

## ÇOCUKLUK ÇAĞI MİGRENİNDE PROFİLAKTİK TEDAVİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

### EVALUATION OF PROPHYLAXIS IN PEDIATRIC MIGRAINE

Arzu YILMAZ, MD;<sup>1</sup> Ömer BEKTAŞ, MD;<sup>2</sup> Serap TEBER, MD;<sup>3</sup> Gülhis DEDA, MD<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Nörolojisi Bölümü Ankara, Türkiye.

<sup>2</sup>Ankara Dışkapı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji E.A.H., Çocuk Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye.

<sup>3</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye.

Geliş tarihi: 17/02/2016

Kabul tarihi: 29/07/2016

*Yazarlar herhangi bir finansal destek kullanmamış olup yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.*

#### ÖZ

**AMAÇ:** Kiniğimize Ocak 2000 ve Nisan 2011 tarihleri arasında başvuran, Uluslararası Başağrısı Topluluğunun "Başağrısı Bozukluklarının Uluslar Arası Sınıflandırması" (ICHD-IIIR1)'nin kriterlerine göre migren tanısı konulan ve profilaksi alan 59 çocukluk çağı migren hastasının, tedavi sonuçlarını değerlendirmektir.

**GEREÇ VE YÖNTEMLER:** Migren tanısı alan hastaların dosyaları 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.

**BULGULAR:** Migren profilaksisinde kullanılan ilaçların atak sıklığı, süresini ve visüel analog skor değerlerini azaltmada birbirleri ile karşılaştırılması yapıldığında; valproatın hem visüel analog skor, hem ağrı süresi açısından istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha üstün olduğu tespit edilmiştir. Ağrı sıklığına ilaçların etkisi karşılaştırıldığında, valproatın, propranolole göre ve sertralinin de propranolole göre ağrı sıklığını istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde azalttığı tespit edilmiştir. Sıklık açısından valproatın, flunerazine oranla atak sıklığını daha iyi azalttığı görülmüş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

**SONUÇ:** Migren patogenezi tam aydınlatılamamıştır ve çeşitli teoriler öne sürülmektedir. Dolayısıyla migren için en iyi profilaktik ilacın hangisi olduğu net bilinmemekte, yapılan ilaç çalışmalarının sonuçları ile değerlendirmeler yapılmaktadır. Valproatın migren profilaksisinde etkisi GABAerjik nörotransmisyonu arttırması, nörojenik inflamasyonu GABA A reseptörleri aracılığıyla azaltmasıdır. Acaba migren patofizyolojisi ile ilgili hipotezler tedavi cevapları değerlendirilerek tekrar kurulabilir mi?

**Anahtar Kelimeler:** Çocukluk çağı migreni, Profilaksi, Başağrısı

**Yazışma adresi / Correspondence Address:** Dr. Arzu YILMAZ, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Nörolojisi Bölümü, Ankara, Türkiye

Tel: 0312 5953275

e-mail: arzuotken@yahoo.com

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** This study is designed in order to evaluate the prophylaxis in pediatric migraine. The study involved 59 migraine patients diagnosed according to the International Headache Society criterias, in our pediatric neurology outpatient clinic between January 2000-April 2011.

**MATERIAL AND METHODS:** The patients files considered retrospectively. We performed kranial MRI, EEG and definition of headache, frequency, duration to make a definitive diagnose. The duration and frequency of the migraine attack compared before and after the prophylaxis; evaluate the prophylaxis in pediatric migraine

**RESULTS:** The evaluation of results among the four drug comparions for duration, and visuel analog skor was significantly distinctive for valproat. Headache frequency for sertraline propranolol comparision and valproat propranolol comparision was significantly distinctive but compararision between valproat flunerazin was not distinctive. But headache duration valproat was more successful than the other therapies.

**CONCLUSION:** 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. The mechanism of action of valproate in migraine prophylaxis may be related to facilitation of GABAergic neurotransmission. Valproate also attenuates plasma extravasation and neurogenic inflammation by interacting with the GABAA receptor. After evaluation of treatment results would we re hypothesis.

**Keywords:** Children, Headache, Migraine, Prophylaxis

## GİRİŞ

Çocuklardaki rekürren baş ağrılarının yarıdan fazlasını migren oluşturmaktadır(1). Migren tedavisi genel çocuk nöroloji pratiğinin büyük bir kısmını oluşturmaktadır (2).

