

# ÇOCUKLUK ÇAğI MİGRENLİ HASTALARDA TOPİRAMATIN ETKİNLİğİ

THE EFFECTIVENESS OF TOPIRAMATE THERAPY IN PEDIATRIC  
MIGRAINE PATIENTS

Ayşın KISABAY  
Figen ÖZGÖNÜL  
Mehmet HELVACI

## ÖZET

**AMAÇ:** Çocukluk çağında migren tedavisinde topiramatin etkinliğini saptamak amaçlandı.

**YÖNTEM:** Şubat 2005-Mart 2007 tarihleri arasında Akhisar Devlet Hastanesi Nöroloji polikliniğine ve Tepecik Eğitim Hastanesi Çocuk Nöroloji Polikliniğine başvuran ve Uluslararası Başağrısı Derneğinin 1988 kriterlerine göre migren tanısı alan 9-16 yaşı arası 100 olgu ileriye dönük incelendi. Çalışmaya alınan 100 olgunun ortalama yaşı 14.72±1.87 yıl, 75 i kız (%75), 25 i erkekti (%25). Ağrı şiddetini değerlendirmek için (migraine disability assessment-migren kısıtlılığı değerlendirme) ve sorgulama formu (MİDAS) izlem skorları kullanıldı. Birinci ay sonunda migren olarak değerlendirilen ve haftada birden fazla atak sıklığı olan ve/veya MİDAS skorlaması altıdan fazla olan hastalara topiramate verildi ve hastalar 4-6 ay izlendi.

**BULGULAR:** Hastalara topiramate ortalama 64±22.5 mg/gün dozda verildi. Tedavi öncesi ortalama MİDAS skoru 8.39±2.81 den tedavi sonrası 4.03±1.46 değerine gerilediği görüldü ( $p < 0.001$ ). Ağrı sıklığı skorunun ise tedavi öncesi ayda 7.86 ± 1.06 den tedavi sonrası 3.64±0.97 ye gerilediği görüldü ( $p < 0.001$ ).

**SONUÇ:** Migren önleminde topiramattan yararlanılabileceği ve bu konuda çok merkezli çalışmalara gereksinim olduğu kanısına varıldı.

**Anahtar Sözcükler:** Başağrısı, migren, çocuk, topiramate.

## SUMMARY

**AIM:** To determine the effectiveness of topiramate therapy in pediatric migraine patients.

**METHODS:** 100 patients among ages of 9-16 admitted to the Neurology outpatient clinic of Akhisar Mustafa Kirazoğlu Official Hospital and Pediatric Neurology Outpatient Clinic of İzmir Tepecik Teaching Hospital diagnosed as migraine with 1988 International Headache Society criteria were followed up with migraine disability assessment score (MIDAS) for the severity of headache. After one month, topiramate therapy was started to the patients diagnosed as migraine, who had headache frequency more than once a week and /or a MIDAS score more than six. These patients were followed for 4-6 months.

**RESULTS:** Patients received 64±22.5 mg/day mean dose of topiramate. MIDAS score was 8.39±2.81 and 4.03±1.46 before and after therapy respectively ( $p < 0.001$ ). Headache frequency was 7.86 ± 1.06 and 3.64±0.97 before end after the therapy respectively ( $p < 0.001$ ).

**CONCLUSIONS:** Topiramate treatment may be beneficial in migraine prophylaxis and multicenter studies are needed for confirmation.

**Key Words:** Headache, migraine, child, topiramate.

Akhisar Devlet Hastanesi, MANİSA

(Uz. Dr. A Kısabay)

Tepecik Eğitim Hastanesi Çocuk Kliniği, İZMİR

(Doç. Dr. M Helvacı Kli. Şefi, Uzm. Dr. F Özgönül)

