalara yaşadıkları migren ağrısının özellikleri sorulduğunda; 19'u (%32) tek taraflı ağrıdan, 40 (%68) bilateral ağrıdan şikâyet etmekteydi. Ağrı yerinin değerlendirilmesi istendiğinde 26 sı (%44,1) frontal, 24'ü (%40,7) temporal, 5'i (%8,5) vertekste ve 4'ü (%6,7) oksipitalde tariflemektedirler.
- Ağrı tipi değerlendirildiğinde, hastaların 42'si (%71,3) zonklayıcı, 9'u (%15,2) batıcı, 8'i (%13,5) sıkıştırıcı tipte tariflenmektedir.
- Hastalara hastaneye başvurmadan önce yaşadıkları migren atakları için ayda aldıkları ağrı kesici sayısı sorulduğunda 9,5 (±5,1) olduğu öğrenilmiştir.
- Eşlik eden semptomlar sorgulandığında 48'inde (%81,4) bulantı, 25'inde (%41,7) kusma, 45'inde (%75) fotofobi, 35'inde (%58,3) fonofobi mevcuttu.
- Hastaların Visüel Anolog Skorlamaya (VAS) göre ağrı şiddetini belirlemeleri istendiğinde ortalama ağrı şiddeti 8.3 (±1.4) olarak tespit edilmiştir. Ağrı öncesi veya sonrası görsel, işitsel veya duyusal auralar görüp görmedikleri sorulduğunda 10 hasta (%16,9) görsel (ışık çakması renklerin kayası, görüntü bozulması veya bulanıklaşması gibi) auralar tariflemişlerdir.
- Migreni tetikleyici faktörler arasında sınavlar, aile ve arkadaş ilişkileri gibi stres, üzüntü yaratan durumlar ve yorgunluk en sık bildirilenlerdir. Hastalara gözlemledikleri tetikleyici faktörler sorulduğunda 13 hasta (%22) egzersiz, 17'si (%29) uykusuzluk ve stres, 6'sı (%10,1) televizyon ve/veya bilgisayar izleme, 6'sı (%10,1) açlık, 1'i (%1,7) çikolata yeme, 1'i (%1,7) soğukta kalmanın ağrısını tetiklediğini ifade etmişlerdir
- Hastaların 36'sı (%61) uyku, 20'si (%34) analjezik ile 3ü (%5) masaj ile ağrının geçtiğini veya şiddetinin azaldığını ifade etmişlerdir
- Ailede baş ağrısı öyküsü 27 migren hastasında (%45) tespit edildi.

- Migren hastalarının alt grupları ICHD-IIR1'e göre özgül tanıları temel alınarak değerlendirildiğnde; aurasız migren 35 (%59,3), auralı migren 10 (%16,9), kronik migren 10 (%16,9), hemiplejik migren 3 (%5,2) ve abdominal migren tanılı 1 hasta (%1,7)vardı.
- Hastalar EEG patolojileri açısından sınıflandırıldığında çekilen EEG'lerde; 49 (%81,7) hastanın bulguları doğalken, 1 (%1,7) hastada posterior bölgelerde yavaşlama, 6sında (%10) fokal epileptik aktivite ve 3 hastada (%5) jeneralize epileptik anomalite tespit edilmiştir.
- Hastalarımızın 19'u propranolol (1-2 mg/kg/gün 2 dozda) (%32,2), 17'si Ca kanal blokörü olan flunerazin (5mg/kg/ gün tek doz) (%28,8), 12'si (%20,3) sertralin (50mg/kg/gün tek doz), 9'u valproat (20mg/kg/gün uzun salınımlı tablet tek doz) (%15,2), 1'i topiramat (3 mg/kg/gün 2 dozda) (%1,7) ve 1' karbamezapin (%1,7) kullanmışlardır
- Hastaların ortalama migren atağı ağrı süresi, profilaksi öncesi 23 saat (±20,4), sonrasında 2,2 (±2,04) saat olarak tespit edildi. (p=0,0001) Profilaksi öncesi migren atak sıklığı ayda ortalama 8,3 (±5,2) iken, profilaksi sonrası 2,7 (±4,1)di. (p=0,0001)
- İlaçların tedavi öncesi ve sonrası atak sıklığı ve süresi açısından karşılaştırması yapıldığında valproatın, flunerazin, sertralin ve propranololün etkili olduğu görülmüştür.
- Hastaların tedavi öncesi ve sonrası visüel analog skor ile ağrılarını değerlendirilmesi istendiğinde tüm ilaçların istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde ağrı skorunu azalttığı tespit edilmiştir.
- Migren profilaksisinde kullanılan ilaçların atak sıklığı, süresini ve VAS değerlerini azaltmada birbirleri ile karşılaştırılması yapıldığında valproatın hem VAS, hem ağrı süresi açısından istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha üstün olduğu tespit edilmiştir. Ağrı sıklığına ilaçların etkisi karşılaştırıldığında, valproatın, propranololden (p= 0,004) ve sertralinin, propranololden (p=0,007) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde sıklığı azalttığı tespit edilmiştir. Sıklık açısından valproatın flunerazine oranla atak sıklığını daha iyi azalttığı görülmüş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (P=0,071).

