

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PEDIATRİK NÖROLOJİ BİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI MİGRENİNDE PROTROMBOTİK  
RİSK FAKTÖRLERİ VE PROFLAKTİK TEDAVİDE  
ASİRİN VE PROPANOLOL'UN ETKİNLİĞİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Serap TIRAŞ TEBER**

**TEZ YÖNETİCİSİ  
Prof. Dr. Gülhis DEDA**

**ANKARA  
2010**

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi**  
**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**  
Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

“ Çocukluk Çağı Migreninde Protrombotik Risk Faktörleri ve Profilaktik Tedavide Aspirin ve Propranololun Etkinliğinin Karşılaştırılması ” başlıklı  
Dr. Serap Tıraş Teber’e ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 29 /03 / 2010



Prof. Dr. Semra ATALAY

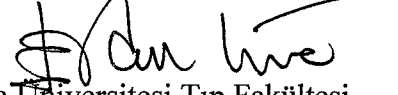
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Jüri Başkanı

Prof.Dr. Gülhis DEDA



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

Prof. Dr. Erdal İNCE



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

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>ii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>iii</b>
<b>GRAFİKLER DİZİNİ</b> .....	<b>iv</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. IHS'ye göre auralı migren (klasik migren) kriterleri .....	7
2.1.1. Hemiplejik Migren .....	7
2.1.2. Oftalmoplejik Migren .....	7
2.1.3. Baziller arter migreni .....	7
2.1.4. Pediatrik migren ekivalanları .....	7
2.2. MİGREN GENETİĞİ .....	8
2.3. MİGREN PATOGENEZİ .....	9
2.3.1. Aura Fazı .....	9
2.3.2. Başağrısı fazının anatomi ve fizyolojisi .....	10
2.4. MİGREN TEDAVİSİ .....	11
2.4.1. Semptomatik tedavi .....	12
2.4.2. Migrende sık olarak kullanılan ağrı kesicilerin dozları .....	13
2.5. PROFLAKTİK TEDAVİ .....	13
2.5.1. Proflaktik tedavi endikasyonları .....	13
2.6. BETA-BLOKERLER .....	15
2.6.1. Propranolol .....	15
2.7. ASETİL SALİSİLİK ASİT (25) .....	16

2.7.1. Migren profilaksisinde ASA .....	17
2.7.1.1. Profilakside nonfarmakolojik yaklaşımlar .....	18
2.8. MİGRENLE BİRLİKTE GÖRÜLEN HASTALIKLAR.....	18
2.8.1. Migren ve inme ilişkisi.....	18
2.9. MİGREN VE HEMOSTAZ.....	21
2.9.1. Migren ve trombositler.....	21
2.9.2. Antifosfolipit antikolar ve migren .....	21
2.9.3. Genetik protrombotik anomaliler ve migren.....	22
2.9.4. Von Willebrand Faktör (vWf) ve Migren .....	23
2.9.5. Homosistein ve Migren.....	23
2.9.6. Migrendeki protrombotik bozukluklarla ilgili diğer çalışmalar .....	24
<b>3. OLGULAR VE YÖNTEM.....</b>	<b>25</b>
3.1. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME .....	28
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>29</b>
4.1. SAĞLIKLI KONTROLLERLE HASTALARIN KARŞILAŞTIRILMASI.....	32
4.2. MİGRENLİ HASTALARDA DİDERAL VE ASPİRİN TEDAVİLERİNE YANITIN KARŞILAŞTIRILMASI.....	37
4.3. ELDE EDİLEN BULGULARIN ÖZETİ.....	41
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>44</b>
<b>6. ÖZET.....</b>	<b>55</b>
<b>7. SUMMARY .....</b>	<b>57</b>
<b>8. KAYNAKLAR .....</b>	<b>59</b>

## KISALTMALAR

<b>APCR</b>	:	Aktive protein C rezistansı
<b>ASA</b>	:	Asetil salisilik asit
<b>AT III</b>	:	Antitrombin III
<b>C1 ve C2</b>	:	Servikal 1 ve 2
<b>CACNA1A</b>	:	Kalsium kanal alfa 1 A
<b>CADASIL</b>	:	serebral otozomal dominant arteriyopati, subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati
<b>CGRP</b>	:	Kalsitonin geni ile ilişkili peptit
<b>CI</b>	:	Güvenilirlik aralığı
<b>CRP</b>	:	C reaktif protein
<b>CT</b>	:	Komputerize tomografi
<b>EEG</b>	:	Elektroensefalografi
<b>DDR2</b>	:	Dopamin D2 reseptör
<b>F1.2</b>	:	Prothrombin faktör 1.2
<b>FHM</b>	:	Familiyal hemiplejik migren
<b>GPII b</b>	:	Glikoprotein II b
<b>5-HT</b>	:	5 hidroksi triptamin
<b>IHS</b>	:	International Headache Society (Enternasyonel Baş Ağrısı Derneği)
<b>Lip A</b>	:	Lipoprotein A
<b>MELAS</b>	:	Myoklonik epilepsi, laktik asidoz, stroke
<b>MRI</b>	:	Manyetik rezonans görüntüleme
<b>MTHFR</b>	:	Metilen tetra hidro folat redüktaz
<b>NSAİ</b>	:	Non steroidal antiinflamatuvar
<b>OR</b>	:	Odds ratio
<b>PT 20210</b>	:	Protrombin 201210
<b>SD</b>	:	Standart deviasyon
<b>vWf</b>	:	von Willebrand faktör

## TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
<b>Tablo 2.1.</b> Migrendeki proflaktik tedaviler .....	14
<b>Tablo 4.1.</b> Migrenli Hastaların Özellikleri .....	30
<b>Tablo 4.2.</b> Migrenli hastalarda tromboz risk faktörleri .....	31
<b>Tablo 4.3.</b> Migrenli hastalarda trombofilik risk faktörleri olan olgu sayıları .....	32
<b>Tablo 4.4.</b> Sağlıklı kontrollerde ve migrenli hastalarda FVL mutasyonu .....	32
<b>Tablo 4.5.</b> Sağlıklı kontrollerde ve migrenli hastalarda PT 20210 mutasyonu .....	33
<b>Tablo 4.6.</b> Kontrol ve migrenli hastalarda faktör VIII'in karşılaştırılması .....	34
<b>Tablo 4.7.</b> Kontrol ve migrenli hastalarda faktör IX'un karşılaştırılması .....	35
<b>Tablo 4.8.</b> Kontrol ve migrenli hastalarda vWF'ün karşılaştırılması .....	36
<b>Tablo 4.9.</b> Migrenli Hastalarda Dideral ve Aspirin Tedavilerine Yanıt ve Gelişen Yan Etkiler .....	41
<b>Tablo 4.10.</b> Aspirin ve dideral'in etkinliğinin karşılaştırılması .....	40

## GRAFİKLER DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Grafik 4.1.</b>	Sağlıklı kontrollerde ve migrenli hastarda FVL mutasyonu .....	33
<b>Grafik 4.2.</b>	Sağlıklı kontrollerde ve migrenli hastalarda PT 20210 mutasyonu .....	34
<b>Grafik 4.3.</b>	Kontrol ve migrenli hastalarda faktör VIII'in karşılaştırılması .....	35
<b>Grafik 4.4.</b>	Kontrol ve migrenli hastalarda faktör IX'un karşılaştırılması .....	36
<b>Grafik 4.5.</b>	Kontrol ve migrenli hastalarda vWF'ün karşılaştırılması .....	37
<b>Grafik 4.6.</b>	Aspirin ve dideral'in etkinliğinin ağrı sıklığını azaltma açısından karşılaştırılması .....	40

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Baş ağrısı ve özellikle de migren tipi baş ağrısı çocuklar ve aileleri için sık rastladığımız bir sorundur. Çocuklardaki migren prevalansı %3,2-10,6 iken bu oran adolesanlarda %3,5-%28 oranına çıkmaktadır.

Migren tipi ağrının oluşumunda trigeminovasküler sistem, beyin sapı yapıları, nörojenik inflamasyon, santral hipereksitabilite gibi faktörler sorumlu tutulmuştur. Son yıllarda bunlara ek olarak migren inme ilişkisi ve migren gelişiminde protrombotik risk faktörlerinin rolü de geniş çapta araştırılmaktadır.

Migren ve inme arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır. Bazen bu iki bozukluğu birbirinden ayırmak güç olabilir çünkü her ikisi de fokal nörolojik bulgular ve baş ağrısıyla presente olurlar. Migrende aura fazında serebral kan akımının azalması, migrenin aynı zamanda iskemik inme için risk faktörü olan hipertansiyon, patent foramen ovale, kolesterol yüksekliği ile de ilişkili olması, CADASIL, MELAS gibi inmeyle ilişkili sendromların migrenle de birlikte seyretmesi ve migrene eşlik eden küçük damar vaskülopatisi bu ilişkiyi açıklayan durumlardır .

Migrenin inme ile ilişkisini araştırırken; migrenli hastalarda protrombotik eğilim yaratan bozukluklarla da ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Protrombotik yatkınlık açısından migrenli hastalarda; platelet agregasyonu, antifosfolipit antikolar, homosistein düzeyi, faktör V Leden mutasyonu, PT 20210 mutasyonu, MTHFR 677 gen mutasyonu, fibrinojen düzeyi, protein C ve S eksikliği, APC (aktive protein C) rezistansı ve von Willebrand faktör düzeyleri araştırılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmında migrende protrombotik bozukluklar saptanırken bir kısmında ise bu ilişkinin olmadığı ve migrenli hastalarda inme ile ilgili risk olmadığı sürece rutin olarak protrombotik faktörlerin araştırılmasına gerek olmadığı sonucuna varılmıştır.

Çalışmamıza Uluslar arası Baş ağrısı Topluluğu'nun migren kriterlerini tamamlayan 28 hasta dahil edildi.



Migrenle inme arasındaki ilişkiyi ve protrombotik risk faktörlerinin migrenli hastalardaki inme gelişmesindeki rolünü araştıran çalışmalar hep erişkin hastalar üzerinde yapılmıştır. Biz bu çalışmamızda erişkin hastalarda migrenle-trombotik risk faktörlerinin birlikteliğinden yola çıkarak çocukluk çağında da bu birlikteliğin olup olmadığını araştırmayı amaçladık ve migren proflaksisi endikasyonu koyduğumuz hastalarımızın bir kısmına asetil salisilik asit (aspirin) bir kısmına da propnalolol (dideral) tedavisi vererek bu iki ilacın etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık. Migrenle inme ve protrombotik risk faktörlerinin ilişkili olması sebebiyle proflaktik tedavide antiagregan etkinliğinden dolayı aspirini tercih ettik ayrıca hastalarımızın bir kısmına da migren proflaksisinde etkin ve yaygın bir şekilde kullanılan propnalolol vererek her iki tedavinin karşılaştırılması sonucunda aspirinin gerçekten etkin olup olmadığını görmeyi amaçladık. Aspirin erişkinlerde migren proflaksisinde kullanılmaktadır ve çocuklarda kullanımı ile ilgili az sayıda yayın mevcuttur.

Aynı zamanda hastalarımızda protrombotik risk faktörleri de çalışılarak migren/inme ilişkisi araştırıldı ve Aspirinin inme riski taşıyan çocuklarda baş ağrısını azaltmada etkin olup olmadığı saptanmaya çalışıldı.

## 2. GENEL BİLGİLER

Migren; beyni etkileyen paroksizmal bozuklukların en sık olanıdır. Kronik, tekrarlayıcı genellikle tek taraflı, bulantı kusma ve vizüel, sensoriyal, motor auranın eşlik ettiği ve sıklıkla aile öyküsünün pozitif olduğu bir baş ağrısı şeklidir (1).

Kronik rekürren baş ağrısı okul çocuklarında sık rastlanılan bir sorundur. Sıklık 7 yaşında %40, 15 yaşında %75 olarak bildirilmiştir. Migren ise okul çağı çocuklarındaki kronik rekürren baş ağrısının en sık nedenidir. Çocuklardaki migren prevalansı %3,2-10,6 iken bu oran adolesanlarda %3,5-%28 oranına çıkmaktadır (2-4). Ülkemizde Denizli yöresinde yapılan 2490 okul çocuğunun dahil edildiği bir çalışmada migren prevalansı gelişmiş ülkelerdeki oranlarla uyumlu olarak %8,8 olarak bulunmuştur (4). Migren puberte öncesi erkek çocuklarında sık iken; puberte sonrası kız predominansı görülür (5).

Migren sıklıkla çocuğu günlük aktivitelerde yer almaktan alıkoyan orta dereceli-şiddetli yoğunluktaki bir başağrısı ile karakterizedir. Bulantı kusma gibi gastrointestinal semptomlar, hemianopsi, parestezi, ataksi gibi geçici nörolojik bulgular (aura), fotofobi, fonofobi migrene eşlik eder (6). Çocukluk çağı migreni erişkin migreninden farklı olarak bilateral olma eğilimindedir ayrıca migren atağının süresi de erişkinlerden daha kısa olabilir, bu süre çocuklarda 1 saate kadar inebilir. Ayrıca aura, fonofobi ve fotofobinin ağrıya eşlik etmesi de yaşla birlikte artar (3,7). Hastada yorgunluk, depresyon veya irritabilite gelişebilir ve çocuk karanlık ve sessiz bir odada yatmayı tercih eder. Baş ağrısı saatler içinde azalsa da gün boyu sürebilir. Çocuk uyumayı tercih eder ve uyandıktan sonra yakınmalarının önemli kısmı kaybolur. Baş ağrısı geçtikten sonra yorgunluk hissi, başta künt bir ağrı hissi, kafa derisinde duyarlılık, kısa süreli konsantrasyon bozukluğu devam edebilir. Çocukluk çağı migrenindeki baş ağrısının en önemli özelliği fiziksel aktivite ile artış göstermesidir. Hastaların %46'sında migrene ait aile öyküsü pozitifdir. Enfeksiyon hastalıkları, sınav zamanları, uzun süre televizyon seyretmek, bilgisayar kullanmak,

gürültülü ses, sıcak iklimler, güçlü ışık, çikolata, peynir gibi gıdaların çok tüketilmesi migren atağının başlamasına sebep olabilir (8).

Migren tanısı tipik semptomların tesbit edilmesi ile konulur. Bunun için tüm dünyada kullanılan standart IHS (International Headache Society) kriterleri kullanılır. Bu kriterleri bütünüyle tamamlayan hastalar için nadiren ek tanısal testlere gerek duyulur. Elektroensefalografi mental durum değişikliği veya nöbet şüphesi olan durumlar dışında endike değildir. Bazı beyaz cevher anormallikleri dışında MRI ve CT sonuçları, migrenli hastalarda normaldir. Beyaz cevher anormallikleri migrenli hastalarda %12-46 oranında görülmekle birlikte nedeni bilinmemektedir. Bunun dışında kraniyel MRI çekilmesi gereken durumlar: sıra dışı ve uzamış aura, ağrı sıklığının ve şiddetinin giderek artması, klinik bulgularda değişiklik, migren statusu (migren ağrısının 72 saatten uzun sürmesi), ani başlangıçlı ve çok şiddetli migren atağı, baziller migren, konfüzyonel migren, hemiplejik migren, başağrısı olmaksızın aura, post travmatik migrendir (9).

### **IHS'ye göre migren klasifikasyonu:(9)**

#### 1.1 Aurasız migren

#### 1.2 Auralı migren (klasik migren)

##### 1.2.1 Tipik auralı migren

##### 1.2.2 Uzamış auralı migren

##### 1.2.3 Familial hemiplejik migren

##### 1.2.4 Basiller migren

##### 1.2.5 Başağrısı olmaksızın migren aurası

##### 1.2.6 Akut başlangıçlı auralı migren

#### 1.3 Oftalmoplejik migren

#### 1.4 Retinal migren

#### 1.5 Migrenle ilişkili veya migren prekürsörleri olan çocukluk çağı periyodik sendromları

##### 1.5.1 Benign paroksizmal vertigo

##### 1.5.2 Çocukluk çağının alternan hemiplejisi

## 1.6 Migren Komplasyonları

### 1.6.1 Migrenöz status

### 1.6.2 Migrenöz enfarkt

## 1.7 Yukarıdaki kriterlere uymayan migrenöz bozukluklar

Çocukluk çağı aurasız migreninin tanısı için IHS kriterleri tekrar düzenlenmiştir. Buna göre\_(10):

- A. En az 5 atak
- B. Baş ağrısı ataklarının süresi 1-48 saat
- C. Baş ağrısı aşağıdaki özelliklerin en az 4 tanesini taşıyacak:
  - 1. Bilateral veya unilateral (frontal, temporal) lokalizasyon
  - 2. Pulsatil vasıf
  - 3. Orta – şiddetli yoğunlukta
  - 4. Rutin fiziksel aktivitelerle artış
- D. Aşağıdakilerden en az bir tanesinin baş ağrısına eşlik etmesi
  - 1. bulantı ve/veya kusma
  - 2. fotofobi ve/veya fonofobi

Aura; migren atağından kısa süre önce veya eşzamanlı olarak ortaya çıkan geçici vizüel, sensoriyel, motor ve beyin sapı ile ilişkili semptomları içeren bir durumdur (9). En sık saptanan aura semptomları şunlardır:

- Parlayan ışık
- Siyah nokta oluşumu
- Uçuşan cisimler
- Büyüyen küçülen cisimler
- Disfoni
- Diplopi
- Tinnutus
- Perioral parestezi
- Ayak ve elde uyuşukluk
- Ataksi
- Nadir olarak dizartri ve bilinç kaybı

## **2.1. IHS'ye göre auralı migren (klasik migren) kriterleri: (9)**

- A. Korteks veya beyin sapından kaynaklanan geriye dönüşlü en az bir semptomun varlığı
- B. Dört dakikadan daha uzun bir süre içinde kademeli olarak gelişmesi
- C. En az bir veya en az iki aura semptomunun her biri 60 dakikayı geçmemek kaydıyla peş peşe ortaya çıkması ve baş ağrısının auradan en geç 60 dakika sonra ortaya çıkması (genellikle 5-20 dk).
- D. Yukarıdaki kriterleri taşıyan en az 2 atağın bulunması ve diğer nedenlerin ekarte edilmesi.

Auralı migren en çok okul çağı çocuklarında gözlenir ve atak çoğunlukla öğleden sonra görülür. Dört bin çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada migren prevalansı %6,2 olarak bulunmuş; bunun %2,8'i auralı, %3,4'ü ise aurasız migren olarak tesbit edilmiştir (11).

