

Çocukluk çağı migreni erişkin migreninin olgunlaşmamış formu mudur?

Aynur Özge*

SUMMARY

Is childhood migraine unmaturred form of adult migraine?

Childhood migraine is a common problem among the primary complaints of the pediatric population. But for the general practitioners there are little known about clinical characteristics and management strategies. Headache practitioners commonly notice the age related differences of headache characteristics and management schedules. This paper primarily aimed to answer the question if pediatric migraine is an unmaturred form of adult migraine, by discussing the pathophysiological basis, clinical forms and management strategies.

Key words: Headache, migraine, childhood, adolescent, maturation

ÖZET

Çocukluk çağı migreni baş ağrısı yakınması ile hekime başvurular arasında önemli bir neden iken, gerek klinik özellikleri gerekse tedavi özelliklerindeki fark sıklıkla gözden kaçmaktadır. Baş ağrısı pratiği yapan hekimler migren kliniği ve tedavisinde hastanın yaşına bağlı olarak ortaya çıkan değişiklikleri sıklıkla farkediler. Bu makalede çocuk-ergen pratiği yapan hekimler için önemli bir semptom olan "baş ağrısı" kapsamında çocukluk çağı migreninin patofizyolojik temeller, klinik tablolar ve tedavi stratejileri açısından erişkin migreni ile benzer ve farklı yanları irdelenerek pediatrik migrenin erişkin migreninin olgunlaşmamış formu olup olmadığı sorusuna cevap aranması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Baş ağrısı, migren, çocukluk çağı, ergen, maturasyon

(*) Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Doç. Dr.

Başvuru adresi:

Doç. Dr. Aynur Özge, Fatih Mah. İstanbul Evleri C Blok D: 5 Mezitli, 33170, Mersin
Tel: (0 324) 337 43 00 / 1149, (0 532) 662 31 80 e-posta: aynurozge@gmail.com

(*) Mersin University School of Medicine, Department of Neurology, Assoc. Prof.

Correspondence to:

Aynur Özge, Assoc. Prof., Fatih Mah. İstanbul Evleri C Blok D: 5 33170 Mezitli, Mersin, TURKEY
Tel: (+90 324) 359 89 04, (+90 532) 662 31 80 Fax: (+90 324) 359 43 36 e-mail: aynurozge@gmail.com

Giriş

Baş ağrısı çocuk-ergen pratiğinde gerek esas yakınma, gerekse eşlikçi yakınma olarak önemli bir problem olduğu halde konu ile ilgili bilgi birikimi büyük oranda son yıllarda artan ilgiye dayanmaktadır. Bu süreçte elbette çeşitli çevresel faktörlerin etkisi ile her yaşta artan migren prevalansının da rolü vardır. Çocuk ve ergenlerde yüksek bir insidans, prevalans, toplumsal ve ekonomik yüke sahip olan baş ağrısı tanımlanan kriterlere bağlı olarak % 5.9-% 82 arasında değişen oranlarda görülmektedir. Bu makalede çocukluk çağı migreninin patofizyolojik temeller, klinik tablolar, tedavi stratejileri ve prognozları açısından erişkin migreni ile benzer ve farklı yanları irdelenerek “pediatrik migrenin erişkin migreninin olgunlaşmamış formu olup olmadığı?” sorusuna cevap aranması amaçlanmıştır.

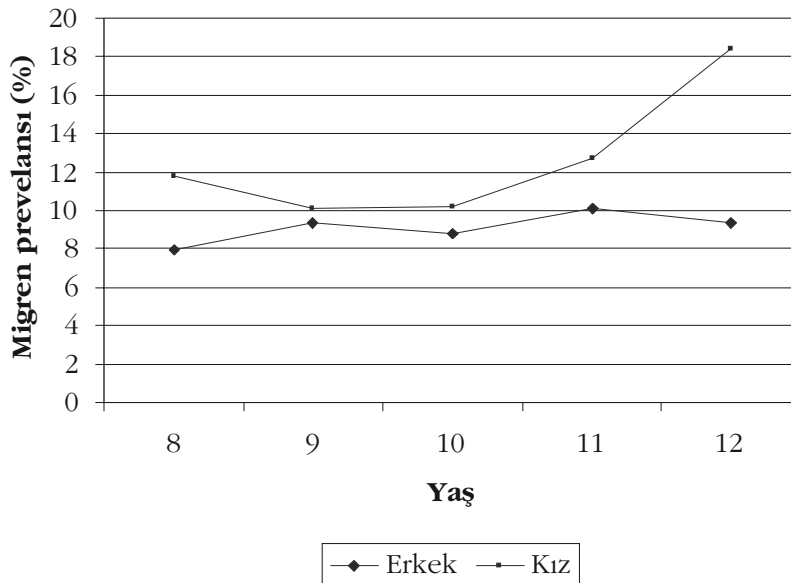
Epidemiyolojik Bakış

Migren kronik epizodik baş ağrılarının en sık rastlanan tipidir. Migren Türkiye başağrısı prevalansı çalışması verilerine göre ortalama % 16.4 sıklıkta görülmekte ve genellikle erkeklerin % 10.9'u ve kadınların % 21.8'ini etkilemektedir. Bu çalışmada auralı migren % 3.5 ve aurasız migren % 12.9 sıklıkta bildirilmiştir (Hayran 2000). Dünya çapında yapılan epidemiyolojik çalışmalarda gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde 10-45 yaş grubunda belirgin olmak üzere migren prevalansının tüm yaş gruplarında çarpıcı bir şekilde arttığı gösterilmiştir (Anttila 2006). Kadınlarda yaşam boyu migren prevalansı ise % 25'in üzerindedir (Evers 2006).

Çocuklardan bilgi almanın zorlukları ve yapılan çalışmalarda yöntem farklılıkları dikkate alındığında çocuklarda baş ağrısı prevalansı hakkında kesin bir rakam bildirmek son derece güçtür. baş ağrısı prevalansı genel olarak yaş ile birlikte artmakta ve çocuk-ergen yaş grubunda 11 ile 13 yaşlarında pik yapmaktadır (Bugdaycı 2005, Zencir 2004, Bener 2000, Stang 1992). Mersinde yapılan ve 5777 ilkokul çocuğunu kapsayan tabakalandırılmış örneklemlerle saha çalışmasında 8-12 yaş grubu çocukların % 49.2'sinin baş ağrısından yakındığı ve yapılan değerlendirmede bu çocukların % 10.4'ünün migren için IHS kriterlerini karşıladığı bildirilmiştir (Bugdaycı 2005, Özge 2002). Erişkinlerdeki kadın erkek farkına karşın çocuklarda migren sıklığı puberteye kadar birbirine yakın oranlarda olup takiben artan yaşla birlikte kadın-erkek farkı belirginleşmektedir (Bugdaycı 2004) (Şekil 1).

Çocukluk çağı migreni değişik yaşlarda başlayabilmektedir. Bir çalışmada izlenen olguların % 24.3'ünün 6 yaşından önce başladığı, % 57'sinin ise 6-10 yaş arasında başladığı bildirilmiştir (Hernandez-Lattore 2000). Migrende pozitif aile öyküsü % 56.5-% 77.5 olguda bildirilmiştir ve bu durum genetik çalışmaları hızlandırmıştır (Bugdaycı 2005, Zencir 2004, Hernandez-Lattore 2000).

Çocukların yaşam stillerinde ortaya çıkan değişiklikler ile birlikte son 30 yılda çocukluk çağı migreninde gözlenen çarpıcı artış konuya olan ilgiyi artırmış ve gerek hekimlerin gerek ailelerin bilgilendirilmesi ile etkin sağaltım stratejilerinin geliştire-



Şekil 1. Çocuklarda baş ağrısı prevalansının yaşla birlikte cinsiyete göre değişimi ($p < 0.001$) (Bugdaycı 2004 çalışması ile bildirilen kaynak veriden uyarlanan analiz).

rilmesini gerekli kılmıştır (Sasmaz 2004, Anttila 2002).

