

BAŞ AĞRISI, MİGREN VE EPİLEPSİ İLİŞKİSİ

Nesibe Gevher EROĞLU ERTUĞRUL¹

GİRİŞ

Baş ağrısı çocuklarda ve ergenlerde sık görülen bir şikayettir. Baş ağrısı birincil bir sorun olabilir veya başka bir bozukluğun (ikincil baş ağrısı) belirtisi olarak ortaya çıkabilir. Bu farkı tanımak, baş ağrısının başarılı bir şekilde yönetilmesini sağlayacak uygun değerlendirme ve tedaviyi seçmek için esastır. Birincil baş ağrıları çoğunlukla tekrarlayan, aralıklı baş ağrılarıdır ve çoğu çocuk için sunumları sporadiktir.¹ Herhangi bir baş ağrısı şikayetinin prevalansı 7 yaşında %37 ile %51 arasında değişmekte olup, 15 yaşına gelindiğinde kademeli olarak %57-82'ye yükselmektedir.²

Çocukluk çağında en sık görülen birincil baş ağrısı biçimleri migren ve gerilim tipi baş ağrılarıdır. Trigeminal otonomik sefaljiler ve küme baş ağrıları dahil olmak üzere diğer birincil baş ağrısı biçimleri çok daha az görülür.¹ Migren prevalansı 3-7 yaş arası çocuklarda %3'ten 7-11 yaş arası çocuklarda %4-11'e ve adolesanlarda %8-23'e yükselir. Erkeklerde ortalama başlangıç yaşı 7, kızlarda 11'dir.³ Ergenlikten önce erkeklerde kızlara göre biraz daha fazladır ve ergenlik boyunca 3:1 (kadın:erkek) yetişkin oranına ilerler.² Birincil baş ağrıları

çok sıklaşabilir ve hatta günlük baş ağrılarına dönüşebilir. Böylece giderek artan bir şekilde kronik migren ve kronik gerilim tipi baş ağrıları, çocuklar ve ergenler için bir sorun olarak tanınmaktadır. Daha sık görülen bu baş ağrıları, okul devamsızlığı ve okul performansında düşüş, sosyal geri çekilme ve aile etkileşimindeki değişiklikler şeklinde çocuğun ve ergenin yaşamı üzerinde çok büyük bir etkiye sahip olabilir. Bu etkiyi azaltmak için akut tedavileri, koruyucu tedavileri ve biyo-davranışsal tedavileri içeren bir tedavi stratejisi uygulanmalıdır.¹

İkincil baş ağrısı, altta yatan bir hastalığın belirtisi olan baş ağrısıdır. Altta yatan hastalık, zamanlama ve belirtilerin yakın ilişkisi ile baş ağrılarının doğrudan bir nedeni olarak açıkça mevcut olmalıdır. Yaygın görülen iki veya daha fazla durum yakın bir zamansal ilişkide ortaya çıktığında arıt etmek genellikle zordur. Bu durum, sıklıkla birincil baş ağrısının ikincil bir baş ağrısı olarak yanlış teşhisine yol açar. Örneğin, migren sinüs baş ağrısı olarak yanlış teşhis edilebilir. Genel olarak, ikincil baş ağrısının temel bileşeni, baş ağrısı ile tetikleyici durum arasındaki olası neden-sonuç ilişkisidir. Bu bağlamda, ikincil baş ağrısının varsayılan nedeni tedavi edildiğinde (antibiyotikler) veya

¹ Uzm. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. drnesibegevher@gmail.com

kusma ile birlikte migren benzeri baş ağrısı, foto-fonofobi migrenin kökenine işaret eder ancak oksipital epilepsiyi de sıklıkla migren benzeri özellikler gösterebilen post-iktal bir baş ağrısının takip ettiğini hatırlamak önemlidir.⁴

Migren Profilaksisinde Antiepileptik İlaçlarının (AEİ) Yeri ve Etki mekanizmaları

Mevcut nöbet ilaçları arasında, topiramamat ve sodyum valproat (VPA), migren profilaksisinde en çok çalışılan ve etkili tedavilerdir. Bununla birlikte, her ikisi de doğurganlık çağındaki kadınlarda önemli sorunlar oluşturabileceği için potansiyel etkinlikleriyle dengelenmesi gerekmektedir.⁴

VPA'nın migrenin önlenmesindeki etkinliği ilk olarak açık etiketli bir çalışmada³³ bildirildi ve daha ileri plasebo kontrollü çalışmalarda doğrulanmıştır.³⁴ Valproik asit, genellikle 500 ila 1000 mg/gün'e ulaşana kadar yavaş bir titrasyonla 250 mg/gün ile başlanır. Yaygın yan etkiler arasında mide bulantısı, kilo artışı, uyuklama, titreme, saç dökülmesi ve karaciğer fonksiyon enzim seviyelerinde artış yer alır (karaciğer fonksiyon testi önerilir).⁴