### **2.1.1. Hemiplejik Migren**

Hemiplejik migren familial ve non familial olarak iki alt gruba ayrılır. Familial hemiplejik migren 19. kromozomla ilişkili bir bozukluğun göstergesi olup; otozomal dominant geçiş gösterir. Gen mutasyonu sonucu nörondaki kalsiyum kanallarında disfonksiyon oluşmaktadır. Bu kanallar 5 HT salınımını sağlamakta, fonksiyon bozulunca migren atağı oluşmaktadır. Ayrıca 1. kromozomla ilgili yeni bir familial hemiplejik migren de tarif edilmiştir. Hastalarda afazi, değişik ağırlıklı hemiparezi, tek taraflı duyu kusuru oluşmaktadır. Hemiplejik migren atağı genellikle değişik taraflarda olur, hep aynı tarafta olursa öncelikle vasküler bir patoloji düşünülmelidir. Hemiplejik migrende başağrısı genellikle hemiplejinin karşı tarafında oluşmaktadır (12,13).

### **2.1.2. Oftalmoplejik Migren**

Migren atağı sırasında aynı tarafta oftalmoplejinin eşlik ettiği bir migren tipidir. Oftalmoplejik migren çoğunlukla auralı ve aurasız migrenin uzun yıllar devam etmesi sonucu oluşur. Oftalmoplejinin dilate karotik arterin üçüncü, dördüncü ve altıncı sinir ile beşinci sinirin oftalmik dalını kavernöz sinüs duvarına sıkıştırması sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Hastalarda migren atağını takiben günlerce süren okulomotor sinir defisiti görülür (14).

### **2.1.3. Baziller arter migreni**

Vertebrobaziller sirkülasyonda vazokonstriksiyon ve posteriyor serebral sirkülasyonda iskemi ile karakterizedir. Hastaların çoğunda şiddetli baş dönmesi en belirgin semptomdur. Ayrıca genellikle bilateral görme bozukluğu, disartri, tinnitus, akut konfüzyon ve nadiren kraniyel sinir nöropatileri gözlenebilir. EEG'de posteriyor bölgelerde yavaşlama görülebilir. Olguların bir kısmına epilepsi de eşlik edebilir.

### **2.1.4. Pediatrik migren ekivalanları**

Baş ağrısı olmaksızın ortaya çıkan periyodik, paroksizmal sendromlardır. Beş migren ekivalanı tanımlanmıştır. %1.8 oranında görülürler (15).

- Benign paroksizmal vertigo
- Asefaljik migren
- Abdominal migren / siklik kusma
- Benign paroksizmal tortikolis
- Akut konfüzyonel migren

Pediatrik migren ekivalanları içinde en sık abdominal migren / siklik kusma ve asefaljik migren, migrene eşlik edebilir (15).

Benign paroksizmal tortikolis: Tipik olarak bebeklikte başlar. Epizodik tortikolise solukluk, kusma veya davranış değişiklikleri eşlik edebilir veya etmeyebilir. Süresi 4 saatten 4 güne kadar değişebilir. Çocuk büyüdükçe atak sıklığı azalır, erken-orta çocukluk döneminde ise kaybolur.

Benign paroksizmal vertigo: Bir-üç yaş arasında başlar. Ataklar 1-5 dakika arasında sürer. Dengesizlik korku hissi ve solukluk vardır. Tipik olarak ataklar başladıktan 2 yıl sonra kaybolurlar.

Abdominal migren ve siklik kusma: Epizotlar 4-10 yaş arasında başlar kramp tarzında periumblikal karın ağrısı veya düşük hacimli ancak sık bulantı, kusma atakları gözlenir. Sıklıkla solukluk eşlik eder ve epizotlar tipik olarak 1 saatten uzundur. Başlangıçtan 2 yıl sonra genellikle ataklar kendiliğinden kaybolur.

Asefaljik migren: 5-12 yaş arasında başlar. Özellikle cisimleri daha büyük veya küçük görme şeklindeki görsel tipte olan migren aurası ile ortaya çıkar. Baş ağrısı eşlik etmez. Aura tipik olarak 10 dakikadan kısa sürer.

Akut konfüzyonel migren: Adolesana doğru geç çocuklukta ortaya çıkar. Sıklıkla öncesinde minör bir kafa travması vardır. Çocuk konfü ve ajitedir ayrıca hafıza bozuklukları da gözlenebilir.

## **2.2. MİGREN GENETİĞİ**

Epidemiyolojik çalışmalar migrenin gelişiminde genetik ve çevresel faktörlerin birlikte katkısını ortaya koymuşlardır. Auralı migrenli hastaların birinci derece akrabalarında genel popülasyona göre auralı migren sıklığı 3.8 kat daha fazla bulunmuştur. Auralı migrende heredite, aurasız migrene göre daha çok rol oynamaktadır (16). Migrenli okulçağı çocuklarında genetik ve çevresel faktörleri araştıran bir çalışmada %46 çocukta aile öyküsü pozitif olarak bulunmuştur (8).

Migrenin nadir bir formu olan familiyal hemiplejik migrende (FHM) migrenin genetik temeline ait gelişmeler kaydedilmiştir. Bazı FHM'li ailelerde P/Q

nöronal kalsiyum kanalının alfa subünitini kodlayan gendeki (kromozom 19p13'deki CACNA1A geni) mutasyon hastalığı ortaya çıkarmaktadır. 1 nolu kromozomdaki bir bölge de FHM ile ilgili bulunmuştur. Başlangıç aşamasındaki bazı çalışmalar migrenin daha sık görülen formlarında da CACNA1A mutasyonunun rol oynayabileceğini göstermiştir (16). Seratoninerjik sistemdeki genler de araştırılmış ancak herhangi bir ilişki tesbit edilememiştir. Dopamin D2 reseptör geni (DDR2) ile migren arasında da ilişki bildirilmiştir. Migren; mitokondrial DNA mutasyonlarından kaynaklanan hastalığı olanlarda sıklıkla görüldüğü için mitokondrial DNA mutasyonları da araştırılmış ancak çalışmaların pek azında bu ilişki gösterilmiştir (16).

### **2.3. MİGREN PATOGENEZİ**

Migren patofizyolojisi tam olarak anlaşılammıştır. Geçmişteki çalışmalar migrenin başağrısı ve aura fazına aracılık eden nöronal olaylara ışık tutmuştur (17).

#### **2.3.1. Aura Fazı**

Migrenli hastaların yaklaşık beşte birinde başağrısı öncesinde özellikle görsel vasıfta aura gözlenir. Auranın mekanizması ilk kez 1944'de Leao tarafından kortikal depresyonun yayılımı şeklinde tanımlanmıştır.

Kortikal stimülasyon eksitasyonu başlatır, eksitasyonu nöronal aktivitenin depresyonu takip eder. Nöronal aktivasyon sırasında gelişen vazodilatasyonla ortaya çıkan bölgesel kan akımı artışını, nöronal inhibisyon ve en az 1 saat süren kanlanmadaki %25'lik azalma takip eder. Bu dönem aurayı oluşturur. Olesen ve arkadaşları aura sırasında yaptıkları kraniyel anjiyografide kortikal kan akımında %25-30'luk azalma bulmuşlardır. Migrendeki başağrısı öncesi yayılım gösteren hipoperfüzyon diğer araştırmacılar tarafından da gösterilmiştir. Auranın hangi mekanizma ile başağrısı fazına geçtiği net değildir. Nöronal aktivitenin depresyonu yayılım gösterirken, trigeminal kaudat nukleusun da eksitasyonuna yol açar ki; bu



bölge migren ağrısının oluşumuna aracılık eden santral yolların bir parçasıdır. Trigeminal uçların kortikal depresyon yoluyla uyarılması; enflamasyona yol açan olaylara bir kaskat oluştururken trigeminal sitümlasyon ve başağrısı için de sürekli bir kaynak oluşturmuş olur.

### **2.3.2. Başağrısı fazının anatomi ve fizyolojisi**

Büyük kraniyel damarların ve duramaterin uyarımının insanlarda başağrısına yol açtığı uzun zamandan beri bilinmektedir. Bu intrakraniyel bölgelerden gelen afferent lifler trigeminal gangliondaki hücre cisimcikleri ile birlikte trigeminal sinirin oftalmik traktüsü ile yansır. Trigeminal ganglion nöronları ayrıca beyin sapının trigeminal kaudat çekirdeği ve spinal kordun C1 ve C2 bölgesine de yansır. Trigeminal nöronlar ve innerve intrakraniyel yapılar hepsi birlikte trigeminovasküler sistemi oluşturur.

Vazodilatatör peptitlerden kalsitonin geni ile ilişkili peptit (CGRP), substance P ve nörokinin A trigeminal nöronların hücre cisimciklerinde bulunur. Trigeminal gangliyonun uyarılmasıyla bu nöropeptitlerin salınımında artma olur. Migrenin başağrısı fazında CGRP'nin venöz konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir. CGRP infüzyonu başağrısını tetikler ve ağrı oluşumunda rolü olan superiyor sagital sinüsün uyarılmasıyla da CGRP salınımı olur. Antimigren ajan olan Sumatriptan verilmesiyle CGRP düzeyinin düştüğü gösterilmiştir. Migrendeki başağrısı büyük damarların dilatasyonu sonucu olabilir çünkü ağrıya aynı taraftaki karotik ve temporal arterlerin oklüzyonu hastaların üçte ikisinde ağrıyı kesmiştir.

Migren patogenezindeki diğer bir mekanizma ise nörojenik enflamasyondur. Trigeminal sensoriyal nöronların uyarılması inflamasyonu indükler ve plasma protein ekstrasvazasyonuna yol açar. Triginovasküler sistem tarafından salınan Substance P ve nörokinin A plazma protein ekstrasvazasyonuna, mast hücre degranülasyonuna, trombosit yapışması ve agregasyonuna, endotelial aktivasyona endotelial veziküllerin, mikrovillilerin ve vakuollerin oluşumuna yol açar. Bütün bunlar dakikalardan saatlere kadar uzanan steril meningeal enflamasyonla sonuçlanır.

Antimigren ajanlardan sumatriptan, ergotamin gibi ajanlar plazma protein ekstrasvazasyonunu bloke ederek nörojenik enflamasyonu azaltırlar.

Migren oluşumunda serotoninin önemini gösteren pek çok noktalar saptanmıştır. 5-HT<sub>1B/1D</sub> reseptör agonistleri (sumatriptan, dihidroergotamin) trigeminoservikal bölgede elektriksel aktiviteyi bloke ederek antimigren etki gösterirler.

Rostral beyinsapı yapılarının da migren ataklarından sorumlu olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Akut migren ataklarında hastalarda yapılan PET çalışmalarında dorsal rostral pons yapılarından dorsal orta beyine uzanan bölgelerde aktivasyonlar gösterilmiştir. Sumatriptanla migren ağrısı geçtikten sonra bu bölgelerde aktivasyonun sürdüğü gözlenmiştir. Buda beyin sapı aktivitesinin ağrıya cevap olmaktan çok ağrının oluşumuna aracılık ettiğini göstermektedir.

Welch ve arkadaşları migren patogenezinde santral nöronal hiper eksitabilite teorisini öne sürmüşlerdir. Ancak bu hipereksitabilite genel olmayıp sadece santral trigeminal yollardadır. Tüm bireylerde baş ağrısına aracılık eden yollar aynı olmasına rağmen bazı hastalarda migren daha kolay tetiklenir. Migrenin nadir bir formu olan dominant kalıtmıli familiyal hemiplejik migrende kalsiyum kanal defekti santral noronal hipereksitabilitenin altında yatan mekanizma olabilir (17).

## **2.4. MİGREN TEDAVİSİ**

Migren tedavisi semptomatik ve proflaktik olmak üzere ikiye ayrılır. Semptomatik tedavi akut ve ağrılı evrede kullanılan tedavidir. Proflaktik tedavi ise atak sıklığı ve/veya şiddetini azaltmayı hedefleyen tedavidir.

Akut baş ağrısı ataklarının etkili tedavisi atağı başlatan faktörlerin belirlenmesi ve baş ağrısını bir veya iki saatte geçirecek olan terapötik stratejiyi belirlemekten geçer. İlk uygulanan ilacın başarısızlığı durumunda ağrıyı 4. saatinde giderecek olan 2. kurtarıcı ilaç kullanılmalıdır. Ciddi migren ağrısı olan hastalar veya non steroidal antienflamatuar (NSAİ) ve kombine analjeziklere yanıt vermeyen

hastalarda migrene spesifik olan triptan, dihidroergotamin ve ergotamin gibi ilaçlar kullanılmalıdır (6, 18).

Migren atakları sık ve hastanın günlük aktivitelerini kısıtlayacak düzeyde ise profilaktik tedavi uygulanmalıdır. Profilaktik tedavi en az 6 ay süreli olmalı ve atak sıklığını veya şiddetini ve eşlik eden fenomenleri (kusma vs.) en az %50 oranında azaltmalıdır (6).

#### **2.4.1. Semptomatik tedavi**

Nonfarmakolojik parametreler:

- Aktiviteden uzak sessiz ve az ışıklı bir ortamda dinlenmek,
- Uyumak
- Soğuk su kompresisi.

Bulantı veya kusma varsa: Metoclopramide veya domperidone.

Baş ağrısı eğer hafif şiddetde ise: ASA (asetil salisilik asit), paretamol, dipyrone, NSAİ (non steroidal antiinflamatuvar);

Baş ağrısı orta şiddette ise: ASA, NSAİ, ergotamine, dihidroergotamin, naratriptan, sumatriptan, zolmitriptan, rizatriptan;

Baş ağrısı ciddi düzeyde ise: intravenöz dipyrone, lysine clonixinate, rizatriptan, zolmitriptan, sumatriptan, indometacin, chlorpromazine, dexamethasone, haloperidol tedavide kullanılır (6).

## **2.4.2. Migrende sık olarak kullanılan ağrı kesicilerin dozları**

Parecetamol: 10 mg/kg/doz

Dipyron: 6 yaşından küçük çocuklarda 6-10 mg/kg/doz, 6-12 yaş arası 2gr/gün, 12 yaşından büyük çocuklarda 3gr/gün.

ASA: 7-10 mg/kg/doz

Ibuprofen: 10mg/kg/doz

Naproxen: 10 mg/kg/doz

Diclofenac potassium: 0,5-2 mg/kg/doz

Diclofenac sodium: 0,3-1 mg/kg/doz

## **2.5. PROFLAKTİK TEDAVİ**

### **2.5.1. Proflaktik tedavi endikasyonları**

- Persistan krizleri olan hastalarda (ayda ikiden fazla atak)
- Ataklar çocuğu düşkün bırakıyorsa (rekürren kusma eşlik ediyor) veya günlük aktivitelerini kısıtlıyorsa
- Akut evrede sık olarak kullanılan ilaçlara yanıt yoksa veya bu ilaçları kullanmak kontrendike ise.
- Hemiplejik migren, uzamış auralı migren, basiller migren veya migrenöz infarkt gibi sık görülmeyen migren durumları.

Proflaktik tedavinin amacı migren ataklarını engellemek veya azaltmak, akut tedavide kullanılan ilaçlara cevabı artırmak, hastanın fonksiyonlarını artırmak ve iyi yaşam kalitesi sağlamaktır (6,19,20).

Proflaktik tedavinin etkisi bilimsel olarak kanıtlanamamışsa da bu süreçte 4 mekanizmanın etkili olduğuna inanılmaktadır:

- 5-HT2 reseptörlerinde antogonizma
- Vasküler plazma sızıntısında modulasyon
- Santral aminerjik kontrol mekanizmalarında modulasyon
- Voltaj duyarlı kanallar yoluyla plazma membranının stabilizasyonu.

**Tablo 2.1.** Migrendeki proflaktik tedaviler (20)

<b>Grup 1:</b> Orta-yüksek etkinlik, yan etkilerin şiddeti hafif-orta derecede, nadir veya sık olanlar	<b>Grup 2:</b> Daha az etkinlik Yan etkileri hafif orta derecede olanlar:	<b>Grup 3:</b> Klinik deneyimlerde etkili ancak etkinliğinin bilimsel kanıtı olmayanlar:	<b>Grup 4:</b> Orta yüksek etkinlik ancak yan etkileri sık olanlar:	<b>Grup 5:</b> Plaseboya üstünlüğü kanıtlanamayanlar:
Amitriptilin Sodyum valproat <b>Propranolol</b> timolol	<b>Aspirin</b> Atenolol Fenoprofen Flurbiprofen Fluoxetin Guanfacine Ketoprofen Magnezyum Mefenamik asit Metoprolol Nadolol Naproksen Naproksen sodyum Nimodipin Verapamil Vitamin B 12	Siproheptadin Bupropion Diltiazem Doxepin Fluvoksamin Ibuprofen İmipramin Nortriptilin Paroksetin Protriptilin Sertralin Tiagabin Topiramet	Methysergide Flunarizin Fizotifen	Asebutolol Alprenolol Karbamazepin Klomipramin Klonezepam Klonidin Femoksetin İndometazin Lamotrijin Nifedipin Oxitriptan Pindolol Vigabatrin

Çocukluk çağı migreninde proflakside kullanılan temel ilaçlar:(6)

- Propranonol 1-2mg/kg/gün
- Flunarizin 2.5-10 mg/gün
- Sodium di valproate 10-20 mg/kg/gün
- Amitriptyline 10-50 mg/gün
- Pizotifen 0,5-1,5 mg/gün
- Cyproheptadine 4-12 mg/gün

## **2.6. BETA-BLOKERLER**

Betablokerler 2 değişik muhtemel mekanizma üzerinden etki gösterirler. Bunlar 5-HT<sub>2</sub> reseptör antagonizması ve adreno reseptörlerin modülasyonu dur. Kevin G ve arkadaşları propranolol'un migren patogenezinde büyük rolü olan trigeminovasküler sistemden gelen inputları talamusun ventromedial kesiminde, beta 1 adreno reseptör antagonizması ile inhibe ederek migren tedavisinde etkin olabileceğini ortaya koymuşlardır (21).

Terapötik etkinliğinin nasıl olduğu tam olarak bilinmemesi ve pozitif etkisine zıt düşüncelerin de olmasına rağmen çocukluk çağında en sık kullanılan ilaçtır. Tatbik edilen doz ikiye bölünmek koşuluyla 1mg/kg/gün ile 2mg /kg/gün arasında değişir. Doz 3-4 haftalık dönem içinde giderek artırılarak tam doza çıkılır. En sık yan etkileri; güçsüzlük, bulantı, depresyon, insomnia, baş dönmesi bradikardi ve postural hipotansiyondur. Bronş astımı, diabetes ve kardiyak aritmisi olan hastalarda beta bloker kullanımı kontrendikedir (6).

### **2.6.1. Propranolol**

Propranolol, migren proflaksisinde en sık kullanılan ilaçlardan birisidir. Çocukluk çağı migreninde; propranolol ile ilgili ilk çalışmada, 1974'de (Ludvigsson) yaşları 7-16 arasında değişen 28 çocuk ve 4 adolesanda 0,5-1mg/kg dozda

kullanılmış ve hastaların %71'inde tam remisyon; %10 hastada ise %66 iyileşme bildirmişlerdir. Bu etkili sonuçlara rağmen 1984 (Forsythe et al) ve 1987 (Olness et al) yıllarında yapılan çalışmalarda propranolol etkili bulunmamıştır (22).

