

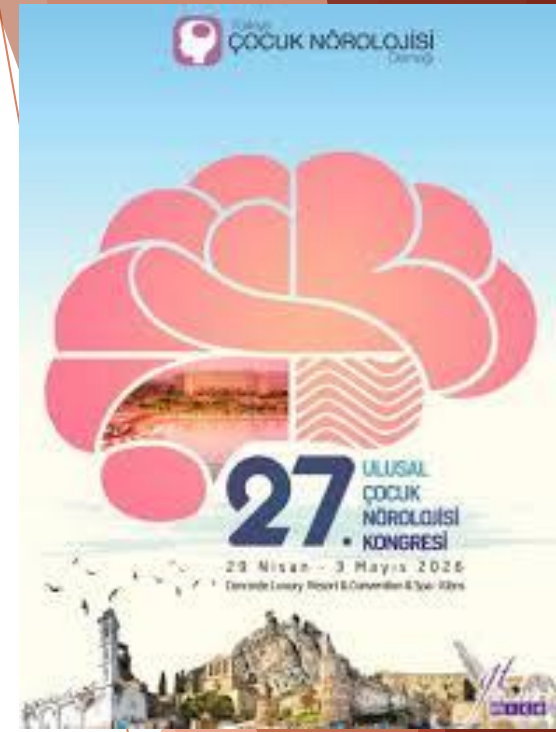


T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
BAKIRÇAY ÜNİVERSİTESİ
Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Çocuk ve Ergen Migreninde Riboflavin Profilaksisi: Klinik Etkinlik ve Fonksiyonel Sonuçlar

Fatma Kuşgöz¹, Hande Gazeteci Tekin¹

1.Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir



Giriş

Migren ve Klinik Önemi

- ▶ Çocuk ve ergenlerde sık görülen primer baş ağrısıdır
- ▶ Prevalans:
 - ▶ Çocukluk: ~%3
 - ▶ Ergenlik: %20-23
- ▶ Okul devamsızlığı, akademik performans düşüklüğü ve sosyal işlev kaybına neden olur

Kortikal disfonksiyon/Kortikal yayılma depresyonu (CSD) / Kortikal uyarılabilirlik



Trigeminovasküler sistem aktivasyonu

Trigeminal sinir → meningeal damarlar
CGRP ve nöropeptid salınımı



Nörojenik inflamasyon

Vazodilatasyon
Mast hücre aktivasyonu
Sitokin salınımı



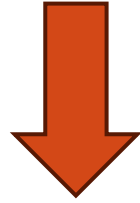
Santral sinir sistemi uyarılabilirliğinde artış