Yazışma: F Özgönül

## GİRİŞ

Migren ağrısız ve ağrılı dönemlerle ayrılan, ataklarla seyreden, ataklar arasında semptom göstermeyen, kronik paroksizmal bir bozukluk olup baş ağrısı ve /veya geçici nörolojik semptomlardan oluşur. Baş ağrısı zonklayıcı karakterdedir, ses ve ışığa karşı duyarlılık artışı ve uyku isteği bu ataklara eşlik eder.(1) Migren hastalarının %50 sinde bu epizodlar 20 yaşından önce başlar (2). 10 yaşın altındaki çocuklarda yineleyen baş ağrısının büyük çoğunluğu migren tipindedir. Okul çağı çocuklarında prevalansı %3-10.6 arasında değişmektedir (3). Çocuklarda migren sıklığı 7 yaşında %1.4 iken 15 yaşında % 5.3 olarak saptanmıştır (2). Çocuklardaki migren yetişkinlere benzemekle birlikte atak süresi daha kısa, gastrointestinal yakınmalar ve davranış bozuklukları daha şiddetlidir (2). Çocukluk çağında atak sırasında bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, denge bozukluğu, anksiyete, ani huzursuzluk, ses ve ışığa duyarlılık santral mekanizmadan kaynaklanırlar ve baş ağrısı olmaksızın da görülebilirler.

Uluslararası Baş ağrısı Topluluğunun yaptığı sınıflamaya göre auralı migren (klasik migren), aurasız migren (yaygın migren), nörolojik komplikasyonun olduğu komplikasyonlu migren tipleri olarak oftalmoplejik migren, hemiplejik migren, baziler arter migreni, akut konfüzyonel migren ve migren varyantları olarak kabul edilen paroksizmal vertigo, paroksizmal tortikollis, siklik kusma, migren benzeri hemikrani grupları olarak ayrılır (1, 4, 5, 6).

Ağrı ataklarını açıklamak için bir çok varsayım öne sürülmüş olmakla birlikte son kabul gören trigeminal uyarı teorisidir (6). Migren fizyopatolojisinin aydınlatılması seretonin reseptörleri ile ilişkili ilaç tedavilerini akla getirmiş ve migren tedavi ve önlenmesinde yeni görüşlerin doğmasını sağlamıştır (1, 7, 8).

Migrenli hastaların tedavisi akut atak ve önleyici tedavi olarak ikiye ayrılır. Akut atak tedavisinde bulantı ve kusmayı kontrol altına alacak antiemetik (prometazin), analjezikler (aseaminofen, nonsteroidal analjezikler) kullanılır. Triptanlar adolesanlarda kullanılabilir. Ancak çocukluk yaş grubunda bu ilaç daha az yeğlenmektedir. önleyici tedavide ise antihistaminikler, beta blokerler, antidepresan ilaçlar, kalsiyum kanal blokerleri, topiramamat, sodyum valproat kullanılabilir (1,4, 9, 10). Birçok çalışmada

migrenli çocuk hastalara 2-3 mg/kg/gün, 50-200 mg topiramamat 12-24 hafta süreyle verilmiş ve plaseboya göre atak şiddet, süre ve sıklığında anlamlı azalma olduğu görülmüştür (11,12,13).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Şubat 2005-Mart 2007 tarihleri arasında Akhisar Devlet Hastanesi Nöroloji polikliniğine ve Tepecik Eğitim Hastanesi Çocuk Nöroloji Polikliniğine 9-16 yaş arası baş ağrısı yakınması ile başvuran 135 olgu çalışmaya alındı. Migren kriterleri için Uluslararası Baş ağrısı Derneğinin 1988 kriterleri kullanıldı (4). Bu hastalara basit analjezikler (parasetamol 40 mg/kg) ve bir aylık izlem çizelgesi verildi ve kaydettikleri ağrı tipi ve sıklığı izlendi. Görüntüleme yöntemleri sırasında patolojik bulgu saptanan 3 olgu, izlem sırasında gerilim baş ağrısı tanısı konulan ve atak sıklığı çok az olup ağrı kesicilere yanıt veren 29 olgu ve aktif sinüzit saptanan 3 olgu çalışma dışı bırakıldı. Ağrı şiddetini değerlendirmek için (migraine disability assessment-)migren kısıtlılığı değerlendirme ve sorgulama formu (MİDAS) izlem skorları kullanıldı. Kriterlere göre migren tanısı konulan, haftada birden fazla atak sıklığı olan ve MİDAS skoru 6 dan fazla olan 100 hasta ile ileriye dönük çalışma sürdürüldü.

Hastalara tedavi olarak topiramamat verildi ve 4-6 ay izlendi. Topiramamat 25 mg tablet günde bir kez başlandı ve kliniğe göre haftada bir arttırılarak en çok 150 mg'a kadar çıkıldı (9,11,14). Ağrı sıklığı ve tipi açısından çalışma öncesi ve sonrasında değerlendirme yapıldı, istatistiksel değerlendirme için Wilcoxon Rank test kullanıldı, p<0.001.