Pediyatrik popülasyonda migren sıklığına, atakların şiddetine rağmen literatürde migren tedavisi ile ilgili çok az kontrollü veri vardır. Ayrıca plasebo cevabının yüksek oluşu, tedavide kullanılan ilacın etkinliğini kanıtlamada zorluklara neden olmaktadır (3). Tedavide propranolol, antidepresanlar, kalsiyum kanal blokörleri, antihistaminikler ve antiepileptikler kullanılmaktadır (4).

Çalışmamızda amacımız IHS (International Headache Society)'nin "Baş ağrısı Bozukluklarının Uluslar Arası Sınıflandırması" (ICHD-IIR1)'nin kriterlerine göre migren tanısı konulan ve profilaksi alması önerilen 59 migren hastasının, tedavi sonuçlarını değerlendirmektir (5).

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

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. AÜTF'den etik kurul onamı alınmıştır.

Migren tanısı alan hastaların dosyaları Ocak 2000- Nisan 2011 tarihleri arasında geriye dönük olarak taranmıştır. Her bir hastanın demografik bilgileri, tanı anındaki belirtileri ve bulguları, ağrı sıklığı, süresi, şiddeti fizik inceleme bulguları, kranial MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) ve EEG (Elektroensefalografi) bulguları, profilaksi kullanılan ilaç, profilaksi süresi, profilaksi sonrası migren atak sıklığı ve süreleri kaydedilmiştir.

**Araştırmaya dâhil olma kriterleri:** IHS kriterlerine göre migren tanısı konulması, hastaların 5-18 yaşı arasında olması, epilepsi tanısı olmaması, Profilaksi için önerilen medikasyonu en az 3 ay kullanmış olmasıdır.

**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, tedaviye 3 aydan önce bırakan hastalardır.

## YÖNTEM

IHS'ye göre 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 Laboratuvarında çekildi. EEG'ler uluslararası 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 Rezonans Görüntüleme) çekildi. Migren profilaksisi alan hastaların dosya bilgilerinden kullandıkları ilaçlar incelenerek tedaviye cevapları değerlendirildi.

## İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS (16,0 version) programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arası yüzde karşılaştırırken ki-kare testi ya da Fisher'in exact testi, gruplar arası ortalama karşılaştırırken dağılım normalse T testi, dağılım normal değilse Mann-Whitney U ve Wilcoxon testi kullanıldı. 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.

## BULGULAR

Takip süresi ortalama 10.03 ( $\pm 7.2$ ) aydı. Demografik bilgileri değerlendirildiğinde; Hastaların 37'si kız (%62.7), 22'si (%37.2) erkekti. Kızların ortalama yaşı 12 ( $\pm 2.9$ ), erkeklerin

ortalama yaşı 11.3 ( $\pm 2.55$ )'di. Hastaların yaşları cinsiyetleri açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.176$ ). Hastaların kliniğimize başvurmadan önceki ağrı süreleri  $23 \pm 20$  ay olarak bulundu. Hastaların ortalama yaşı 12.0 ( $\pm 2.8$ )'di. Ailede başağrısı öyküsü 27 migren hastasında (%45) tespit edildi. Tüm hastaların çekilen kranial MRG'leri normaldi.

Çalışmaya alınan hastaların tümü ağrı güncesi verilerle 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 ( $\pm 7.2$ ) ay izlendiler.

Hastalarımızın 19'u propranolol (1-2 mg/kg/gün 2 dozda) (%32.2), 17'si Ca kanal blokörü olan flunerazın (5mg/ gün tek doz) (%28.8), 12'si (%20.3) sertralin (50mg/gün tek doz), 9'u valproat (20mg/kg/gün uzun salınımlı tablet tek doz) (%15.3), 1'i topirammat (3 mg/kg/gün 2 dozda) (%1.7) ve 1'i karbamezapin (20mg/kg/gün 2 doz) (%1.7) kullanmışlardır (Tablo 1).

**Tablo 1:** Koruyucu tedavide kullanılan ilaçlar

Kullanılan İlaç	Hasta Sayısı (59)
Flunerazın *	17 (%28,8)
Sertralin**	12 (%20,3)
Propranolol***	19 (%32,2)
Na Valproat****	9 (%15,3)
Topirammat****	1 (%1,7)
Karbamezapin****	1 (%1,7)
<b>Toplam</b>	<b>59 (%100)</b>

• Kalsiyum kanal blokörü, \*\* SSRI, \*\*\* Beta blokör \*\*\*\* Antiepileptik

Hastaların ortalama migren atağı ağrı süresi, profilaksi öncesi 23 saat ( $\pm 20.4$ ), sonrasında 2.2 ( $\pm 2.04$ ) saat olarak tespit edildi ( $p=0,0001$ ). Profilaksi öncesi migren atak sıklığı ayda ortalama 8.3 ( $\pm 5.2$ ) iken, profilaksi sonrası 2.7 ( $\pm 4.1$ )'di ( $p=0,0001$ ). Hem sıklık, hem de süre açısından profilaksi istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yararlı olmuştur. Atak sıklığını ve süresi azaltma açısından değerlendirildiğinde valproatın, flunerazın, sertralin ve propranololün etkili olduğu görülmüştür (Tablo 2). Topirammat ve karbamezapin kullanan birer hasta olduğu için değerlendirme dışı bırakılmıştır.