Ağrı yollarında amplifikasyon

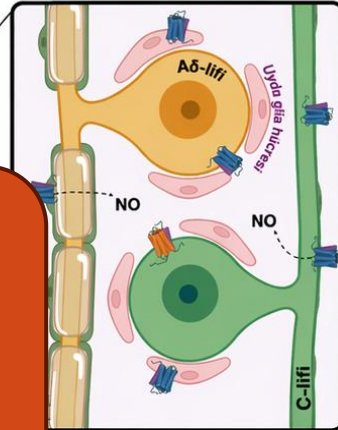
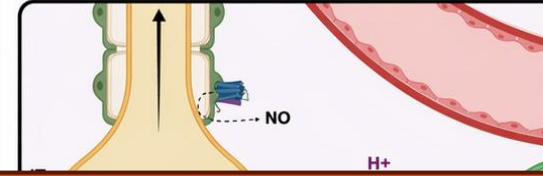
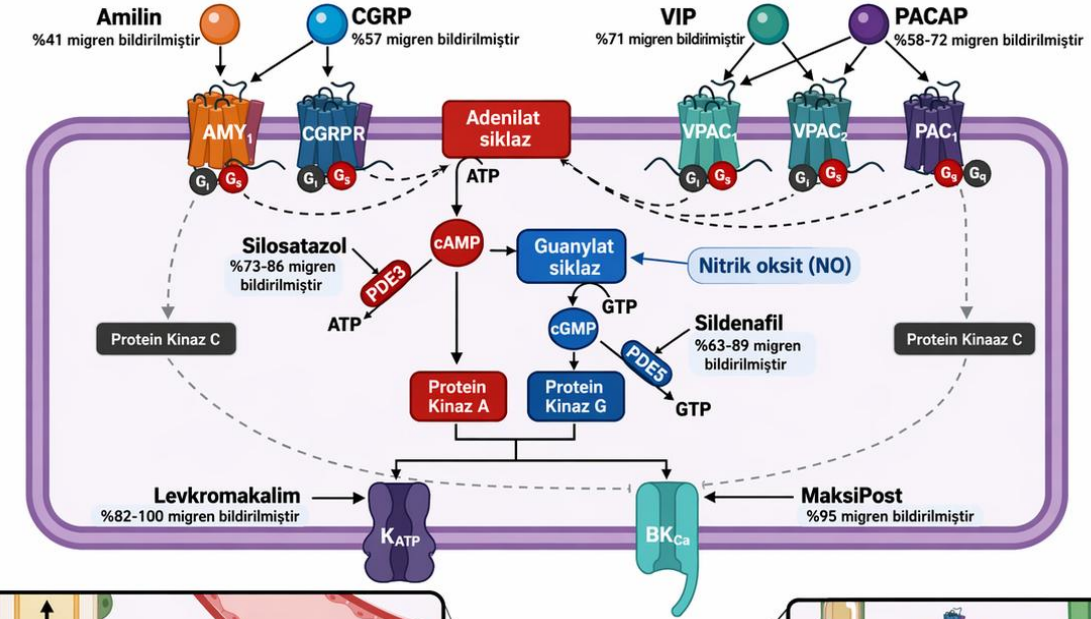
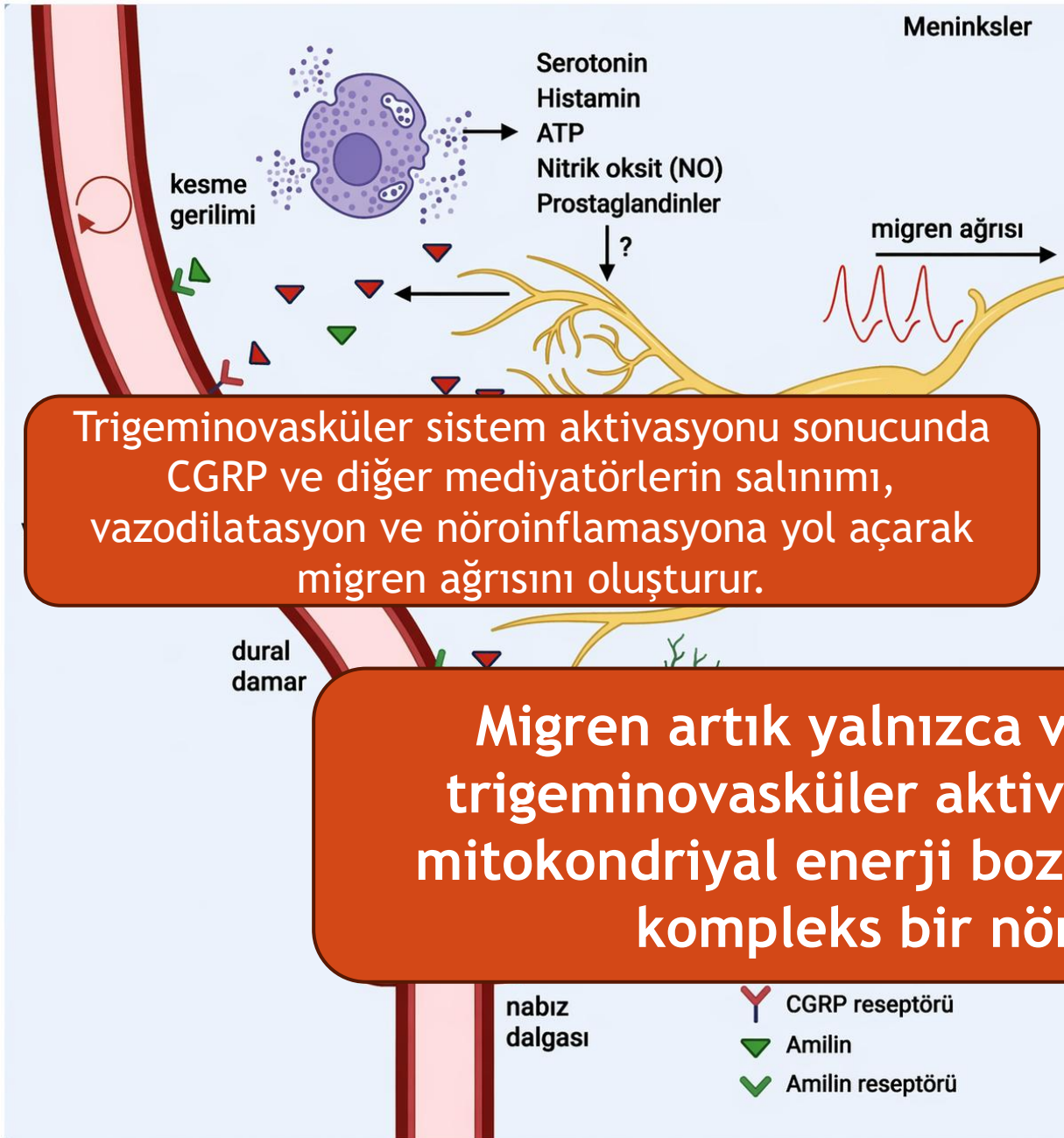