2003 yılında erişkinlerde yapılan bir çalışmada propranolol ile ilgili 58 çalışmayı ve 5072 hastayı içeren karşılaştırmalı incelemede; 26 çalışmada propranolol, plasebodan üstün olarak bulunurken, kalsiyum kanal antagonistleri, ve diğer beta blokerlerle karşılaştırıldığı 47 çalışmada bunların propranolol'e üstünlükleri gösterilememiş ve propranolol'ün migren tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar kadar etkili ve güvenli olduğu sonucuna varılmıştır (23).

Victor ve arkadaşları 2003 yılında çocuklarda migren profilaksisi ile ilgili 1966-2002 yılları arasında yapılan 38 çalışmayı incelemişler ve propranolol ve flunarizinin pediatrik migrende etkili olduğunu ortaya koymuşlardır (24).

## **2.7. ASETİL SALİSİLİK ASİT (25)**

Asetil salisilik asit (ASA)'in hangi mekanizma ile baş ağrısını tedavi ettiği tartışmalıdır. Periferde, damarlar üzerinde (özellikle endotelde) siklooksijenaz üzerinden etki ederek, c tipi liflerin sinir uçlarından salınan vazoaaktif nöropeptitlerin yol açtığı ağrılı aseptik inflamatuvar süreci bloke eder. Yakın zamandaki çalışmalar, asetil salisilik asidin in vitro olarak migren patogenezinde rol oynadığı düşünülen nitrik oksit sentezini azalttığını göstermiştir. Diğer taraftan asetil salisilik asidin etkinliğinde santral mekanizmalar da rol oynuyor olabilir çünkü otoradyografik çalışmalarda asetil salisilik asidin beyin sapındaki ağrıya duyarlı reseptörlere kuvvetli bir şekilde bağlandığı gösterilmiştir. Bunun da ötesinde ASA'nın hayvan modellerinde superiyor sagittal sinüsün uyarısını takiben ortaya çıkan beyin sapı çekirdeklerinin aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Özetle ASA etkisini periferik ve santral mekanizmaların kombinasyonu ile gösterir.

### 2.7.1. Migren profilaksisinde ASA

İlk olarak 1972’de O’Neil ve Mann küçük bir çalışmada günde 1300 mg ASA’nın migren ataklarının sıklığını %50 oranında azalttığını göstermişlerdir. 1988’de İngiltere’de yapılan çok merkezli geniş bir çalışma günde 500mg ASA’nın migren sıklığını ortalama %30 oranında azalttığını ortaya koymuştur (26, 27). İkinci geniş çaplı çalışmada ise 325 mg ASA, gün aşırı olarak yaşları 40-84 arasında değişen 661 tanesi migren olan toplam 22 071 erkek Amerikalı doktora 60 ay süre ile verilmiş ve migren sıklığının %20 oranında azaldığı görülmüştür (28). Sadece az sayıdaki çalışmada aspirinin etkinliği diğer ilaçlarla karşılaştırılmıştır. Baldratti ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında 13,5 mg/kg/gün aspirin ile 1,8 mg/kg/gün propranolol’ün migren atak sıklığı, süresi ve şiddetini eşit oranda azalttığını ortaya koymuşlardır (29). Çift kör karşılaştırmalı bir başka çalışmada ise günde 500 mg aspirin, günde 200 mg propranolol’e göre daha az etkili bulunmuştur (30). 270 hastayı içeren çok merkezli daha geniş çaplı bir çalışmada ise günde 300 mg aspirin kullanan migrenli hasta grubunda aylık atak sıklığı %29.6 oranında azalırken; günde 200 mg metoprolol alan migrenli grupta aylık atak sıklığı %45.2 oranında azalmıştır. Bu çalışmada beta bloker klinik olarak daha etkili bulunurken; aspirin grubunda da yan etkiler daha az bildirilmiş ve bu yüzden ilaç bırakmalar bu grupta daha az gözlenmiştir (31).

ASA’nın daha sonra çocuklardaki migrenin profilaktik tedavisinde kullanılan az sayıdaki ilaçtan biri olabileceği gösterilmiştir. Pothmann ve arkadaşları tarafından yaşları 7 ve 17 arasında değişen 30 çocuğun bir kısmına ASA (2-5mg/kg her gece) ve bir kısmına 5-10 mg/gün kalsiyum kanal blokeri flunarizin 3 ay süreyle verilmiş ve her iki ilaç arasında migren atağı sıklığı ve semptomlarını azaltma açısından fark bulunamamıştır (32). Bu çalışmada ASA migren atak sıklığını %50 oranında hastaların %73,3’ünde azaltırken; flunarizin %71,4’ünde azaltmıştır ancak her iki ilaçta migren atağının süresi ve şiddeti üzerinde etkili bulunmamıştır.

Sonuç olarak migren profilaksisinde, düşük doz aspirin beta blokerlerden daha az etkili olmasına rağmen; yan etkilerinin daha az ve çocuklar için daha güvenli olması sebebiyle ikincil tercih edilen bir ilaç olarak yer kazanabilir (25).



### **2.7.1.1. Proflakside nonfarmakolojik yaklaşımlar**

Farmakolojik tedaviye zayıf toleransı olan veya kontrendikasyon olan durumlarda (gebelik), medikasyon için kullanılan ajanlara yetersiz veya hiç yanıt alınamaması, aşırı analjezik kullanım öyküsü olması durumlarında tercih edilebilir. Bu tedavi rejimleri antimigren farmakoterapiden önce veya birlikte yapılabilir. Davranışsal ve fiziksel olmak üzere 2 metod vardır. Davranışsal tedaviler relaksasyon tekniklerini, biyofeedback tedavi ve stresle mücadeleyi kapsar. Fiziksel tedavi metodları ise; akupunktur, servikal manüplasyon ve mobilizasyon tedavileridir (19).

## **2.8. MİGRENLE BİRLİKTE GÖRÜLEN HASTALIKLAR**

Migrenli hastalarda depresyon, anxiete, inme ve epilepsi gibi psikiyatrik ve nörolojik hastalıklar ile ko-insidental olmaktan daha sık bir şekilde karşılaşılır. Migren komorbid durumların sıklığını artırdığı gibi komorbid durumlar da migren görülme sıklığını artırır. Örneğin rekürren auralar kortikal hasara yol açarak potansiyel bir epileptojenik odak oluşturabilirler. İkinci bir olasılık ise her iki bozukluğun aynı çevresel risk faktörlerini paylaşıyor olması olabilir (kafa travması hem migren hem de epilepsi için risk faktörü olabilir). Komorbidite paylaşılan genetik yatkınlık sonucu da gelişmiş olabilir (33,34).

### **2.8.1. Migren ve inme ilişkisi**

Migren ve inme arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır. Bazen bu iki bozukluğu birbirinden ayırmak güç olabilir çünkü her ikisi de fokal nörolojik bulgular ve baş ağrısıyla presente olurlar (33,34). Migrenin aura fazında serebral kan akımı %40 azalabilir. Bu sırada tromboza predispozan bir vasküler risk faktörü de varsa iskemik inme gelişebilir. Migren aynı zamanda iskemik inme için risk faktörü olan hipertansiyon, patent foramen ovale, kollersterol yüksekliği ile de ilişkili olduğu için bu yoldan da inme sebebi olabilir (35). Genç hastalarda migrene sebep olan ve

daha sonraki yıllarda da inmeye sebep olan pek çok herediter durum vardır. Bunlar CADASIL (serebral otozomal dominant arteriyopati, subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati) ve MELAS (mitokondrial ensefalopati, laktik asidoz, inme)'tır. CADASIL'da hasta 20'li yaşlardayken tipik auralı migren atakları başlar. Kırk yaşından sonra da inme gelişir. İnme ile birlikte olan MELAS ta nöranal hipereksitabilite ve migrene yol açan bir mitokondrial metabolizma bozukluğudur. Hemorajik tipte inme nedeni olan herediter hemorajik telenjiyektazi de de migren prevalansı siktir (36).

Potent vazokonstriktif maddeler olan endotelin ve serotoninin salınımı sonucu gelişen vazospazm ile oluşan migren aurası, migrenöz infarktta suçlanmıştır. Arteriyel diseksiyon migrenlilerde daha sık tanımlanmıştır. Migrendeki küçük damar vaskülopatisi de migrenle ilişkili inmede suçlanmıştır. Pek çok çalışma migrende T2 ağırlıklı MRI'da beyaz cevher anomalilerinin artmış sıklığını göstermiştir. Migrende normal kontrollere göre serebral kan akımının azaldığı ve küçük damar değişiklikleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Migrende livedo retikularis'in daha sık görülmesi de bunun bir kanıtıdır (36).

Welch migren ve inme arasındaki ilişkiyi 4 kategoride toplamıştır (34).

1. Migrene eşlik eden inme: Hastanın rutin olarak şikayet ettiği migren ataklarından ayrı bir zamanda net olarak tanımlanan bir inme atağının gerçekleşmesi. İlişki koinsidental olabildiği gibi altta yatan ortak bir risk faktörü olabilir (Mitral kapak prolapsusu, koagülopati veya antikardiyolipin antikorları). Schwaag ve arkadaşları 160 inmeli hasta ve 160 kontrol ile yaptıkları araştırmada 35 yaşın altında ve kadın hasta grubunda daha belirgin olmak üzere diğer vasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak migreni; juvenil inme için belirgin risk faktörü olarak tanımlamışlardır (37).
2. Migren kliniğinde inme gelişimi. Migren patogeneziyle ilgili olmayan yapısal lezyon vardır ve inme aynen migren kliniği şeklinde presente olur. Örneğin arteriyovenöz malformasyonu olan bir hastanın tekrarlayan kanamalarında aynen auralı migren kliniğinde inme geçirmesi. Josef G.

Heckman ve arkadaşları daha önceden hiç migren öyküsü bulunmayan, sigara ve oral kontraseptif kullanım öyküsü olan 19 yaşındaki bir bayanda migren tipi baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, fotofobi, fonofobi ve çift görme ile presente olan posterior dolaşımda oklüzyon ile karakterize inme tanımlamışlardır (38).

3. Migren ile indüklenen inme: Tipik migren atağı sırasında inme gelişir ancak inmenin diğer nedenleri ekarte edilmelidir. Migrenöz aura 7 günden önce düzelmemeli ve iskemik enfarkt alanının aura semptomu ile ilişkili bölge olduğu görüntüleme yöntemleri ile kanıtlanmalıdır. Milhaud ve arkadaşları yaptıkları çalışmada akut inmeli 3502 hastanın 130 (%3,7) tanesinde aktif migren tesbit etmişlerdir. İnmeli ve 45 yaşından küçük migrenli hastaların (66 hasta) 9 tanesinde inme tipik auralı inme atağı sırasında; 15 tanesinde ise aurasız migren atağı sırasında gelişmiş (39) . Castaldo ve arkadaşları migrenli 7 yaşındaki bir erkek çocuğunda migren atağı sırasında gelişmiş olan sol orta serebral arter tıkanıklığını göstermişlerdir. Bu hasta disfazi ve sağ hemiparezi ile prezente olmuş ve yazarlar tarafından en genç migrenöz inme vakası olarak bildirilmiştir (40). Santiago ve arkadaşları da 11 yaşında ve 2 yıldır auralı migren tanısıyla izlenen bir kız çocuğunda sol bazal ganglion tutulumu ile seyreden migrenöz inme bildirmişlerdir (41). Tang ve arkadaşları 47 yaşında erkek ve 29 yaşında bayan auralı migrenli 2 hastada; migren atağı sırasında 2 değişik arter bölgesini tutan inme vakaları bildirmişlerdir (42).
4. Migren ile inme arasındaki ilişkinin tam olarak anlaşılamadığı olgular: Bu tür vakalar serebral vaskülit, antifosfolipit antikor sendromu, mitokondrial ensefalopatiler, vazokonstriktör ilaçların fazla kullanımı ve oral kontraseptif kullanımı açısından araştırılmalıdır.

## **2.9. MİGREN VE HEMOSTAZ**

Migrenli genç kadınlarda iskemik inme riski arttığı için ve iskemik inme de sıklıkla tromboembolik nedenlerle geliştiği için; artmış trombotik riske yol açan hemostaz bozuklukları, migren ve inme arasında mantıklı bir ilişkiyi açıklayabilir (43).

### **2.9.1. Migren ve trombositler**

Yüksek serotonin içeriklerinden dolayı trombositler migrende uzun süreli ilgi kaynağı olmuşlar ve migren bir zamanlar bir trombosit bozukluğu olarak düşünülmüştür. Pek çok çalışmada trombosit agregasyonu hem atak sırasında hem de atak dışı dönemlerde artmış olarak bulunmuştur. Bunun sebebi net olmamakla birlikte; trombositlerin üzerindeki fibrinojen reseptörlerinin sayı ve afinitesinin ve trombosit membranı üzerindeki GPII b'nin belirgin bir şekilde artması olarak gösterilmiştir (43). Zeller ve arkadaşları, 72 migrenli hastada atak dışı bir zamanda yaptıkları çalışmalarında; trombositlerin lökositlere olan proinflamavatuvar adezyonlarının aynen akut koroner ve kardiyovasküler hastalıklarda olduğu gibi arttığını ortaya koymuşlardır (44).

### **2.9.2. Antifosfolipit antikorlar ve migren**

Antifosfolipit antikorlar, genellikle poliklonal, dolaşımda sirküle olan trombozla ilişkili serum immunglobulinleridir. Antikardiyolipin antikorlarını, lupus antikoagülanı ve sfiliz için yalancı pozitifliği kapsar. Antifosfolipit antikorlarla migrenin ilişkisini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Bunlardan en geniş kapsamlısı 1998'de Tietjen ve arkadaşları tarafından yapılmış toplam 1015 migrenli hastanın içinde auralı migrenli hastalarda antifosfolipit antikor pozitifliğini %8,9 oranında, aurasız migrenli hastalarda %7, kontrollerde ise %9,3 oranında pozitif olarak bulmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulmamışlardır. Antifosfolipit

antikor düzeyini migrenli hastalarda anlamlı yüksek bulan çalışmalar da olmasına rağmen henüz bu antikorların migrendeki rolü açıklanmayı beklemektedir (45).

### **2.9.3. Genetik protrombotik anomaliler ve migren**

Aktive protein C; faktör Va ve faktör VIIIa'yı; faktör V molekülünün Arg 506 bölgesinden proteoliz ederek inaktive eden bir doğal antikoagülandır. Arg 506'nın Gln ile tek baz düzeyinde yer değiştirmesi ile oluşan mutasyonla bu ayrılma imkansızlaşır ve APC'ye rezistans gelişir. Otozomal dominant geçişli bir hastalıktır ve venöz tromboembolizmi yaklaşık 10 kat artırır.

Kontula ve arkadaşları 236 iskemik inmeli hastada F V Leiden mutasyonunu %4,5 olarak tesbit etmişler ve bu mutasyonu taşıyan hastalarda da %67 oranında auralı migren taşımayanlarda ise %26 oranında migren (auralı ve aurasız) öyküsü saptamışlar(46). Amico ve arkadaşları 45 yaşından küçük, 83 auralı migren ve 31 iskemik inmeli hastada faktör V Leiden mutasyonuna bağlı aktive protein C rezistansını ve protein S eksikliğini kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (47). Soriani ve arkadaşları; 57 auralı migren çocuk ve adolesanda FV Leiden mutasyonunu %3,5 oranında tesbit ederken; kontrollerde bundan farklı olmaksızın %3,7 olarak bulmuşlardır(48). Iniesta ve arkadaşları 106 migrenli hasta, 17 inme ve migrenli hasta, 107 inmeli ve kontroller arasında FVL, FII 20210, FVII A1/A1 mutasyonları açısından anlamlı fark bulamamışlardır(49). Intiso ve arkadaşları 70 migrenli hastada faktör V Leiden mutasyonu ve serum antikardiyolipin antikorlarını ölçmüşler ve %5,7 hastada F V Leiden mutasyonunu heterozigot olarak tesbit etmişler; kontrol grubunda ise bu oran %2,8 bulunmuş ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değilmiş. Hastaların hiçbirinde antikardiyolipin antikor pozitifliği tesbit edilmemiş (50).

#### **2.9.4. Von Willebrand Faktör (vWf) ve Migren**

Vasküler endotel tarafından üretilen, depolanan ve salınan büyük multimerik bir glikoprotein olan vWf inme için bağımsız bir risk faktörüdür. Trombositin yapışmasını, aktivasyonunu ve agregasyonunu uyararak prokoagülan olarak iş görür. VWf'nin migrendeki rolü henüz keşfedilmemiştir ancak aurasız migrenli hastalarda atak sırasında plasma düzeyinin arttığı bildirilmiştir. Tietjen ve arkadaşları 63 migrenli (aurasız), 11 inme öyküsü olan migrenli ve 35 kontrolde vWf düzeyini ölçmüşler ve vWF antijen düzeyini inme öyküsü olan migrenli hastalarda %170, sadece migrenli hastalarda %126 ve kontrollerde %106 olarak tesbit etmişlerdir (51).

#### **2.9.5. Homosistein ve Migren**

Homosisteinemi iskemik inme için bağımsız bir risk faktörüdür. Oksidatif arteriyel hasarı kolaylaştırarak aterogenez üzerine etki eder ve dolayısıyla kanın koagülan özelliklerini değiştirerek tromboembolik hasara yol açabilir. Hering –Hanit ve arkadaşları 78 migrenli hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında 1 auralı migrenli hastada homosistein düzeyini yüksek bulurlarken, 1 auralı migrenli hastada ise sınırdaki yüksek bulmuşlardır. Ancak kontrollerle anlamlı fark gözlenmemiştir (52). Homosistein in vivo olarak eksitator aminoasit olarak görev yaparak migren baş ağrısının eşik değeri üzerine etki edebilir. 1995 yılında 5,10 metilen tetra hidro folat redüktaz (MTHFR) genindeki homozigot mutasyonu ile serum homosistein düzeyinin ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bundan yola çıkarak Hisanori ve arkadaşları 74 migrenli (22 auralı, 52 aurasız) ve 47 gerilim tipi baş ağrısı ve 261 normal kontrolde MTHFR C677T polimorfizmini çalışmışlar ve migrenli hastalarda anlamlı düzeyde yüksek (%20,3); kontrollerde ise %9,6 oranında bu mutasyonu homozigot olarak bulmuşlardır. Auralı migrenli hastalarda ise %40,9 oranında mutasyon homozigot olarak bulunmuş dolayısıyla araştırmacılar hafif hiperhomosisteinemiye yol açan MTHFR gen mutasyonunun migren için genetik bir risk faktörü olabileceği sonucuna varmışlardır (53).