Çalışma için hastane bilimsel kurulundan onay alındı.

## BULGULAR

Şubat 2005-Mart 2007 tarihleri arasında Akhisar Devlet Hastanesi Nöroloji polikliniğine ve Tepecik Eğitim Hastanesi Çocuk Nöroloji Polikliniğine 9-16 yaş arası baş ağrısı yakınması ile başvuran 135 olgu Uluslararası Baş ağrısı Derneğinin 1988 kriterleri kullanılarak izlendi. Görüntüleme yöntemleri sırasında patolojik bulgu saptanan 3 olgu, gerilim baş ağrısı tanısı konulan ve atak sıklığı çok az olup ağrı kesicilere yanıt veren 29 olgu ve aktif sinüzit saptanan 3 olgu çalışma dışı bırakılarak atak sıklığı haftada birden fazla olan, ağrı kesicilere hiç yanıt vermeyen

veya çok az yanıt veren 100 hasta ileriye dönük çalışmaya alındı ve 4-6 ay izlendi. Ağrı sıklığı ve şiddeti tedavi sonrası tekrar değerlendirildi. Tablo 1.

Tablo 1. Olguların genel özellikleri

Olgu sayısı	100
Cinsiyet (Kız/Erkek)	75/25
Yaş (yıl) ort±SD	14.72±1.87
İzlem süresi ort±SD	5.09±0.8
Auralı/aurasız migren (%)	26/74
Topiramamat dozu (mg/gün) ort±SD	64±22.5
MİDAS tedavi öncesi ort±SD	8.39±2.81
MİDAS tedavi sonrası ort±SD	4.03±1.46
Ağrı sıklığı tedavi öncesi ort±SD	7.86 ±1.06
Ağrı sıklığı tedavi sonrası ort±SD	4.03±1.46

Çalışmaya alınan 100 olgunun ortalama yaşı 14.72 ± 1.87 yıl, 75 i kız (%75), 25 i erkekti (%25). Ağrıdan yakınma süreleri ortalama 9.8 ay idi.(3-48 ay arası) Ağrı süresi 0.5-6 saat arasında değişiyordu.

26 olgu auralı migren, 74 olgu aurasız migren olarak değerlendirildi. 22 olgu hem sıkıştırıcı hem zonklayıcı ağrı özelliğine sahip iken, 78 olgunun ağrısı sadece zonklayıcıydı. Başağrısını 30 hasta tek tarafta, 70 hasta ise çift tarafta tanımladı. Ağrı, 9 olguda verteks, 13 olguda oksipital, 4 olguda temporal, 74 olguda frontal bölgede yerleşimliydi. Uykunun migren üzerine azaltıcı etkisi 82 olguda görülüyordu (18 olguda yoktu), başağrısı 78 olguda hareketle artıyordu. 60 çocuğun ailesinde migren öyküsü alındı. 88 olguda fotofobi yakınması vardı. 87 olguda bulantı kusma gibi gastrointestinal semptomlar belirlendi.

52 olguda vertigo migrene eşlik ederken, 18 olguda anemi ile uyumlu kan tablosu görüldü. 38 olgunun öyküsünde stres olarak değerlendirilebilecek kaygı ve sıkıntı yaratacak durum tanımlandı.

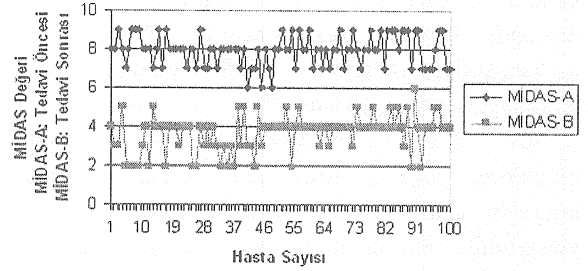
Hasta grubu içinde 3 hastanın öyküsünde kafa travması tanımlandı. Hastaların nörolojik bakıları ve göz dibi bakıları normal bulundu. Bir hastanın EEG sinde yaygın epileptiform deşarjlar vardı, bu olguda epilepsi öyküsü tanımlandı. 13 olguda EEG de paroksizmal aktivite bozukluğu görüldü, bu hastalardan ikisinde epilepsi öyküsü olup daha önce ilaç kullanıp bırakan olgulardı.