Mitokondriyal enerji metabolizması bozukluğu

ATP üretiminde azalma
Nöronal enerji yetersizliği



Migren atağı



Migren artık yalnızca vasküler bir hastalık değil; trigeminovasküler aktivasyon, nöroinflamasyon ve mitokondriyal enerji bozukluğunun birlikte rol aldığı kompleks bir nörobiyolojik süreçtir.

nabız dalgası

Y CGRP reseptörü
✓ Amilin
✓ Amilin reseptörü

- AMY₁: Amilin reseptörü tip 1
- CGRP_R: CGRP reseptörü
- VPAC₁/VPAC₂: Vazointestinal peptid reseptörleri tip 1 ve 2
- PAC₁: PACAP reseptörü tip 1
- PDE3: Fosfodiesteraz 3
- PDE5: Fosfodiesteraz 5

- ATP: Adenozin trifosfat
- cAMP: Siklik adenozin monofosfat
- cGMP: Siklik guanozin monofosfat
- GTP: Guanozin trifosfat
- K_{ATP}: ATP-duyarlı potasyum kanalı
- BK_{Ca}: Büyük iletkenliğe sahip kalsiyum ile aktive olan potasyum kanalı
- NO: Nitrik oksit



MİGREN PATOFİZYOLOJİSİNDE MİTOKONDİRİYAL DİSFONKSİYON VE RİBOFLAVİN



Migren patofizyolojisinde mitokondriyal disfonksiyon merkezi rol oynamaktadır.

MİTOKONDİRİYAL DİSFONKSİYONA YOL AÇAN FAKTÖRLER



FAD ve FMN düzeylerinde azalma



NADH düzeyinde azalma



Sitokrom-C oksidaz fonksiyonunda bozulma



Trombositlerde süperoksit dismutaz düzeyinde azalma

KISALTMALAR



- FAD: Flavin adenin dinükleotid
- FMN: Flavin mononükleotid
- NADH: Nikotinamid adenin dinükleotid
- ATP: Adenozin trifosfat

ORTAĞI STRES

Hedefe yönelik metabolik tedavi



MİGREN

Artmış nöronal uyarılabilirlik

RİBOFLAVİN (VİTAMİN B2) ETKİSİ



Mitokondriyal fonksiyonda ARTIŞ



ATP üretiminde ARTIŞ



Mitokondriyal kompleks I ve II'de elektron transferinde İYİLEŞME



FAD, FMN ve NADH düzeylerinde ARTIŞ



Nöronal uyarılabilirlikte AZALMA



Riboflavin → mitokondriyal enerji üretimini artırarak migren eşikini yükseltir

Amaç

🎯 Çocukluk ve ergenlik çağı migren profilaksisinde riboflavin tedavisinin etkinliğini değerlendirmek

🎯 Tedaviye yanıtı etkileyen faktörleri incelemek

- yaş
- cinsiyet
- aura varlığı
- aile öyküsü

🎯 Riboflavinin etkisini analiz etmek:

- Atak sıklığı
- Atak şiddeti
- Fonksiyonel engellilik (*Pediatric Migraine Disability Assessment-PedMIDAS*)

Materyal ve Metod

Çalışma Dizaynı

Prospektif, tek merkezli, gözlemsel çalışma

Yer: Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji Polikliniği

Tarih:2024-2026

Tanı:ICHD-3* kriterlerine göre migren tanısı konulan hastalar

 Hasta Grubu: Yaş: 6-18 yaş

Dahil etme:✓ Migren tanısı. ✓ Riboflavin başlanmış

Dışlama: ✗ Sekonder baş ağrısı ✗ Ciddi nörolojik hastalık ✗ Düzensiz takip

Materyal ve Metod

 **Tedavi:** < 40 kg → 100 mg/gün
≥ 40 kg → 200 mg/gün

 **Takip:** Başlangıç , 3.ay, 6.ay değerlendirme

 **Yanıt Tanımı:**  ≥ %50 atak sıklığı azalması
✓ Yanıt veren
✗ Yanıt vermeyen

Klinik Parametreler

- Aylık atak sıklığı
- Atak şiddeti (VAS)
- Atak süresi
- Akut ilaç kullanımı

Fonksiyonel Değerlendirme

PedMIDAS

- 0-10 → Minimal
- 11-30 → Hafif
- 31-50 → Orta
- 50 → Şiddetli

İstatistik

İstatistiksel Analiz

- SPSS kullanıldı
- Sürekli değişkenler → ortalama $\pm$ SS
- Kategorik → n (%)