### **2.9.6. Migrendeki protrombotik bozukluklarla ilgili diğerk çalışmalar**

Salobir ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları çalışmalarında 192 premenapozal iskemik inmeli kadında migren sıklığı %25 iken, laküner serebral infarktlı alt grupta bu oran %44 olarak bulunmuştur. Migrenli ve laküner infarktlı hasta grubunda, migren olmayan laküner infarktlı gruba göre fibrinojen düzeyini anlamlı olmamakla birlikte yüksek olarak bulmuşlardır (54).

Prothrombin faktör 1.2 (F1.2) protrombinin yıkım ürünüdür. Plasma F1.2 devam eden trombin üretiminin sensitif ve spesifik bir belirteçidir. Hering ve arkadaşları 35 migrenli hastada ve 24 sağlıklı kontrolde plasma F1.2 düzeyini belirlemişler ve auralı migrenli hastaların %50'sinde yüksek olarak bulmuşlardır (55)

### 3. OLGULAR VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'na Haziran 2003-Mart 2005 tarihleri arasında baş ağrısı nedeniyle başvuran hastalar içinde IHS kriterlerine göre migren tanısı alan 28 olgu çalışmaya dahil edildi. Hastaların tümünün kraniyal CT/MR ile radyolojik incelemesi yapıldı ve EEG'leri çekildi. Baş ağrısına neden olabilecek enfeksiyon (sinüzit), görme bozukluğu, intrakraniyal olaylar gibi diğer faktörler dışlandı. Ağrının lokalizasyonu, vasfı, sıklığı, şiddet ve süresi, bulantı-kusma, fotofobi, fonofobi, aura gibi eşlik eden semptomları, ağrıyı azaltan ve arttıran faktörler ve hastaların sosyodemografik verileri kaydedildi.

Olguların 13'ü kız, 15'i erkekti, yaşları 5-16 yıl (ortalama 11,41±3,33) arasındaydı. Hiçbiri daha önce migren için proflaktik tedavi almamıştı. Proflaktik tedavi ayda 3 ve üzeri migren atağı olan hastalara verildi. Buna göre hastaların 13 tanesine aspirin 100 mg/gün, 12 tanesine propranolol 1-2 mg/kg/gün, 1 tanesine valproik asit 20 mg/kg/gün dozunda verildi. İki hasta ise atak sıklığı ayda 1-2'yi geçmediği için tedavisiz olarak izlendi. Aspirin ve propranolol seçimi rastgele olarak yapıldı ancak inme öyküsü olan 1 hastaya aspirin proflaksisi özellikle tercih edildi. Aspirin tedavisi öncesi hastalar peptik ülser veya gastrointestinal kanama açısından sorgulandı. Propranolol tedavisi öncesinde hastaların kalp tepe atım sayısı, tansiyon arteriyel değerleri kontrol edildi. Proflaktik tedavi 6 ay süreyle verildi; tedaviye yanıt, atak sıklığındaki azalma, ağrının şiddet ve süresindeki azalma ile değerlendirildi. Ağrı şiddeti 4 kategoride değerlendirildi (1:baş ağrısı yok, 2:hafif ağrı, 3:orta ağrı, 4: ciddi ağrı) ve ağrı şiddetindeki azalma yüzde olarak verildi. Örneğin tedavi sonrası ağrı şiddeti 4'den 3'e inmişse ağrı şiddeti %25 oranında azalmış olarak kabul edildi. Tedavide kullanılan ilaçlarla ilgili gelişen yan etkiler not edildi.

Hastaların, proflaktik tedavi öncesinde ve en az 1 haftadır atak geçirmediği bir dönemde trombofili risk faktörleri incelendi.



Trombofili risk faktörleri olarak faktör VIII, VwF, faktör IX, homosistein, lipoprotein (a), antitrombin III, aktive protein C resistansı, fibrinojen düzeyi, faktör V Leiden ve PTT 20210 gen mutasyonlarına bakıldı. Akut faz reaktanı olarak kontrol amaçlı CRP bakıldı. Çalışma için etik kurul onayı alındı.

F V Leiden mutasyonu ve PTT 20210 mutasyonu için sağlıklı ve tromboz açısından aile öyküsü negatif olan yaşları 1-55 arasında değişen 90 birey kontrol olarak alındı. Kontrol bireyler Prof Dr Nejat Akar'ın izniyle Moleküler Patoloji laboratuvarından alındı.

Faktör VIII, vWF ve FIX için sağlıklı ve tromboz açısından aile öyküsü negatif olan yaşları 8-22 arasında değişen ve sigara içmeyen 105 birey kontrol olarak alındı. Faktör VIII ve FIX için 150 IU/dl üzerindeki değerler yüksek olarak kabul edildi. VWF için ise 160 IU/dl üzerindeki değerler yüksek olarak kabul edildi (kontrol bireyler Prof Dr Nejat Akar'ın izniyle kendi serisinden alındı).

Homosistein düzeyi için Dr. Nilgün Altıntaş'ın Türk Çocukların'da Homosistein düzeyleri adlı çalışmasından yaşlara göre homosistein düzeyleri esas alınarak yüksek değerler belirlendi (56).

Homosistein, lipoprotein (a), CRP Cebeci Merkez Biyokimya laboratuvarında; faktör VIII, vWF, faktör IX, fibrinojen, antitrombin III, aktive protein C resistansı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Hematoloji laboratuvarında; tromboz gen araştırması Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Moleküler Patoloji laboratuvarında çalışılmıştır.

Fibrinojen Clauss yöntemi ile, FVIII, F IX one-stage factor assay yöntemi ile, vWf immünoturbidometrik assay yöntemi ile, AT III kromojenik metod ile çalışıldı. Aktive protein C rezistansı için Stage APC-R ve Biomerioux kitleri kullanıldı.

Homosistein ve lipoprotein (a) ve CRP nefelometrik yöntem ile çalışıldı.

**Faktör V Geni, 10. Eksonun Amplifikasyonu:** PCR reaksiyonu sıcaklık şartları; 94°C'de 4 dk başlangıç denatürasyonu, 94°C'de 1 dk denatürasyon, 58°C'de 1 dk hibridizasyon, 72°C'de 1 dk uzama 35 siklus ve 72°C'de 7 dk son uzama olarak gerçekleştirilmiştir. PCR sonrasında 241 bazçifti (bç) uzunluğunda oligonükleotit ürünler elde edilmiştir.

**Faktör V 1691 G-A Mutasyonunun Hind III ile İncelenmesi:** PCR sonrası elde edilen 241 bç'lik ürünler agaroz jelde reaksiyonun yürüdüğü tespit edildikten sonra Hind III restriksiyon enzimi ile kesilmiştir. Hind III enzimi 1691. nükleotidde mutasyon olduğunda diziyi (A/AGCTT) tanır ve buradan keser. Enzimin aktivitesini gösterebilmesi için kesim sonrası 37°C'de su banyosunda 16 saat kadar inkübasyona bırakıldı. Kesilen örnekler %3'lük agaroz jelde etidyum bromitle boyanarak incelenmiştir. Kesim sonrası mutasyon olan örneklerde 209 ve 32 bç'lik bantlar görülmüştür.

**Protrombin Geninin Amplifikasyonu:** PCR reaksiyonu sıcaklık şartları; 94°C'de 4 dk başlangıç denatürasyonu, 94°C'de 1 dk denatürasyon, 55°C'de 1 dk hibridizasyon, 72°C'de 1 dk uzama 35 siklus ve 72°C'de 7 dk son uzama olarak gerçekleştirilmiştir. PCR sonrasında 345 bç uzunluğunda oligonükleotit ürünler elde edilmiştir.

**Protrombin G-A Mutasyonunun Hind III ile İncelenmesi:** PCR sonrası elde edilen 345 bç'lik ürünler agaroz jelde reaksiyonun yürüdüğü tespit edildikten sonra Hind III restriksiyon enzimi ile kesilmiştir. Hind III enzimi 20210 nükleotidde mutasyon olduğunda diziyi (A/AGCTT) tanır ve buradan keser. Enzimin aktivitesini gösterebilmesi için kesim sonrası 37°C'de su banyosunda 16 saat kadar inkübasyona bırakılmıştır. Kesilen örnekler %3'lük agaroz jelde etidyum bromitle boyanarak incelenmiştir. Kesim sonrası mutasyon olan örneklerde 345 ve 322 bç'lik bantlar görülmüştür.

### 3.1. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

FVL mutasyon ve PTT 20210 mutasyonları oranlarının sağlıklı kontroller ve hastalarla karşılaştırılması Chi-Square testi ile yapıldı. Faktör VIII, Vwf ve Faktör IX düzeyleri gruplar arasında median (min-max) olarak Mann-Whitney Testi ile karşılaştırıldı. Rölatif risk ölçütü olarak odds ratio (OR) ve %95 confidence interval (%95 CI) hesaplandı. Tedaviye cevap gruplar arasında Mann-Whitney testi ile karşılaştırıldı.

## 4. BULGULAR

Yeni migren tanısı alan, daha önce migren için profilaktik tedavi almamış, 28 olguda trombofilik faktörler araştırıldı. 28 hastanın 26 tanesine profilaktik tedavi başlandı. Hastaların 13'üne aspirin profilaksisi, 12'sine propranolol (dideral) profilaksisi ve 1'ine valproik asit (Depakin) profilaksisi verildi ve hastaların aspirin ve dideral tedavisine verdikleri yanıt karşılaştırıldı.

Olguların 13'ü kız, 15'i erkekti, yaşları 5-16 yıl (ortalama  $11,41\pm 3,33$ ) arasındaydı. Migrenli hastaların 10'unda (%35.7) aile öyküsü vardı. 10 hasta (%35.7) auralı migren iken 18 hasta (%64,3) aurasız migrendi. İki hastada (%7) epilepsi, bir hastada (%3,5) ise inme birlikteliği söz konusu idi. Bir hastada iki taraflı posteriyor bölgelerde paroksizmal anomali şeklinde EEG bozukluğu gözlemlendi. Kraniyel görüntülemelerinde 3 hastada araknoid kist, iki hastada subkortikal beyaz cevherde milimetrik gliotik odaklar, inme öyküsü olan bir hastada ise sağda internal kapsül arka bacakta kronik enfarkt saptandı (tablo 4.1).

Migrenli hastalarda tesbit edilen trombofilik risk faktörleri tablo 4.2'de verilmiştir. Hastaların 4 tanesinde F V Leiden heterozigot mutasyonu, 2'sinde PT20210 heterozigot gen mutasyonu, 5 hastada faktör VIII yüksekliği, 2 hastada faktör IX yüksekliği, 1 hastada vWF

yüksekliği, 4 hastada AT III düşüklüğü, 1 hastada fibrinojen yüksekliği, 4 hastada lipoprotein A yüksekliği ve 1 hastada homosistein yüksekliği saptandı (Tablo 4.3). Hastaların hepsinde akut faz reaktanı olarak bakılan CRP değerleri normaldi.

**Tablo 4.1.** Migrenli Hastaların Özellikleri

İSİM	YAŞ	CİNSİYET	AİLE ÖYKÜSÜ	AURA	EŞLİK EDEN HASTALIK	EEG	GÖRÜNTÜLEME
EA	10	K	Var	Var	-	Normal	Normal
MY	13	E	Yok	Yok	-	Normal	Normal
ŞO	5	E	Var	Yok	-	Normal	Normal
HT	10	K	Var	Yok	-	Bilateral posterior bölgelerde paroksizmal anomali	Normal
BG	9	E	Yok	Yok	inme	normal	Sağda internal kapsül arka bacadakta kr.enfarkt, kontrol MR:N
YG	10	E	Yok	Yok	-	Normal	Normal
BB	14.5	K	Yok	Var	-	Normal	Normal
HİD	14	E	Var	Var	Epilepsi	Normal	Normal
SK	11	E	Yok	Yok	-	Normal	Normal
ÖE	9	E	Yok	Yok	-	Normal	Normal
DD	16	K	Yok	Yok	-	Normal	Normal
TT	15	K	Yok	Yok	-	Normal	Normal
GK	6.5	K	Yok	Yok	-	Normal	Normal
SU	10	K	Yok	Yok	-	Normal	Normal
BF	13	E	Yok	Yok	-	Normal	Sol retroserebellar araknoid kist
MAD	12	E	Yok	Yok	-	Normal	Sol frontalde subkortikal beyaz cevherde 1-2 adet milimetrik gliotik odak
AŞ	12	K	Yok	Yok	-	Normal	Normal
GK	9	E	Var	Var	-	Normal	Normal
DT	5	E	Var	Yok	-	Normal	Normal
RY	7	K	Var	Yok	-	Normal	Normal
GŞ	15	K	Yok	Var	-	Normal	Normal
DÜ	11	E	Yok	Yok	-	Normal	Normal
EE	13	K	Yok	Var	-	Normal	Normal
NA	13.5	K	Yok	Var	-	Normal	Sol temporobazalde araknoid kist
EA	12	E	Var	Var	-	Normal	Normal
AE	16	E	Var	Var	Epilepsi	Normal	Normal
KP	15	K	Yok	Var	-	Normal	3.ventrikül içinde kolloid kist
MA	16	E	Var	Yok	-	Normal	Sol retroserebellar araknoid kist,bilateral frontal subkortikal beyaz cevherde gliotik odak

**Tablo 4.2.** Migrenli hastalarda tromboz risk faktörleri

İSİM	FİBRİNOJEN mg/dl	VWF %	ATIII %	FIX %	FVIII %	APCR	LİP A mg/dl	HOMOSİSTEİN µmol/L	FVL	PTT 20210	CRP mg/dl
EA	378	%89	%95	%153	%118	N	-	<b>27.8</b>	N	N	0.1
MY	328	%92	<b>%41</b>	%139	%129	N	26	9	N	N	0.3
ŞO	192	%91	%108	%69	%73	N	10.9	5	N	<b>Het</b>	0.3
HT	239	-	%129.2	%91	%154	N	-	-	<b>Het</b>	N	0.2
BG	350	%128	%117	%90	%125	N	2	12	N	N	0.2
YG	308	%55	%125	%103	%151	N	17	7	N	N	0.3
BB	304	-	<b>%34</b>	%97	%98	N	19	8	N	N	0.3
HİD	198	-	%91	%73	%87	N	<b>30.8</b>	7	N	N	0.2
SK	236	-	-	%89	<b>%174</b>	-	2	10	N	N	0.4
ÖE	256	-	-	<b>%197</b>	<b>%277</b>	N	<b>42</b>	7	N	N	0.3
DD	314	-	%114	%95	%121	<b>P</b>	13	9	N	N	0.3
TT	282	%62	%120	%59	%74	<b>P</b>	22	14	<b>Het</b>	N	0.5
GK	242	%79	%133	%102	%125	N	11	7	N	<b>Het</b>	0.1
SU	368	%154	%111	%154	<b>%392</b>	N	9	6	N	N	0.6
BF	321	%108	<b>%30.7</b>	%75	%109	<b>P</b>	20	10.6	N	N	0.3
MAD	255	%65	<b>%32.7</b>	%100	%96	N	18	7	N	N	0.2
AŞ	284	%81	%123	%105	%139	N	-	8	N	N	0.3
GK	<b>409</b>	<b>%169</b>	%139	%82	%114	N	<b>42</b>	9	N	N	0.1
DT	363	%94	%137	%145	%106	N	21	8	N	N	0.3
RY	349	%154	%121	%81	<b>%160</b>	N	11	8	N	N	0.1
GŞ	220	%46	%111	%103	%103	N	11,7	9,33	N	N	0.2
DÜ	276	%148	%118	%129	%141	N	2	6	N	N	0.1
EE	325	%63	%130	<b>%202</b>	%156	N	<b>97.5</b>	8	N	N	0.3
NA	190	%79	%104.5	%61	%42	N	2	6	N	N	0.4
EA	217	%75	%114	%59	%128	<b>P</b>	-	9	<b>Het</b>	N	0.1
AE	283	%124	%96.2	%121	<b>%173</b>	N	29	8	N	N	0.3
KP	267	%154	%98	%154	%116	<b>P</b>	4.5	10	<b>Het</b>	N	0.3
MA	276	-	%114	%146	%106	N	2	11	N	N	0.3

**N:Negatif, P:Pozitif,Het: Heterozigot**

**Tablo 4.3.** Migrenli hastalarda trombofilik risk faktörleri olan olgu sayıları:

**Risk faktörleri** **Migrenli hasta sayısı**

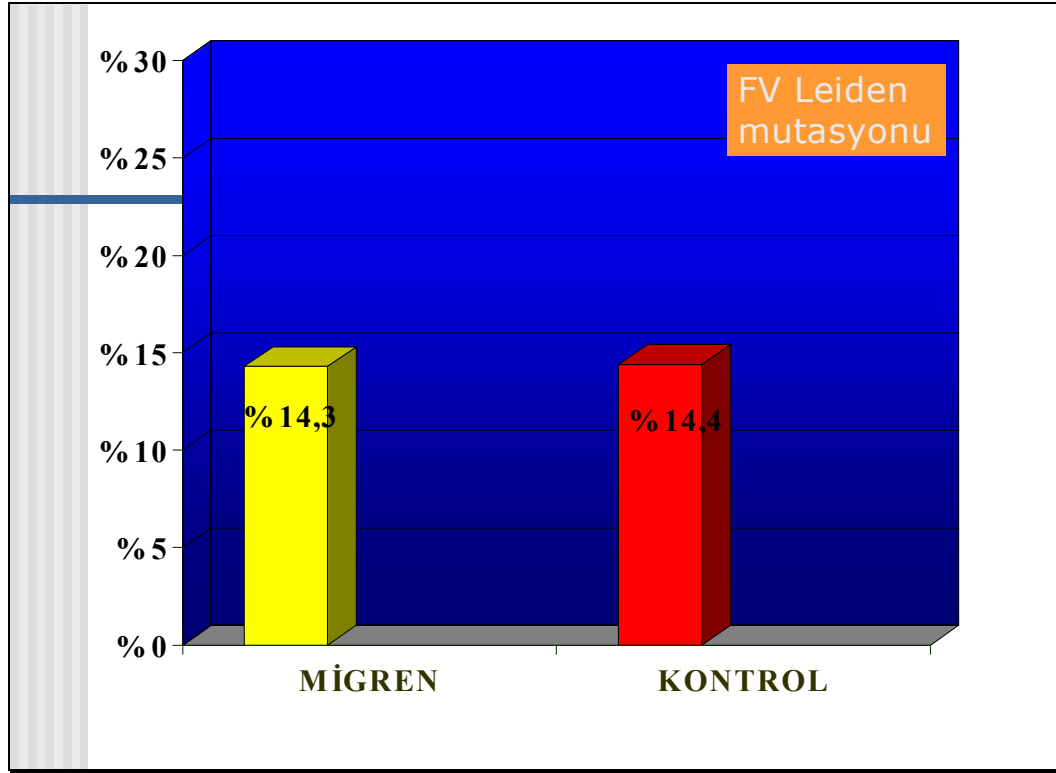
Homosistein yüksekliği	1
Lip A yüksekliği	4
Fibrinojen yüksekliği	1
F8 yüksekliği	5
VWF yüksekliği	1
F9 yüksekliği	2
F V Leiden mutasyonu (heterozigot)	4
PT 20210 mutasyonu (heterozigot)	2
APCR pozitifliği	5
AT III düşüklüğü	4

**4.1. SAĞLIKLI KONTROLLERLE HASTALARIN KARŞILAŞTIRILMASI**

Yirmi sekiz hastanın 4'ünde (%14.3) faktör V Leiden mutasyonu tesbit edilirken, 90 sağlıklı kontrolün 13'ünde (%14.4) bu mutasyon tesbit edildi. İstatiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ) (tablo 4.4) (grafik 4.1).