32 çocukta daha önce sinüzit geçirme öyküsü vardı, tüm çocuklar sinüzit açısından tetkik edildi.

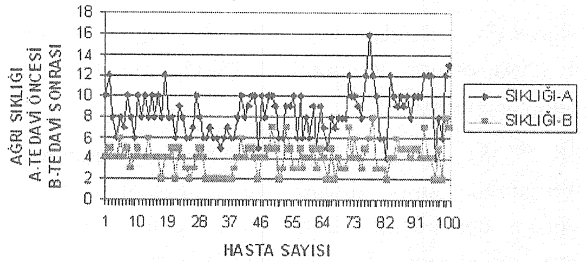
Olgulara topiramamat 25 mg dan başlayıp olgunun kliniğine göre dozu artırıldı (50-150 mg); ortalama doz 64±22.5 mg idi.

İlaç tedavisine olguların kliniğine göre 4-6 ay devam edildi (ortalama süre 5.09±0.8 ay) idi. 4 olgu konfüzyon ve uyuşmasının fazla olması nedeniyle tedaviyi yarım bıraktı. 89 olguda hem ağrı sıklığında hem de şiddetinde azalma var iken 7 olgu kısmen yarar sağladı ve bu olgulara ek tedavi verildi (Antidepresan amitriptilin).

Ağrı şiddetine bakıldığında MİDAS tedavi öncesi (ortalama ± standart sapma) 8.39± 2.81 iken tedavi sonrası 4.03±1.46 idi (p< 0.001). Şekil 1. Ağrı sıklığına bakıldığında ise tedavi öncesi ayda (ortalama ± standart sapma) 7.86 ± 1.06 iken tedavi sonrası 3.64± 0.97 idi (p< 0.001). Şekil 2.



Şekil 1. Tedavi önce ve sonrasında MİDAS değeri.



Şekil 2. Tedavi önce ve sonrasında ağrı sıklığı.

## TARTIŞMA

Migren en çok çocukluğun sonu, ergenlik ve yetişkinliğin başında ortaya çıkar. Erken çocukluk döneminde erkeklerde daha sık görülürken puberte sonrası kız çocuklarında daha fazladır. Yaşam boyu migren görülme sıklığının kadınlarda % 25 erkeklerde %8 olduğu bildirilmiştir (2). Altı yıl süreli izlem ile yapılmış bir çalışmada erkeklerde auralı migren sıklığının en fazla 6 yaş civarında (%0.66), aurasız migren sıklığının 10-11 yaşlarında en fazla görüldüğü (%1), kız hastalarda ise auralı migren sıklığının 14 yaş

civarında (%1.4) aurasız migren sıklığının ise 14-17 yaşlarında (%1.8) zirveye ulaştığı saptanmıştır. (1) (2) Araştırmamızda hasta grubunda 26 olgu auralı migren, 74 olgu aurasız migren olarak değerlendirildi. Çalışmalarda aurasız migrenin daha sık görüldüğü bildirilmiştir, literatür ile uyumludur (2,4). 22 (%22) olgu hem sıkıştırıcı hem zonklayıcı ağrı özelliğine sahip iken, 78 (%78) olgunun ağrısı sadece zonklayıcı tarzda idi. 30 olgunun başağrısı tek taraflı iken (%30), 70 olgunun çift taraflı idi (%70). Çocukluk yaş grubunda ağrı tek ya da çift taraflı olabilmektedir (15).

Uykunun migren üzerine azaltıcı etkisi 82 (% 80) olguda görülürken (18 olguda yoktu), 52 (%52) olguda vertigo migrene eşlik etti. Başağrısı 78 (%78) olguda hareketle artıyordu. Aile öyküsü 60 (%60) çocuğun ailesinde migren öyküsü mevcuttu. 88 (%88) olguda fotofobi yakınması vardı. 87 (%87) olguda bulantı, kusma gibi gastrointestinal semptomlara rastlandı. Migren atağı sırasında ağrının günlük fiziksel aktivite ile artması, fotofobi, bulantı ve kusma tanımlayıcı kriterlerdendir, %70 inde ailede migren öyküsü vardır (1,4). Çocukluk çağında migren olgularında yüzde kızarma, solma ve diğer vazomotor bulgular eşlik edebilir (4). Çocuklarda migren yetişkinliğe benzemekle birlikte atak süresi daha kısa, gastrointestinal yakınmalar ve davranış bozuklukları daha şiddetlidir (2).