Kullanılan testler:

- **Wilcoxon** → takip karşılaştırmaları
- **Mann-Whitney U** → grup karşılaştırmaları
- **Ki-kare / Fisher** → kategorik veriler

👉 Anlamlılık: $p < 0.05$

Bulgular

Demografik ve Klinik Özellikler

Değişken	n (%) / Ortalama±Ss
Hasta sayısı	59
Yaş (yıl)	15.62±2.98
Migren başlangıç yaşı	12.45±3.19
Cinsiyet (kız)	40 (%67.8)
Cinsiyet (erkek)	19 (%32.2)
Aurasız migren	47 (%79.7)
Auralı migren	12 (%20.3)
Ailede migren öyküsü	36 (%61.0)
Eşlik eden semptomlar	
Fotofobi	51 (%86.4)
Fonofobi	47 (%79.7)
Bulantı	44 (%74.6)
Kusma	29 (%49.2)

Bulgular

Riboflavin Tedavisi Sonrası Klinik Değişimler

	Başlangıç	1. ay	<i>p</i>	3. ay	<i>p</i>	6. ay	<i>p</i>
Atak Sıklığı	8.86±3.86	4.42±3.78	<0.001	3.25±2.97	<0.001	2.63±2.77	0.008
Atak Şiddeti	7.71±0.59	5.31±2.19	<0.001	4.58±2.64	<0.001	4.50±1.51	0.012
PEDMIDAS	53.53±30.42	23.31±18.39	<0.001	15.00±12.60	<0.001	11.88±9.25	0.008

✓ Atak sıklığı ve şiddetinde belirgin ve sürekli azalma
✓ Fonksiyonel iyileşme

Bulgular



EK TEDAVİ

Genel: %13.6

Yetersiz yanıt grubunda: %46.7

Demografik ve Klinik Özelliklere Göre Tedaviye Yanıt Analizi

Değişken	Tedaviye Yanıt Veren (n=44)	Tedaviye Yetersiz Yanıt (n=15)	p
Yaş (yıl)	15.02±2.21	17.38±1.29	0.003
Cinsiyet (Kız)	30 (%75.0)	10 (%25.0)	1.000
Cinsiyet (Erkek)	14 (%73.3)	5 (%26.7)	
Migren tipi			0.546
Auralı	8 (%66.7)	4 (%33.3)	
Aurasız	36 (%76.6)	11 (%23.4)	
Ailede migren öyküsü			0.442
Var	28 (%77.8)	8 (%22.2)	
Yok	16 (%69.6)	7 (%30.4)	