**Tablo 4.4.** Sağlıklı kontrollerde ve migrenli hastarda FVL mutasyonu

	<b>FVL mutasyon (+)</b>	<b>FVL mutasyon (-)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Hasta (n)</b>	<b>4</b>	<b>24</b>	<b>p:1.000</b>
<b>%</b>	<b>14.3</b>	<b>85.7</b>	
<b>Kontrol (n)</b>	<b>13</b>	<b>77</b>	
<b>%</b>	<b>14.4</b>	<b>85.6</b>	
<b>Toplam (n)</b>	<b>17</b>	<b>101</b>	
<b>%</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	



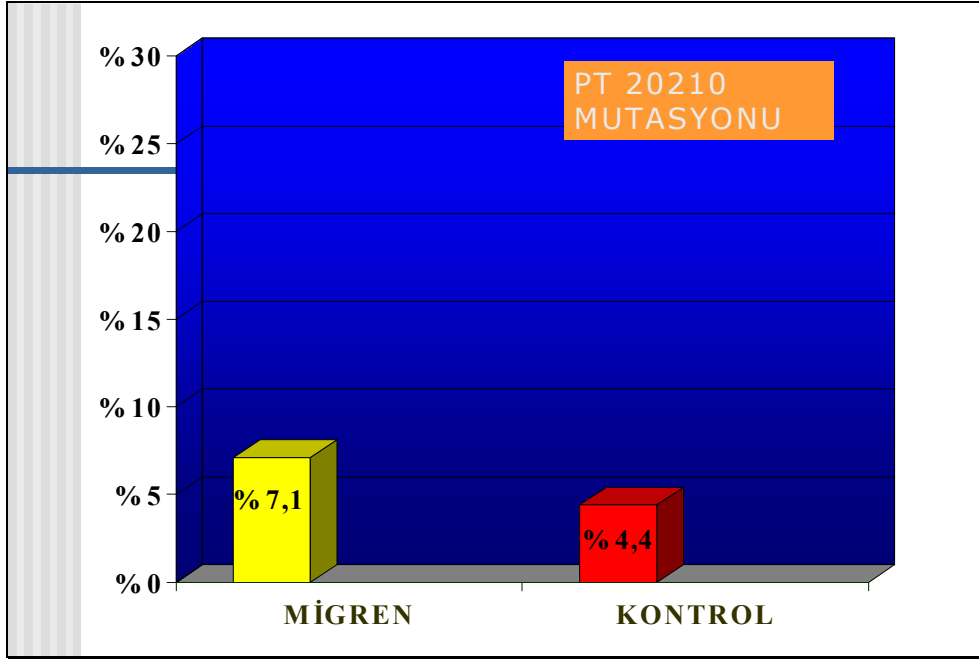
**Grafik 4.1.** Sağlıklı kontrollerde ve migrenli hastarda FVL mutasyonu

Yirmisekiz hastanın 2 tanesinde (%7.1) PT 20210 mutasyonu tesbit edilirken, 90 sağlıklı kontrolün 4'ünde (%4.4) bu mutasyon tesbit edildi. İstatiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ) (tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Sağlıklı kontrollerde ve migrenli hastalarda PT 20210 mutasyonu

	PT 20210 mutasyon(+)	PT 20210 mutasyon(-)	p değeri
<b>Hasta (n)</b>	2	26	<b>p:0.627</b>
<b>%</b>	7.1	92.9	
<b>Kontrol(n)</b>	4	86	
<b>%</b>	4.4	95.6	
<b>Toplam(n)</b>	6	112	
<b>%</b>	100	100	



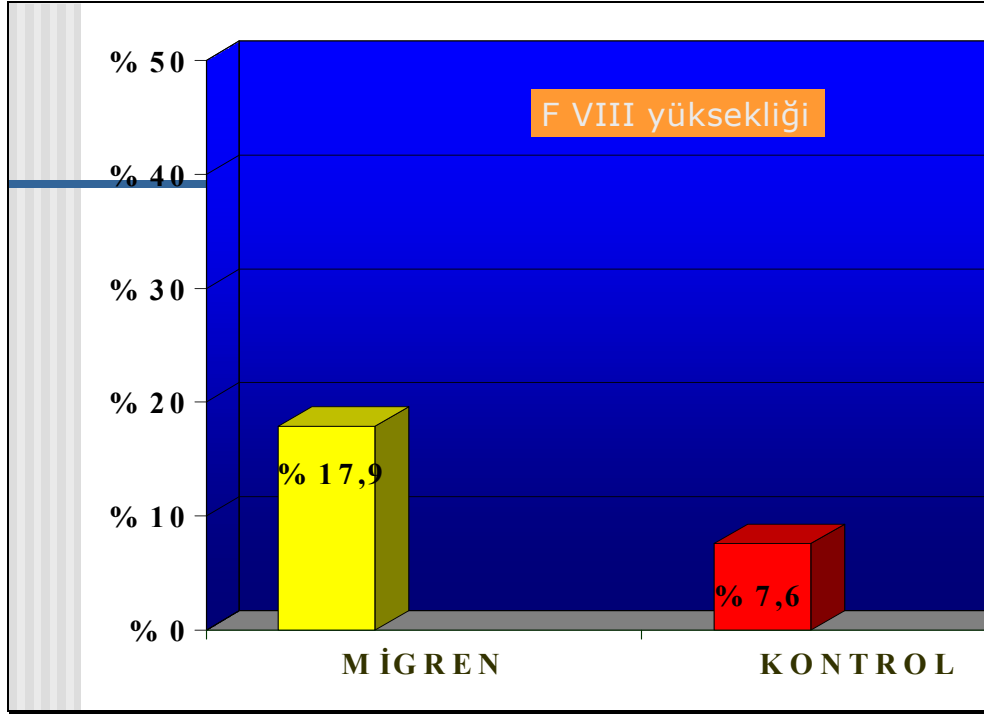


**Grafik 4.2.** Sağlıklı kontrollerde ve migrenli hastalarda PT 20210 mutasyonu

Yirmi sekiz hastanın faktör VIII düzeylerinin ortalama  $\pm$  SD değeri  $135 \pm 65$  (median; range:123; 350) olarak tesbit edilirken; 105 sağlıklı kontrolün ortalama  $\pm$  SD değeri  $108 \pm 32$  (median; range: 106; 180) olarak tesbit edildi. Beş migrenli (%17.9) hastada faktör VIII normalin üst sınırındaydı, 105 kontrol hastanın 8'inde (%7.6) faktör VIII normalin üst sınırındaydı. OR: 0.379 (%95 güven aralığı: 0.114-1.268) olarak saptandı bu da istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ) (tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Kontrol ve migrenli hastalarda faktör VIII'in karşılaştırılması

	ORT $\pm$ SD	%	OR(CI: %95)	P
<b>MİGREN</b>	135 $\pm$ 65	5/28 (%17,9)	0.379 (0.114-1,268)	>0.05
<b>KONTROL</b>	108 $\pm$ 32	8/105(%7.6)		

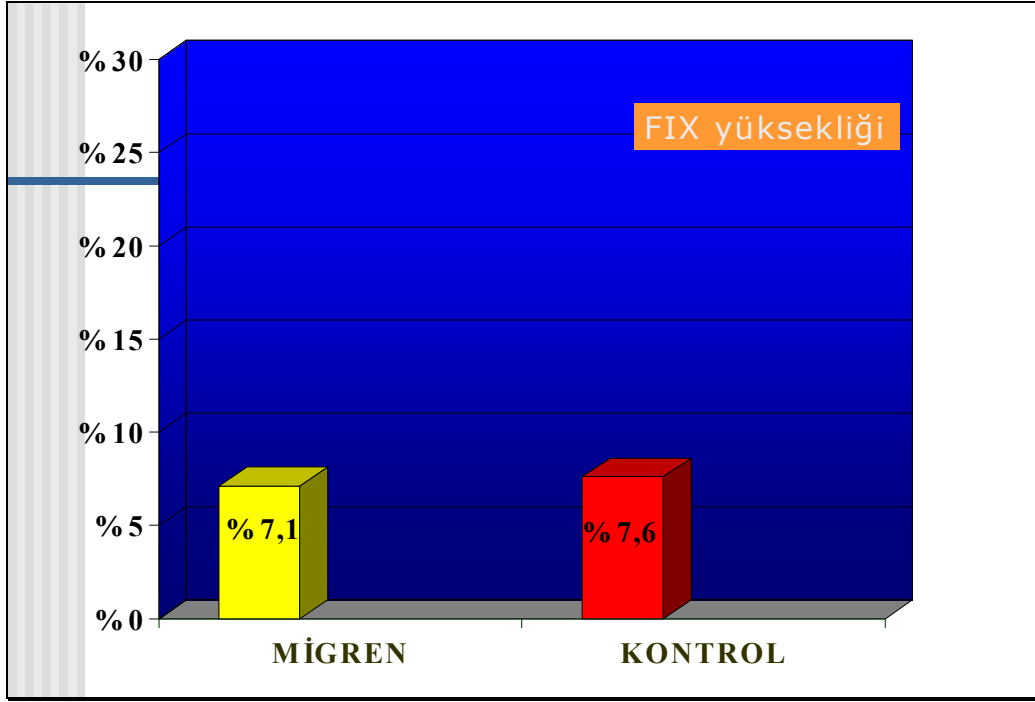


**Grafik 4.3.** Kontrol ve migrenli hastalarda faktör VIII'in karşılaştırılması

Yirmi sekiz hastanın faktör IX düzeylerinin ortalama  $\pm$  SD değeri  $109 \pm 36$  (median; range:101; 143) olarak tesbit edilirken; 105 sağlıklı kontrolün ortalama  $\pm$  SD değeri  $106 \pm 32$  (median; range: 99; 170) olarak tesbit edildi. İki migrenli (%7.1) hastada faktör IX normalin üst sınırındaydı, 105 kontrol hastanın 8'inde (%7.6) faktör IX normalin üst sınırındaydı. OR: 1.072 (%95 güven aralığı: 0.215-5.357) olarak saptandı bu da istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ) (tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Kontrol ve migrenli hastalarda faktör IX'un karşılaştırılması

	ORT $\pm$ SD	%	OR(%95)	P
<b>MİGREN</b>	109 $\pm$ 36	2/28(7.1)	1.072 (0.215-5.357)	>0.05
<b>KONTROL</b>	106 $\pm$ 32	8/105(%7.6)		

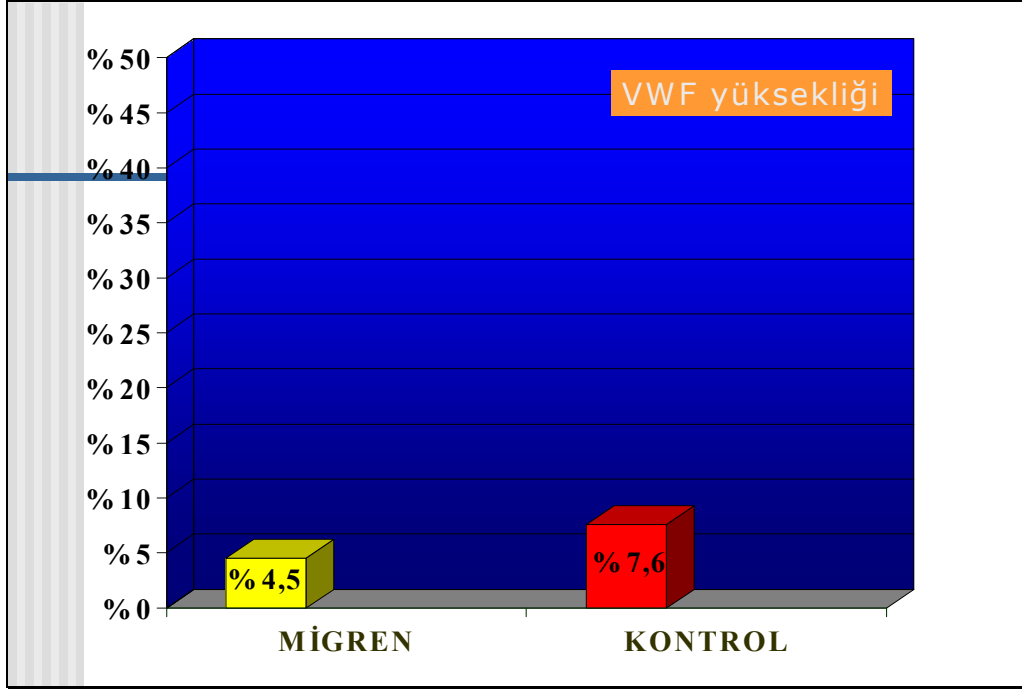


**Grafik 4.4.** Kontrol ve migrenli hastalarda faktör IX'un karşılaştırılması

Yirmi sekiz hastanın vWf düzeylerinin ortalama  $\pm$  SD değeri  $99 \pm 37$  (median; range:90; 123) olarak tesbit edilirken;105 sağlıklı kontrolün ortalama  $\pm$  SD değeri  $102 \pm 35$  (median; range:102; 171) olarak tesbit edildi. 1 migrenli (%4.5) hastada faktör vWF normalin üst sınırındaydı, 105 kontrol hastasının 8'inde (%7.6) vWF normalin üst sınırındaydı. OR: 1.732 (%95 güven aralığı: 0.205-14.599) olarak saptandı bu da istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ) (tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Kontrol ve migrenli hastalarda vWF'ün karşılaştırılması

	ORT $\pm$ SD	%	OR(%95)	P
<b>MİGREN</b>	$99 \pm 37$	1/28 (%4.5)	1.732 (0.205-14.599)	>0.05
<b>Kontrol</b>	$102 \pm 35$	8/105 (%7.6)		



**Grafik 4.5.** Kontrol ve migrenli hastalarda vWF'ün karşılaştırılması

#### 4.2. MİGRENLİ HASTALARDA DİDERAL VE ASİRİN TEDAVİLERİNE YANITIN KARŞILAŞTIRILMASI

Yirmi sekiz migrenli hastanın 26'sına profilaktik tedavi başlandı. Hastaların 13'üne aspirin profilaksisi, 12'sine dideral profilaksisi ve 1 tanesine valproik asit profilaksisi verildi ve hastaların aspirin ve dideral tedavisine verdikleri yanıt karşılaştırıldı.

Dideral profilaksisi verilen 2 hastanın birinde, tedaviye yanıt alınamaması sebebiyle siproheptadin tedavisine geçildi ve değerlendirme dışı bırakıldı; diğer hastada ise dideral hipotansiyon yapması nedeniyle kesilerek, aspirin tedavisine geçilip hasta aspirin alan grup içinde değerlendirildi.

Aspirin alan 3 hastada ise birinin takiplere devam etmemesi, birinde bacakta hematoma, diğerinde ise mide şikayetleri gelişmesi üzerine aspirin profilaksisi kesilerek değerlendirme dışı bırakıldılar. Sonuç olarak tedavilerin karşılaştırılması 11

aspirin alan hasta ve 10 dideral alan hasta arasında yapıldı . Tedaviye cevap; atak sıklığı, şiddet ve süresinde azalma yüzdesi ile değerlendirildi (tablo 4.9).

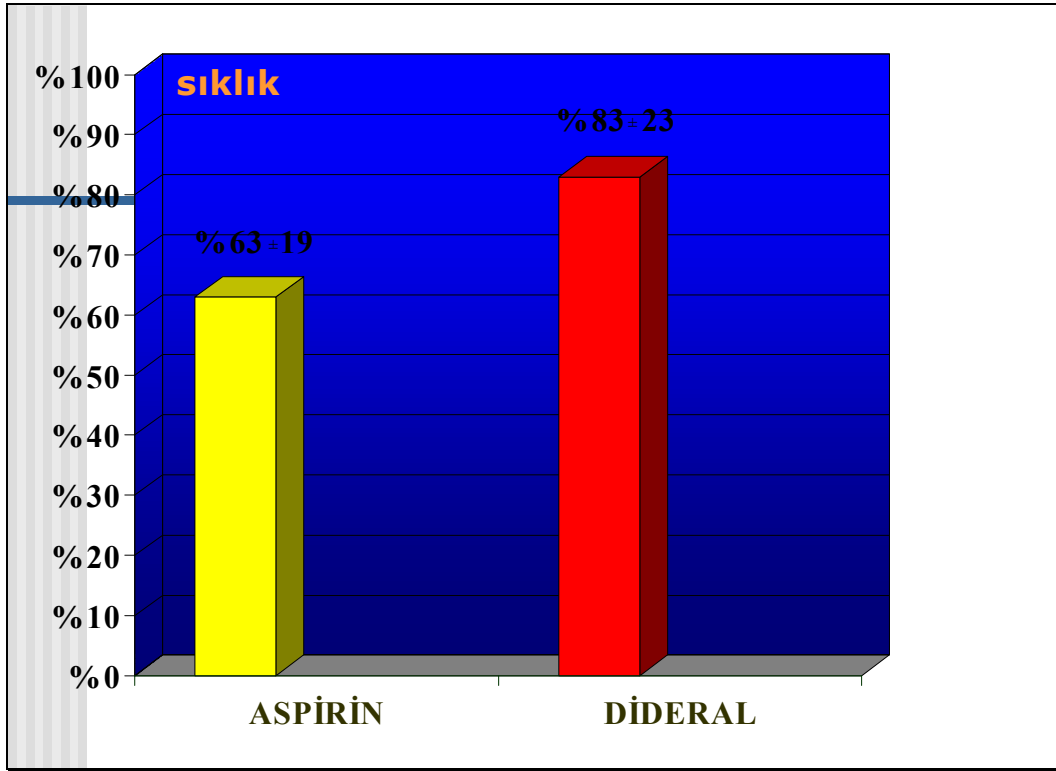
Aspirin tedavisi alan 11 hastada atak sıklığında azalma; ortalama  $\pm$  SD değeri  $63 \pm 19$  (median; range:%50; %50) olarak tesbit edilirken; dideral tedavisi alan 10 hastada atak sıklığında azalma; ortalama  $\pm$  SD değeri  $83 \pm 23$  (median; range:%90; %80) olarak tesbit edildi. Bu sonuçlara göre dideral tedavisi alan hastalarda atak sıklığındaki azalma aspirin alan hastalara göre anlamlı olarak yüksekti ( $p < 0.05$ ). Ağrı şiddetinde azalma; aspirin alan hasta grubunda ortalama  $\pm$  SD değeri  $34 \pm 39$  (median; range:%25; %100); dideral alan hasta grubunda ortalama  $\pm$  SD değeri  $65 \pm 37$  (median; range:%75; %100) olarak tesbit edildi ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ ). Ağrı süresinde azalma aspirin alan hasta grubunda ortalama  $\pm$  SD değeri  $29 \pm 40$  (median; range:%0; %100); dideral alan hasta grubunda ortalama  $\pm$  SD değeri  $62 \pm 41$  (median; range:%75; %100) olarak tesbit edildi ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (tablo 4.10).