Topiramamat, aşırı ilaç kullanımı varlığında bile, epizodik migren ve kronik migren için etkili bir profilaktik ilaçtır.^{4,35} Bir meta-analiz, topiramamatın aylık ortalama baş ağrısı gün sayısını azaltmada plasebodan üstün olduğunu ve migren günlerini %50'den fazla azaltmada plasebodan daha etkili olduğunu göstermiştir.³⁶ Topiramamat genellikle günde 25 mg'da başlatılır, haftada 25 mg'lık yavaş titrasyonla 100 mg/gün'e (gerekirse 200 mg/gün'e kadar) arttırılır. Yaygın yan etkiler arasında parestezi, kilo kaybı, bilişsel etkiler (kelime bulma güçlükleri), depresyon, bilişsel yavaşlama, böbrek taşları, kapalı açılı glokoma ikincil akut miyopi bulunur. Advers olaylar, migren hastaları tarafından epileptik hastalardan daha sık rapor edilmektedir.³⁷ Topiramamat gebe ve gebe kalmak isteyen kadınlarda, glokom, şiddetli akciğer hastalığı, metformin kullanımı, karaciğer has-

talığı, böbrek taşı veya böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir. Topiramamat depresyonlu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Diğer AEİ'lar migren profilaksisi için etkili olabilir. Levetirasetam bir çalışmada kronik migrende etkinlik gösterdi, ancak VPA'dan daha düşüktü.³⁸ Küçük çaplı denemeler ve bir meta-analiz, lamotrijinin auralı migrenin önlenmesinde etkili olduğunu öne sürmektedir³⁹ ancak aurasız migrende herhangi bir etkililik kanıtı bulunmamaktadır. Ayrıca, baş ağrısının lamotrijinin sık görülen bir yan etkisi olduğu unutulmamalıdır.⁴⁰

Antiepileptik ilaçların migrendeki önleyici etkisinin altında yatan etki mekanizması bilinmemektedir. Önleyici tedavi, migren patofizyolojisinde yer alan periferik-dural veya santral trigeminovasküler mekanizmaları hedef alabilir.⁴

SONUÇ

Migren ve epilepsi birçok klinik bulguları paylaşır ve ortak patogeneze katkıda bulunabilecek bağlantılı genetik ve moleküler temellere sahiptir. Terapötik olarak, bir hastada her ikisi de klinik olarak ortaya çıktığında AEİ'lar etkili olabilir. ICHD-3'te bazı durumlar için tanı kılavuzları sağlanmıştır. Migren gibi veya migren ile kombinasyon halinde olan epilepsi şüphesinin yüksek olduğu bazı seçilmiş vakalarda tanı için EEG gerekebilir. Hem migren hem de epilepsiyi bir arada gösteren hastalar arasında patofizyolojik mekanizmalar ve optimum etkili terapötik stratejiler hakkında daha fazla ve kapsamlı araştırma gereklidir.⁵

KAYNAKLAR

1. Hershey AD, Kabbouche MA, O'Brien HL, Kacperski J. Headaches. Kliegman RM, ST Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 21. Ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p.3128-3140
2. Kabbouche MA, Kacperski J, O'Brien HL, Powers SW, Hershey AD. Headache in Children and Adolescents. Swaiman KE, Ashwal S, Ferriero DM (eds).