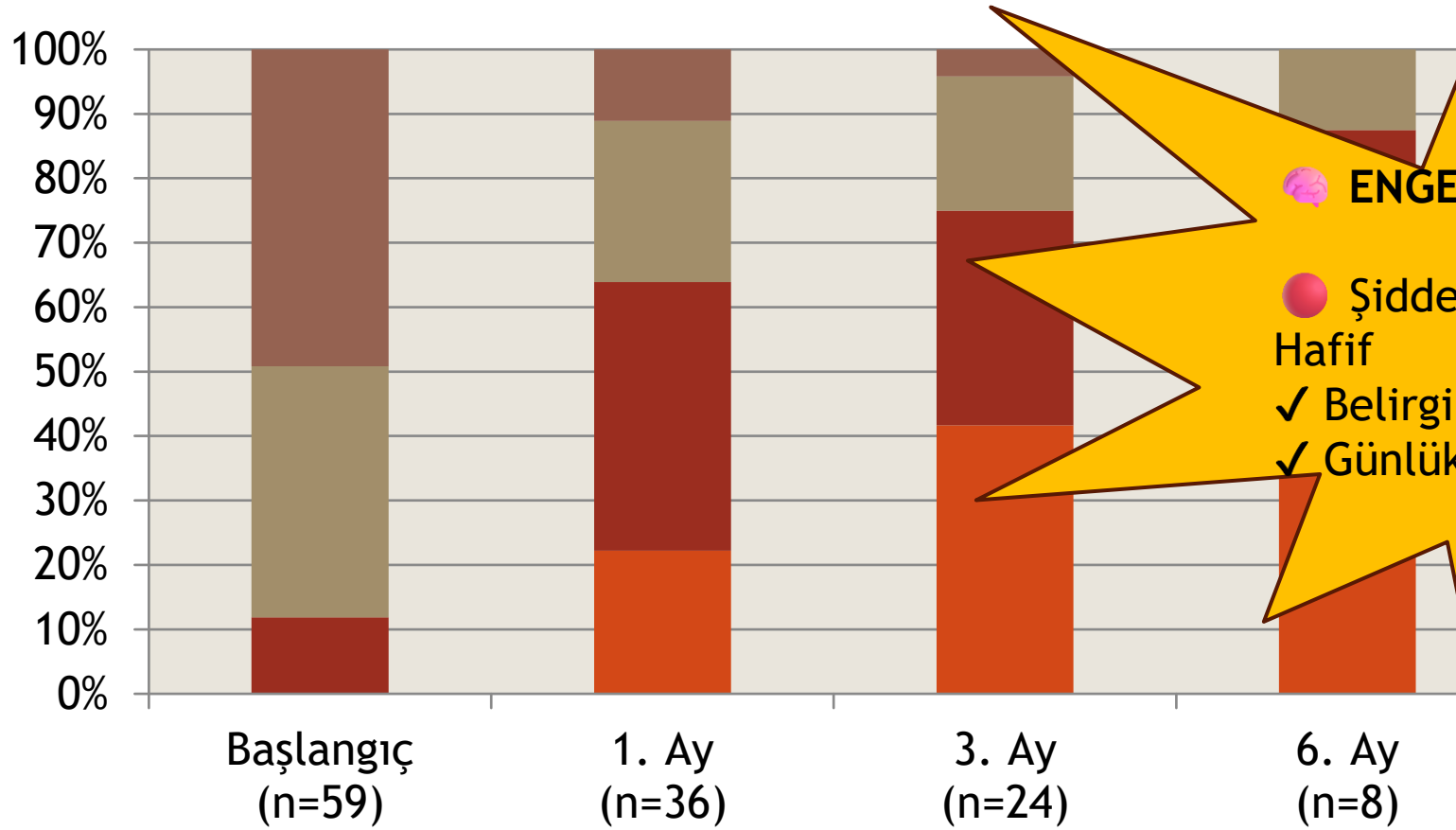


TEDAVİ YANITI

✓ %74.6 yanıt oranı

✓ %25.4 yetersiz yanıt

PedMIDAS Kategori Dağılımı (%) ve Fonksiyonel İyileşme



ENGELLİLİKTE DÖNÜŞÜM

Şiddetli → Minimal / Hafif

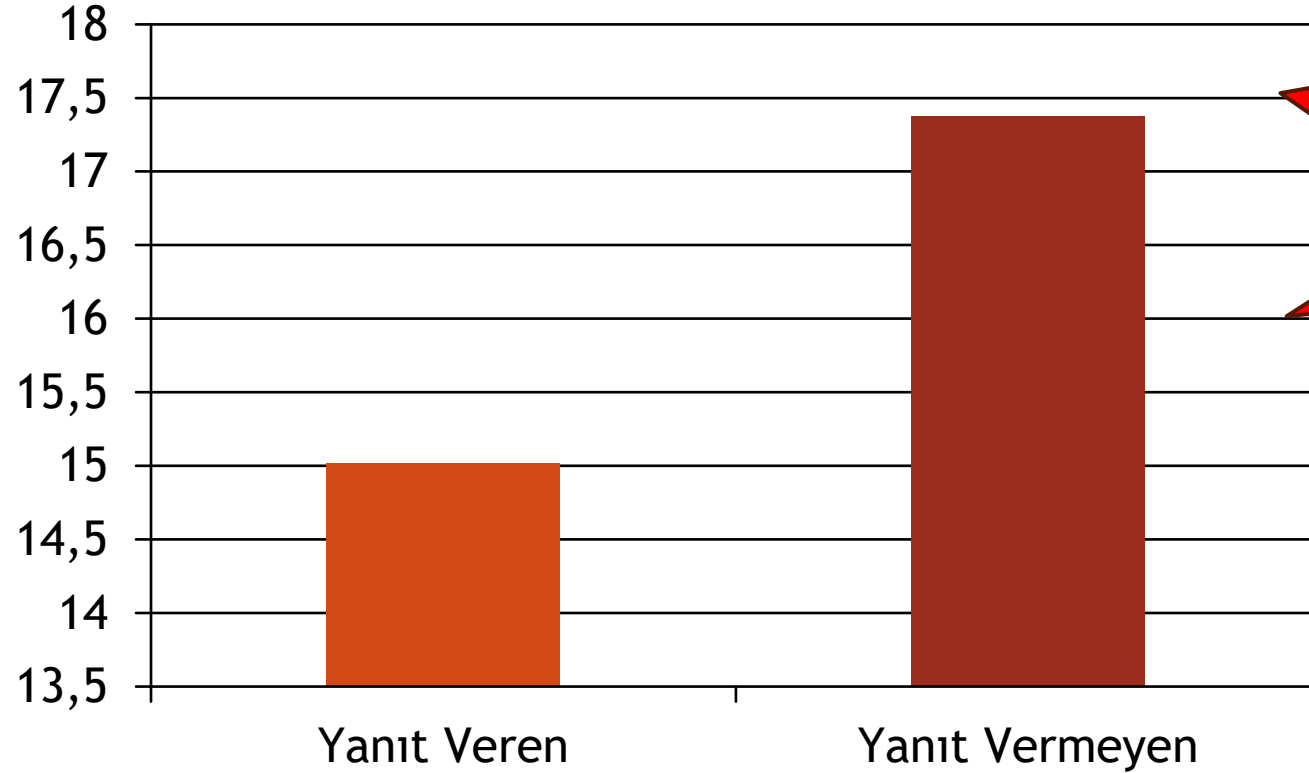
✓ Belirgin kategori değişimi

✓ Günlük yaşamda iyileşme

Yalnızca semptom azalması değil → Gerçek fonksiyonel iyileşme

Tedaviye Yanıt Analizi (Yaş)

Yaş Ortalaması

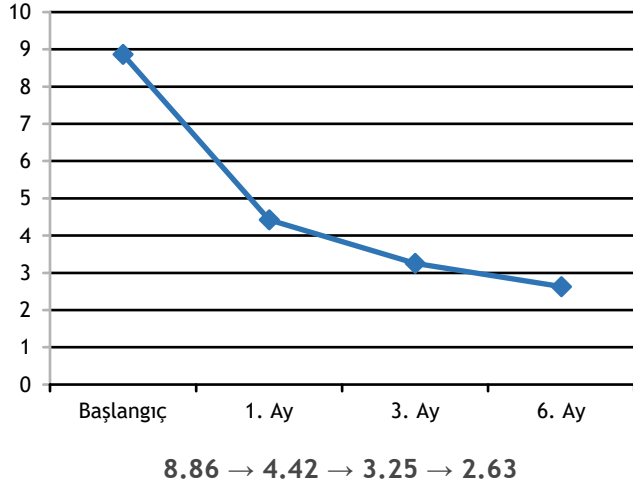


Tedaviye yanıt veren hastalar yaklaşık 2.4 yıl daha gençti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