**Tablo 2:** 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)	<i>p</i>	Tedavi öncesi (min-max)	Tedavi sonrası (min-max)	<i>p</i>
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

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 (Tablo 3, 4 ve 5). 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 ( $P=0,071$ ).

**Tablo 3:** İlaçların Visüel analog skor'u azaltma üstünlükleri açısından karşılaştırılması

İLAÇLAR	<i>Yd Median</i>	<i>Yd Minimum</i>	<i>Yd Maximum</i>	<i>p</i>
Flunerazin	-33	-66	0	
Valproat	-100	-100	12	0,001
Sertralin	-35	-100	0	0,573
Propranolol	-50	-100	25	0,095
<b>Valproat</b>	-100	-100	12	
Flunerazin	-33	-66	0	0,001
Sertralin	-35	-100	0	0,005
Propranolol	-50	-100	25	0,023
<b>Sertralin</b>	-35	-100	0	
Valproat	-100	-100	12	0,005
Flunerazin	-33	-66	0	0,573
Propranolol	-50	-100	25	0,342
<b>Propranolol</b>	-50	-100	25	
Sertralin	-35	-100	0	0,342
Valproat	-100	-100	12	0,023
Flunerazin	-33	-66	0	0,095

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). Hastaların ortalama yaşı 12 olduğundan ve zeka geriliği olan, anamnez alınamayacak hastalar çalışmadan dışlandığından, VAS değerlendirilmesi hastalar tarafından yapılabilmektedir.

**Tablo 4:** İlaçların atak süresini azaltmaları açısından karşılaştırılması

İLAÇLAR	<i>Yd Median</i>	<i>Yd Minimum</i>	<i>Yd Maximum</i>	<i>p</i>
Flunerazin	-83	-66	0	
Valproat	-100	-100	12	0,001
Sertralin	-79	-100	0	0,811
Propranolol	-44	-100	25	0,131
<b>Valproat</b>	-99	-100	12	
Flunerazin	-72	-66	0	0,001
Sertralin	-79	-100	0	0,001
Propranolol	-44	-100	25	0,001
<b>Sertralin</b>	-79	-100	0	
Valproat	-99	-100	12	0,001
Flunerazin	-72	-66	0	0,811
Propranolol	-44	-100	25	0,258
<b>Propranolol</b>	-44	-100	25	
Sertralin	-79	-100	0	0,258
Valproat	-99	-100	12	0,001
Flunerazin	-72	-66	0	0,131

**Tablo 5:** İlaçların atak sıklığını azaltmaları açısından karşılaştırılması

İLAÇLAR	<i>Yd Median</i>	<i>Yd Minimum</i>	<i>Yd Maximum</i>	<i>p</i>
Flunerazin	-75	-100	25	
Valproat	-100	-100	400	0,071
Sertralin	-83	-100	-66	0,129
Propranolol	-50	-100	33	0,183
<b>Valproat</b>	-100	-100	400	
Flunerazin	-75	-100	25	0,071
Sertralin	-83	-100	-66	0,689
Propranolol	-50	-100	33	0,004
<b>Sertralin</b>	-83	-100	-66	
Valproat	-100	-100	400	0,689
Flunerazin	-75	-100	25	0,129
Propranolol	-50	-100	33	0,007
<b>Propranolol</b>	-50	-100	33	
Sertralin	-83	-100	-66	0,007
Valproat	-100	-100	400	0,004
Flunerazin	-75	-100	25	0,183

Kullanılan ilaçlarla ilgili herhangi bir yan etki gözlenmemiştir.

## TARTIŞMA

Hastaların literatürle uyumlu olarak %62 si kızdı (6). Çalışmamızda ailede baş ağrısı hikayesi yüksek (%45) oranında bulunmuştur. Literatürde ailede baş ağrısı öyküsü olmasının izlem devamlılığında etkili olduğuna dair veriler mevcuttur (7).