- Swaiman's Pediatric Neurology. 6. Ed. Edinburgh: Elsevier; 2018. p.2462-2476.
3. Lewis D, Ashwal S, Hershey A, Hirtz D, Yonker M, Silberstein S, American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee, & Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents: report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*, 2004;63(12):2215–2224.
 4. Demarquay G, Rheims S. Relationships between migraine and epilepsy: Pathophysiological mechanisms and clinical implications. *Revue neurologique*, 2021;177(7):791–800.
 5. Garg D, Tripathi M. Borderlands of Migraine and Epilepsy. *Neurol India* 2021;69:91-7.
 6. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38:1-211.
 7. Cianchetti C, Avanzini G, Dainese F, Guidetti V. The complex interrelations between two paroxysmal disorders: Headache and epilepsy. *Neurol Sci* 2017;38:941-8.
 8. Panayiotopoulos CP. "Migralepsy" and the significance of differentiating occipital seizures from migraine. *Epilepsia* 2006;47:806-8.
 9. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017;58:531–42. <http://doi.org/10.1111/epi.13671>.
 10. Cianchetti C, Dainese F, Ledda MG, Avanzini G. Epileptic headache: a rare form of painful seizure. *Seizure* 2017;52:169–75.
 11. Ekstein D, Schachter SC. post-ictal headache. *Epilepsy Behav* 2010;19:1515.
 12. Nunes JC, Zakon DB, Claudino LS, Guarnieri R, Bastos A, Queiroz LP, et al. Hippocampal sclerosis and ipsilateral headache among mesial temporal lobe epilepsy patients. *Seizure* 2011;20:480–4.
 13. Bernasconi A, Andermann F, Bernasconi N, Reutens DC, Dubeau F. Lateralizing value of peri-ictal headache: A study of 100 patients with partial epilepsy. *Neurology* 2001;56:130–2.
 14. AlKhaja M, Alhowity I, Alotaibi F, Khoja A, Alsumaili M, Alsulami A, et al. Lateralization value of peri-ictal headache in drug-resistant focal epilepsy. *Epilepsy Behav* 2021;116:107712.
 15. Palmi A, Gloor P. The localizing value of auras in partial seizures: a prospective and retrospective study. *Neurology* 1992;42:801–8.
 16. Dainese F, Mai R, Francione S, Mainardi F, Zanchin G, Paladin F. Ictal headache: headache as first ictal symptom in focal epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011;22:790–2.
 17. Belcastro V, Striano P, Pierguidi L, Calabresi P, Tambasco N. Ictal epileptic headache mimicking status migrainosus: EEG and DWI-MRI findings. *Headache* 2011;51:160–2.
 18. Ito M, Adachi N, Nakamura F, Koyama T, Okamura T, Kato M, et al. Multi-center study on post-ictal headache in patients with localization-related epilepsy. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003;57:385–9.
 19. Graham J, Wolff H. Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatry* 1938;39:737–63.
 20. Ashina M, Hansen JM, Do TP, Melo-Carrillo A, Burstein R, Moskowitz MA. Migraine and the trigeminovascular system-40 years and counting. *Lancet Neurol* 2019;18:795–804.
 21. Penfield WBE. Somatic motor and sensory representations in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 1937;60(4):389–443.
 22. Hotolean E, Mazzola L, Rheims S, Isnard J, Montavont A, Catenox H, et al. Headaches provoked by cortical stimulation: Their localizing value in focal epileptic seizures. *Epilepsy Behav* 2021;122:108125.
 23. Russell MB, Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* 2011;10:457–70.
 24. Gardiner AR, Bhatia KP, Stamelou M, Dale RC, Kurian MA, Schneider SA, et al. PRRT2 gene mutations: From paroxysmal dyskinesia to episodic ataxia and hemiplegic migraine. *Neurology* 2012;79:2115–21.
 25. Hasirci Bayir BR, Tutkavul K, Eser M, Baykan B. Epilepsy in patients with familial hemiplegic migraine. *Seizure* 2021;88:87–94.
 26. Cevoli S, Pallotti F, La Morgia C, Valentino ML, Pierangeli G, Cortelli P, et al. High frequency of migraine-only patients negative for the 3243 A>G tR-NALeu mtDNA mutation in two MELAS families. *Cephalalgia* 2010;30:919-27.
 27. Planche V, Chassin O, Leduc L, Regnier W, Kelly A, Colamarino R. Sturge-Weber syndrome with late onset hemiplegic migraine-like attacks and progressive unilateral cerebral atrophy. *Cephalalgia* 2014;34:73-7.
 28. Viana M, Sances G, Linde M, Nappi G, Khaliq F, Goatsby PJ, et al. Prolonged migraine aura: new insights from a prospective diary-aided study. *J Headache Pain* 2018;19:77.
 29. Hartl E, Gonzalez-Victores JA, Rémi J, Schankin CJ, Noachtar S. Visual auras in epilepsy and migraine - an analysis of clinical characteristics. *Headache* 2017;57:908–16.
 30. Hansen JM, Baca SM, Vanvalkenburgh P, Charles A. Distinctive anatomical and physiological features of migraine aura revealed by 18 years of recording. *Brain* 2013;136:3589–95.
 31. Panayiotopoulos CP. Elementary visual hallucinations, blindness, and headache in idiopathic occipital epilepsy: differentiation from migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:536–40.

32. Hartl E, Gonzalez-Victores JA, Rémi J, Schankin CJ, Noachtar S. Visual auras in epilepsy and migraine - an analysis of clinical characteristics. *Headache* 2017;57:908–16.
33. Sørensen KV. Valproate: a new drug in migraine prophylaxis. *Acta Neurol Scand* 1988;78:346–8.
34. Jensen R, Brinck T, Olesen J. Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura: a triple-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurology* 1994;44:647–51.
35. Diener H-C, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007;27:814–23.
36. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, et al. A Comparative Effectiveness Meta- Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. *PLoS One* 2015;10:e0130733.
37. Romoli M, Costa C, Siliquini S, Corbelli I, Eusebi P, Bedetti C, et al. Antiepileptic drugs in migraine and epilepsy: who is at increased risk of adverse events? *Cephalalgia* 2018;38:274–82.
38. Kashipazha D, Ghadikolaie HS, Siavashi M. Levetiracetam in Compare to Sodium Valproate for Prophylaxis in Chronic Migraine Headache: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Curr Clin Pharmacol* 2017;12:55–9.
39. Buch D, Chabriat H. Lamotrigine in the Prevention of Migraine With Aura: A Narrative Review. *Headache* 2019;59:1187–97.
40. Biton V, Shneker BF, Naritoku D, Hammer AE, Vuong A, Caldwell PT, et al. Long-term tolerability and safety of lamotrigine extended-release: pooled analysis of three clinical trials. *Clin Drug Investig* 2013;33:359–64.