- Çalışmaya alınan 59 hastadan 50 hastanın (%84,7) tedaviye uyumları tamken 9'nun (%15,3) ilaçlarını düzenli kullanmadığı gözlenmiştir. Bu hastalar profilaksi öncesi ve sonrası ağrı süresi (p=0,218) ve atak sıklığı (p=0,092) açısından değerlendirildiğinde, anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Yani tedavisini düzenli kullanmayan hastalarda migren baş ağrısı ile ilgili şikâyetleri gerilememiştir. Ancak hastalar kısmi de olsa ilaçları kullandıklarından çalışma dışı bırakılmamışlardır. Tedavi uyumu ve başarısı az olan, sertralin ve flunerazin kullanan hastaların tedavileri propranolola geçilmiştir. Hastalar tedavi cevabı açısından takip edilmektedirler.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Baş ağrısı, özellikle migren çocukların fiziksel, duygusal, sosyal ve okul başarılarına, sonuçta yaşam kalitesine etki eder. Baş ağrısının, erişkinlerde olduğu kadar çocukluk çağında da yüksek insidansı, prevalansı ve ekonomik yükü olması nedeni ile son yıllarda çocukluk çağı baş ağrıları ile ilgili çalışmalar artmıştır. En geniş serilerden birisi 2004 yılında Zwart JA ve arkadaşlarının yayınladıkları 13-15 yaş arası 8255 okul çocuğu üzerinde yaptıkları epidemiyolojik çalışmadır. Bu çalışmada 1 yıllık prevalans migrende %7, olarak bulunmuştur (21).

Migrenin ömür boyu sürebilen bir hastalık olduğu, migrenli erişkinlerin çoğunun migrenöz baş ağrılarının çocukluk çağında başladığını ifade ettikleri göz önüne alındığında çocukluk çağındaki çalışmaların önemi daha iyi anlaşılabilir. Özellikle son 15 yıldır sayısı artan çalışmalara rağmen klinikte migren ve GTBA'nın ayırıcı tanısını yapmak zaman zaman güç olabilir.

Uluslararası geçerli bir sistemin uygulanması hem araştırmalarda, hem de klinik uygulamada önemlidir. Çocuklar ve ergenlerdeki birincil baş ağrılarının ayırıcı tanısı ve sınıflandırması için birçok tanı kriteri önerilmiştir. Çalışmaların amacı, birincil baş ağrılarının patofizyolojisini anlamak, ayırıcı tanısını yapmak ve tedavi planını bu ilkelere göre planlamaktır.

Çalışmamızda amacımız IHS'nin "Baş Ağrısı Bozukluklarının Uluslar Arası Sınıflandırması" (ICHD-IIR1)'nın kriterlerine uyan profilaksi alması önerilen 59 migren hastasının, tedavi sonuçlarını değerlendirmektir.

Migren hastalarının alt grupları ICHD-IIR1'e göre özgül tanıları temel alınarak değerlendirildiğinde; aurasız migren 35 (%59,3), 10 auralı migren (%16,9), 10 kronik migren (%16,9), 3 hemiplejik migren (%5,1) ve abdominal migren tanılı 1 hasta (%1,7)vardı. Migrende aura sıklığı %15-30 oranında bildirilmekte (88) olup bizim verilerimizle de uyumludur.

Migrende genetik faktörlerin önemi uzun yıllardan beri bilinmektedir. Migren daha çok anneleri yolu ile kız çocuklarına geçmektedir. Birinci derecede akrabasında migren olanlarda kontrollere göre migren riski 1.88 kat artmıştır (89, 90). Kronik günlük baş ağrısı olan çocukların annelerinde migren oranı %60 oranında bulunmuştur (91). Buğdaycı R ve ark.'nın ülkemizden 5777 okul çocuğu üzerinde yaptıkları çalışmada baş ağrısı olan çocukların annelerinde baş ağrısı öyküsü %58,3 olarak bulunmuştur (49). Çalışmamızda ailede (birinci ve ikinci dereceden akrabalar arasında) migren ve tanı almamış baş ağrısı öyküsü, migren grubunda %45 bulunmuştur. Migrende ailede daha fazla baş ağrısı öyküsü olması literatür ile uyumludur. Migren ayırıcı tanısında aile öyküsünün olması önemli faktörlerden biridir.

Migren ayırıcı tanısında, ağrının şiddeti, güneş ışığı ve bazı yiyeceklerin ağrıyı tetiklemesi en önemli faktörler olarak bulunmuştur. Migrenli çocuklarda depresyon ve anksiyete oranı kontrollerden yüksektir (39). Çalışmamızda, sınavlar, aile ve arkadaş ilişkileri gibi stres, üzüntü yaratan durumlar, fiziksel aktivite ve yorgunluk baş ağrısını tetikleyici faktör olarak en sık bildirilenlerdir. Diyet ile alınan bazı gıdalar serotonin veya norepinefrin salınımına neden olur. Bu da vazokonstrüksiyon veya vazodilatasyon yaparak veya direkt olarak trigeminal gangliyonu uyararak migren ağrısını başlatır. Açlık ve düzensiz beslenme de migren ağrısını başlatabilir (50). Hastalarımızda, tetikleyici faktör olarak açlık, bazı gıdalar (çikolata) ve fiziksel aktivite belirtilmiştir.