Ağrı 9 (%9) olguda verteks, 13 (%13) olguda oksipital, 4 (%4) olguda temporal, 74 (%74) olguda frontal bölgede bildirildi.

38 (%38) olguda duygusal gerilim tanımlanmıştır. Yorgunluk, stres, titreşen veya şiddetli ışık, adet görme, ateş, küçük kafa travmaları, uykusuzluk, öfke, bazı yiyecekler, ilaç, egzersiz migren uyarıcılarındandır. (4,14)

Bir hastanın EEG' sinde yaygın epileptiform deşarjlar olup bu olguda epilepsi öyküsü vardı. 13 olguda EEG' de paroksizmal aktivite bozukluğu olup 2 olgu çocukluk çağında epilepsi öyküsü olan ve ilaç kullanıp bırakan olgulardı. Migrenli olgularda atak sırasında EEG de yaygın yavaşlama, paroksizmal aktivite bulguları görülebilir, hastaların %10 kadarında başağrısı ile ilgisi olmayan benin odaksal epileptiform anormalliklere rastlanmıştır.(16)

Migrenli hastaların tedavisi akut atak ve önlem olarak ikiye ayrılır. Akut atak tedavisinde bulantı ve kusmayı

kontrol altına alacak antiemetik (prometazin), analjezikler (aseaminofen, nonsteroidal analjezikler) kullanılır. Ağrı çok şiddetli ise kodein veya meperidin verilebilir. Triptanlar adolesanlarda kullanılabilir. Ancak çocukluk yaş grubunda daha az tercih edilmektedir. Profilaktik tedavide ise antihistaminikler, beta blo-kerler, antidepresan ilaçlar, kalsiyum kanal blokerleri, topiramat, sodyum valproat kullanılabilir. (1,4,9,10)

Araştırmada hastalara önleyici tedavi olarak topiramat 25 mg dan başlanıp olgunun kliniğine göre dozu artırıldı (50-150 mg/gun) ortalama doz 64±22.5 idi. İlaç tedavisine olgunun kliniğine göre 4-6 ay devam edildi (ortalama süre 5.09±0.8) idi.

89 (%89) olguda hem ağrı sıklığında hem de şiddetinde azalma var iken 7 (%7) olgu kısmen fayda gördü ve bu olgulara ek tedavi yapıldı. (Antidepresan amitriptilin). Ağrı şiddetine bakıldığında (MİDAS) tedavi öncesi (ortalama ± standart sapma) 8.39± 2.81 iken tedavi sonrası 4.03±1.46 idi p< 0.001. Ağrı sıklığına bakıldığında ise tedavi öncesi ayda (ortalama ± standart sapma) 7.86 ± 1.06 iken tedavi sonrası 3.64± 0.97 idi. p< 0.001

Becker ve ark. (14) yaptıkları çalışmada 21 migrenli hastaya 50-200 mg (ortalama 124 mg) topiramati 12 hafta süreyle vermişler ve atak sıklığında anlamlı azalma saptamışlardır. Silberstein ve ark. (11) çalışmalarında 469 hasta inceleyerek 18 hafta boyunca 50-100-200 mg/gün dozda topiramat alan hastaların plasebo alanlara göre ağrı atak sıklığı ve şiddetinde anlamlı azalma olduğunu belirtmişlerdir. Winner ve ark. (17) çalışmalarında 6-15 yaş arası 162 hastayı incelemişler ve plaseboya göre topiramat grubunda (doz 2-3 mg/kg/gün en çok 200mg) migren atak sıklığında anlamlı azalma saptamışlardır. Campistol ve ark. (18) 24 hastaya 3.5 ±1.7 mg/kg/gün topiramat vererek dört ay izlemişler ve ağrı şiddet ve sıklığında azalma saptamışlardır. Branders ve ark. (12) 468 hasta üzerinde yaptığı araştırmada 50-100-200 mg/gün dozlarda topiramat vermiş ve migren profilaksisinde plaseboya göre 50 mg/gün dozun daha etkili olduğunu belirtmiştir. Hershey ve ark. (13) 97 çocuk hasta üzerinde yaptıkları araştırmada izlem süresi arttıkça migrenin şiddet, süre ve sıklığının azaldığını saptamışlardır.