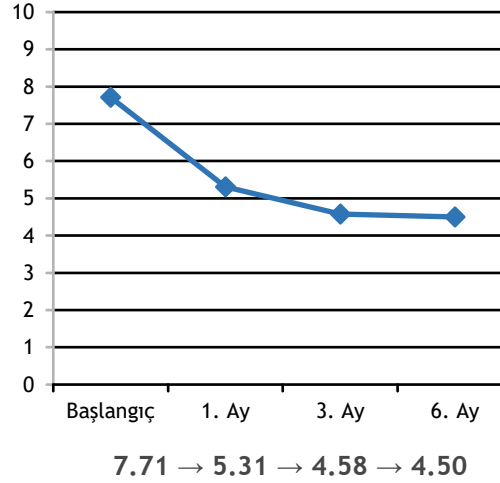
Daha küçük yaşta daha yüksek tedavi yanıtı ($p=0.003$)

Riboflavin Tedavisi Sonrası Klinik İyileşme

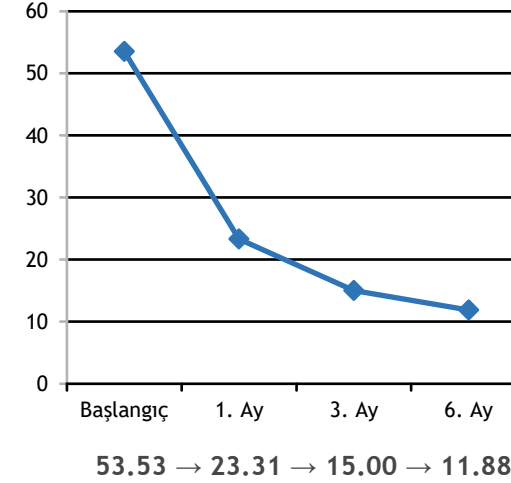
Atak Sıklığı



Atak Şiddeti



PedMIDAS



✓ %74.6 Tedavi Yanıtı

Daha düşük yaşta daha iyi yanıt
(15.02 vs 17.38 yıl; $p=0.003$)

Riboflavin → Atak sıklığı, şiddet ve engellilikte belirgin iyileşme sağlar

Tartışma

BİZİM ÇALIŞMAMIZ



%74.6
yanıt oranı



Atak sıklığında
belirgin **azalma**



Şiddet + PedMIDAS
iyileşme



YÜKSEK KLİNİK YANIT



Condò et al.