Migren tanısında ağrı günlüğü tutmanın tanıda yararlı olduğu belirtilmektedir. Literatürde çocukların günlüğü ile ailelerin ifadeleri karşılaştırıldığında, aileler, özellikle babalar ağrı sıklığını çocuklardan daha düşük sıklıkta bildirmişlerdir ve bu fark kız çocuklarında daha yüksek oranda bulunmuştur (92). Ağrı günlüğü tutmanın diğer bir yararı da başvuru sırasında tanı IHS sınıflamasına göre konulsa da özellikle aurasız migren ve GTBA ayırıcı tanısının zor olmasıdır (93, 94). Hastalarımızdan tümü ağrı günlüğü ile en az 3 ay takip edildi. Hastalarımızın migren tanısına izlemdeki semptomlarına göre karar verildi. Birçok araştırmacı yaklaşım ve izlemleri farklı olan migrenin çocuklarda ayırıcı tanısını yapmanın IHS kriterleri ile güç olduğunu ve ek testlere veya takibe gerek olduğunu belirtmektedir (20, 93, 95-98).

Migren hastalarının alt grupları ICHD-IIR1'e göre özgül tanıları temel alınarak değerlendirildiğnde; aurasız migren 35 (%59,3), 10 auralı migren (%16,9), 10 kronik migren (%16,9), 3 hemiplejik migren (%5,1) ve abdominal migren tanılı 1 hasta (%1,7)vardı.

Paroksismal bir hastalık olan migrende nörofizyolojik bir test olan EEG'de anormallikler olabileceği bilinmektedir. EEG anormallikleri arka bölgelerde daha belirgin olan yavaşlama, keskin dalga ve dikenler, diken dalga aktivitesi, disritmisite, HPV ile daha fazla teta aktivitesi (yavaşlama), fotik uyarılma ile geçici anomali görülmesi şeklinde olabilir (44,99-102). Migren hastalarındaki EEG anormalliği üzerine yapılan çalışmaların sonuçları heterojen ve değişkendir. Bu sonuç sürpriz değildir. Hem fonksiyonel bir bozukluk olan migrende birçok iç ve dış etken vardır hem de geçmiş yıllarda 14 ve 6 Hz'lik pozitif dikenler patolojik kabül edilirken özellikle 1970'den sonra yapılan çalışmalarda bu EEG bulgusunın patolojik olmadığı belirtilmiştir (100). Bizim çalışmamızda son yıllarda yapılan çalışmalara uygun olarak EEG'de yavaş dalga aktivitesi, disritmisite, keskin, keskin yavaş dalgalar, dikenler ve diken-yavaş dalga aktivitesi EEG patolojisi olarak kabül edilmiştir.

Geçmiş yıllarda Froelich ve arkadaşları aralıklı baş ağrısı yakınması olan 2-15 yaş arası 500 çocukta ağrısız dönemde EEG çekmiş ve migrenli hastalardaki EEG anormalliklerinin migrenöz olmayan baş ağrısı olan çocuklardan daha fazla olduğunu belirtmişlerdir (103). Daha sonra yapılan başka bir çalışmada birincil baş ağrısı olan 116 çocukta EEG çekilmiş ve hastaların %12.2sinde EEG anormalliği bulunurken bu oran kontrol grubunda %4.3 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada yavaş dalgalar, keskin dalga ve dikenler ve disritmisite patolojik olarak kabul edilmiştir (100).

Birçok çalışma serebral korteksin aşırı uyarılabilme hipotezinin migrenin altında yatan ana patolojik mekanizma olduğunu desteklemektedir. Nörofizyolojik testlerdeki anormallikler, iyon kanallarında veya pompalarındaki fonksiyon bozukluğunu göstermektedir. Bu sonuçlar migren profilaksisinde kullanılan flunerazin ve verapamil gibi kalsiyum kanal blokerlerinin ve iyon kanalları üzerinden etki eden antiepileptik ilaçların etkilerini açıklayabilir. Antiepileptik ilaçlar nöronal

uyarılma eşiğini yükselterek migren profilaksisinde etkili olmaktadır (5, 6, 45, 104-107).

Çalışmamızda çekilen EEG'lerde; 49 (%81,7) hastanın bulguları doğalken, 1 (%5) hastada posterior bölgelerde yavaşlama, 6'sında (%10) fokal epileptik aktivite ve 3 (%5) hastada jeneralize epileptik anomalite tespit edilmiştir. EEG bozukluğu tespit edilen hastalara profilaktik ilaç tercih edilirken özellikle antiepileptikler tercih edilmiştir. Topiramat ve karbamezapin kullanımı diğer ilaçlardan fayda görmeyen hastalarda tercih edilmişlerdir.

Migren baş ağrısına tanı konulduktan sonra profilaksi kararı yanında hastanın yaşam tarzı, uyku hijyeni, kafein tüketimi değerlendirilmeli ve hastaya önerilerde bulunulmalıdır.

Günlük profilaktik ilaç kullanımı migren hastalarının %20-30 nu oluşturmaktadır. Seçilecek ilaçlar bireysel olmalı ve hastanın varsa eşlik eden problemleri, tetikleyen faktörler göz önüne alınarak (anksiyete, diabet, astım vbg) tercih edilmelidir. Hastalar aralıklarla çağrılarak hem tedavi sonuçları, hem ilaç yan etkileri sorgulanmalıdır. Tedavi amacı sadece semptomları azaltmak değil bir birey olarak hastanın mentalitesi, ilişkileden beklentileri ve sosyal sorunları değerlendirilmeli gereken uzmanlara yönlendirilmelidir.