**Tablo 4.9.** Migrenli Hastalarda Dideral ve Aspirin Tedavilerine Yanıt ve Gelişen Yan Etkiler

İSİM	TEDAVİ	YAN ETKİ	TEDAVİ DEĞİŞİKLİĞİ	TEDAVİYE CEVAP		
				Sıklıkta azalma	Şiddette azalma	Sürede kısalma
EA	Aspirin	-	-	%50	Değişme yok	Değişme yok
MY	Aspirin	-	-	%60	%50	Değişme yok
ŞO	Dideral	-	Etkisiz oluşu nedeniyle siproheptadine geçildi			
HT	Aspirin	-	-	%50	%50	%50
BG	Aspirin	-	-	%50	Değişme yok	Değişme yok
YG	Dideral	-	-	%75	%50	%50
BB	Aspirin	Takiplere gelmemiş	Takiplere gelmemiş			
HİD	Aspirin	-	-	%75	Değişme yok	Değişme yok
SK	Aspirin	Hematom nedeniyle tedavi kesilmiş	Hematom nedeniyle tedavi kesilmiş			
ÖE	Aspirin	-	-	%50	Değişme yok	Değişme yok
DD	Dideral	Hipotansiyon	-	%75	Değişme yok	Değişme yok
TT	Almıyor					
GK	Dideral	-	-	%50	%75	%75
SU	Aspirin	-	-	%50	Değişme yok	Değişme yok
BF	Dideral	-	-	%90	%75	%75
MAD	Aspirin	-	-	%60	%25	%25
AŞ	Dideral	-	-	Atak yok		
GK	Dideral	-	-	Atak yok		
DT	Dideral	-	-	%90	%25	Aynı
RY	Aspirin	-	-	%50	%50	%50
GŞ	Aspirin	Mide şikayeti	Aspirin kesildi			
DÜ	Dideral	-	-	%80	%50	%50
EE	Dideral	Hipotansiyon nedeniyle aspirine geçildi	Hipotansiyon nedeniyle aspirine geçildi	Atak yok		
NA	Dideral	-	-	Atak yok		
EA	Almıyor					
AE	Aspirin	-	-	Atak yok		
KP	Valproik A	-	-	Atak yok		
MA	Dideral	-	-	Atak yok		

**Tablo 4.10.** Aspirin ve dideral'in etkinliğinin karşılaştırılması

Tedavi	Sıklıkta azalma	şiddetde azalma	Sürede azalma
<b>Aspirin</b> Ortalama $\pm$ SD	%63 $\pm$ %19	%34 $\pm$ 39	%29 $\pm$ 40
Median; range	%50; %50	%25; %100	%0; %100
<b>Dideral</b> Ortalama $\pm$ SD	%83 $\pm$ %23	%65 $\pm$ %37	%62 $\pm$ 41
Median; range	%90; %80	%75; %100	%75; %100
<b>P değeri</b>	<b>0.043</b>	<b>0.099</b>	<b>0.099</b>



**Grafik 4.6.** Aspirin ve dideral'in etkinliğinin ağrı sıklığını azaltma açısından karşılaştırılması

### 4.3. ELDE EDİLEN BULGULARIN ÖZETİ

1. Hastaların 10'unda (%35,7) aile öyküsü vardı.
2. Yirmisekiz hastanın 2'sinde (%7) migrene, epilepsi eşlik etmekteydi.
3. Hastalarımızın 1'inde (%3,6) inme öyküsü vardı. Şu an 16 yaşında olan bu hastamızın 9 yaşında iken; baş ağrısı dışında klinik bulgusu olmaksızın kraniyel MRI'da sağda internal kapsül arka bacakta enfarkt ile prezente olan inme öyküsü mevcuttu.
4. Hastalarımızın 2'sinde (%7) frontal subkortikal bölgelerde beyaz cevher anomalileri tesbit ettik.
5. Yirmi sekiz migrenli hastamızın 4 (%14.3)'ünde (ikisi auralı migren) faktör V Leiden mutasyonunu pozitif olarak tesbit ederken, 90 sağlıklı kontrolün 13'ünde (%14.4) bu mutasyonu tesbit ettik ve her iki grup arasında istatikselsel olarak bir farklılık gözlemlenmedi.
6. Çalışmamızda yirmisekiz hastanın 2'sinde (%7.1) (her ikisi de aurasız migren) PT 20210 mutasyonu tesbit edilirken, 90 sağlıklı kontrolün 4'ünde (%4.4) bu mutasyon tesbit edildi. İstatikselsel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ).
7. Beş migrenli (%17.9) hastada faktör VIII normalin üst sınırındaydı (birisi auralı migren), 105 kontrol hastasının 8'inde (%7.6) faktör VIII normalin üst sınırındaydı. OR: 0.379 (%95 güven aralığı: 0.114-1.268) olarak saptandı. Bu da istatikselsel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).
8. İki migrenli (%7.1) hastada faktör IX normalin üst sınırındaydı (birisi auralı migren), 105 kontrol hastanın 8'inde (%7.6) faktör IX normalin üst sınırındaydı. OR: 1.072 (%95 güven aralığı: 0.215-5.357) olarak saptandı. Bu da istatikselsel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).



9. Bir auralı migrenli (%4.5) hastada vWF normalin üst sınırındaydı, 105 kontrol hastasının 8'inde (%7.6) vWF normalin üst sınırındaydı. OR: 1.732 (%95 güven aralığı: 0.205-14.599) olarak saptandı. Bu da istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).
10. Hastalarımızın 27'sinde homosistein düzeyine baktık. Bunların içinde 10 yaşında olan auralı migrenli bir hastanın homosistein düzeyi (27,8 $\mu$ mol/l) Türk çocukları için yaşlara göre belirlenen homosistein değerlerinin üzerindeydi.
11. Yirmisekiz migrenli hastanın 24'ünde lipoprotein A değerlerine baktık. Dört hastada (%16) lipoprotein düzeyi inme için risk oluşturan 30 mg/dl'nin üzerinde idi. Bunlardan üç tanesi auralı migrenli hasta idi. Prof Dr Nejat Akar ve arkadaşları, 177 sağlıklı Türk çocuğunda yaptıkları çalışmalarında bu oranı %13 olarak saptanmışlardır.
12. Hastalarımızın 26'sında antitrombin III düzeyi bakıldı. Yirmialtı hastanın 4 (%15) tanesinde (biri auralı migren, üçü aurasız migren) AT III düzeyleri cut-off değeri olan 75'in altında idi.
13. Fibrinojen yüksekliğini bir auralı migrenli hastamızda tesbit ettik.
14. Aspirin tedavisi alan 11 hastada atak sıklığında azalma; ortalama  $\pm$  SD değeri %63  $\pm$  19 (median; range:%50; %50) olarak tesbit edilirken; dideral tedavisi alan 10 hastada atak sıklığında azalma; ortalama  $\pm$  SD değeri %83  $\pm$  %23 (median; range:%90; %80) olarak tesbit edildi. Bu sonuçlara göre dideral tedavisi alan hastalarda atak sıklığındaki azalma aspirin alan hastalara göre anlamlı olarak yüksekti ( $p<0.05$ ).
15. Ağrı şiddetinde azalma; aspirin alan hasta grubunda ortalama  $\pm$  SD değeri %34  $\pm$  39 (median; range:%25; %100); dideral alan hasta grubunda ortalama  $\pm$  SD değeri %65 $\pm$  37 (median; range:%75; %100) olarak tesbit edildi ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ).

16. Ağrı süresinde azalma aspirin alan hasta grubunda ortalama  $\pm$  SD değeri  $29 \pm 40$  (median; range:0; %100); dideral alan hasta grubunda ortalama  $\pm$  SD değeri  $62 \pm 41$  (median; range:75; %100) olarak tesbit edildi ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

## 5. TARTIŞMA

Baş ağrısı ve özellikle de migren tipi baş ağrısı çocuklar ve aileleri için sık rastladığımız bir sorundur. Çocuklardaki migren prevalansı %3,2-10,6 iken bu oran adolesanlarda %3,5-%28 oranına çıkmaktadır (2-4).

Çalışmamıza Uluslar arası Baş ağrısı Topluluğu'nun migren kriterlerini tamamlayan 28 hasta dahil edildi. Biz hastalarımızın klinik özelliklerini, elektroensefalografi, kraniyel görüntüleme (CT/MRI) incelemelerini, inme ve kalıtsal protrombotik risk faktörleri ile ilişkisini ve profilaktik tedavide çocukluk çağı migreninde sıkça kullanılan propranolole ve daha nadiren kullanılan ve antiagregan özellikli aspirine verdikleri tedavi yanıtlarını inceledik.

Olguların 13'ü kız, 15'i erkekti, yaşları 5-16 yıl (ortalama 11,41±3,33) arasındaydı. Hastalarımızın 10'unda (%35,7) aile öyküsü vardı. Zincir ve arkadaşlarının 220 migrenli çocukta yaptıkları çalışmada hastaların %56,5'in de aile öyküsü olduğu tesbit edilmiştir (4).

Yirmisekiz hastanın 10 tanesi (%35,7) auralı migrendi. Stewart ve arkadaşları yaşları 12-29 arasında değişen toplam 392 erkek ve 1,018 kız üzerinde yaptıkları çalışmalarında erkeklerin 27%'sinde ve kızların 28%'in de vizüel aura tesbit etmişlerdir. Mauromichalis ve arkadaşları'nın 4000 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada migren prevalansı %6,2 olarak bulunmuş; bunun %45'i auralı, %55'i ise aurasız migren olarak tesbit edilmiştir (11).

Yirmisekiz hastanın 2 (%7) tanesinde migrene, epilepsi eşlik etmekteydi. Epilepsi sıklığı genel populasyonda %0.5-1 iken; migrenli hastalarda %5,9 (range,%1-%17) olarak bildirilmektedir (33).

Migrenli hastalarda depresyon, anksiyete, inme ve epilepsi gibi psikiyatrik ve nörolojik hastalıklar ko-insidental olmaktan daha sık bir şekilde karşılaşılır. Migren komorbid durumların sıklığını artırdığı gibi komorbid durumlarda migren görülme

sıklığını artırır (33,34). Migren ve inme arasındaki ilişki karmaşıktır. İnme ve migren koincidental olabildiği gibi migren 45 yaş altındaki kadınlarda ve muhtemelen auralı migrenli erkeklerde inme riskini artırabilir. İnme migreni taklit edebilir, ancak migren de altta yatan serebrovasküler bozuklukların semptomu olabilir. Migrenle indüklenen inme nadirdir. Bunun muhtemel mekanizması serebral kan akımı ve inme risk faktörleri arasındaki dinamik geçişlerdir (57). Migrenin aura fazında serebral kan akımı %40 azalabilir. Bu sırada tromboza predispozan bir vasküler risk faktörü de varsa iskemik inme gelişebilir. Migren aynı zamanda iskemik inme için risk faktörü olan hipertansiyon, patent foramen ovale, kolesterol yüksekliği ile de ilişkili olduğu için bu yoldan da inme sebebi olabilir (35). Genç hastalarda migrene sebep olan ve daha sonraki yıllarda da inmeye sebep olan pek çok herediter durum vardır. Bunlar CADASIL (serebral otozomal dominant arteriyopati, subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati) ve MELAS (mitokondrial ensefalopati, laktik asidoz, inme)'tır. CADASIL'da hasta 20'li yaşlardayken tipik auralı migren atakları başlar. Kırk yaşından sonra da inme gelişir. İnme ile birlikte olan MELAS ta nöranal hipereksitabilite ve migrene yol açan bir mitokondrial metabolizma bozukluğudur. Hemorajik tipte inme nedeni olan herediter hemorajik telenjiyektazide de migren prevalansı sıktır (36).

Potent vazokonstriktif maddeler olan endotelin ve serotoninin salınımı sonucu gelişen vazospazm ile oluşan migren aurası, migrenöz infarkta neden olmakla suçlanmıştır. Arteriyel diseksiyon migrenlilerde daha sık tanımlanmıştır. Migrendeki küçük damar vaskülopatisi de migrenle ilişkili inmede suçlanmıştır. Pek çok çalışma migrende T2 ağırlıklı MRI'da beyaz cevher anomalilerinin artmış sıklığını göstermiştir. Migrende normal kontrollere göre serebral kan akımının azaldığı ve küçük damar değişiklikleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Migrende livedo retikularis'in daha sık görülmesi de bunun bir kanıtıdır (36).

Pek çok vaka-kontrol çalışması migren ve özellikle auralı migren ile iskemik inme arasında belirgin ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır. Aktif migreni olan hastalarda migrenle ilişkili iskemik inmenin 2 ana tipi tanımlanmıştır. Bunlardan birincisi: migrene eşlik eden inme; hastanın rutin olarak şikayet ettiği migren ataklarından ayrı bir zamanda net olarak tanımlanan bir inme atağının

gerçekleşmesidir ikincisi ise: Migren ile indüklenen inme; tipik auralı migren atağı sırasında inme gelişir ancak inmenin diğer nedenleri ekarte edilmelidir (33).

Değişik hastane serilerinde 50 yaş altı iskemik inme geçiren hastaların %1-17'sinde inmeyi tetikleyen faktörün migren olduğunu ortaya koyulmuştur (33). Tzourio ve arkadaşları yaptıkları vaka kontrol çalışmalarında 45 yaşın altındaki 72 migrenli kadında inme riskinin arttığını (odds ratio 3.0 (95% CI:1.5-5.8, Auralı migreni olanlarda: odds ratio 6.2 (2.1 - 18.0)) ortaya koymuşlardır. Sigara ve oral kontraseptif kullanımı da eklendiğinde bu oran daha da artmaktadır (sırasıyla: odds ratio:10,2ve 13,9) (58). Kurth ve arkadaşları 385 inmeli hastada yaptıkları çalışmalarında; sadece 55 yaşından küçük ve auralı migreni olan hastalarda iskemik inme riskini artmış bulmuşlardır; (OR: 2.25; 95% CI 1.30 -3.91) buna karşın aurasız migrenli hastalarda inme için artmış risk saptamamışlardır (59). Carolei ve arkadaşları 308 iskemik inmeli ve TİA'lı hastada yaptıkları çalışmalarında 35 yaşın altında kadın ve migren öyküsü olan grupta inme riskinin 3,7 oranında arttığını, auralı migreni olanlarda ise 8,6 kat arttığını göstermişlerdir (60). Chang ve arkadaşları inme öyküsü olan 20-44 yaş arasındaki 291 kadında %25.4 oranında migren öyküsünü pozitif olarak bulmuşlardır. Kontrollerde ise bu oran %13 olarak tesbit edilmiş (iskemik inmeli hastalarda migren öyküsü için; odds ratio: 3.62 %95CI: 1,37-9,8). Auralı migrenli hastalarda bu oran daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış (61). Etminan ve arkadaşları 1966 ve 2004 yılları arasında migren ve iskemik inme ilişkisini araştıran 14 çalışmayı topluca değerlendirerek migren için iskemik inme riskini 2.16 (%95 CI:1.89-2.48) olarak belirlemişlerdir. Bu risk auralı migrende 2.27, aurasız migrende 1.83 ve oral kontraseptif alanlarda 8 olarak saptanmış ve sonuç olarak migren, inme için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmış (62).

Hastalarımızın 1 tanesinde (%3,6) inme öyküsü vardı. Şu an 16 yaşında olan bu hastamızın 9 yaşında iken; baş ağrısı dışında klinik bulgusu olmaksızın kraniyel MRI'da sağda internal kapsül arka bacakta enfarkt ile prezente olan inme öyküsü mevcuttu.

Kruit ve arkadaşları 161 auralı migren, 134 aurasız migren ve 140 kontrol üzerinde yaptıkları karşılaştırmalı çalışmalarında; migrenli hastaların subklinik beyaz cevher lezyonları açısından risk altında olduklarını ortaya koymuşlardır. Bu lezyonlar migrenle ilişkili iskemi veya migrenle indüklenen vaskülopati/koagülopati sonucu gelişebilir. Çünkü çalışmalarda migrenin vazospazm ve hiperkoagülabiliteye yol açabilecek oksidatif stres ve endotelial disfonksiyon yapma potansiyeli gösterilmiştir. Özellikle derin beyaz cevher lezyonları; kadın migrenlilerde (OR:2.1;%95 CI:1-4.1) ve sık atak geçirenlerde (OR:2.6;%95 CI:1.2-5.7) yüksek olarak bulunmuş (63). Diğer çalışmalarda da migrenli hastalarda beyaz cevher anormallikleri (gliotik odak) %12-%47, kontrollerle karşılaştırıldığında %2-%14 olarak tesbit edilmiş (9). Biz de hastalarımızın 2'sinde (%7) frontal subkortikal bölgelerde beyaz cevher anomalileri (gliotik odak) tesbit ettik.

Migrenin inme ile ilişkisini araştırırken; migrenli hastalarda protrombotik eğilim yaratan bozukluklarla da ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda artmış trombosit agregasyonu, antifosfolipit antikorlar, genetik protrombotik anomaliler migrenli hastalarda araştırılmıştır.

Pek çok çalışmada trombosit agregasyonu hem atak sırasında hem de atak dışı dönemlerde artmış olarak bulunmuştur. Bunun sebebi net olmamakla birlikte; trombositlerin üzerindeki fibrinojen reseptörlerinin sayı ve afinitesinin ve trombosit membranı üzerindeki GPII b'nin belirgin bir şekilde arttığı gösterilmiştir (43). Zeller ve arkadaşları, 72 migrenli hastada atak dışı bir zamanda yaptıkları çalışmalarında; trombositlerin lökositlere olan proinflamatuvar adezyonlarının aynen akut koroner ve kardiyovasküler hastalıklarda olduğu gibi arttığını ortaya koymuşlardır (44).

Antifosfolipit antikorlar, genellikle poliklonal, dolaşımda sirküle olan trombozla ilişkili serum immunglobulinleridir. Antikardiyolipin antikorlarını, lupus antikoagülanı ve sifiliz için yalancı pozitifliği kapsar. Antifosfolipit antikorlarla migrenin ilişkisini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Bunlardan en geniş kapsamlısı 1998'de Tietjen ve arkadaşları tarafından yapılmış toplam 1015 migrenli hastanın içinde auralı migrenli hastalarda antifosfolipit antikor pozitifliğini %8,9 oranında, aurasız migrenli hastalarda %7, kontrollerde ise %9,3 oranında pozitif

olarak bulmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulmamışlardır. Antifosfolipit antikor düzeyini migrenli hastalarda anlamlı yüksek bulan çalışmalar da olmasına rağmen henüz bu antikorların migrendeki rolü açıklanmayı beklemektedir (36).