Patofizyolojik Bakış

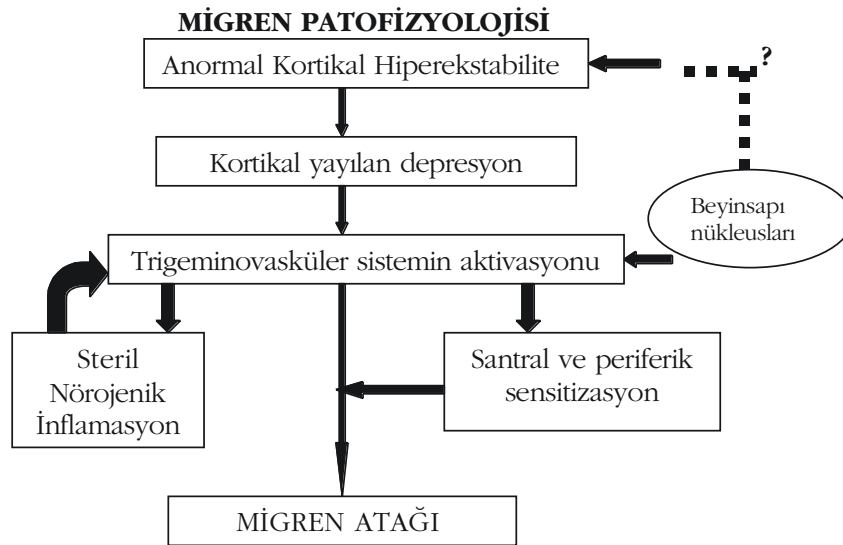
Migren patofizyolojisinde üzerinde durulan organik faktörler arasında genetik nedenler (kanalopati hipotezi), nörojenik inflamasyon ve nöropeptidler, nörofizyolojik değişiklikler, beyinsapı aktivasyonu ve yayılan depresyon sayılabilir (Karwautz 1999). Mekanizma için mutemel açıklama şöyle olabilir: baş ağrısı, ağrıya duyarlı yapılardan kaynaklanan duysal bilgilerin supratentoryal bölgeden trigeminal sinir, infratentoryal bölgeden ilk üç servikal spinal sinir aracılığı ile ilgili duysal ganglionlara iletilmesi ve talamik bağlantı sonrasında kortikal olarak algılanması ile oluşan bir duydur. Trigeminoasküler hipoteze göre uygun genetik yapıya sahip bireylerde uygun bir tetikleyici ile eşik düzey aşıldığında ortaya çıkan beyinsapı olayları ve kortikal yayılan nöronal depresyonu takip eden steril nörojenik inflamasyon temel mekanizmadır (Şekil 2). Serotonin bu süreçte temel rol oynar ve çeşitli serotonin reseptör alt tiplerinin agonist veya antagonist olarak üretilen ilaçlar gerek atak, gerekse profilaksi tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu noktada çocukluktan ergenliğe geçişte fizyolojik olgunlaşmaya paralel olarak gerçekleşen maturasyon ölçüsünde ergen migreni erişkin migrenine benzer klinik tabloya kavuşmaktadır. Ergenliğe geçiş sürecinde beyindeki kontrol mekanizmaları da maturasyonlarını tamamlamakta ve hastalık sürecinin nasıl gerçekleşeceği bu oranda belirlenmektedir (Ebinger

2006, Silberstein 2006, Goadsby 2001, Forsyth 1999).

Migrene eşlik eden çeşitli otonomik bozuklukların beyinsapındaki rafe nükleusu ve periakvaduktal gri cevhere ait bozuklukları yansıttığı ve bu bozuklukların maturasyondan etkilenmediğine ait kanıtlar raporlanmıştır. Keza bu süreçte artan aşırı duyarlık, artmış agresyon ve öğrenilmiş çaresizlik duygusu gibi psikolojik faktörlerinde etkisi olduğu düşünülmektedir (Ebinger 2006).

Genetik Altyapıya Bakış

Migrende genetik geçiş yıllardır dikkati çekmiş ve ikiz çalışmaları da konuyu desteklemiştir. Son yıllarda auralı migren ve ailevi hemiplejik migren beyin spresifik P/Q tipi kalsiyum kanallarının α_1 subünitini kodlayan ve 19p13 bölgesinde lokalize olan CACNA1A geninde gösterilen mutasyonlar Cav2.1 proteininin üretiminde bozukluğa yol açmaktadır. Bu kanallar beyinde ve nöromusküler kavşakta yaygın olarak bulunmakta ve sinaptik aralığa transmitter salınımında rol oynamaktadır. Ortaya çıkan problem sinyal iletimini farklı derecelerde bozmaktadır. Keza migrenin bir kanalopati olduğu görüşünü takiben diğer kanalopatiler (epizodik ataksi, spinoserebellar ataksi, epilepsi vb) ile migren arasındaki ilişki araştırılmış ve edinilen bilgiler zamanla bu düşünceyi desteklemiştir (Kors 2002, Carrera 2001). Ayrıca serotonin transporter gen, kalsitonin gen ilişkili peptid geni polimorfizmi gibi bulgular ile birlikte tedaviye cevabın önceden belirlenmesine yönelik çalışmalar sürdürülmektedir (Szilagyi A 2006).



Şekil 2. Migren patofizyolojisi (Lewis 2004'den değiştirilerek alınmıştır).

Tablo 1. Gözden geçirilmiş pediatrik ve erişkin migren tanı kriterlerinin kıyaslanması.

Çocuk - Ergen Migreni

Erişkin Migreni

Aurasız migren

Aşağıdaki kriterleri karşılayan 5 atak;

- | | |
|--|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Kısa süreli baş ağrısı (1-48 saat süren)2. Aşağıdaki özelliklerden en az ikisinin olması;<ul style="list-style-type: none">- Bilateral frontal veya unilateral yerleşim- Zonklayıcı karakter- Orta-ağır şiddet- Fiziksel aktivite ile belirginleşme3. Atak sırasında en az birinin eşlik etmesi<ul style="list-style-type: none">- Fotofobi ve/veya fonofobi- Bulantı ve/veya kusma4. Tüm bunları açıklayacak başka neden olmaması | <ol style="list-style-type: none">1. Uzun süreli baş ağrısı (4-72 saat)2. Aşağıdaki özelliklerden en az ikisinin olması;<ul style="list-style-type: none">- Unilateral yerleşim- Zonklayıcı karakter- Orta-ağır şiddet- Fiziksel aktivite ile belirginleşme3. Atak sırasında en az birinin eşlik etmesi<ul style="list-style-type: none">- Fotofobi ve/veya fonofobi- Bulantı ve/veya kusma4. Tüm bunları açıklayacak başka neden olmaması |
|--|---|

Auralı migren

Aşağıdaki kriterlerin en az üçünü karşılayan 2 atak;

- | | |
|---|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Fokal kortikal ve/veya beyinsapı bulgularını karşılayan reversibl aura semptomları2. En az 1 auranın 4 dakikadan (dk) kısa sürede gelişmesi veya 2 semptomun bir arada ortaya çıkması3. Hiçbir auranın 60 dk'dan uzun sürmemesi4. Aurayı takiben 60 dk'dan kısa süre içinde baş ağrısının ortaya çıkması.5. Tüm bunları açıklayacak başka neden olmaması | <ol style="list-style-type: none">1. Motor güçsüzlük olmaksızın auranın aşağıdakilerden en az birini karşılaması; Tamamen geri dönüşlü olan<ul style="list-style-type: none">- Görsel semptom,- Duyusal semptom,- Difazik konuşma2. Aşağıdakilerden en az ikisinin olması;<ul style="list-style-type: none">- Homonim görsel belirtiler ve/veya tek yanlı duysal belirtiler- En az 1 aura semptomunun 5 dk veya daha uzun sürede yavaş yavaş gelişmesi ve/veya farklı aura belirtilerinin 5 dk veya üzerindeki sürede art arda oluşması- Her bir belirtinin 5-60 dk sürmesi3. Aurasız migren ölçütlerini karşılayan baş ağrısının aura sırasında veya aura sonrası 60 dk içinde başlaması4. Tüm bunları açıklayacak başka neden olmaması |
|---|---|

Klinik Özelliklere Bakış

Migren için tanı kriterleri geliştirme çalışmaları 1955'te önerilen Vahlquist kriterleri (Semptomsuz dönemlerin olduğu tekrarlayıcı baş ağrılarına eşlik eden bulantı, görsel aura, tek taraflı yerleşim ve pozitif aile hikayesinden en az ikisinin varlığı) ile başlayarak bunu 1979'da Prensky ve Sommer kriterleri (Semptomsuz dönemlerin olduğu tekrarlayıcı baş ağrılarına eşlik eden karın ağrısı, aura, tek taraflı yerleşim, pozitif aile öyküsü ve zonklayıcı ağrı özelliklerinden en az üçünün varlığı) izlemiş ve 1988'de yayınlanan IHS kriterlerinde (HCC-1988) pediatrik migren en az 5 atak ve ağrı süresi 15 yaş altı için 2-48 saat, 15 yaş üstü için ise 4-72 saat olarak önerilmiştir. Ancak takip eden yıllarda baş ağrısı süresinin 2 saatten kısa olması gerektiğinin önerilmesi ile süre yeniden düzenlemiş kriterlerde süre 1 saat olarak bildirilmiştir (Tablo 1).

Özellikle baş ağrısı süresinin birkaç dakika ile bir saat arasında olabileceği ve sürenin kısaltılması gerektiği şeklindeki görüşler ağırlık kazanmaktadır. Her ne kadar yeni sınıflamada bu süre 1 saat olarak açıklanmışsa da kısaltılması yönündeki raporlar artmaktadır. Gerek çocukluk gerekse ergenlerde migren tanısında en duyarlı kriterler ağrı şiddeti, ağrı süresi, zonklayıcı ağrı özelliği, unilateral lokalizasyon ve ilişkili semptomların varlığı olarak bildirilmiştir (Karlı 2006, Turkdogan 2006, Ballotin 2005, Özge 2002). Oysa erişkinlerde bildirilen tedavisiz ortalama ağrı süresi genellikle 12 saat olup çocuklara oranla ağrılar daha sık nüks etme ve daha şiddetli olma eğilimindedir (Kelman 2006).

Migrenli çocuk-ergenlerin % 47.2'si ve erişkinlerin % 90.2'si ağrılarının fiziksel aktivite ile belirginleştiğini bildirmişlerdir (Kelman 2006, Özge 2002).

Çocuk-ergen yaş grubunda en sık eşlikçi hastalık enfeksiyonlar (% 41.5) ve alerjik yakınmalardır. En sık bildirilen çevresel faktörler arasında bilgisayar oyunları (% 45.9), gürültü (% 41.5) ve sıcak iklim (% 37.1) olarak bildirilmiştir (Özge 2002, Bener 2000). Eşlikçi belirtiler erişkin yaşta küçük farklar ile benzer şekilde seyretmekte ve artan bilgisayar kullanımı bu süreçte olumsuz rol oynamaktadır.