Ağrı sıklığı ve şiddetinde en az %50 azalma olduğunda profilaktik olarak verilen ilaca cevap var olarak kabul edildi. Hastalara profilaksi öncesi aldıkları ağrı kesici sayısı sorulduğunda ortalama 9,5 (± 5,1) olduğu öğrenildi. Hastaların ortalama profilaksi aldıkları süre ortalama 10.03 (±7,2) (3-48 ay) tespit edilmiştir.

Hastaların ortalama migren atağı ağrı süresi, profilaksi öncesi 23 saat (±20,4), sonrasında 2,2 (±2,04) saat olarak tespit edildi. (p=0,0001) Profilaksi öncesi migren atak sıklığı ayda ortalama 8,3 (±5,2) iken, profilaksi sonrası 2,7 (±4,1)di (p=0,0001). Hem sıklık, hem de süre açısından profilaksi istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yararlı olmuştur.

Hastaların migren profilaksi sonrası atak sürelerini değerlendirmeleri istendiğinde 1,3 (±1,2) (0- 4 saat) olduğu öğrenilmiştir. Her ilaç grubunda hastalar profilaksiden yarar görmüşlerdir. Hem sıklık, hem de süre açısından profilaksi istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yararlı olmuştur.

İlaçların tedavi öncesi ve sonrası atak sıklığı ve süresi açısından karşılaştırması yapıldığında (tablo 4) valproatın, flunerazin, sertralin ve propranololün etkili olduğu görülmüştür.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası visüel analog skor ile ağrılarını değerlendirilmesi istendiğinde tüm ilaçların istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde ağrı skorunu azalttığı tespit edilmiştir.

Migren profilaksisinde kullanılan ilaçların atak sıklığı, süresini ve VAS değerlerini azaltmada birbirleri ile karşılaştırılması yapıldığında (tablo IV. 6,7 ve 8) valproatın hem VAS, hem ağrı süresi açısından istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha üstün olduğu tespit edilmiştir. Ağrı sıklığına ilaçların etkisi karşılaştırıldığında, valproatın, propranololden (p= 0,004) ve sertralinin, propranololden (p=0,007) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde sıklığı azalttığı tespit edilmiştir. Sıklık açısından valproatın flunerazine oranla atak sıklığını daha iyi azalttığı görülmüş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (P=0,071).

Migren patogenezi tam aydınlatılamamıştır ve çeşitli teoriler öne sürülmektedir. Dolayısıyla migren için en iyi profilaktik ilaç nedir bilinmemekte, yapılan ilaç çalışmalarının sonuçları ile değerlendirmeler yapılmaktadır. Migren profilaksisi çalışmasında atak sıklığı açısından en başarılı ilacın valproat olması, bu profilaksiyi alan hastalarda valproat gibi bir antiepileptik ilaç tercih edilmesinin bir önemi olabilir mi? Tabi ki bu kuramı desteklemek için yapılması gereken hücre düzeyinden başlayan çalışmaların yapılması gerekmektedir. Patofizyolojinin anlaşılması ile profilakside altın standart yakalanabilecektir.

Çalışmaya alınan 59 hastadan 50 hastanın (%84,7) tedaviye uyumları tamken 9'nun (%15,3) ilaçlarını düzenli kullanmadığı gözlenmiştir. Bu hastalar profilaksi öncesi ve sonrası ağrı süresi (p=0,218) ve atak sıklığı (p=0,092) açısından

değerlendirildiğinde, anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Yani tedavisini düzenli kullanmayan hastalarda migren baş ağrısı ile ilgili şikâyetleri beklendiği gibi gerilememiştir. Tedavi uyumu ve başarısı az olan, sertralin ve flunerazin kullanan hastaların tedavileri propranolola geçilmiştir. Hastalar tedavi cevabı açısından takip edilmektedirler.

Migren patofizlojisi henüz tam anlaşılamadığı için, profilakside kullanılacak en uygun tedavi net değildir. Literatürde ilaçların birbirine üstünlüğünü karşılaştıran çalışma sayısı çok değildir. Bizim çalışmamızda migren profilaksisinde en etkili ilaç valproat olarak bulunmuştur. Migren profilaksisinde kullanılan ilaçların plesaboya üstünlükleri az olduğundan en uygun tedavi için daha büyük hasta grupları ile çalışmalar yapılmalıdır.

ÖZET

Günümüzde baş ağrıları, sık görülmeleri ve küresel bir ekonomik yük yaratmaları nedeni ile tüm dünyada üzerinde çok sayıda araştırma yapılan bir konudur. Çocukluk çağı baş ağrıları da son yıllarda hak ettiği ilgiyi görmektedir. Çocuklarda baş ağrısı sınıflaması erişkinlerden uyarlanan Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (IHS) kriterlerine göre yapılmaktadır, ancak tanı ölçütlerinin çocuklar için özgüllüğü yüksek olmasına karşın duyarlılığı düşüktür

Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Çocuk Nöroloji kliniğine baş ağrısı şikâyeti ile başvuran, migren tanısı almış, profilaksi alan hastaların tedaviden ne kadar yararlandıklarını, kliniğimizde profilakside kullanılan ilaçların başarı oranlarını değerlendirmeyi amaçladık. Migren tanısı alan hastaların dosyaları Ocak 2000- Nisan 2011 tarihleri arasında geriye dönük olarak taranmıştır. Her bir hastanın demografik bilgileri, tanı anındaki belirti ve bulguları, ağrı sıklığı, süresi, şiddeti fizik inceleme bulguları, kranial MRI ve EEG bulguları, profilakside kullanılan ilaç, profilaksi süresi, profilaksi sonrası migren atak sıklığı ve süreleri kaydedilmiştir. Hastaların kliniğimize başvurmadan önceki ağrı süreleri 23±20 ay (3- 48ay) olarak bulundu.