Araştırmamızda 4 (%4) olgu konfüzyon ve uyuşmasının fazla olması nedeniyle tedaviyi yarım bıraktı.

Parestezi (%3), çabuk yorulma (%3), anoreksi (%17), somnolans (%6), gastroenterit (%2), yorgunluk (%13) gibi yan etkiler gördük ancak, hiçbirinde ilacı bırakılmayı gerektirecek düzeye ulaşmadı (11, 14, 17).

Sonuç olarak topiramatin migren önlemede etkin bir ilaç olabileceği düşünüldü.

#### KAYNAKLAR

1. Rother AD. Headaches, In: Swaimann KF, Ashwal S, editors. Pediatric Neurology Principles and Practice, Third Edition. St Louise: Mosby Company; 1999: 747-57.
2. Saper J, Biondi D, Mac Gregor A. Headeache, Third Edition, London, Science Company; 2001: 2-19.
3. Chu ML, Shinnar S. Headaches in children younger 7 years of age. Arch Neurol 1992; 49: 79-82.
4. Serdaroğlu A. Çocukluk çağında migren. Klinik Pediatri 2005; 4: 59-62.
5. Ertaş M, Siva A, Dalkara T, Uzuner N, Dora B, İnan L, İdman F, Sarıca Y, Selçuki D, Şirin H, Oğuzhanoğlu A, İrkeç C, Ömenoğlu M, Özbenli T, Öztürk M, Saip S, Neyal M, Zaifoğlu M, Turkish MIDAS group. Validity and reability of the Turkish Migraine Disability assessment (MIDAS) questionnaire. Headache 2004; 44: 786-93.
6. Annequin D, Tournaire B, Massiou H. Migraine and headeache in chilhood and adolescence. (Acute Pain in Children) Pediatr Clin North Am 2000; 47: 617-31.
7. Welch KMA, Nagel-Leiby S, D'Andrea G. The biological and behavioral basis of migraine. In: Olesen J, Edvinson L, editors. Basic Mechanism of Headache, Amsterdam; Elsevier Co: 1988: 127-31.
8. Moskowitz MA. Basic mechanisms in vascular headeache. Neurol Clin 1990; 8 801-08.
9. Hamalainen HL. Migrane in children and adolescents: a guide to drug treatment. CNS Drugs 2006: 813-20.
10. Lewis Dw, Winner P. The phamacological treatment options for pediatric migraine: an evidence-based appraisal. NeuroRx 2006; 3:181-91.
11. Silberstein SD, Loder E, Forde G, Papadopoulos G, Fairclough D, Greenberg .The impact of migraine on daily activities: effect of topiramate compaired with placebo. Curr Med Res Opin. 2006; 22: 1021-9.
12. Branders JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, Neto W, Schwabe S, Jacobs D, MIGR-002 Study. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 965-73.
13. Hershey AD, Powers SW, Vockell AL, LeCates S, Kabbouche M. Effectiveness of topiramate in the prevention of childhood headaches. Headache 2002; 42:810-8.
14. Becker WC, Christie SN, Ledoux S, Binder C, Topiramate prophylaxis and response to triptan treatment for acute migraine. Headeache 2004; 46: 1424-30.
15. Hershey AD, Winner PK. Pediatric migraine: recognition and treatment. J Am Osteopath Assoc 2005; 105 (4 Suppl 2): 2S-8S.
16. Cephalalgia. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society 1988: Supp 7: 1-96.
17. Winner P, Pearlmann EM, Linder SL, Jordan Dm, Fisher AC, Hulihan J. Topiramate Pediatric Migraine Study Investigators. Headache 2006; 45: 1304-12.
18. Campistol J, Campos J, Casa C, Herranz JL. Topiramate in the profilactic treatment of migraine in children. J Child Neurol 2005; 20: 251-3.

#### İLETİŞİM

Uz Dr. Figen Özgönül  
İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi Çocuk Kliniği  
Telefon 0532 5994558  
E-posta: figenozgonul@yahoo.com  
figenoksel@hotmail.com

Başvuru : 6.8.07  
Kabul : 27.3.08