Migren tetikleyicileri çeşitli olup çocuk-ergen yaş grubunda en sıklıkla bildirilenler stres (% 13.9-%16.5), yorgunluk (%8.3), egzersiz (%2.8-%26.2), parlak ışık (%2.8), açlık (%2.8) ve ders çalışma (%2.8) dir. Keza taşıt tutması migrenlilerde GTB tanısı alanlardan daha sık (%53.2 ye karşın %46.8) rastlanan bir sorundur. Ağrıyı rahatlatan faktörler arasında en sık olarak uyumak (%52.8) ve analjezik kullanımı (%67.5) bildirilmiştir (Turkdogan 2006, Karlı 2006, Özge 2002).

Ergenlik veya erken erişkin dönemde kişilerin migrene sahip olup olmayacağının göstergeleri arasında maternal baş ağrılarının varlığı, çocukluk veya erken ergenlik döneminde varolan anksiyete semptomları, 18 yaşına geldiğinde devam eden stres reaktivitesi gibi faktörler tanımlanmıştır (Walddie 2002).

Özetle, migren kliniği yaşla birlikte anlamlı değişiklikler göstermektedir. Özellikle kızlarda ağrı lokalizasyonu artan yaşla birlikte iki taraflıdan tek taraflı olmaya eğilim göstermekte, ağrı şiddeti ve zonklayıcı olma özelliği artmakta, süresi uzamakta, fiziksel aktivite ile belirginleşme azalmakta, eşlikçi belirtilerin oranı ve auralı migren oranı üçüncü ve beşinci dekadlara kadar artmaktadır. Ancak auralı migren olgularında artan yaş ile birlikte geçirilen auralı baş ağrısı ataklarının sıklığı azalmaktadır. Keza uyumakla ağrılarda gözlenen rahatlatma yaşla birlikte azalan bir özelliktir. Tıpkı çocuklarda olduğu gibi 50 yaş üstü migrenlilerde ağrı özelliklerinde çarpıcı değişiklikler gözlenmekte ve özellikle de ilaç kötü kullanımının olduğu bireylerde gerilim tipi baş ağrılarına benzer kısa süreli lokalizasyonu sınırlı olan künt baş ağrılarında dönüşmektedir. Bazı araştırmacılar erken perinatal dönemde yaşanan ağrı deneyimlerinin sonraki yıllarda baş ağrısı gibi ağrılı olaylara olan duyarlılığı artırdığı yönündeki hipotezlerinde haklı delillere sahip olsalar da henüz tam olarak ispatlayamamışlardır (Maneyapanda 2005). Migren kliniğinde yaşla ilişkili olarak gözlenen değişiklikler serebral maturasyon temelinde açıklanabilir ancak konu ile ilgili yeterli bilimsel kanıt bulunmamaktadır (Kienbacher 2006, Kelman 2006a, Kelman 2006b,

Wöber-Bingöl 2004, Camarda 2002). Keza migrenli kadınlarda klinik değişimi açıklamada endojen hormonların rolü de dikkate alınmalıdır (Buzzi 2005). Bu değişikliklerin iyi bilinmesi ve doğru sağaltım stratejilerinin uygulanması sık rekürrens önemli bir sorun olduğu kronik migren olgularının azaltılması, ilaç kötü kullanımının önlenmesi ve dolayısı ile migrene bağlı toplumsal yükün azaltılması açısından son derece önemlidir.

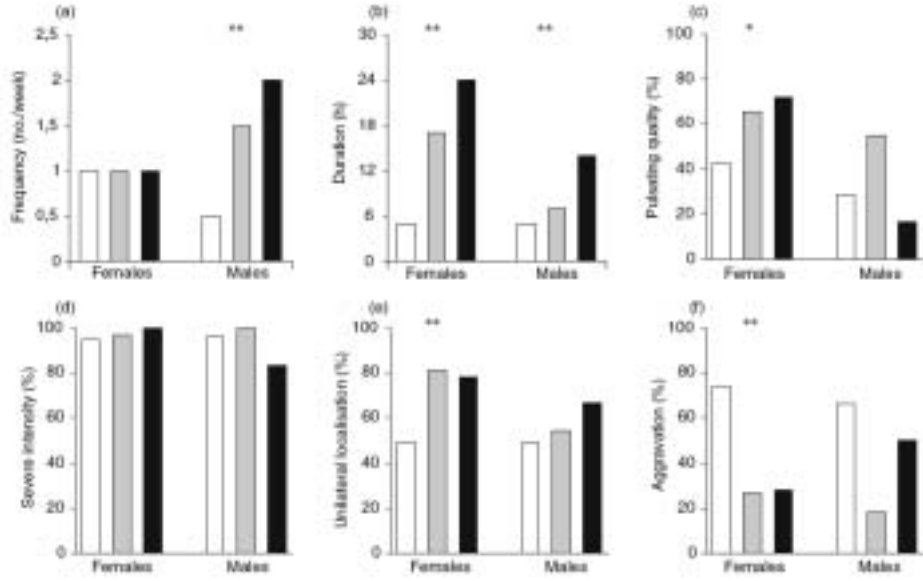
Migren İlişkili Semptomlara Bakış

Prodrom döneminde erişkinlerde olduğu gibi öfori, irritabilite, mood değişiklikleri, su içme isteğinde artış, sık idrara çıkma, sıvı retansiyonu, yüksek karbonhidratlı gıda alımına olan eğilim, esneme veya iç çekme gibi belirtiler olabilir. Ağrı sırasında ise tanı kriterlerinde belirtilen özelliklerin yanı sıra periumblikal hassasiyet, diyare, solukluk, uyuma isteği, ekstremitelerde soğukluk hissi, periorbital diskolorasyon, kan basıncı değişiklikleri veya senkop gibi otonomik belirtiler ergenlerde ve erişkinlerde daha belirgin olup bu durum serebral maturasyon temelinde açıklanmaktadır. Bununla birlikte taşıt tutması, uyurgezerlik ve tekrarlayan karın ağrıları çocuklarda daha sık gözlenen ilişkili semptomlardır (Lewis 2001). Ayrıca migrenli ailelerde otozomal dominant geçişli periyodik bacak ağrıları gibi öncül belirtiler de tanımlanmıştır (Saito 2006).

Tanı kriterlerindeki kuralların pratik hayata uygulanmasında anahtar nokta hastaya göre uygun sorgulama esnekliğinin sağlanabilmesidir. Erişkinde çoğunlukla direkt semptom sorgulaması yapılabilirken, çocuk ve hatta ergen yaş grubunda davranışların ön plana alınması gerekmektedir. Örneğin, baş ağrısı olduğu sırada “televizyonda en sevdiği filmi izleyemediğini” söyleyen bir çocukta ağrının şiddetli olduğu ve fotofobi hatta fonofobi eşlik ettiği düşünülebilir. Keza ağrı şiddeti hakkında karar verilirken çocuğun ağrı nedeni ile oyununu yarıda bırakıp eve gelmesi önemli bir ipucu olabilir. Bu bağlamda erişkinlerde kullanılan MIDAS ölçeği ve bu ölçeğin pediatrik versiyonu olan PedMIDAS ölçeği kullanım alanı bulabilir (Ertas 2004, Amico 2003).

Migren Varyantlarına Bakış

Çocukluk veya ergen dönemde gözlenen migren eşdeğerleri migrenöz etyolojiye bağlı olduğu düşünülen, buna karşın eşlik eden baş ağrısının olmadığı tablolar şeklinde tanımlanmaktadır. Migren



Şekil 3. Migrende ağrı özelliklerinin yaşa göre değişimi (Wöber-Bingöl 2004'den alınmıştır).

Migrende ağrı sıklığı (a) (sayı/hafta), süresi (b) (saat), zonklayıcı karakter (c) (%), şiddet (d) (%), tek taraflı yerleşim (e) (%) ve fiziksel aktivite ile belirginleşme (f) (%) özelliklerinin cinsiyet ve yaşa göre değişimi. İlk sütun 14 yaş ve altı bireyleri, ikinci sütun 15-40 yaş arası olguları ve üçüncü sütun (siyah dolgulu) 40 yaş üstü olguları tanımlamaktadır. * $p=0.01$ ve ** $p=0.001$ düzeyinde istatistiksel farkı ifade etmektedir.

varyantları erişkin pratiğinde seyrek olarak gözlenir. Tanımlanmış 5 tablo vardır;

1. Benign paroksizmal tortikollis (% 10.2)
2. Benign paroksizmal vertigo (% 38)
3. Abdominal migren/siklik kusmalar (% 18.5)
4. Asefaljik migren (% 28.7)
5. Akut konfüzyonel migren (% 4.6)

Asefaljik migren ve akut konfüzyonel migren genellikle geç çocukluk döneminde başlamakla birlikte diğer tablolar genellikle erken çocukluk döneminde başlar. Bu tablolarda tanı, açıklayacak başka tıbbi durumun olmaması, periyodik klinik durum ve sıklıkla ailede migren öyküsüne dayanmaktadır. Bazı araştırmacılar bu tabloların auralı migren spektrumunda değerlendirilmesi gerektiği görüşündedir (HCC 2004, Al-Twaijri 2002, Lewis 2001). Ancak migren varyantlarının erişkin migrenine öncül olup olmadığı tartışmalıdır (Lindskog 1999).

Diğer Migren Alt Tiplerine Bakış

Familyal hemiplejik migren: Seyrek görülen ve otozomal dominant geçişi tanımlanan bu tablo migren ataklarına eşlik eden tek taraflı duysal, motor veya lisan bozukluğu şeklinde fokal nörolojik defisit ile tanınmaktadır. Nörolojik bulgular baş ağrısı atağı geçtikten sonra en geç 24 saat içinde düzelir. Ayırıcı tanıda MELAS dikkatle araştırılmalıdır (Lewis 2001, Masuzaki 2001).