Hastalara tedavi seçiminde; EEG bozukluğu olan hastalara, profilaksi için özellikle anti epileptik ilaçların seçilmesine özen gösterilmiştir. Bazı hastalara ayda 4'ten az migren atağı geçirmelerine rağmen uzun süre (>24 saat) ağrı atağı olduğundan ve bu atak günlük yaşamlarını ve okul başarılarını etkilediğinden profilaksi verilmesi kararı ailesi ile birlikte verilmiştir.

İlaçların tedavi öncesi ve sonrası atak sıklığı ve süresi açısından karşılaştırması yapıldığında valproatın, flunerazin, sertralin ve propranololün etkili olduğu görülmüştür. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası visüel analog skor ile ağrılarını değerlendirilmesi istendiğinde tüm ilaçların istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde ağrı skorunu azalttığı tespit edilmiştir

Migren profilaksisinde kullanılan ilaçların atak sıklığı, süresini ve VAS değerlerini azaltmada birbirleri ile karşılaştırılması yapıldığında valproatın hem VAS, hem ağrı süresi açısından istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha üstün olduğu tespit edilmiştir. Ağrı sıklığına ilaçların etkisi karşılaştırıldığında, valproatın, propranololden ve sertralinin, propranololden istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde sıklığı azalttığı tespit edilmiştir. Sıklık açısından valproatın flunerazine oranla atak sıklığını daha iyi azalttığı görülmüş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Migren patofizlojisi henüz tam anlaşılamadığı için, profilakside kullanılacak en uygun tedavi net değildir. Literatürde ilaçların birbirine üstünlüğünü karşılaştıran çalışma sayısı çok değildir. Bizim çalışmamızda migren profilaksisinde en etkili ilaç valproat olarak bulunmuştur. Çalışmamızın bu açıdan literatüre katkıda bulunacağını düşünmekteyiz. Migren profilaksisinde kullanılan ilaçların plesaboya üstünlükleri az olduğundan en uygun tedaviseçimi için daha büyük hasta grupları ile çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, baş ağrısı, migren, profilaksi

SUMMARY

Evaluation of prophylaxis in Pediatric Migraine

Headaches, with their high insidence resulting with a global economic burden, are one of the leading research topics today. Recently, pediatric headaches are also attracting the attention they deserved. Pediatric headaches are classified according to the criterias adjusted from the International Headache Society (IHS) criterias used primarily in adults, but their sensitivity is relatively low.

This study is designed in order to evalute the prophylaxis in pediatric migrane. The study involved 59 migraine patients diagnosed in our pediatric neurology outpatient clinic between January 2000-April 2011. We performed kranial MRI, EEG and definition of headache, frequency, duration to make a definitive diagnose in clinical practice. The duration and frequency of the migrane attack compared before and after the prophylaxis; valproat, sertraline, propranolol and flunarazine were effective.

The evaluation of results among the four drug comparions for duration, and visuel analog skor was significantly distinctive for valproat. Headache frequency for sertralin propranolol comparision and valproat propranolol komparision was significantly distinctive but compararision between valproat flunerazin was not distinctive.

The physiopathology of Migrene isn't clear, therefore there isn' any gol standart for prophlaxis. We determimed the most effective drug is valproat. These findings have potential implications for

clinical practice. Once headache is adequately evaluated and the proper diagnosis established, individual treatment needs to be developed. The limited proven efficacious medications need to be expanded and long-term outcomes measured.

Key words: Children, headache, migraine, prophylaxis,

KAYNAKLAR

1. Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. Cephalalgia. 2007;27:193-210.

2. Roth-Isigkeit A, Thyen U, Stoven H, Schwarzenberger J, Schmucker P. Pain among children and adolescents: restrictions in daily living and triggering factors. Pediatrics. 2005;115:152-62.

3. Bille BS. Migraine in school children. A study of the incidence and short-term prognosis, and a clinical, psychological and electroencephalographic comparison between children with migraine and matched controls. Acta Paediatr Suppl. 1962;136:1-151.

4. Ozge A, Bugdayci R, Sasmaz T, Kaleagasi H, Kurt O, Karakelle A, et al. The sensitivity and specificity of the case definition criteria in diagnosis of headache: a school-based epidemiological study of 5562 children in Mersin. Cephalalgia. 2002;22:791-8.

5. de Tommaso M, Marinazzo D, Nitti L, Pellicoro M, Guido M, Serpino C, et al. Effects of levetiracetam vs topiramate and placebo on visually evoked phase synchronization changes of alpha rhythm in migraine. Clin Neurophysiol. 2007;118:2297-304.

6. de Tommaso M, Marinazzo D, Guido M, Libro G, Stramaglia S, Nitti L, et al. Visually evoked phase synchronization changes of alpha rhythm in migraine: correlations with clinical features. Int J Psychophysiol. 2005;57 :203-10.

7. Welch KM. Contemporary concepts of migraine pathogenesis. Neurology. 2003;28;61:2-8.

8. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia. 2004;24.1:9-160.

9. Lima MM, Padula NA, Santos LC, Oliveira LD, Agapejev S, Padovani C. Critical analysis of the international classification of headache disorders diagnostic criteria (ICHD I-1988) and (ICHD II-2004), for migraine in children and adolescents. Cephalalgia. 2005;25:1042-7.