- %68.4 yanıt oranı
- Pediatrik seri

Condò M, et al. J Headache Pain. 2009;10(5);361-5.



Das & Qubty

- Atak sıklığında azalma
- Atak şiddetinde azalma

Das R, Qubty W. Pediatr Neurol. 2021;114:5-8.



Athallah et al.

- PedMIDAS skorlarında anlamlı azalma

Athallah A, et al. PI. 2012;52(3);132-7.



Erişkin veri:

- Schoenen RCT → etkinlik gösterilmiş.

Schoenen J, et al. JAMA. 1998;279(23);1871-1874.



Bulgularımız literatürle uyumlu, yanıt oranı daha yüksek

Atak Şiddeti: Literatürde Heterojen, Bizde Belirgin İyileşme

BİZİM ÇALIŞMAMIZ

- ✓ • Atak şiddetinde anlamlı azalma
- ✓ • Progresif iyileşme
- ✓ • Klinik olarak belirgin etki

Observational Study > *Pediatr Neurol*. 2021 Jan;114:5-8.
doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.09.009. Epub 2020 Sep 24.

Retrospective Observational Study on Riboflavin Prophylaxis in Child and Adolescent Migraine

Rakhi Das ¹, William Qubty ²

Affiliations + expand
PMID: 33189027 DC

Das & Qubty (2021)

✓ Atak şiddetinde azalma

> *Electron Physician*. 2018 Feb 25;10(2):6279-6285. doi: 10.19082/6279. eCollection 2018 Feb.

Prophylactic effect of riboflavin on pediatric migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial

Ahr
Mo

Affi
PM

Talebian RCT (2018)

✓ Şiddette plaseboya üstün değil

- Literatürde heterojen
- Bizde belirgin iyileşme



Bizim çalışmamızda şiddet azalması belirgin ve progresif → klinik katkı güçlü

Fonksiyonel iyileşme- LİTERATÜRDE NADİR,KLİNİKTE DEĞERLİ

BİZİM ÇALIŞMAMIZ

- ✓ PedMIDAS skorlarında belirgin azalma
- ✓ Engellilik kategorilerinde aşağı kayma
- ✓ Şiddetli → hafif/minimal dönüşüm



Klinik Etki- Gerçek Fonksiyonel İyileşme

- ✓ Okul performansı ↑
- ✓ Sosyal yaşam ↑
- ✓ Günlük fonksiyon ↑



Paediatrica Indonesiana
VOLUME 52 May • 2012 NUMBER 3
Original Article

Riboflavin as migraine prophylaxis in adolescents
Athaill: [Review](#) > [Int J Vitam Nutr Res.](#) 2015;85(1-2):79-87. doi: 10.1024/0300-9831/a000225.

Supplementation with Riboflavin (Vitamin B2) for Migraine Prophylaxis in Adults and Children: A Review
Nazli Namazi ¹, Ja
Affiliations + exp
PMID: 26780280

> [Electron Physician.](#) 2018 Feb 25;16

Prophylactic effect of riboflavin on pediatric migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial
Ahmad Talebian ^{1 2}, Babak Sol
Motahhareh Talebian ⁶, Siamak
Affiliations + expand
PMID: 29629048 PMCID: PMC

Athaillah et al.

- ✓ PedMIDAS skorlarında azalma
- ✓ Fonksiyonel iyileşme

Talebian et al.

- ✓ Atak sıklığı ↓
- ✓ Atak süresi ↓
- ✗ Şiddette plaseboya üstünlük yok

- Fonksiyonel veri nadir
- Klinik değeri yüksek



Semptom değil → yaşam kalitesi düzeliyor

Yaş ve Tedavi Yanıtı: Heterojen Literatür, Güçlü Klinik Sinyal

BİZİM BULGUMUZ

- ✓ Tedavi yanıtı yaş ile ilişkili
 - ✓ Klinik olarak dikkat çekici bulgu
 - ✓ Daha düşük yaş grubunda daha yüksek yanıt
- OLASI YAŞ ETKİSİ**



> J Headache Pain. 2009 Oct;10(5):361-5. doi: 10.1007/s10194-009-0142-2. Epub 2009 Aug 1.