Baziler migren: Migrenlilerin % 3-19'unda görülen bu tablo baş ağrısına eşlik eden epizodik bulantı, kusma, solukluk, beceriksizlik, baş dönmesi, ser-

semlik hissi, görme bozuklukları gibi bulgular ile tanınır. Ayırıcı tanıda posterior fossa tümörleri, arteriyovenöz malformasyonları, kavernöz anjiomlar, konjenital malformasyonlar, vertebroz baziler yetmezlik, akut labirintit veya pozisyonel vertigo akılda tutulmalıdır (Lewis 2001).

Oftalmoplejik migren: Çocuklarda çok seyrek görülen bu dramatik tablo akut başlangıçlı oftalmoplejiye eşlik eden sıklıkla retroorbital yerleşimli baş ağrısı atakları ile tanınır. Atak sırasında görme bozukluğu ve çift görme tanımlayan çocukların yakınmaları sıklıkla baş ağrısı düzeldiğinde kendiliğinden kaybolur. Ayırıcı tanıda diğer oftalmopleji nedenleri akılda tutulmalıdır (Lewis 2001).

Retinal migren: Son derece seyrek görülen bu tablo baş ağrısı ataklarına eşlik eden amarozis fugax atakları ile tanınır. Atak sırasında yapılan fundoskopik muayenede retinal venler ve arterler soluk olabilir (Lewis 2001).

"Alice harikalar diyarında" sendromu: Lewis Carroll'un romanından esinlenerek tanımlanan, görsel ve işitsel hallüsinasyonlar ile karakterize özel bir migren eşdeğeridir. Ayırıcı tanıda infeksiyöz mononükleoz, kompleks parsiyel nöbetler ve ilaç etkisi dikkate alınmalıdır (Lewis 2001, Forsyth 1999).

Konfüzyonel migren: Seyrek olgu sunumları ile pediatri pratiğine giren bu durum baş ağrısına eşlik eden akut konfüzyonel durum, ajitasyon ve sıklıkla eşlik eden afazi ile tanınır. Geçici global amnezi, parestezi ve hemiparezi eşlik edebilir. Ol-

guların % 75'inde aile öyküsü ve pek çok olgunun öyküsünde kafa travması bildirilmiştir. Ayırıcı tanıda ensefalit, beyin absesi, ilaç intoksikasyonu, serebrovasküler hastalık, vaskülitler, metabolik ensefalopatiler kompleks parsiyel nöbetler ve postiktal durum akıldan tutulmalıdır (Lewis 2001).

Abdominal migren: Çocukluk çağının yeterince anlaşılammış tablolarından biridir. Açıklanamayan tekrarlayıcı karın ağrıları, bulantı ve kusmalar ile seyreden tablo bazı araştırmacılar tarafından tekrarlayan siklik kusmaların bir varyantı olarak kabul edilir. Ancak pediatrik migrenin tekrarlayan karın ağrıları ile prezente olabildiği düşünüldüğünde dikkatle takip edilmesi gereken bu tablo çocukluk çağı migrenleri içinde değerlendirilebilir (Lewis 2001). Gözden geçirilmiş tanı kriterleri abdominal migren tanısı için;

- günlük işlevleri bozan karın ağrısı,
- ağrının periumblikal bölgeye lokalize olup künt özellikte tanımlanması,
- eşlikçi belirtilerden (iştahsızlık, bulantı, kusma, solukluk) en az ikisinin varlığı,
- her atağın bir saatten fazla sürmesi,
- yılda en az 2 atak geçirmesi, ataklar arasında çocukların tamamen sağlıklı olması ve
- tüm bunları açıklayacak başka neden olmamasını ön görmektedir (Dignan 2001).

Abdominal migrenin erişkin formu seyrek olarak bildirilmiş (d'Onofrio 2006) olup abdominal migrenin erişkin migreninin öncül formlarından biri olduğu konusunda görüş birliği vardır (Kothare 2004, Dignan 2001). Tedavide atakları sık tekrarlayan olgularda diğer proflaksi ajanlarının yanı sıra 5-7.5 mg/gün Flunarizin tercih edilebilir (Kothare 2004).

Komorbid Klinik Tablolara Bakış

Migren heterojenitesi ve gözlenen klinik değişim başta epilepsi, serebrovasküler hastalıklar, anksiyete/depresyon, arteriyel hipertansiyon, mitral valv prolapsusu ve patent foramen ovale olmak üzere çeşitli nörolojik, psikiyatrik ve kardiyovasküler hastalıklar ile açıklanmaktadır. Bu birlikliklerin bir kısmı koinsidanstan öte aynı gende mutasyonlar ile açıklanmaktadır (Buzzi 2005). Migren ile astım, alerjik rinit gibi alerjik bozukluklar arasındaki ilişki farklı boyutlarda her yaş için dikkati çekmiş ve özellikle alerjik rinit ve astım veya alerjik rinit için pozitif aile öyküsü oranı migrenlilerde diğer baş ağrısı olgularına göre daha yüksek bulunmuştur (Özge 2006, Zencir 2004). Öte yandan patofizyolojik zemini tartışmalı olmakla birlikte migrenle ilişkisi gösterilmiş tablolar

da vardır; örneğin erken yaşlarda tekrarlayan burun kanamaları migren olasılığını 4 kata kadar artırır (Jarjour 2005).

Psikiyatrik Komorbiditenin Etkisi

Tekrarlayan ağrı deneyimleri çocuklarda uyku, iştah, oyun, okul performansı ve dikkat başta olmak üzere tüm yetileri olumsuz şekilde etkiler. Ergenlik öncesi dönem ve ergenlikte ise emosyonel yapı ve kişilik değişiklikleri daha ön plandadır. Yapılan çalışmalarda migren tanısı alan çocuklarda anksiyete bozukluklarına eşlik eden içselleştirme problemi başta olmak üzere çeşitli davranış bozuklukları bildirilmiştir. Ayrıca kekelemelik ve tik bozukluğu gibi eşlikçi belirtilerde migrenlilerde gerilim tipi baş ağrısı olguları ve sağlıklı kontrollerden daha sık saptanmıştır. Çocukun psikolojik durumunu ayrıca anne baba kaybı yada boşanması ve depresif anne gibi pek çok çevresel faktör etkilemektedir. Keza ergenlik döneminde yaşanan stres olayları erişkin migrenine sahip olma olasılığını da anlamlı şekilde artırmaktadır (Balottin 2005, Özge 2005, Waldie 2001). Erişkin migreninde de eşlikçi anksiyete bozukluğu ve depresyon sık rastlanan bir durum olup özellikle sık atak geçiren veya ilaç kötü kullanımı için risk grubunda olan olgularda tedavi planlanırken dikkate alınmalıdır.

Migren - Epilepsi İlişkisine Bakış

Son zamanlarda yayınlanan önemli bir çalışmada auralı migren olgularının % 10.2'sinde epileptik bozukluk öyküsü olduğu, baş ağrısı olan çocukların % 11.7'sinde spesifik EEG bozukluğu saptanırken auralı migren tanısı alan çocuklarda bu oranın % 43.5'e çıktığı bildirilmiştir (Piccinelli 2006). Bu bilgiler migren ve epilepsi birlikteliği hakkında yıllardır tartışılan genetik ve patofizyolojik benzerliklerin maturasyon zemininde kapsamlı olarak incelenmesi gereğini ortaya koymuştur.

Biyomarker Arayışı, Maturasyona Ait Göstergeler

Çocuklarda migren tanısı için uygulanabilir bir biyomarker arayışı yıllardır süregelmiş olup bu konuda pek çok çalışma yapılmıştır. Son zamanlarda yapılan bir çalışma GTB tanısı alan çocuklar ve kontroller ile kıyaslandığında serumda glial bir protein olan S100b saptanmasının tekrarlayıcı baş ağrısı olan çocuklarda migren için önemli bir biyomarker olabileceğini göstermiştir (Papandreou 2005).

Migrende gecikmiş serebral maturasyonu tartışan pek çok elektrofizyolojik çalışma çelişkili bilgiler

Tablo 2. Migrende atak tedavisi seçenekleri ve önerilen dozlar.