Çalışmamızda kullanılan ilaç tedavilerinin etkinliği açısından karşılaştırması yapılmıştır. Bessisso ve ark. (8) yaptığı çalışmada ailede baş ağrısı hikayesi %40 oranında bulundu.

Hastaların ortalama migren atağı ağrı süresi, profilaksi öncesi 23 saat ( $\pm 20.4$ ), sonrasında 2.2 ( $\pm 2.04$ ) saat olarak tespit edildi. (Profilaksi öncesi migren atak sıklığı ayda ortalama 8.3 ( $\pm 5.2$ ) iken, profilaksi sonrası 2.7 ( $\pm 4.1$ )'di . 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 valproatın, flunerazinin, sertralin ve propranololün etkili olduğu görülmüştür. Benzer olarak Caruso ve arkadaşlarının 7-16 yaş arası 31 hastada yaptıkları çalışmada 4 aylık valproat tedavisi sonrasında, ağrı frekansında %50-75 arasında azalma bildirmişlerdir (9). 1992 de Hering ve Krutzky migren profilaksisinde valproatın etkinliğini randomize çift kör bir çalışmada değerlendirmişlerdir. Çalışmada valproatın migren baş ağrısının sıklığını, ciddiyetini ve süresini azalttığını göstermişlerdir (10).

Sorge ve ark. (11) flunerazinin ile yaptıkları çift kör, plasebo kontrollü çalışmada hastaların atak sıklığı açısından belirgin yarar gördüğü tespit edilmiştir. Çalışmamız bu açılarından literatürle uyumludur. Bir meta analizde migren baş ağrısını propranololün %44, plasebonun % 14 azalttığını bulmuşlardır (12). Serotonin geri alım inhibitörleri ile ilgili sınırlı sayıda yararlı olduğuna dair çalışma varken, çocukluk yaş grubunda bununla ilgili veri yoktur (12). Migren yanında anksiyete ve depresyonu olan hastalarda serotonin geri alım inhibitörlerinin migren ataklarına da yararlı olduğu bildirilmiştir (13).

Bizim hastalarımızda da valproat, SSRI ve propranololün profilaksisinde etkili olduğu görülmektedir. En etkili olan ilacın valproat olduğu saptanmıştır. Shaygannejad ve ark. (14) yaptığı migrenin profilaktik tedavisinde topiramid ve valproat karşılaştırılmasında da bizim çalışmamızda olduğu gibi valproat migren profilaksisinde etkili bulunmuştur. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası VAS 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. Propranololün etkili olduğuna dair kanıtlar zayıftır. Ludvigsson ve arkadaşlarının propranolol dozları ile ilgili çalışmada telkinin propranololden daha etkili olduğu bulunmuştur (15).

Bu çelişkili sonuçlar çocukluk yaş grubunda anamnezin zorluklarından ve çevre faktörlerinin etkililiğinden kaynaklanabilir.

Flunerazinin ve propranololü karşılaştıran 7 heterojen metaanalizde flunerazinin daha yararlı olduğu bulunmuştur. Ancak bu farklılıkların çalışmaya alınan hasta sayılarından kaynaklandığı düşünülmüştür (16-18). Kaniecki ve ark. (19) yaptığı çalışmada valproatla propranolol karşılaştırılmış anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ancak valproatın plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmalarda tedavi başarısında anlamlı farklılık bulunmuştur (20). Çalışmamızda valproatın atak sıklık ve süresini azaltmada daha başarılı bulunması literatürde yapılan diğer çalışmalardan farklılık göstermektedir.

Migren patogenezi tam aydınlatılamamıştır ve çeşitli teoriler öne sürülmektedir. Dolayısıyla migren için en iyi profilaktik ilacın hangisi olduğu net bilinmemekte, yapılan ilaç çalışmalarının sonuçları ile değerlendirmeler



yapılmaktadır. Valproatın migren profilaksisinde etkisi GABA erjik nörotransmisyonu arttırması, nörojenik inflamasyonu azaltmasıdır (21). Acaba migren patofizyolojisi ile ilgili hipotezler tedavi cevapları değerlendirilerek tekrar kurulabilir mi? Antiepileptik ilaçlar nöronal uyarılma eşliğini yükselterek migren profilaksisinde etkili olmaktadır (9,11, 22-29).

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. Migren başağrısına tanı konulduktan sonra profilaksi kararı yanında hastanın yaşam tarzı, uyku hijyeni, kafein tüketimi değerlendirilmeli ve hastaya önerilerde bulunulmalıdır. Tedavinin amacı sadece semptomları azaltmak değil, bir birey olarak hastanın yeti yitimi, ve sosyal sorunları değerlendirmek gereken uzmanlara yönlendirilmek ve yaşam kalitesini korumaktır.