Migrendeki genetik protrombotik bozuklukların prevalansını araştıran pek çok çalışma yakın zamanda yapılmıştır. Kontula ve arkadaşları 236 iskemik inmeli hastada F V Leiden mutasyonunu %4,5 olarak tesbit etmişler ve bu mutasyonu taşıyan hastalarda da %67 oranında auralı migren, taşımayanlarda ise %26 oranında migren (auralı ve aurasız) öyküsü tesbit etmişlerdir (46).

Amico ve arkadaşları 45 yaşından küçük, 83 auralı migren ve 31 iskemik inmeli hastada faktör V Leiden mutasyonuna bağlı aktive protein C rezistansını ve protein S eksikliğini kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (47). Soriani ve arkadaşları; 57 auralı migren çocuk ve adolesanda FV Leiden mutasyonunu %3,5 oranında tesbit ederken; kontrollerde bundan farklı olmaksızın %3,7 olarak bulmuşlardır (48). Iniesta ve arkadaşları 106 migrenli hasta, 17 inme ve migrenli hasta, 107 inmeli ve kontroller arasında FVL, FII 20210, FVII A1/A1 mutasyonları açısından anlamlı fark bulamamışlardır (49). Intiso ve arkadaşları 70 migrenli hastada faktör V Leiden mutasyonu ve serum antikardiyolipin antikorlarını ölçmüşler ve %5,7 hastada F V Leiden mutasyonunu heterozigot olarak tesbit etmişler; kontrol grubunda ise bu oran %2,8 bulunmuş ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Hastaların hiçbirinin de antikardiyolipin antikor pozitifliği tesbit edilmemiştir(50).

Biz de Soriani, Iniesta ve Intiso'nun migrenli hastalar ve kontroller arasında F V Leiden mutasyonu açısından anlamlı fark bulamadıkları çalışmalarıyla uyumlu olarak; yirmi sekiz migrenli hastamızın 4 (%14.3) tanesinde (ikisi auralı migren) faktör V Leiden mutasyonunu pozitif olarak tesbit ederken, 90 sağlıklı kontrolün 13 tanesinde (%14.4) bu mutasyonu tesbit ettik ve her iki grup arasında istatistiksel olarak bir farklılık gözlemlenmedi.

Çalışmamızda yirmisekiz hastanın 2 (%7.1) tanesinde (her ikisi de aurasız migren) PT 20210 mutasyonu tesbit edilirken, 90 sağlıklı kontrolün 4 tanesinde (%4.4) bu mutasyon tesbit edildi. Migrenli grupta bu mutasyonun görülme sıklığı

biraz daha fazla olmasına karşın iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Bu sonuçlarımız, İniesta ve arkadaşlarının migrenli, inmeli ve sağlıklı kontrollerde PTT 20210 mutasyonu pozitifliği açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulamadıkları çalışmalarıyla uyumlu idi.

Yirmi sekiz hastanın faktör VIII düzeylerinin ortalama  $\pm$  SD değeri  $135 \pm 65$  (median; range:123; 350) olarak tesbit edilirken;105 sağlıklı kontrolün ortalama  $\pm$  SD değeri  $108 \pm 32$  (median; range:106; 180) olarak tesbit edildi. Beş migrenli (%17.9) hastada bir tanesi auralı migren olmak üzere, faktör VIII normalin üst sınırındaydı, 105 kontrol hastanın 8 tanesinde (%7.6) faktör VIII normalin üst sınırındaydı. OR: 0.379 (%95 güven aralığı: 0.114-1.268) olarak saptandı bu da istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Literatürü tarayabildiğimiz kadarıyla migrenli hastalarda faktör VIII düzeyini araştıran herhangi bir çalışmaya rastlayamadık.

Yirmi sekiz hastanın faktör IX düzeylerinin ortalama  $\pm$  SD değeri  $109 \pm 36$  (median; range:101; 143) olarak tesbit edilirken; 105 sağlıklı kontrolün ortalama  $\pm$  SD değeri  $106 \pm 32$  (median; range:99; 170) olarak tesbit edildi. İki migrenli (%7.1) hastada, bir tanesi auralı migren olmak üzere faktör IX, normalin üst sınırındaydı, 105 kontrol hastanın 8 tanesinde (%7.6) faktör IX normalin üst sınırındaydı. OR: 1.072 (%95 güven aralığı: 0.215-5.357) olarak saptandı bu da istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Literatürü tarayabildiğimiz kadarıyla migrenli hastalarda faktör IX düzeyini araştıran herhangi bir çalışmaya rastlayamadık.

Yirmi sekiz hastanın vWF düzeylerinin ortalama  $\pm$  SD değeri  $99 \pm 37$  (median; range:90; 123) olarak tesbit edilirken;105 sağlıklı kontrolün ortalama  $\pm$  SD değeri  $102 \pm 35$  (median; range:102; 171) olarak tesbit edildi. Bir auralı migrenli (%4.5) hastada faktör vWF normalin üst sınırındaydı, 105 kontrol hastanın 8 tanesinde (%7.6) faktör vWF normalin üst sınırındaydı. OR: 1.732 (%95 güven aralığı: 0.205-14.599) olarak saptandı bu da istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Literatürü tarayabildiğimiz kadarıyla erişkin migrenli hastalarda vWF düzeyini araştıran bir çalışmaya rastlayabildik. Tietjen ve arkadaşları 63 migrenli (aurasız), 11 inme öyküsü olan migrenli ve 35 erişkin kontrolde vWf düzeyini



ölçmüşler ve vWF antijen düzeyini inme öyküsü olan migrenli hastalarda %170, sadece migrenli hastalarda %126 ve kontrollerde %106 olarak tesbit etmişlerdir (51). Migrenli hastalar ve kontroller arasında vWf düzeyi açısından herhangi bir fark tesbit etmediğimiz çalışmamız ile Tietjen ve arkadaşlarının Vwf düzeylerini migrenli hastalarda, kontrollere göre yüksek buldukları çalışma ile uyumlu değildi.

Hastalarımızın 27 tanesinde homosistein düzeyine baktık. Bunların içinde 10 yaşında olan auralı migrenli bir hastanın homosistein düzeyi, (27,8µmol/lit) Türk çocukları için yaşlara göre belirlenen homosistein değerlerinin üzerindeydi (56). Hering Hanit ve arkadaşları yaşları 18-65 arasında değişen 78 migrenli (22'si auralı, 56'sı aurasız) hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında sadece 1 auralı migrenli hastada 38,6 µmol/lit düzeyinde belirgin yükseklik, bir auralı migrenli hastada ise 15,8µmol/lit düzeyinde sınırda yükseklik saptamışlar ve kontrollerle karşılaştırdıklarında migrende homosistein düzeylerinin yükselmediği sonucuna varmışlardır (52). Biz de auralı migrenli bir hastamızda homosistein düzeyini yüksek bulduk ancak diğer hastalarda yaşlara göre karşılaştırılan homosistein düzeyleri normal sınırlarda idi.

Yirmisekiz migrenli hastanın 24 tanesinde lipoprotein A değerlerine baktık. Dört hastada (%16) lipoprotein düzeyi inme için risk oluşturan 30 mg/dl'nin üzerinde idi. Prof Dr Nejat Akar ve arkadaşlarının 177 sağlıklı Türk çocuğunda yaptıkları çalışmalarında 23 olguda (%13) 30mg/dl ve üzerinde lipoprotein A düzeyi saptanmıştır (64). Literatürü tarayabildiğimiz kadarıyla migrenli hastalarda lipoprotein A düzeyi ile ilgili yapılmış çalışmaya rastlayamadık ancak Pantoni ve arkadaşları, klinik spektrumu içinde auralı migren olan ve tekrarlayan inme ataklarıyla giden 3 CADASIL sendromlu ailede homosistein, lipoprotein A ve antifosfolipit antikor yüksekliğini tanımlamışlardır (65).

Hastalarımızın 26 tanesinde antitrombin III düzeyi bakıldı. Yirmialtı hastanın 4 (%15) tanesinde (biri auralı migren, üçü aurasız migren) AT III düzeyleri cut-off değeri olan 75'in altında idi. Prof Dr Nejat Akar ve arkadaşları sağlıklı Türk çocuklarında antitrombin eksikliği sıklığını %0.02 olarak belirlemişlerdir. Bu durumda migrenli hastalarımızda AT III eksikliği oranı sağlıklı çocuklara göre

belirgin yüksekti (64). Salobir ve arkadaşlarının 16 laküner infarktlı premenapozal kadında migren prevalansı ve diğer protrombotik risk faktörlerini araştırdıkları çalışmalarında, 16 hastanın 7 tanesinde migren tesbit etmişler ancak hastaların hiçbirinde antitrombin 3 eksikliği tesbit edilmemiştir (54).

Sadece bir auralı migrenli hastamızda (%3,5) fibrinojen düzeyi 400 mg/dl'nin üzerindeydi. Bu hasta aynı zamanda lipoprotein A yüksekliği ve vWF düzeyi yüksek olan tek hastamızdı. Salobir ve arkadaşları 16 laküner infarktlı premenapozal kadında, migreni olanlar ve olmayanlar arasında protrombotik risk faktörlerini araştırdıkları çalışmalarında laküner infarktlı ve migrenli hastalarda fibrinojen düzeyinin anlamlı olmamakla birlikte migreni olan grupta yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır (54).

Sonuç olarak, migrenli hastalarda protrombotik risk faktörlerini araştırdığımız çalışmamızda; genetik protrombotik mutasyonlardan Faktör V Leiden mutasyonu sıklığı açısından sağlıklı kontroller ve migrenli hastalar arasında fark yoktu. PT 20210 mutasyonu sıklığı migrenli hastalarda daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Faktör VIII yüksekliği oranı migrenli hastalarda daha çok olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Faktör IX ve vWF yüksekliği açısından her iki grup arasında fark yoktu. Homosistein yüksekliğini bir hastamızda tesbit ettik. Hastalarımızın %16'sında lipoprotein A düzeyi inme için risk oluşturan 30 mg/dl'nin üzerinde idi. Prof Dr Nejat Akar ve arkadaşlarının 177 sağlıklı Türk çocuğunda yaptıkları çalışmalarında 23 olguda (%13) 30mg/dl ve üzerinde lipoprotein A düzeyi saptanmıştır. Bu durumda lipoprotein A yüksekliği, migrenli hastalarımızda sağlıklı kontrollere göre hafif yüksekti. Fibrinojen yüksekliğini bir hastamızda tesbit ettik. Antitrombin III eksikliği ise %16 oranında tesbit edildi. Bu oran sağlıklı Türk çocukları için belirlenen %0.02'nin bir hayli üzerindeydi.

Bu sonuçlar ışığında migrenli hastalarda protrombotik risk faktörlerinin büyük bir kısmında sağlıklı kontrollerden anlamlı düzeyde farklılık olmadığı sonucuna vardık. Dolayısıyla inme açısından herhangi bir risk faktörü taşımayan ve inme açısından aile öyküsü olmayan migrenli hastalarda protrombotik risk faktörlerinin rutin olarak araştırılmasına gerek yoktur.

Çalışmamızın ikinci kısmında ayda 3 ve üzeri migren atağı olan hastalara profilaktik tedavi verildi. Migrenli hastaların %30'u sık ve günlük aktivitelerini kısıtlayan atakları olduğu için profilaktik tedavi gereksinimi duymaktadırlar. Ancak çocukluk çağı ve adolesan migreninin tedavisinde kontrollü klinik araştırmalar az sayıda olduğu için doktorlar anektodal deneyimlerini ya da erişkinler için tanımlanmış olan tedavi seçeneklerini uygulamaktadırlar (22).

Biz de hastalarımızı 2 gruba ayırdık. Bir gruba; migren profilaksisinde hem erişkin hem de çocuklarda sıkça kullanılan ve etkili olduğu gösterilen propranolol, diğer gruba migrenin inme, trombosit agregasyonu ve adezyonu ile ilişkisinden dolayı aspirin tedavisi verdik. Buna göre hastaların 13 tanesine aspirin 100 mg/gün, 12 tanesine propranolol (Dideral)1-2 mg/kg/gün verdik. Dideral profilaksisi verilen 2 hastanın birinde, tedaviye yanıt alınması sebebiyle siproheptadin tedavisine geçildi ve değerlendirme dışı bırakıldı; diğer hastada ise dideral hipotansiyon yapması nedeniyle kesilerek, aspirin tedavisine geçilip aspirin alan grup içinde değerlendirildi. Aspirin alan 3 hastada ise birinin takiplere devam etmemesi, birinde hematoma, diğerinde ise mide şikayetleri gelişmesi üzerine aspirin profilaksisi kesilerek değerlendirme dışı bırakıldılar. Sonuç olarak tedavilerin karşılaştırılması 11 aspirin alan hasta ve 10 dideral alan hasta arasında yapıldı. Tedaviye cevap; atak sıklığı, şiddet ve süresinde azalma yüzdesi ile değerlendirildi (tablo 9).

Aspirin tedavisi alan 11 hastada atak sıklığında azalma; ortalama  $\pm$  SD değeri  $63 \pm 19$  (median; range:%50; %50) olarak tesbit edilirken; dideral tedavisi alan 10 hastada atak sıklığında azalma; ortalama  $\pm$  SD değeri  $83 \pm 23$  (median; range:%90; %80) olarak tesbit edildi. Bu sonuçlara göre dideral tedavisi alan hastalarda atak sıklığındaki azalma aspirin alan hastalara göre anlamlı olarak yüksekti ( $p < 0.05$ ). Ağrı şiddetinde azalma; aspirin alan hasta grubunda ortalama  $\pm$  SD değeri  $34 \pm 39$  (median; range:%25; %100); dideral alan hasta grubunda ortalama  $\pm$  SD değeri  $65 \pm 37$  (median; range:%75; %100) olarak tesbit edildi ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ ). Ağrı süresinde azalma aspirin alan hasta grubunda ortalama  $\pm$  SD değeri  $29 \pm 40$  (median; range:%0; %100); dideral alan hasta grubunda ortalama  $\pm$  SD değeri  $62 \pm 41$

(median; range:%75; %100) olarak tesbit edildi ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ) (tablo 10).

Literatürde tarayabildiğimiz kadarıyla çocukluk çağı migreninde aspirin ve propranolol'u karşılaştıran bir çalışmaya rastlayamadık. Çocukluk çağında migren profilaksisinde aspirin kullanımı ile ilgili bir çalışma bulabildik. Pothmann ve arkadaşları tarafından 1987'de yaşları 7 ve 17 arasında değişen 30 çocuğun bir kısmına ASA (2-5mg/kg her gece) ve bir kısmına 5-10 mg/gün kalsiyum kanal blokeri flunarazin 3 ay süreyle verilmiş ve her iki ilaç arasında migren atağı sıklığı ve semptomlarını azaltma açısından fark bulunamamıştır (32). Erişkinlerde ise ilk olarak 1972'de O'Neil ve Mann küçük bir çalışmada günde 1300 mg ASA'nın migren ataklarının sıklığını %50 oranında azalttığını göstermişlerdir. 1988'de İngiltere'de yapılan çok merkezli geniş bir çalışmada günde 500mg ASA'nın migren sıklığını ortalama %30 oranında azalttığını ortaya koymuştur (26, 27). İkinci geniş çaplı araştırmada ise 325 mg ASA, gün aşırı yaşları 40-84 arasında değişen 661 tanesi migren olan toplam 22 071 erkek Amerikalı doktora 60 ay süre ile verilmiş ve migren sıklığının %20 oranında azaldığı görülmüştür (28). Çok az sayıdaki çalışmada aspirinin etkinliği diğer ilaçlarla karşılaştırılmıştır. Baldratti ve arkadaşları 18 migrenli erişkinle yaptıkları çalışmalarında 13,5 mg/kg/gün aspirin ile 1.8 mg/kg/gün propranolol'ün migren atak sıklığı, süresi ve şiddetini eşit oranda azalttığını ortaya koymuşlardır (29). Çift kör karşılaştırmalı bir başka çalışmada Grotmeyer ve arkadaşları ise 1990 yılında 28 erişkin migrenli hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında günde 3x500 mg aspirin ve günde 200 mg metoprolol'ün ağrı sıklığını sırasıyla aspirin için %26 ve metoprolol için %50 oranında azalttığını ancak ağrı şiddetinde iki grup arasında anlamlı fark olmadığını ortaya koymuşlardır (30). Diener ve arkadaşlarının 270 hastayı içeren çok merkezli daha geniş çaplı araştırmalarında ise günde 300 mg aspirin kullanan migrenli hasta grubunda aylık atak sıklığı %29.6 oranında azalırken; günde 200 mg metoprolol alan migrenli grupta aylık atak sıklığı %45.2 oranında azalmıştır. Bu çalışmada beta bloker klinik olarak daha etkili bulunurken; aspirin grubunda da yan etkiler daha az bildirilmiş ve bu yüzden ilaç bırakmalar bu grupta daha az gözlenmiştir (31).

Bizim çalışmamızda propranolol alan hasta grubunda ağrı sıklığı aspirin alan hasta grubuna göre anlamlı şekilde daha fazla azalmış olarak tesbit edildi. Bu durumda Baldratti ve arkadaşlarının 18 migrenli erişkinle yaptıkları çalışmalarında 13,5 mg/kg/gün aspirin ile 1.8 mg/kg/gün propranolol'ün migren atak sıklığı, süresi ve şiddetini eşit oranda azalttığını ortaya koydukları çalışmaları ile propranololu migren profilaksi tedavisinde daha etkili bulduğumuz çalışmamızla uyumsuzdu. Ancak daha fazla sayıda hasta ile yapılan ve aspirin ile metoprolol'un etkinliğinin karşılaştırıldığı Grotmeyer ve arkadaşları ile Hering ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda bizim çalışmamızla uyumlu olarak aspirini daha az etkili bulmuşlardır.

Migrenin 45 yaş altında, sigara ve oral kontraseptif alan kadınlarda inme riskini arttırdığı çok sayıda geniş çaplı araştırmalar ile kanıtlanmıştır ancak migrenli çocuklarda inme tekli vakalar şeklinde bildirilmiştir. İnme riskini arttırdığı bilinen protrombotik bozukluklar da migrenli hastalarda çalışılmış ancak bu konuda kesin bir sonuca varmak için çalışmalar henüz az sayıdadır. Literatürde çocukluk çağı ve adolesanda kalıtsal protrombotik risk faktörlerinin migrenli hastalarda kontrollere göre yüksek olmadığını gösteren tek çalışmada olduğu gibi biz de hastalarımızda protrombotik risk faktörlerinde anlamlı yükseklik tesbit etmedik. Hastalarımızda aspirin profilaksisi ile atak sıklığında %50'den fazla azalma olmakla birlikte, propranolol ile istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha etkili sonuçlar alınması hastalarımızda belirgin olarak trombofili tesbit edemeyişimiz ile ilgili olabilir.