İlaç	Çocuk/Ergen Dozu	Erişkin dozu
Analjezikler		
Asetaminofen	20 mg/kg p.o. başlangıç, 10-15 mg/kgx4 doz/gün idame, 65 mg/kg/gün (3000 mg/gün) maksimum doz	1000 mg p.o./supp
İbuprofen	1-12 yaş; 10 mg/kg p.o. 4-6 doz/gün 12 yaş üstü; 200-400 mgX4 doz/gün, maksimum doz 1200mg/gün.	200-800 mg
Naproksen	5 mg/kg p.o.x2 doz/gün, maksimum doz: 750 mg/gün	500-1000 mg
Asetil salisilik asit	-	1000 mg
Diklofenak	-	50-100 mg
Metamizol	-	1000 mg p.o./i.v
Tolfenamik asit	-	200 mg p.o.
Nimesulid	2.5 mg/kg	100-300 mg p.o.
Antiemetikler		
Promethazin	Başlangıç dozu 1 mg/kg p.o. (maksimum 25 mg), 0.25-1mg/kg dozlar 4-6 saatte bir tekrarlanabilir.	
Metoklopramid	0.1-0.2 mg/kg p.o. (maksimum 10 mg)	10-20 mg p.o., 20 mg supp, 10 mg i.m./i.v.
Domperidon	-	20-30 mg p.o.
Klorpromazin	Ağır ataklarda 1 mg/kg i.m.	100 mg i.m./p.o.
Triptanlar		
Sumatriptan		
subkütan	0.06-0.1 mg/kg	
Peroral	25 mg (<50 kg), 50 mg (>50 kg)	
Nazal	5 mg (<50 kg), 20 mg (>50 kg)	
Eletriptan	40 mg p.o.	
Naratriptan	2.5 mg p.o.	
Zolmitriptan	2.5 mg p.o.	
Frovatriptan	2.5 mg p.o.	
Diğer ajanlar		
Fenobarbital	0-2 yaş; 1 mg/kg 15 dakikada infüze edilebilir.	
Magnesium	-	1 g infüzyon/atak

Not: Listeye yalnız plasebo kontrollü çalışmalarda etkinliği gösterilen ve ülkemizde ticari sunumu mevcut olan ajanlar alınmıştır.

vermekle birlikte son zamanlarda yayınlanan kapsamlı bir çalışmada migrenlilerde sağlıklı kontroller ve GTB olguları ile kıyaslandığında yaşla birlikte temel VEP (visual evoked potentials) komponentlerinde önemli bir değişim olmazken, N135 potansiyelinde özellikle yüksek spektral frekanslarda anlamlı değişim saptandığı ve bu bulgunun gecikmiş serebral maturasyonu desteklediği gösterilmiştir (Rieke- Oelkers 2004, Yılmaz 2001)

Maturasyon çalışmalarında EEG mapping sıklıkla kullanılan bir yöntem olmakla birlikte migrenli olguların bu bakış açısı ile incelendiği çalışma henüz raporlanmamıştır. Literatürde her yaşta mig-

renli olgulara ait gerek ataklarda gerekse atak arası döneme ait EEG değişikliği bildirilmiştir. Ancak EEG'de maturasyon göstergelerinin migrenlilerde yaşa göre değişimini inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır.

Tedaviye Bakış

Migren tedavisi genel olarak dört aşamalıdır;

1. Eğitim
2. Akut tedavi yaklaşımları
3. Profilaksi yaklaşımları
4. Nonfarmakolojik yaklaşımlar

Tablo 3. Migrende profilaksik tedavi seçenekleri ve önerilen dozlar.

İlaç	Çocuk/Ergen Dozu	Erişkin dozu
Antihistaminik ajanlar		
	6 yaş altı; 0.125 mg/kg, 2-3 dozda. Maks: 12 mg/gün	-
Siproheptadin	6-14 yaş; 4 mg, 2-3 dozda p.o. Maks: 16 mg/gün	
Adrenerjik reseptör modülatörleri		
Propranolol	0.6-1.5 mg/kg/gün, iki doz halinde verilir. Doz çok yavaş artırılır. Maksimum doz 4 mg/kg veya 40 mg/gün.	40-240 mg
Metoprolol	25-50 mg	50-200 mg
Atenolol	-	50-200 mg
Kalsiyum kanal blokerleri		
Verapamil	4-8 mg/kg/ gün, iki doz halinde	120-240 mg
Flunarizin	5-10 mg/gün, yatarken tek doz olarak	5-10 mg
ACE inhibitörleri		
Lisinopril	-	20 mg
Antidepresan ajanlar		
Amitriptilin/ Nortriptilin	6-12 yaş; 10-30 mg/gün, 2 dozda 12 yaş üstü; 10-50 mg/gün, 3 dozda	10-150 mg
SSRI'leri*	-	Fluoksetin 10-40 mg etkili
SNRI'leri*	-	Venlafaksin 75-150 mg
Antiepileptik ajanlar		
Valproik asit	10-30 mg/kg/ gün, iki-üç doz halinde. Tek doz gece verilir.	500-1800 mg
Topiramet	12.5 mg/gün başlanarak doz her 2 haftada bir artırılır. Maksimum doz 100 mg/gün.	25-100 mg
Gabapentin	10-20 mg/kg, 2 doz halinde	1200-1600 mg
Levatirasetam	250-1500 mg/gün	250-1500 mg
Diğerleri		
Riboflavin	400 mg/gün, tek doz olarak.	400 mg/gün
Magnezyum	-	24 mmol/l düzey

* Bu alanda pek çok ajan çalışılmış olmakla birlikte yalnızca belirtilen ajanların etkinliği çift kör plasebo kontrollü çalışmada ortaya konmuştur. Diğer ajanlar için kontrollü klinik çalışmalar gereklidir.

Eğitim; Çocuklar ve aileleri migrenöz sinir sisteminin yapısı hakkında bilgilendirilmelidir. Ataklar ve baş etme yöntemleri öğretilmelidir. Ağrı günlüğü tutulmalıdır. Günlük stres ilişkili baş ağrıları için bir tedavi yöntemi bile olmaktadır. Migrenlilerin sinir sistemi çevresel uyarılardan korunma ihtiyacı duyar. Uyarı yeterince şiddetli ise atak migren ile sonuçlanır. Eğer uyarı egzersiz, biyofeedback, rutin yiyecekler ve uyku gibi koruyucu faktörler ile dengelenirse atak önlenir. Ayrıca ataklar ile ilişkili aktiviteler sorgulanmalıdır. Hastalar ataklara zemin hazırlayabilecek düzensiz uyku, düzensiz yemek, düzensiz istirahat zamanları, alışılmadık kokular ve bilgisayar oyunları gibi katotik görsel uyarılardan uzak tutulmalıdır. Kötü ışıklandırılmış ortam, gürültü, hava koşullarında

değişiklik için dikkatli olunmalıdır. Mayalı yiyecekler, tatlandırıcılar, kafein, aspartam ve monosodyum glutamat diyetten arındırılmalıdır. Özellikle uyku bozukluklarının pek çok açıklanmış hipotezle migrenli çocuklarda sağlıklı olanlardan daha sık görüldüğü dikkate alındığında baş etme stratejilerine iyi bir uyku hijyeninin dahil edilmesinin önemi açıktır (Caretonuto 2005, Winner 2001, Forsyth 1999).

Atak tedavisi:

Migren atak tedavisinde başarılı bir tedavi aşağıdaki özelliklerin en az birini veya kombinasyonunu karşılamalıdır (Evers 2006):

1. İki saat sonra ağrı olmaması

2. İki saat sonra ağrı şiddetinin hafif-orta şiddete dönüşmesi veya ağrı olmaması
3. Her üç ataktan ikisinde aynı etkinin gözlenmesi
4. Tedaviden sonra 24 saat içinde yeni bir ilaç alımını gerektirecek ağrı olmaması.

Çocuk baş ağrısı tedavisi planlanırken çocukla birlikte mutlaka ailede ele alınmalıdır. Pediatrik yaş grubunda ağrıların kısa sürdüğü ve %60-70'lere varan plasebo cevabı dikkate alınarak farmakolojik tedavi ihtiyacı kararı dikkatle verilmelidir (Dooloey 2006). Çocuk ve ergenlerde pek çok migren atağında basit veya kombine analjezikler yeterli olmaktadır. Genel olarak asetaminofenin ibuprofenden daha hızlı etki gösterdiği, buna karşın ibuprofenin daha etkili olduğu bilinmektedir. Orta-ağır şiddetli ataklarda asetaminofen, ibuprofen ve psödoefedrin kombinasyonu da uygun bir seçenektir. Ancak aspirin kafein kombinasyonundan sakınılmalıdır (Linder 2001).

Tablo 2'de belirtilen tüm ajanların plaseboya üstünlüğü gösterilmekle birlikte birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir. Son zamanlarda uygun doz ayarlandığında triptanların erişkinlerdeki gibi etkili oldukları bildirilmiştir (Damen 2005, Linder 2001, Winner 2001, Demirkaya 2001, Forsyth 1999).

Triptanların yararlarına karşın henüz ülkemizde çocuk-ergen yaş grubu için kesin onay verilmiş olup uygulamada aşağıdaki noktalar akılda tutulmalıdır;

- İskemik kalp hastalığı, koroner arter vazospazmı veya altına yatan önemli kardiyovasküler hastalığı destekleyen bulguların varlığı,
- Kontrol edilemeyen hipertansiyon varlığı,
- Hemiplejik migren veya baziler migren gibi özel tabloların varlığı,
- Son 24 saat içinde başka bir triptan veya ergo bileşiği ile atak tedavisi yapılmış olması,
- Son 2 hafta içinde MAO inhibitörlerinin kullanılmış olması,
- Triptanlara aşırı duyarlılık olması (Lewis 2004).