Riboflavin prophylaxis in pediatric and adolescent migraine

Maria Con
Affiliations
PMID: 196

Condò et al.

✓ Daha küçük yaşta daha iyi yanıt eğilimi

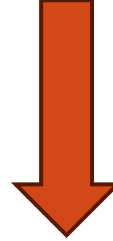
Observational Study > Pediatr Neurol. 2021 Jan;114:5-8.
doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.09.009. Epub 2020 Sep 24.

Retrospective Observational Study on Riboflavin Prophylaxis in Child and Adolescent Migraine

Rakhi Das
Affiliations
PMID: 331

Das & Qubty

✓ Yaş ile yanıt arasında ilişki yok



- Literatür heterojen
- Yaş potansiyel belirleyici olabilir



Yaş → tedavi yanıtını etkileyebilecek önemli bir faktör

Riboflavin: Klinik Alt Gruplardan Bağımsız Etki

BİZİM BULGULAR

- ✓ Cinsiyet ile ilişki yok
- ✓ Aura ile ilişki yok
- ✓ Aile öyküsü ile ilişki yok



Clinical Trial > Neurology. 2009 May 5;72(18):1588-94. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181a41269.

Mitochondrial DNA haplogroups influence the therapeutic response to riboflavin in migraineurs

C Di Lorenzo¹, F Pierelli, G Coppola, G S Grieco, C Rengo, M Ciccolella, D Magis, M Bolla, C Casali, F M Santorelli, J Schoenen

Affiliations:
PMID: 194

- ✓ Di Lorenzo
 - Aura bağımsız yanıt
 - Klinik alt gruplardan bağımsız etki



Yanıt biyokimyasal mekanizmaya bağlı olabilir

Riboflavin Monoterapi Gücü

BİZİM BULGULAR

- ✓ %13.6 ek tedavi ihtiyacı
- ✓ Monoterapi çoğunlukta yeterli



Observational Study > [Pediatr Neurol](#). 2021 Jan;114:5-8.
doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.09.009. Epub 2020 Sep 24.

Retrospective Observational Study on Riboflavin Prophylaxis in Child and Adolescent Migraine

Rakhi Das ¹, William Qubty ²

Affiliati
PMID: :

- ✓ Das & Qubty → akut ilaç kullanımını ↓
- Fonksiyonel yük azalır



Erken riboflavin → daha agresif tedavi ihtiyacını azaltabilir

Güvenli ve İyi Tolere Edilen Profil

BİZİM BULGULAR

- ✓ Ciddi yan etki yok
- ✓ Yüksek tedavi uyumu



> [J Headache Pain](#). 2009 Oct;10(5):361-5. doi: 10.1007/s10194-009-0142-2. Epub 2009 Aug 1.

Riboflavin prophylaxis in pediatric and adolescent migraine

Maria Condò ¹, Annio Posar, Annalisa Arbizzani, Antonia Parmeggiani

Affiliation - + expand

PMID: 19

Paediatrica Indonesiana

VOLUME 52

Original Article

Ribofl

At Obs

doi: 10.1016/j.j.pediatrneurol.2020.09.009. Epub 2020 Sep 24.

Retrospective Observational Study on Riboflavin Prophylaxis in Child and Adolescent Migraine

Rakhi Das ¹, William Qubty ²

Affiliations + expand

PMID: 33189027 DOI: [10.1016/j.j.pediatrneurol.2020.09.009](#)

- Condò → iyi tolere
- Athaillah → hafif yan etkiler
- Das & Qubty → güvenli



Güvenli profil → pediatrik kullanımda güçlü avantaj

Pediatric Riboflavin Trials: Why Heterogeneous?

- Low dose studies have limited efficacy
- High dose and sufficient duration → more consistent results
- Patient selection and baseline burden different
- Placebo response high in pediatric group



Efficacy differences → methodological variables can be explained

Çalışmanın Güçlü Ve Sınırlı Yönleri

- Prospektif tasarım ve kilo bazlı dozlama
- Klinik + fonksiyonel sonuçların birlikte analizi
- PedMIDAS ile hasta merkezli değerlendirme

- Tek merkez ve kontrol grubu eksikliği
- Takipte hasta sayısında azalma



Tutarlı klinik iyileşme → biyolojik etkiyi destekler

SONUÇ

Riboflavin → pediatrik migren
profilaksisinde GÜVENLİ VE GÜÇLÜ
bir ilk basamak seçenektir



TEŞEKKÜRLER...