10. Silberstein SD. The role of sex hormones in headache. Neurology. 1992;42:37-42.

11. Sillanpaa M. Prevalence of headache in prepuberty. Headache. 1983;23:10-4.

12. Sillanpaa M, Anttila P. Increasing prevalence of headache in 7-year-old schoolchildren. Headache. 1996;36:466-70.

13. Sillanpaa M, Piekkala P, Kero P. Prevalence of headache at preschool age in an unselected child population. Cephalalgia. 1991;11:239-42.

14. Dalsgaard-Nielsen T. Some aspects of the epidemiology of migraine in Denmark. Headache. 1970;10:14-23.

15. Lipton RB, Silberstein SD, Stewart WF. An update on the epidemiology of migraine. Headache. 1994;34:319-28.

16. Lipton RB, Stewart WF. The epidemiology of migraine. Eur Neurol. 1994;34 :6-11.

17. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. JAMA. 19921;267:64-9.

18. Milovanovic M, Jarebinski M, Martinovic Z. Prevalence of primary headaches in children from Belgrade, Serbia. Eur J Paediatr Neurol. 2007;11:136-41.

19. Laurell K, Larsson B, Eeg-Olofsson O. Prevalence of headache in Swedish schoolchildren, with a focus on tension-type headache. Cephalalgia. 2004 ;24:380-8.

20. Laurell K, Larsson B, Mattsson P, Eeg-Olofsson O. A 3-year follow-up of headache diagnoses and symptoms in Swedish schoolchildren. Cephalalgia. 2006;26:809-15.

21. Zwart JA, Dyb G, Holmen TL, Stovner LJ, Sand T. The prevalence of migraine and tension-type headaches among adolescents in Norway. The Nord-Trondelag Health Study (Head-HUNT-Youth), a large population-based epidemiological study. Cephalalgia. 2004;24:373-9.

22. Unalp A, Dirik E, Kurul S. Prevalence and characteristics of recurrent headaches in Turkish adolescents. Pediatr Neurol. 2006;34:110-5.

23. Akyol A, Kiylioglu N, Aydin I, Erturk A, Kaya E, Telli E, et al. Epidemiology and clinical characteristics of migraine among school children in the Menderes region. Cephalalgia. 2007;27:781-7.

24. Mortimer MJ, Kay J, Jaron A. Epidemiology of headache and childhood migraine in an urban general practice using Ad Hoc, Vahlquist and IHS criteria. Dev Med Child Neurol. 1992;34 :1095-101.

25. M. Sillanpaa, "Prevalence of migraine and other headache in Finnish children starting school," *Headache*, vol. 15, no. 4, pp.288–290, 1976

26. Lewis D., ashwal S., et al. Practice Parameter: Pharmacological treatment of migraine headache in chıldren and adolescents. Neurology 63:2215-2224, 2004.

27. Stang PE, Yanagihara PA, Swanson JW, Beard CM, O'Fallon WM, Guess HA, et al. Incidence of migraine headache: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. Neurology. 1992;42:1657-62.

28. Vahlquist B. Migraine in children. Int Arch Allergy Appl Immunol. 1955;7:348-55.

29. Prensky AL, Sommer D. Diagnosis and treatment of migraine in children. Neurology. 1979;29:506-10.

30. Maytal J, Young M, Shechter A, Lipton RB. Pediatric migraine and the International Headache Society (IHS) criteria. Neurology. 1997;48:602-7.

31. Winner P, Wasiewski W, Gladstein J, Linder S. Multicenter prospective evaluation of proposed pediatric migraine revisions to the IHS criteria. Pediatric Headache Committee of the American Association for the Study of Headache. Headache. 1997;37:545-8.

32. Silberstein SD, Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, et al. The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition (ICHD-II)--revision of criteria for 8.2 Medication-overuse headache. Cephalalgia. 2005;25:460-5.

33. Nevo Y, Kramer U, Rieder-Groswasser I, Harel S. Clinical categorization of 312 children with chronic headache. Brain Dev. 1994;16:441-4.

34. Lewis DW. Toward the definition of childhood migraine. Curr Opin Pediatr. 2004;16:628-36.

35. Winner P. Childhood periodic syndromes and migraine. Curr Pain Headache Rep. 2005;9:197-201.

36. Winner P (2008) Pediatric headache. Current opinion Neurol. 21:316-322

37. Hersey AD, Winner P, Kabbouche MA et al (2005) Use of the ICHD-II criteria in the diagnosis of pediatric migraine. Headache 45:1288-1297.

38. Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL. Child neurology. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

39. Winner P, Rothner AD. Headache in children and adolescents. Hamilton, Ont.; London: B C Decker; 2001.

40. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca2+ channel gene CACNL1A4. Cell. 1996;1;87 :543-52.

41. De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante L, et al. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na+/K+ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. Nat Genet. 2003;33:192-6.

42. Oleson J. Cerebral and extracranial circulatory disturbances in migraine: pathophysiological implications. Cerebrovasc Brain Metab Rev. 1991;3 :1-28.

43. Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. N Engl J Med. 1994;22;331:1689-92.

44. Parain D, Hitzel A, Guegan-Massardier E, Lebas A, Blondeau C, Fedina I, et al. Migraine aura lasting 1-24 h in children: a sequence of EEG slow-wave abnormalities vs. vascular events. Cephalalgia. 2007;27:1043-9.