Profilaksi:

Günümüzde migrenlilerin yalnızca %5'inin profilaksi tedavisi aldığı dikkate alınır, hekimler tarafından profilaksi seçeneklerinin gözden geçirilmesine olan ihtiyaç daha kolay anlaşılabilir (Silbertein 2006). Migrende profilaksik tedavi genel olarak aşağıdaki durumlarda uygulanmalıdır;

- Yaşam kalitesi, iş performansı veya okul başarısının belirgin şekilde etkilenmesi
- Ayda iki veya daha sık atak geçirilmesi
- Atak tedavisinin başarısız olması
- Sık, çok uzun veya huzursuzluk veren auralar yaşanması (Evers 2006, Ramadan 2006, Silbertein 2006).

baş ağrıları nedeniyle veya ilişkili semptomlara bağlı olarak çocuklar okuldan veya günlük yaşam aktivitelerinden mahrum kalıyorlarsa profilaksi yaklaşımları gündeme alınmalıdır. Tedavi planlanırken depresyon veya uyku bozuklukları gibi ilişkili tablolar mutlaka dikkate alınmalıdır. Çocuklarda çok düşük dozlarda uygulanan pek çok ajanın yeterli etki gösterdiği akılda tutulmalıdır. Önerilen tedavilerde başarı oranı ortalama %50 olarak bildirilmiştir. Bu tedavilere karar verildiğinde mutlaka en az 6 ay süre ile uygulanmalıdır. Önerilen tedavilerde yan etki profilleri de mutlaka dikkate alınarak hastalar ve aileleri bilgilendirilmelidir. Örneğin propranolol depresyonu alevlendirebilir, siproheptadin kilo aldırabilir, kalsiyum kanal blokerleri konstipasyon yapabilir, steroid türevi olmayan antiinflamatuvar ajanlar mide problemleri yapabilir veya amitriptilin sersemlik yapabilir (Linder 2001, Winner 2001). Ancak özellikle sık atak geçiren çocuklarda amitriptilin düşük dozlarda uygulanabilen önemli bir seçenektir (Evers 2006, Hershey 2000). Pediatrik yaş grubunda çalışılmamış olmakla birlikte erişkinlerde SNRI'lerden Venlafaksin önemli bir seçenektir (Ozyalcin 2005) (Detaylar için bkz tablo 3).

Erişkin baş ağrılarında alternatif olarak gündeme gelen Topiramatin 25-250 mg doz aralığında yavaş titrasyonla kullanıldığı açık bir klinik çalışmada bu ajanın pediatrik migren profilaksisinde 4-6 ay süre ile kullanımının ağrı sıklığını azalttığı, şiddetini düşürdüğü ve ped-MIDAS ile takip edilen günlük yaşam aktivitesi ölçümlerini olumlu etkilediği bildirilmiştir. Bu çalışmada genellikle iyi tolere edilen ilaç için en sık bildirilen yan etki bellek problemleri olmuştur (Hershey 2002). Keza çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada Topiramatin pediatrik migren profilaksisinde etkinlik ve güvenilirliği gösterilmiştir (Winner 2005)

Ülkemizden yayımlanan açık bir klinik çalışmada pediatrik migren olgularında 500 mg/gece tek doz alınan sodyum valproatin migren profilaksisinde etkili ve güvenli olduğu bildirilmiştir. Bu olgularda en dikkati çeken yan etkiler sersemlik, baş dönmesi ve iştah artışı olarak rapor edilmiştir (Serdaroglu 2002). Gabapentin ve Tiagabin gibi antiepileptiklere ait deneyimler ise sınırlıdır (Pakalnis 2001). Levatirasetam'ın da 16 yaş altın olgularda ataklarda %52.6 oranında azalma sağladığı gösterilmiştir (Miller 2004).

Non-farmakolojik tedavi:

Migren tedavisinde esas hedefin santral sinir sistemindeki duyarlılığın ortadan kaldırılıp yeniden denge kurulması olduğu dikkate alındığında,

Tablo 4. Migrende progresyon ve kötü tedavi cevabı ile ilgili faktörlerin özeti (Loder 2003).

Risk Faktörleri

- Analjezik kötü kullanımı
- Kombine analjezik kullanımı
- Tüm ataklarda analjezik kullanımı
- Analjezik kötü kullanımı süresi
- Kafa travması
- Kusma olması
- Oral kontraseptif kullanımı
- Başlangıçta atakların sık olması
- Önceki etkin olmayan profilaksi
- Aynı ajanla 2. veya 3. kür profilaksi
- Kadın cinsiyeti (ağrıların şiddetli olması)
- Analjezik yoksunluğu
- Erkek cinsiyeti (relaps riski)
- Günlük baş ağrısı
- Erken yaşta başlangıç
- Koroner arter hastalığı için aile öyküsü
- Atakların sabah kalkar kalkmaz başlaması

Koruyucu Faktörler

- Başka primer baş ağrısı eşlik etmemesi
- Fotofobi eşlik etmemesi
- Auralı migreni olan anne-baba
- İlimli miktarda şarap- bira alımı
- Premenstruel sendrom
- Ağrının taraf değiştirmesi
- Uzun süreli profilaksi uygulaması
- Tek başına görsel aura
- Formal eğitim süresi
- Farmakolojik profilaksiye biyofeedback eklenmesi

progresif gevşeme egzersizleri ve stres tedavisinin etkin sonuçlara yol açtığı bildirilmiştir. Bu tedaviler özellikle sık atak geçiren çocuklarda rutin tedavinin bir parçası olarak önerilmektedir. Bu tedavilerden özellikle eğitmen yardımıyla yapılanların uzun dönemde daha yararlı olduğu bildirilmiştir (Larsson 2005).

Davranışsal ve farmakolojik tedavilerin etkinliklerinin kıyaslandığı bir meta analiz çalışmasında profilaktik ilaç tedavilerinden sonra en etkin yöntemin termal "biofeedback" olduğu bildirilmiştir (Hermann 1995). "Biofeedback" assistif relaksasyon tekniği ile baş ağrısı olan çocuklarda atakların % 85'i, kontrollerde ise % 50'si önlenmektedir. "Biofeedback" ayrıca stres yönetiminde de başarı ile uygulanmaktadır. Bu yöntemler mast hücre aktivasyonunu azaltarak migren sıklığında % 50'ye yakın azalma sağlamak ve rekürrens oranlarını da anlamlı şekilde düşürmektedir (Linder 2001, Winner 2001) Davranışsal tedaviler özellikle yüksek oranlarda psikolojik komorbiditenin eşlik ettiği ve kişilik özelliği dışı vurumcu olan çocuklarda daha iyi sonuç vermektedir. Termal "biofeedback" veya "biofeedback" yardımcı gevşeme egzersizleri ayrıca motivasyonu ve öğrenme becerilerini artırmaktadır (Hermann 2002).

Yaşam Kalitesine Bakış

Çocuklarda baş ağrısı diğer kronik hastalıklar ile kıyaslandığında gerek okul performansı, gerekse emosyonel durumu olumsuz yönde etkilemekte ve bu durum ailelerin veya öğretmenlerin gözünden kaçtığına ilave sosyal sorunlara yol açmak-

tadır (Sasmaz 2004, Powers 2003). Çocukluk çağı migreni erişkinlerden daha kısa süreli ve daha düşük şiddetli ataklar ile seyreden bir tablodur. Okul çocuklarında ise benzer şekilde okuldan kalınan günlerin arttığı, okulda yapılan aktivitelerde performanslarının düştüğü ve uzun dönemde kariyerlerinin olumsuz etkilendiği bildirilmiştir. Ayrıca kliniklere başvurmayan baş ağrısı olgularında depresyon, somatizasyon, anskiyete gibi eşlikçi bulguların hastaneye baş ağrısı nedeni ile başvuran çocuk ve ergenlerden daha sık olduğu ve bu gençlerin okuldan baş ağrısı nedeni ile uzak kaldıkları günlerin daha fazla olması konunun önemini artırmaktadır (Smith 1999).

Baş Ağrısı Doğal Seyrine Bakış

Baş ağrısı doğal seyri hakkındaki çalışmalar sınırlı olmakla birlikte 26 yıllık gözleme dayanan bir çalışmada primer baş ağrısı tanısı alan çocukların 15 yıl sonra IHS ölçütleri dikkate alındığında % 10.8'inin migren, % 8.8'inin GTB ve % 5.9'unun kombine baş ağrısı olduğu buna karşın % 29'unda ise IHS ölçütlerini karşılamayan sık baş ağrıları olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada çocukluk ve ergenlik döneminde yaşanan stresli olayların kombine baş ağrısı olasılığını artırdığı ve bedensel stres yaşayan çocuklarda GTB'nin daha sık olduğuna, migrenin genel olarak psikolojik streslerden daha çok etkilendiğine dikkat çekilmiştir (Waldie 2001).

İngiltere'den yayınlanan 26 yıllık bir başka izlem çalışmasında çocukluk çağında baş ağrısı tanısı

alan kişilerde ergenlik döneminde baş ağrısı olasılığının 2.22 kat, çeşitli fiziksel semptomlara sahip olma olasılığının 1.62 kat ve psikiyatrik morbiditenin 1.41 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (Fearon 2001). Bir diğer çalışmada 6-7 yaşlarında baş ağrısı başlayan çocuklar 15 yıl ve üzerinde takip edilmişler ve 22 yaşına geldiklerinde erkeklerin %24'ünün, kızların ise %53.9'unun migren tanısı aldığını bildirmişlerdir (Linder 2001).

İtalya'dan yayınlanan 5 yıllık bir izlem çalışmasında 64 çocuk 5 yıl süreyle izlenmiş ve aurasız migren tanısı alan çocukların %56.2'sinde ağrıların aynı şekilde devam ettiği, %12.5'inin epizodik gerilim tipi baş ağrısına (GTB) dönüştüğü ve %18.8'inin ise aynen devam ettiği bildirilmiştir. Araştırmacılar ergen başlangıçlı migren ve migrenöz bozukluk tanısı alan hastaların ağrı özelliklerinin zaman içinde değişmesine karşın genel olarak iyi prognozlu olduğu sonucunda birleşmişlerdir (Carmada 2002).