Sonuç olarak çocukluk çağı migreninde protrombotik risk faktörlerinde artış görülemediği için bu hastalara inme açısından aile öyküsü yoksa, rutinde trombofili tetkiklerini yapmaya gerek yoktur. Profilaktik tedavide propranolol ilk tercih olarak seçilebilir. Eğer hastada inme öyküsü varsa veya inme için risk faktörü taşıyorsa aspirin de atak sıklığını %50 üzerinde azalttığı için tedavide tercih edilebilir.

## 6. ÖZET

Biz bu çalışmamızda erişkin hastalarda migrenle-trombotik risk faktörlerinin birlikteliğinden yola çıkarak çocukluk çağında da bu birlikteliğin olup olmadığını araştırmayı amaçladık ve migren proflaksisi endikasyonu koyduğumuz hastalarımızın bir kısmına asetil salisilik asit (aspirin) bir kısmına da propranolol (dideral) tedavisi vererek bu iki ilacın etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık. Migrenle inme ve protrombotik risk faktörlerinin ilişkili olması sebebiyle proflaktik tedavide antiagregan etkinliğinden dolayı aspirini tercih ettik ayrıca hastalarımızın bir kısmına da migren proflaksisinde etkin ve yaygın bir şekilde kullanılan dideral vererek her iki tedavinin karşılaştırılması sonucunda aspirinin gerçekten etkin olup olmadığını görmeyi amaçladık.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'na Haziran 2003-Mart 2005 tarihleri arasında baş ağrısı nedeniyle başvuran hastalar içinde IHS kriterlerine göre migren tanısı alan 28 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların 13'ü kız, 15'i erkekti, yaşları 5-16 yıl (ortalama  $11,41 \pm 3,33$ ) arasındaydı. Migrenli hastaların 10'unda(%35.7) aile öyküsü vardı. 10 hasta (%35.7) auralı migren iken 18 hasta aurasız migrendi. İki hastada(%7) epilepsi, bir hastada(3,5) ise inme birlikteliği söz konusu idi. Proflaktik tedavi ayda 3 ve üzeri migren atağı olan hastalara verildi. Buna göre hastaların 13 tanesine aspirin 100 mg/gün,12 tanesine propranolol 1-2 mg/kg/gün, 1 tanesine valproik asit 20 mg/kg/gün dozunda verildi. İki hasta ise atak sıklığı ayda 1-2'yi geçmediği için tedavisiz olarak izlendi. Trombofilik risk faktörleri olarak faktör VIII, VwF, faktör IX, homosistein, lipoprotein (a), antitrombin III, aktive protein C resistansı, fibrinojen düzeyi, faktör V Leiden ve PTT 20210 gen mutasyonlarına bakıldı. Akut faz reaktanı olarak kontrol amaçlı CRP bakıldı.

Sonuç olarak, migrenli hastalarda protrombotik risk faktörlerini araştırdığımız çalışmamızda; genetik protrombotik mutasyonlardan Faktör V Leiden mutasyonu sıklığı açısından sağlıklı kontroller ve migrenli hastalar arasında fark yoktu. PT 20210 mutasyonu sıklığı migrenli hastalarda daha fazla olmakla birlikte istatistiksel

olarak anlamlı değildi. Faktör VIII yüksekliği oranı migrenli hastalarda daha çok olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Faktör IX ve vWF yüksekliği açısından her iki grup arasında fark yoktu. Homosistein yüksekliğini bir hastamızda tesbit ettik. Hastalarımızın %16'sında lipoprotein A düzeyi inme için risk oluşturan 30 mg/dl'nin üzerinde idi. Prof Dr Nejat Akar ve arkadaşlarının 177 sağlıklı Türk çocuğunda yaptıkları çalışmalarında 23 olguda (%13) 30mg/dl ve üzerinde lipoprotein A düzeyi saptanmıştır. Bu durumda lipoprotein A yüksekliği, migrenli hastalarımızda sağlıklı kontrollere göre hafif yüksekti. Fibrinojen yüksekliğini bir hastamızda tesbit ettik. Antitrombin III eksikliği ise %16 oranında tesbit edildi. Bu oran sağlıklı Türk çocukları için belirlenen %0.02'nin bir hayli üzerindeydi.

Migrenin proflaktik tedavisinde aspirin ve propranolol'un(dideral) etkinliğini karşılaştırdığımız çalışmamızın ikinci kısmında ise dideral tedavisi alan hastalarda atak sıklığındaki azalma aspirin alan hastalara göre anlamlı olarak yüksekti( $p<0.05$ ). Ağrı şiddetinde ve süresinde azalma açısından her iki tedavi seçeneği arasında anlamlı fark yoktu.

Bu sonuçlar ışığında migrenli hastalarda protrombotik risk faktörlerinin büyük bir kısmında sağlıklı kontrollerden anlamlı düzeyde farklılık olmadığı sonucuna vardık. Dolayısıyla inme açısından herhangi bir risk faktörü taşımayan ve inme açısından aile öyküsü olmayan migrenli hastalarda protrombotik risk faktörlerinin rutin olarak araştırılmasına gerek yoktur. Hastalara proflaktik tedavide propranolol ilk tercih olarak seçilebilir. Eğer hastada inme öyküsü varsa veya inme için risk faktörü taşıyorsa aspirin de atak sıklığını %50 üzerinde azalttığı için tedavide tercih edilebilir.

## 7. SUMMARY

In this study we aimed to find if there is a relationship between stroke, protrombotic tendency and childhood migraine. Also we compared the efficiency of two drugs; aspirin and propranolol in migraine as the first one has antiagregant property and the second one is the most commonly prescribed agent in childhood migraine prophylaxis.

We have included 13 girl and 15 boy, migraine patient of whom their ages ranges between 5 and 16 (mean:  $11,41 \pm 3,33$ ) all of them had diagnosed according to IHS criterias between June 2003 and March 2005. Thirty five percent of patient have had family history of migraine, %35 of patient was migraine with aura whereas %65 of patient was migraine without aura. Two patient (%7) had epilepsy and one patient (%3,5) had history of stroke. Prophylactic therapy was given to patients who had more than 3 attacks per month. Aspirin was given to 13 children, propranolol was given to 12 children and valproic acid was given to 1 child. For the detection of protrombotic risk factors; factor VIII, VwF, factor IX, homocystein, lipoprotein (a), antithrombin III, active protein C resistance, fibrinogen level, factor V Leiden ve PT 20210 gene mutations was studied. C reactive protein was studied as a control of acute phase reactant.

Results: The occurrence of Factor V Leiden and PT 20210 mutation was not different between migraine patients and healty controls. Factor VIII levels was higher in the migraine group but it was not statistically significant. Factor IX and vWF levels was similar between healty controls and migraine patients. Homocysteine was higher than normal levels in one child. Lipoprotein A was higher in %16 of migraine patients which was similar with Prof Nejat Akar's study that he has found; %13 of healty child has high lipoprotein-A levels. Fibrinogene was high only in one patient, AT III deficiency was found in %16 of patients which was very high from the rate of %0,02 percent belonging to healty Turkish children.



In the second step of our study we have found that propranolol was more efficient in preventing the number of attacks according to aspirin, but the headache severity and duration was not statistically different between two drugs.

Discussion: Prothrombotic risk factors was not statistically different between migraine and control group. Because of this result we concluded that if a patient doesn't have any risk factor of stroke and doesn't have a family history of stroke there is no necessity of investigating these risk factors routinely. Secondly, propranolol can be the first choice of therapy in migraine prophylaxis but if the patient has risk factors for stroke then aspirin can be used as it reduced the number of attacks more than %50 in our study.

## 8. KAYNAKLAR

1. Menkes J, Sankar R. Paroxysmal disorders. Menkes JH, Sarnat hb(eds). Child Neurology(6th ed) Lippincott Williams and Wilkins Co;2000:995-1002.
2. Abu-Arafeh I, Russel G. Prevalance of headache and migraine in schoolchildren. Brit Med J 1994; 309:765-9.
3. Ç Wöber-Bingöl, C Wöber, A Karwautz. Clinical features of migraine: a cross-sectional study in patients aged three to sixty-nine. Cephalalgia 2004;24:12-17
4. Zencir M, Ergin H, Şahiner T. Epidemiology and Symptomatology of Migraine Among School Children:Denizli Urban Area in Turkey. Headache 2004;44:780-785.
5. Stewart WF, Linet MS, Celentano DD. Age and sex spesific incidence rates of migraine with and without visual aura. Am J Epidemiol. 1991;34:1111-1120
6. Gherpelli J L D. Treatment of Headaches. J Pediatr(Rio J) 2002; 78 (Suppl.1):s3-8
7. Metsahonkala L, Sillapaa M. Migraine in childreN- An evaluation of the IHS criteria. Cephalalgia 1994; 14: 285-90
8. Bener A, Uduman S.A, Qassimi E.M.A. Genetic and Enviromental Factors Associated With Migraine in Schoolchildren. Headache 2000; 40:152-157.
9. Evans W Randolph, Olesen J. Migraine classification, diagnostic criteria, and testing. Neurology 2003; 60(Suppl 2): S24-S30.

10. Winner P, Walsiewski W, Gladstein J. Multicentered prospective evaluation of proposed pediatric migraine revisions to the IHS criteria. *Headache*. 1997;37:545-548.
11. Mauromichalis I, Anagnostopoulos D, Metuksas N. Prevalance of migraine in schoolchildren and some clinical comparisons between migraine with and without aura. *Headache* 1999; 39(10):728-36.
12. Alonso I, Barros J, Tuna A. Phenotypes of Spinocerebellar Ataxia Type 6 and Familial Hemiplegic Migraine Caused by a Unique CACNA1A Missense Mutation in Patients From a Large Family. *Arch Neurol*.2003;60:610-614.
13. Gardner K, Barmada M, Pracek L. A new Locus for hemiplegic migraine maps to chromosome 1q 31. *Neurology* 49: 1231-1238, 1997.
14. Ishikawa H, Yoshihara M, Mizuki K. A Pediatric Case of Ophthalmologic Migraine with Recurrent Oculomotor Nerve Palsy. *Jpn J. Ophthalmol* 2000;1: 44 (5) 576.
15. Al-Twaijiri W A, Shevell M I. Pediatric Migraine Equivalents: Occurrence and Clinical Features in Practice. *Neurol* 2002; 26:365-368.
16. Ferrari M. D. Heritability of migraine. Genetic findings. *Neurology* 2003;60(suppl 2):15-20.
17. Welch K M, Cutrer F M, Goadsby P J. Migraine pathogenesis. Neural and vascular mechanisms. *Neurology* 2003; 60(suppl 2):9-14.
18. Matchar D B. Acute management of migraine. Highlights of the US Headache Consortium. *Neurology* 2003;60(suppl 2):21-23
19. Silberstein D S, Freitag F G. Preventative treatment of migraine. *Neurology* 2003;60(suppl 2):38-44.

20. Ramadan N. M. Silberstein D. S. Freitag F. G. Gilbert T T. Evidence based guidelines for migraine headache in the primary care. Setting: Pharmacological Management for prevention of migraine. US Headache Consortium. Page:1-55.
21. Kevin G. Shields and Peter J. Goadsby Propranolol modulates trigeminovascular responses in thalamic ventroposteromedial nucleus: a role in migraine? *Brain* 2005 128(1):86-97)
22. Lewis D W. Diamond S, Scott D. Prophylactic treatment of pediatric migraine. *Headache* 2004;44:230-237.
23. Linde K, Rosnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane Database System Rev.* 2004;(2):CD 003225.
24. Victor S, Ryan SW. Drugs for preventing migraine headaches in children. *Cochrane Database Syst Rev.*2003;(4):CD002761).
25. Limmroth V, Katsavara Z, Diener H C. Acetylsalicylic acid in the treatment of headache. *Cephalalgia* 1999;19:545-551
26. O'Neil BP, Mann JD. Aspirin prophylaxis in migraine. *Lancet* 1978;2:1179-81.
27. Peto R, Gray R, Collins R. Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J* 1988;296:313-6.
28. Buring J E, Peto R, Hennekens C. Low dose aspirin for migraine prophylaxis. *J Am Med Assos* 1990;264:1711-3.
29. Baldratti A, Cortelli P, Proccaccianti G. Propranolol and acetylsalicylic acid in migraine prophylaxis. Double blind crossover study. *Acta Neurol Scand* 1983;67:181-6

30. Grotemeyer KH, Scharafinski HW, Schlake HP. Acetylsalicylic acid vs metoprolol in migraine prophylaxis. A double blind crossover study. *Headache* 1990;30:639-41.
31. Diener HC, Hartung E, Chrubasik J. A comparative study of oral acetylsalicylic acid and metoprolol for the prophylactic treatment of migraine: a randomized controlled double-blind, parallel group phase III study. *Cephalalgia* 1997;17:434.
32. Pothman R. Migraneprophylaxe mit Flunarizin und Azetylsalicylsäure. *Monatsche Kinderheilkd* 1987;135:646-9.
33. Lipton R B, Newman L C. Epidemiology, impact, and comorbidities of migraine headaches in the United States. *Neurology* 2003;60(Suppl 2):3-8
34. Carolei A, Ciancarelli I, Cerone D. Comorbidities of migraine: a user-friendly overview. *J Headache Pain* (2003) 4:S23-25
35. Diener, H C. Kurth, T. Is migraine a risk factor for stroke? *Volume 64(9)*, 10 May 2005, pp 1496-1497
36. Tietjen, Gretchen E. The Risk of Stroke in Patients with Migraine and Implications for Migraine Management. *CNS Drugs*, 2005: Volume 19(8), 683-692
37. Schwaag S, Nabavi D.G, Frese A. The association between migraine and juvenile stroke: A Case-Control Study. *Headache* 2003;43:90-95
38. Heckman J G, Lang C.J.G, Weber M. Migraine-like headache as the presenting symptom of basilar artery occlusion. *J Headache Pain* (2003) 4:37-40
39. Milhaud D, Bogousslavsky J, Mele G. Ischemic stroke and active migraine. *Neurology* 2001;57(10): 1805-1811.

40. Castaldo JE, Anderson M, Reeves AG. Middle cerebral artery occlusion with migraine. *Stroke*. 1982; 13(3):308-11.
41. Santiago R, Dominguez M, Campos Castello J. Cerebral infarct in childhood as a complication of migraine with aura. *Acase report. Rev Neurol*. 2001 16-31;33(12):1143-8.
42. Tang SC, Jeng JS, Liu HM. Migrainous infarction involving two different arterial territory report of two cases. *Acta Neurologica Taiwan*;2004;13(1):20-3
43. Crassard I, Conard J, Bousser M-G. Migraine and haemostasis. *Cephalalgia*,2001,21:630-636.
44. Zeller J A, Frahm K, Baron R. Platelet-leukocyte interaction and platelet activation in migraine: a link to ischemic stroke. *J Neurology Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(7):984-7
45. Tietjen, G. E. MD; Day, M.; Norris, L. RN; Aurora, S. MD. Role of anticardiolipin antibodies in young persons with migraine and transient focal neurologic events: A prospective study. *Neurology* Volume 50(5), May 1998, pp 1433-1440.
46. Kontula K, Ylikorkala A, Miettinen H, Vuorio A, Kauppinen-Makelin R, Hamalainen L, Palomaki H, Kaste M Arg506Gln factor V mutation (factor V Leiden) in patients with ischaemic cerebrovascular disease and survivors of myocardial infarction. *Thromb Haemost*. 1995 Apr;73(4):558-60.
47. Amica Amica D, Moschiano F, Leone M. Genetic abnormalities of the protein C system: shared risk factors in young adults with migraine with aura and with ischemic stroke? *Cephalalgia*. 1998 Nov;18(9):618-21;
48. Soriani S, Borgna-Pignatti C, Trabetti E. Frequency of Factor V Leiden in Juvenile Migraine With Aura. *Headache* 1998;38:779-781.

49. Iniesta J.A, Corral J, Gonzalez-Conejero R. Prothrombotic Genetic Risk Factors in Patients With Coexisting Migraine and Ischemic Cerebrovascular Disease. *Headache* 1999;39:486-489.
50. Intiso D, Crociani P, Fogli D ve arkadaşları. Ocurrence of factor V Leiden mutation (Arg506Gln) and anticardiolipin antibodies in migraine patients. *Neurol Sci* (2002) 22:455-458.
51. Tietjen G E, Al-Quasmi M.M, Athanas K.RN, Dafer R M. Increased Von Willebrand factor in migraine. *Neurology* 2001;57(2):334-336.
52. Hering-Hanit R, Gadoth N, Yavetz A, Gavendo S. Is Blood Homocystein Elevated in Migraine? *Headache* 2001;41:779-781
53. Kowa H, Yasui Kenichi, Takeshima T ve arkadaşları. The Homozygous C677T mutation in the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Is a Genetic Risk Factor for Migraine. *American Journal of Medical Genetics(Neuropsychiatric Genetics* 2000;96:762-64
54. Salobir B, Sabovic M, Peternel P, Stegnar M. Classic risk factors, hypercoagülability and migraine in young women with cerebral lacuner infarctions. *Acta Neurol Scand* 2002;105:189-195.
55. Hering-Hanit R, Friedman Z, Schlesinger I, Ellis M. Evidence for activation of the coagulation system in migraine with aura. *Cephalalgia*, 2001, 21:137-139
56. Altıntaş N, Soylu K, Suskan E, Akar N. Homocysteine levels in Turkish children. *Turk J Haematol* 2004 21(2):79-82.
57. Welch KM. Stroke and migraine—the spectrum of cause and effect. *Funct Neurol*.2003;18(3):121-6.

58. Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women . *BMJ*.1995;310:830-833.
59. Kurth T, Slomke M A, Kase C S. Migraine, headache, and the risk of stroke in women: A prospective study.*Neurology*.Volume 64(6), 22 March 2005, pp 1020-1026
60. Carolei, Antonio; Marini, Carmine; De Matteis, Giorgio.History of migraine and risk of cerebral ischaemia in young adults .*Lancet*. 347(9014):1503-1506, June 1, 1996.
61. Chang C L, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. *BMJ* 1999;318:13-18 .
62. Etminan M, Takkouche B,, Caamaño Isorna F, Sami A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies *BMJ* 2005;330:63
63. Kruit M, Buchem M, Hofman P. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA*, 2004; vol:291;no. 4:427-434.
64. Akar N. Çocukluk Çağı İnmelerinde Moleküler Değişimler. Akar N, Arsan S, Deda G, Fitöz S, Soneltur B, Uysal Z.*Pediatric İnme.Çocuk Hastalıkları Araştırma Vakfı* 2005:89-110.
65. Pantoni L, Sarti C, Pescini F.Thrombophilic risk factors and unusual clinical features in three Italian CADASIL patients. *Eur J Neurol*. 2004 Nov;11(11):782-7.