45. Chronicle EP, Pearson AJ, Mulleners WM. Objective assessment of cortical excitability in migraine with and without aura. Cephalalgia. 2006;26:801-8.

46. Lassen LH, Ashina M, Christiansen I, Ulrich V, Olesen J. Nitric oxide synthase inhibition in migraine. Lancet. 1997;8;349:401-2.

47. Powers SW, Patton SR, Hommel KA, Hershey AD. Quality of life in paediatric migraine: characterization of age-related effects using PedsQL 4.0. Cephalalgia. 2004;24:120-7.

48. Wober-Bingol C, Wober C, Karwautz A, Auterith A, Serim M, Zebenholzer K, et al. Clinical features of migraine: a cross-sectional study in patients aged three to sixty-nine. Cephalalgia. 2004;24:12-7.

49. Bugdayci R, Ozge A, Sasmaz T, Kurt AO, Kaleagasi H, Karakelle A, et al. Prevalence and factors affecting headache in Turkish schoolchildren. Pediatr Int. 2005;47:316-22.

50. Millichap JG, Yee MM. The diet factor in pediatric and adolescent migraine. Pediatr Neurol. 2003;28:9-15.

51. Bille B. Migraine in childhood and its prognosis. Cephalalgia. 1981;1:71-5.

52. A. L. Prensky, “Headache,” in Principles and Practice of Pediatrics, A. Oski, Ed., pp. 2135–2136, J. B. Lippincott, Philadelphia, Pa, USA, 2nd edition, 1994.

53. Tfelt-Hansen PC, Koehler PJ: History of the use of ergotamine and dihydroergotamine in migraine from 1906 and onward. Cephalalgia 2008, 28 :877–886.

54. Ever S, Marziniak M, Frese A et al. Plesebo efficacy in chıldhood and adolescense migraine: an analysis of double-blind and plesebo- controlled studies. Cephalgia 2009; 29:436-444

55. Gunner KB, smith HD, Ferguson LE. Practice guideline for diagnosis and management of migraine headaches in chıldren and adolescents: part two. J Pediatric Health Care 22. 2008

56. Balotton U, Temrine C. Recommentations for the management of migraine in pediatric patients. Expert Opin. Pharmacother 2007;8:731-744 :52-59

57. Wasiewski W. Preventive therapy in pediatric migraine. J. Chıld Neurol.2000;16:71-77.

58. Edmeads J, Lainez JM, Brandes JL, et al. Potential of the migraine disability assesment (MIDAS)questionnaire as a public health initiative and clinical practise. Neurology 2001;56;6:35-S42

59. Hersley AD, Powers SW, Vockell AL et al. PedMIDAS: devalopment of questionnaire to ases disability of migrains in chıldren. Neurology 2001;57 :2034-2039

60. Hersley AD. Current approachs to diagnosis and management of pediatric migraine. Lancet neurol. 2010;9:190-204

61. Eiland LS, Jenkins LS, Durham SH, et al. Pediatric migraine: pharmalogical agents for prophylaxis. Pediatrics 2007; 41:1181-1190

62. Ludvigsson J: Propranolol used in prophylaxis of migraine in chıldren. Acta neurolScand 1974;50:109-115

63. Olness K, McDonald JT, Uden DL: Comparison self hypnosis and propranolol treatment of juvenile class migraine. Pediatrics 1987;79:5-597

64. Forsythe JI, Gilles D, Silles MA: Propranolol in treatment of chılhood migraine. Dev Med Chıld Neurol. 1984;26:737-741

65. Noranha MJ: Double blind randomized cross over trial of timolol in migraine prophylaxis in chıldren: Cephalagia 1985;5:174-175

66. Bilie B, Ludvigsson J, Sanner G: Prophylaxis of migraine in chıldren. Headache 1977;17:61-63

67. Lewis D, Diamond S, Scott D. Prophylactic treatment of pediatric migraine. Headache 2004;44:230-237

68. Moja PL, Cusi C, Sterzi RR, Canepari C. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) for preventingmigraine and tension-type headaches. The Cochrane Database of Systematic rewievs Issue 3. 2005;Art. No: CD002919. DOI: 10.1002/14651858.

69. Snow V, Weiss K, Wall EM, Mottur-Pilson C, for the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. *Annals of Internal Medicine* 2002;137: 840–9.

70. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24:1–160.

71. Lewis D. Pediatric migraine. Neurol Clin2009;27:481-501

72. Parisi P. Who is stil afraid of the link between headache and epilepsy? Some reactions to and reflections an the article by Marte Helene Bjork and co workers. J Headache Pain 2009;10:327-329

73. Cuvelleiner JC, Riquet A, Vallee L. Antiepileptic drugs in pediatric migraine. Arch pediatr 2008;15:1693-1699

74. Cruz MJ, Valencia I, Legido A et al. Efficacy and tolerability of topiramate in pediatric migraine. Pediatr Neurol. 2009;41:167-170

75. Winner P, Pearlman EM, Linder SL et al. Topiramate pediatric migraine study investigators. Topiramate pediatric migraine study investigators. Topiramate for migraine prevention in chıldren: a randomized, double blind, plecebo controlled trial. Headache 2005;45:1304-1312

76. Lakshmi CV, Singhi P, Malhi P et al. Topiramat in the prophylaxis of pediatric migraine: a double blind placebo controlled trial. Chıld Neurol. 2007; 22:829-835