Spesifik bir baş ağrısı merkezinden yayınlanan izlem çalışmasında ilk muayenede migren veya GTB için tanı kriterlerini karşılamayan baş ağrısı olan çocukların 1 yıl sonrasında %30'unun baş ağrılarının düzeldiği gözlenmiştir. IHS spesifik tanı alan çocuklardan %20'sinin tanısı değişmezken, %20'sinde tanı migren ve GTB arasında değişiklik göstermiştir. Bu çalışmada özellikle eşlikçi belirtiler ve zaman yönünden alınan anamnezin önemine ve tüm çabalara rağmen ilk görüşmede kesin tanı alamayan çocukların hiçte az olmadığına dikkat çekilmiştir (Zebenholzer 2000).

Bille tarafından yayınlanan 40 yıllık bir izlem çalışmasında 7 yaşında migren prevalansının %1.4, 15 yaşında %5.3 olduğu, 11 yaşında pik yaparak kızlarda daha belirgin hale geldiği, 25.yılın sonunda hastaların %23'ünün migrenlerinin geçtiği ve 50 yaşına geldiğinde hastaların yarısında ağrıların devam ettiği bildirilmiştir. Bu çalışmada izlenen hastaların %52'si çocukları başta olmak üzere en az bir aile bireyinde migren benzeri ağrılar olduğunu bildirmişlerdir (Bille 1997).

Yapılan uzun dönem çalışmalar migren açısından kızların özellikle risk grubunda olduğu ve bu çocuklarda erişkin dönemde migren olma riskin çocuğun baş ağrısı seyrek bile olsa özellikle annesinin eğitimi düzeyi düşük olduğunda yanlış ve gereksiz ağrı kesici kullanımı ile arttığını ortaya koymuştur (Laimi 2006). Bu ve benzeri çalışmalar migrenin erken tanısı, hasta ve hasta yakını eğitiminin önemini ortaya koymakta ve ilaç kötü kullanımının zararlarına dikkati çekmektedir. Doğal

seyir çalışmaları keza migrende yaşla birlikte ortaya çıkan klinik maturasyon ve çevresel faktörlerin süreçteki olumlu ve olumsuz etkilerini ortaya koymada değerli bilgiler sağlamışlardır. Bu bilgiler migrenin anlaşılması ve uygulanacak sağaltım stratejilerine temel oluşturmaktadır.

Multidisipliner yaklaşımla tedavi programlarına alınan migrenli çocuk-ergenlerde kısa ve uzun dönem prognoz daha iyi sonuç verdiği gerçeği multidisipliner yaklaşımları motive etmiştir (Kabbouche 2005) (Tablo 4).

Patofizyolojik temelde olaya bakıldığında yaşla birlikte uzamış ağrılı uyaranın neden olduğu supraspinal sensitizasyon ve trigeminal nükleusun spinal dorsal hornu düzeyinde oluşan santral sensitizasyonun yanı sıra oluşan santral nöroplastisite değişikliklerinin migren baş ağrısı kliniğindeki değişimi açıklayabileceği düşünülmektedir. Bu süreçte esas olan "kindling" atak sıklığına bağlı olduğu için migrende atak sıklığı ve şiddeti kindling fenomeninin gelişmesi ve nöronal plastisite için temel belirleyicilerdir. Bu süreçte psikolojik olumsuzluklar ve ilaç kötü kullanımı veya kötü yaşam stili gibi bazı çevresel faktörler önemli rol oynar (Loder 2003).

Sonuç

Erken yaşlarda başlayan baş ağrılarının doğru tanınması, doğru tedavi edilmesi ve klinik tabloda yaşla birlikte ortaya çıkan değişimlere paralel sağaltım stratejilerinin geliştirilmesi nöronal plastisite ortaya çıkmadan etkin mücadele için vazgeçilmez unsurlardır. Serebral maturasyonun genetik temelde ortaya çıkan sinaptik değişiklikler, gri-beyaz cevher değişimleri, subkortikal değişiklikler ve hücresel düzeyde ortaya çıkan değişikliklerin bir bütünü olduğu kabul edildiğinde bu yapıların değişen oranlarda sürecin bir parçası olduğu migrende maturasyonun etkileri yeterince açıklanmamıştır. Bu alanda edinilen bilgiler yalnızca ağrı tedavi edici değil hastalık modifiye edici özellikte ajanların geliştirilmesi gereğini de ortaya çıkarmıştır. Bu alanda yeni çalışmalara olan ihtiyaç ta açıktır.

Kaynaklar

Al-Twaijri WA, Shevell MI: Pediatric migraine equivalents: Occurrence and clinical features in practice. *Pediatr Neurol* 2002; 26: 365-368.

- Amico DD, Grazzi L, Usai S, Andrasik F, Leone M, Rigamonti A, Bussone G: Use of the Migraine Disability Assessment Questionnaire in children and adolescents with headache: an Italian pilot study. *Headache* 2003; 43(7): 767-773.
- Anttila P, Metsahonkala L, Sillanpaa M: Long-term trends in the incidence of headache in Finnish schoolchildren. *Pediatrics* 2006; 117(6): 1197-1201.
- Balottin U, Temrine C, Nicoli F, Quadrelli M, Ferrari-Ginevra O, Lanci G: Idiopathic headache in children under six years of age: a follow-up study. *Headache* 2005; 45: 705-715.
- Bener A, Uduman SA, Qassimi EMA, Khalaily G, Sztrihai L, Kilpelainen H et al: Genetic and environmental factors associated with migraine in schoolchildren. *Headache* 2000; 40: 152-157.
- Bille B: A 40-year follow-up of school children with migraine. *Cephalalgia* 1997; 17: 488-491.
- Bugdayci R, Ozge A, Sasmaz T, Kurt AO, Kaleagasi H, Karakelle A, Tezcan H, Siva A: Prevalence and factors affecting headache in Turkish schoolchildren. *Pediatr Int* 2005; 47(3): 316-322.
- Buzzi MG, Cologno D, Formisano R: Migraine disease: evolution and progression. *J Headache Pain* 2005; 6(4): 304-306.
- Camarda R, Monastero R, Santangelo G, Raimondo D, Puma D, Pipia C et al: Migraine Headaches in Adolescents: A Five-Year Follow-Up Study. *Headache* 2002; 42: 1000-1005.
- Caretonuto M, Guidetti V, Ruju F, Galli F, Tagliente FR, Pascotto A: Headache disorders as risk factors for sleep disturbances in school aged children. *J Headache Pain* 2005; 6: 268-270.
- Carrera P, Stenirri S, Ferrari M, Battistini S: Familial hemiplegic migraine: a ion channel disorder. *Brain Res Bull* 2001; 56(3-4): 239-241.
- Damen L, Bruijn JK, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW: Symptomatic treatment of migraine in children: a systematic review of medication trials. *Pediatrics* 2005; 116(2): 295-302.
- Demirkaya S, Vural O, Dora B, Topcuoglu MA: Efficacy of intravenous magnesium sulfate in the treatment of acute migraine attacks. *Headache* 2001; 41(2): 171-177.
- Dignan F, Abu-Arafeh I, Russell G: The prognosis of childhood abdominal migraine. *Arch Dis Child* 2001; 84(5): 415-418.
- d'Onofrio F, Cologno D, Buzzi MG, Petretta V, Caltagirone C, Casucci G, Bussone G: Adult abdominal migraine: a new syndrome or sporadic feature of migraine headache? A case report. *Eur J Neurol* 2006; 13(1): 85-88.
- Dooley JM, Gordon KE: The role of pharmacotherapy in pediatric migraine. *Headache* 2006; 46(2): 195-196.
- Ebinger F, Kruse M, Just U, Rating D: Cardiorespiratory regulation in migraine. Results in children and adolescents and review of the literature. *Cephalalgia* 2006; 26(3): 295-309.
- Ertas M, Siva A, Dalkara T, Uzuner N, Dora B, Inan L et al: Turkish MIDAS group. Validity and reliability of the Turkish Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire. *Headache* 2004; 44(8): 786-793.
- Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sandor PS: EFNS guideline on the drug treatment of migraine - report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006; 13(6): 560-572.
- Fearon P, Hotopf M: Relation between headache in childhood and physical and psychiatric symptoms in adulthood: national birth cohort study. *BMJ* 2001; 322: 1-6.
- Forsyth R, Farrell K: Headache in childhood. *Pediatrics in Review* 1999; 20(2): 39-45.
- Goadsby PJ: Migraine pathophysiology. In: Winner P, Rothner AD (eds). *Headache in Children and Adolescents*. BC Decker Inc, London, 2001; 47-59.
- Hayran O, Zarifoglu M, Siva A: Basagrısı epidemiyolojisi. In: Erdine S, editor. *Agri*. Istanbul: Alemdar Ofset, 2000: 181-183.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society: Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and fascial pain. *Cephalalgia* 1988; 8 Suppl 7: 1-98.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society: The Internal Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia* 2004; 24(suppl 1): 1-150.
- Hermann C, Kim M, Blanchard EB: Behavioral and prophylactic pharmacological intervention studies of pediatric migraine: an exploratory meta-analysis. *Pain* 1995; 60(3): 239-255.
- Hermann C, Blanchard EB: Biofeedback in the treatment of headache and other childhood pain. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2002; 27(2): 143-162.
- Hernandez-Latorre MA, Roig M: Natural history of migraine in childhood. *Cephalalgia* 2000; 20: 573-579.
- Hershey AD, Powers SW, Bentti AL, deGrauw TJ: Effectiveness of amitriptyline in the prophylactic management of childhood headaches. *Headache* 2000; 40: 539-549.
- Hershey AD, Powers SW, Vockell ALB, LeCates S, Kabbauche M: Effectiveness of Topiramate in the prevention of childhood headaches. *Headache* 2002; 42: 810-818.
- Kabbouche MA, Powers SW, Vockell AL, LeCates SL, Ellinor PL, Segers A, Manning P, Burdine D, Hershey AD: Outcome of a multidisciplinary approach to pediatric migraine at 1, 2, and 5 years. *Headache* 2005; 45(10): 1298-1303.
- Karli N, Akgoz S, Zarifoglu M, Akis N, Erer S: Clinical characteristics of tension-type headache and migraine in adolescents: a student-based study. *Headache* 2006; 46(3): 399-412.
- Karli N, Akis N, Zarifoglu M, Akgoz S, Irgil E, Ayvacioglu U, Calisir N, Haran N, Akdogan O: Headache prevalence in adolescents aged 12 to 17: a student-based epidemiological study in Bursa. *Headache* 2006; 46(4): 649-655.
- Karwautz A, Wöber C, Lang T, Bock A, Wagner-Ennsgraber C, Vesely C, Kienbacher C, Wöber-Bingol C: Psychosocial factors in children and adolescents with migraine and tension-type headache: a controlled study and review of the literature. *Cephalalgia* 1999; 19: 32-43.
- Kelman L: Pain characteristics of the acute migraine attack. *Headache* 2006a; 46(6): 942-953.
- Kelman L: Migraine Changes with Age: IMPACT on Migraine Classification. *Headache* 2006b; 46: 1161-1171.
- Kienbacher C, Wober C, Zesch H, Hafferl-Gattermayer A, Posch M, Karwautz A, Zormann A, Berger G, Zebenholzer K, Konrad A, Wober-Bingol C: Clinical features, classification and prognosis of migraine and tension-type headache in children and adolescents: a long-term follow-up study. *Cephalalgia* 2006; 26(7): 820-830.
- Kothare SV: Efficacy of flunarizine in the prophylaxis of cyclical vomiting syndrome and abdominal migraine. *Eur J Paediatr Neurol* 2005; 9(1): 23-26. Epub 2004 Dec 25.
- Kors EE, van den Maagdenberg AM, Plomp JJ, Frants RR, Ferrari MD: Calcium channel mutations and migraine. *Curr Opin Neurol* 2002; 15(3): 311-316.
- Laimi K, Metsahonkala L, Anttila P, Aromaa M, Vahlberg T, Salminen JJ, Sillanpaa M: Outcome of headache frequency in adolescence. *Cephalalgia* 2006; 26(5): 604-62.
- Larsson B, Carlsson J, Fichtel A, Melin L: Relaxation treatment of adolescent headache sufferers: results from a school-based replication series. *Headache* 2005; 45: 692-704.
- Lewis AD, Winner P: Migraine, migraine variants, and other primary headache syndromes. In: Winner P, Rothner AD (eds). *Headache in Children and Adolescents*. BC Decker Inc, London, 2001; 60-86.
- Lewis DW: Toward the definition of childhood migraine. *Current Opinion in Pediatrics* 2004; 16: 628-636.