## SONUÇ

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

## KAYNAKLAR

- 1)L. Prensky H, ” in Principles and Practice of Pediatrics, A. Oski, Ed., pp. 2135–2136, J. B. Lippincott, Philadelphia, Pa, USA, 2nd edition, 1994.
- 2)Tfelt-Hansen PC, Koehler PJ. History of the use of ergotamine and dihydroergotamine in migraine from 1906 and onward. Cephalalgia. 2008; 28: 877-86.
- 3)Evers S, Marziniak M, Frese A, Gralow I. Placebo efficacy in childhood and adolescence migraine: an analysis of double-blind and placebo-controlled studies. Cephalalgia. 2009; 29: 436-44.

- 4)Wasiewski WW. Preventive therapy in pediatric migraine. J Child Neurol. 2001; 16: 71-8.
- 5)The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia. 2004; 24: 9-160.
- 6)Johnson A, Bickel J, Lebel A. Pediatric Migraine Prescription Patterns at a Large Academic Hospital. Pediatr Neurol. 2014; doi: 10.1016/j.pediatrneuro
- 7)Borge AI, Nordhagen R, Moe B, Botten G, Bakketeig LS. Prevalence and persistence of stomach ache and headache among children. Follow-up of a cohort of Norwegian children from 4 to 10 years of age. Acta Paediatr. 1994; 83: 433-7.
- 8)Bessiso MS, Bener A, Elsaid MF, Al-Khalaf FA, Huzaima KA. Pattern of headache in school children in the State of Qatar. Saudi Med J. 2005; 26: 566-70.
- 9)Caruso JM, Brown WD, Exil G, Gascon GG. The efficacy of divalproex sodium in the prophylactic treatment of children with migraine. Headache. 2000; 40: 672-6.
- 10)Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double-blind study versus placebo. Cephalalgia. 1992; 12: 81-4.
- 11)Sorge F, De Simone R, Marano E, Nolano M, Orefice G, Carrieri P. Flunarizine in prophylaxis of childhood migraine. A double-blind, placebo-controlled, crossover study. Cephalalgia. 1988; 8: 1-6.
- 12)Adly C, Straumanis J, Chesson A. Fluoxetine prophylaxis of migraine. Headache. 1992; 32: 101-4.
- 13)Silberstein SD, Goadsby PJ. Migraine: preventive treatment. Cephalalgia. 2002; 22: 491-512.
- 14)Shaygannejad V, Janghorbani M, Ghorbani A, Ashtary F, Zakizade N, Nasr V. Comparison of the effect of topiramate and sodium valporate in migraine prevention: a randomized blinded crossover study. Headache. 2006; 46: 642-8.
- 15)Ludvigsson j:Propranolol used in prophylaxis of migraine in children. Acta Neurol Scand. 1974; 50: 109-115.
- 16)Gawel MJ, Kreeft J, Nelson RE, Simard D, Arnott WS. Comparison of the efficacy and safety of flunarizine to propranolol in the prophylaxis of migraine. Can J Neurol Sci. 1992; 19: 340-5.
- 17)Lucking CH, Oestreich W, Schmidt R, Soyka D. Flunarizine vs. propranolol in the prophylaxis of migraine: two double-blind comparative studies in more than 400 patients. Cephalalgia. 1988; 8: 21-6.
- 18)Grottemeyer KH, Schlake HP, Husstedt IW. [Prevention

- of migraine with metoprolol and flunarizine. A double-blind crossover study]. *Nervenarzt*. 1988; 59: 549-52.
- 19)Kaniecki RG. A comparison of divalproex with propranolol and placebo for the prophylaxis of migraine without aura. *Arch Neurol*. 1997; 54: 1141-5.
- 20)Klapper JA. Toward a standard drug formulary for the treatment of headache. *Headache*. 1995; 35: 225-7.
- 21)Rimmer EM, Richens A. An update on sodium valproate. *Pharmacotherapy*. 1985; 5: 171-84.
- 22)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.
- 23)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.
- 24)Chronicle EP, Pearson AJ, Mulleners WM. Objective assessment of cortical excitability in migraine with and without aura. *Cephalgia*. 2006; 26: 801-8.
- 25)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.
- 26)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.
- 27)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. *Cephalgia*. 2008; 28: 203-8.
- 28)Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291: 965-73.
- 29)Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE. Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. *Headache*. 1991; 31: 333-40.