77. Winner P, Gendolla A, Stayer C et al. Topiramat for migraine preventionin adolescents: pooled analysis of effficacy and safety. Headache 2006;46:1503-1510

78. Olesen J, Steiner TJ. The international clasification of Headache disorders. Cephalgia 2004;24:1-160

79. Ashrafi MR, Shabanian R, Zamani GRet al. Sodium valproate versus propanolol in pediatric migrane prophylaxis. Eur J Paediatr Neurol. 2005; 41:167-170

80. Apostol G, Cady RK, Laforet GA, et al. Divalproex sodium extended-release in adolescent migraine prophylaxis: results of a randomized, double blind, plesabo controlled study. Headache 2009;48:1012-1025

81. Apostol G, Lewis DW, Laforet GA, Robieson WZ et al. Divalproex sodium extended-release for the prophylaxis of migraine headcahe in adolecents:

results of stand alone, long term open label safety study. Headache 2008;49: 44-45

82. Miller GS. Efficacy and safety of levatirasetam in pediatric migraine. Headache 2004;49:45-53

83. Pakalnis A, Kring D, Meier L. Levatirasetam prophylaxis in pediatric migraine –an open label study. Headache 2007;47:427-430

84. Pakalnis A, Krinig D. Zonisamide prophylaxis in refractory pediatric headache. Headache 2006;46:804-807

85. Riback PS: Factors presipitating migraine headache in chıldren. Ann Neul 1999;46:541

86. Salmon M: Pizotifen. Sonomigran in prophylaxis of chıldhood migraine. Headache 1990;30:264-268

87. Battistella PA, Ruffili R, Moro R et al: A plesbo controlled cross over trial of nimodipine in pediatric migraine. Headache 1993;33:36-39

88. Gallai V, Sarchielli P, Carboni F, Benedetti P, Mastropaolo C, Puca F. Applicability of the 1988 IHS criteria to headache patients under the age of 18 years attending 21 Italian headache clinics. Juvenile Headache Collaborative Study Group. Headache. 1995;35:146-53.

89. Russell MB, Iselius L, Olesen J. Migraine without aura and migraine with aura are inherited disorders. Cephalalgia. 1996;16:305-9.

90. Stewart WF, Bigal ME, Kolodner K, Dowson A, Liberman JN, Lipton RB. Familial risk of migraine: variation by proband age at onset and headache severity. Neurology. 2006;14;66:344-8.

91. Esposito SB, Gherpelli JL. Chronic daily headaches in children and adolescents: a study of clinical characteristics. Cephalalgia. 2004;24:476-82.

92. Lundqvist C, Clench-Aas J, Hofoss D, Bartonova A. Self-reported headache in schoolchildren: parents underestimate their children's headaches. Acta Paediatr. 2006;95:940-6.

93. Laurell K, Larsson B, Eeg-Olofsson O. Headache in schoolchildren: agreement between different sources of information. Cephalalgia. 2003;23:420-8.

94. Nappi G, Jensen R, Nappi RE, Sances G, Torelli P, Olesen J. Diaries and calendars for migraine. A review. Cephalalgia. 2006;26:905-16.

95. Abu-Arafeh I. Chronic tension-type headache in children and adolescents. Cephalalgia. 2001;21:830-6.

96. Balottin U, Termine C, Nicoli F, Quadrelli M, Ferrari-Ginevra O, Lanzi G. Idiopathic headache in children under six years of age: a follow-up study. Headache. 2005;45:705-15.

97. Battistella PA, Fiumana E, Binelli M, Bertossi E, Battista P, Perakis E, et al. Primary headaches in preschool age children: clinical study and follow-up in 163 patients. Cephalalgia. 2006;26:162-71.

98. Zebenholzer K, Wober C, Kienbacher C, Wober-Bingol C. Migrainous disorder and headache of the tension-type not fulfilling the criteria: a follow-up study in children and adolescents. Cephalalgia. 2000;20:611-6.

99. Aguggia M. Neurophysiological tests in primary headaches. Neurol Sci. 2004;25:203-5.

100. Jay GW. Epilepsy, migraine, and EEG abnormalities in children: a review and hypothesis. Headache. 1982;22:110-4.

101. Piccioli M, Parisi P, Tisei P, Villa M, Buttinelli C, Kasteleijn-Nolst Trenite D. Ictal headache and visual sensitivity. Cephalalgia. 2008;9:24.

102. Jay GW, Grove RN, Grove KS. Differentiation of chronic headache from non-headache pain patients using the Millon Clinical Multiaxial Inventory (MCMI). Headache. 1987;27:124-9.

103. Froelich WA, Carter CC, O'Leary JL, Rosenbaum HE. Headache in childhood. Electroencephalographic evaluation of 500 cases. Neurology. 1960;10:639-42.

104. Piccinelli P, Borgatti R, Nicoli F, Calcagno P, Bassi MT, Quadrelli M, et al. Relationship between migraine and epilepsy in pediatric age. Headache. 2006;46:413-21.

105. Calabresi P, Galletti F, Rossi C, Sarchielli P, Cupini LM. Antiepileptic drugs in migraine: from clinical aspects to cellular mechanisms. Trends Pharmacol Sci. 2007;28:188-95.

106. Artemenko AR, Kurenkov AL, Filatova EG, Nikitin SS, Kaube H, Katsarava Z. Effects of topiramate on migraine frequency and cortical excitability in patients with frequent migraine. Cephalalgia. 2008;28:203-8.

107. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;25;291:965-73.