- Linder SL, Winner P: Pediatric headache. *Medical Clinics of North America* 2001; 85(4): 1037-1053.
- Lindskog U, Odkvist L, Noaksson L, Wallquist J: Benign Paroxysmal Vertigo in Childhood: A Long-term Follow-up. *Headache* 1999; 39(1): 33-37.
- Loder E, Biondi D: Disease modification in migraine: a concept that has come of age? *Headache* 2003; 43(2): 135-143.
- Maneyapanda SB, Venkatasubramanian A: Relationship between significant perinatal events and migraine severity. *Pediatrics* 2005; 116(4): e555-558.
- Masuzaki M, Utsunomiya H, Yasumoto S, Mitsudome A: A Case of Hemiplegic Migraine in Childhood: Transient Unilateral Hyperperfusion Revealed by Perfusion MR Imaging and MR Angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1795-1797.
- Miller GS: Efficacy and safety of levetiracetam in pediatric migraine. *Headache* 2004; 44: 238-243.
- Oelkers-Ax R, Bender S, Just U, Pfuller U, Parzer P, Resch F, Weisbrod M: Pattern-reversal visual-evoked potentials in children with migraine and other primary headache: evidence for maturation disorder? *Pain* 2004; 108(3): 267-725.
- Özge A, Buğdaycı R, Şaşmaz T, Kaleağasi H, Kurt Ö, Karakelle A, Tezcan H, Siva A: 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(10): 791-798.
- Özge A, Toros F, Kaleağasi H: Primary headache in children and adolescents: psychiatric comorbidity and the relationship between headache characteristics (selected poster presentation). XII Congress of the International Headache Society. In: *Cephalalgia* 2005; 25: 903.
- Ozge A, Ozge C, Ozturk C, Kaleagasi H, Ozcan M, Yalcinkaya DE, Ozveren N, Yalcin F: The relationship between migraine and atopic disorders-the contribution of pulmonary function tests and immunological screening. *Cephalalgia* 2006; 26(2): 172-179.
- Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, Yucel B, Ertas M, Disci R: The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache* 2005; 45(2): 144-152.
- Pakalnis A: New avenues in treatment of paediatric migraine: a review of the literature. *Family Practice* 2001; 18: 101-106.
- Papandreou O, Soldatou A, Tsitsika A, Kariyannis C, Papandreou T, Zachariadi A, et al: Serum S100 β protein in children with acute recurrent headache: a potentially useful marker for migraine. *Headache* 2005; 45: 1313-1316.
- Piccinelli P, Borgatti R, Nicoli F, Calcagno P, Bassi MT, Quadrelli M, Rossi G, Lanzi G, Balottin U: Relationship between migraine and epilepsy in pediatric age. *Headache* 2006; 46(3): 413-421.
- Powers SW, Patton SR, Hommel KA, Hershey AD: Quality of life in Childhood migraines: Clinical impact and comparison to other chronic illnesses. *Pediatrics* 2003; 112: 1-5.
- Premsky AL, Sommer D: Diagnosis and treatment of migraine in children. *Neurology* 1979; 29: 506-510.
- Ramadan NM, Buchanan TM: New and future migraine therapy. *Pharmacol Ther* 2006; 22: [Epub ahead of print]
- Sasmaz T, Bugdaycı R, Özge A, Karakelle A, Kurt, Kaleagasi H: Are parents aware of their schoolchildren's headaches? *Eur J Public Health* 2004; 14(4): 366-368.
- Saito Y, Fusayasu E, Iitsuka T, Takeshima T, Ohno K: Familial limb pain in childhood: Unusual manifestation of migraine? *Brain & Development* 2006; (Article in press)
- Serdaroglu G, Erhan E, Tekgul H, Oksel F, Eremis S, Uyar M et al: Sodium Valproate Prophylaxis in Childhood Migraine. *Headache* 2002; 42: 819-822.
- Silberstein SD: Preventive treatment of migraine. *Trends Pharmacol Sci* 2006; 30: [Epub ahead of print]
- Smith MS, Martin-Herz SP, Womack WM, McMahon RJ: Recurrent headache in adolescents; nonreferred versus clinic population. *Headache* 1999; 39: 616-624.
- Stang PE, Yanagihara T, Swanson JW et al: The incidence of migraine headaches: A population-based study in Omsted County, MN. *Neurology* 1992; 42: 1657-1662.
- Stang PE, Osterhaus JT: The impact of migraine in the United States: Data from the National Health Interview Survey. *Headache* 1993; 33: 29-35.
- Szilagyi A, Boor K, Orosz I, Szantai E, Szekely A, Kalasz H, Sasvari-Szekely M, Farkas V: Contribution of serotonin transporter gene polymorphisms to pediatric migraine. *Headache*. 2006; 46(3): 478-85.
- Turkdogan D, Cagirici S, Soylemez D, Sur H, Bilge C, Turk U: Characteristic and overlapping features of migraine and tension-type headache *Headache* 2006; 46(3): 461-468.
- Vahlquist B: Migraine in children. *Int Arch Allergy* 1955; 7: 348-352.
- Waldie KE: Childhood headache, stress in adolescence, and primary headache in young adulthood: A longitudinal cohort study. *Headache* 2001; 41: 1-10.
- Waldie KE, Poulton R: Physical and psychological correlates of primary headache in young adulthood: a 26 year longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72(1): 86-92.
- Winner P, Linder SL, Wasiewski WW: Pharmacological treatment of headache. In: Winner P, Rothner AD (eds). *Headache in Children and Adolescents*. BC Decker Inc, London, 2001; 87-115.
- Winner P, Pearlman EM, Linder SL, Jordan DM, Fisher AC, Hulihan J; Topiramate Pediatric Migraine Study Investigators: Topiramate for migraine prevention in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2005; 45(10): 1304-12.
- Wober-Bingol C, Wober C, Karwautz A, Auerith A, Serim M, Zebenholzer K, Aydinkoc K, Kienbacher C, Wanner C, Wessely P: Clinical features of migraine: a cross-sectional study in patients aged three to sixty-nine. *Cephalalgia*. 2004; 24(1): 12-17.
- Yilmaz M, Bayazit YA, Erbagci I, Pence S: Visual evoked potential changes in migraine. Influence of migraine attack and aura. *J Neurol Sci* 2001; 184(2): 139-141.
- Zebenholzer K, Wöber C, Kienbacher C, Wöber-Bingöl C: Migrainous disorder and headache of the tension-type not fulfilling the criteria: a follow-up study in children and adolescents. *Cephalalgia* 2000; 20: 611-616.
- Zencir M, Ergin H, Sahiner T, Kilic I, Alkis E, Ozdel L, Gurses D, Ergin A: Epidemiology and symptomatology of migraine among school children: Denizli urban area in Turkey. *Headache* 2004; 44(8): 780-785