

Gerilim Baş Ağrısı ve Migren Patogenezine Nöroimmünolojik Yaklaşım / *The Neuroimmunologic Approach to Tension Type Headache and Migraine*

Ceyla Irkeç, Hale Zeynep Batur, Özlem Aksoy, Hacer Doğanay
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Nöroimmunoloji Birimi, ANKARA

ABSTRACT

The Neuroimmunologic Approach to Tension Type Headache and Migraine

Scientific background: The immunologic studies that investigate pathogenesis of tension type headache are going on. Although the studies about interleukines, TNF- α , IgG, complemans and NO were reported, the parameters like MIP-1 α , RANTES, eotaxin and endotelin-1 (ET-1) haven't been studied yet.

Objectives: The aim of our study was investigated the role of TNF- α , IL-6, NO and MIP-1 α , RANTES, eotaxin and ET-1 at the pathogenesis of tension type headache and compared these parameters with migraine patients.

Material and methods: The level of these parameters were measured during headache period and headache free period at 72 patients with tension type headache (32 of them episodic and 40 of them chronic type), 58 patients with migraine (30 of them with aura and 28 of them without aura) and 30 healthy patients.

Results: It was founded that TNF- α , IL-6, NO, MIP-1 α , RANTES, eotaxin and ET-1 levels were increased at the patients with tension type headache and migraine during the headache period when was compared with control group and the patients in headache free period.

Keywords: Tension type headache, pathophysiology, cytokine, chemokine

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Prof.Dr.Ceyla Irkeç
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Beşevler, Ankara
Tel: 0312 202 53 29 Faks: 0312 440 50 40 ceylairkec@yahoo.com

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 31.01.2006

Revizyon İstenme Tarihi/Sent for revision: 14.02.2006

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 15.02.2006

Conclusions: These results can be thought that they are similarity in neuroimmunologic reactions between tension type and and MIP-1 α , RANTES, eotaxin and ET-1 could be have a role in pathogenesis of tension type headache.

ÖZET

Bilimsel zemin: Gerilim tipi baş ağrısı patogenezinde immün sisteme yönelik çalışmalar devam etmektedir. İnterlökinler, TNF- α , IgG, kompleman ve nitrik oksit (NO) ile ilgili çalışmalar yapılmasına rağmen MIP-1 α , RANTES, eotaxin ve endotelin-1 (ET-1) gibi parametreler henüz çalışılmamıştır.

Amaç: Çalışmamızın amacı gerilim tipi baş ağrısı patogenezinde TNF- α , IL-6, NO, MIP-1 α , RANTES, eotaxin ve ET-1'in rollerini ve migren hastaları ile karşılaştırmalı olarak araştırmaktır.

Gereç ve yöntemler: Ağrı esnasında ve sonrasında 32 epizodik ve 40 kronik tipte olmak üzere 72 gerilim tipi baş ağrılı, 30 aurallı ve 28 aurasız 58 migrenli hasta ve 30 kontrol bireyde bu moleküllerin düzeyleri ölçüldü.

Sonuçlar: TNF- α , IL-6, NO, MIP-1 α , RANTES, eotaxin ve ET-1 düzeyleri kontrol grubu ve ağrı sonrası dönemde karşılaştırdığımızda artmış bulundu.

İzlenimler: Bu sonuçlar gerilim tipi baş ağrısı ve migren arasında nöroimmünolojik reaksiyonlar açısından benzerlik olduğunu ve gerilim

Anahtar kelimeler: Gerilim tipi baş ağrısı, patofizyoloji, sitokin, kemokin

tipi başağrısı patogenezinde MIP-1 α , RANTES, eotaxin ve ET-1'in rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

GİRİŞ

Gerilim baş ağrısı patogenezinde periferik ve santral mekanizmalar üzerinde durulmaktadır. Periferik mekanizmalar içinde, yorgunluk ve fiziksel hareketler sonucu zorlanan baş ve boyun bölgesi kaslarından kaynaklanan ağrılı uyarıların, kortikal ve subkortikal yapıları etkilemesi sonucu, retikülospinal yol üzerinden baş ve boyun bölgesi kaslarında ortaya çıkan kas tonusu artışının ağrıya neden olabileceği, santral mekanizmalar içinde ise stres faktörü başta olmak üzere, çeşitli uyarıların etkisiyle beyin sapında bulunan nöronlarda fasilitasyonun artması, ağrı algılanmasını kontrol eden antinösetif sistemlerin fonksiyonunun azalması yer almaktadır.¹⁻⁶

Patogeneze yönelik çalışmalarda, trombositlerde 5-Hidroksi triptamin (5-HT) düzeyinde azalma, ağrı esnasında lenfosit ve monositlerde 5-HT'ye bağlanmada kayıp, serum serotonin ve metionin-enkefalin düzeylerinde artma, beta endorfin düzeylerinde ise azalma gösterilmiştir.⁷ İmmün sisteme yönelik araştırmalarda ağrı esnasında Ig G düzeylerinde artış, IL-2 seviyelerinde düşüş, monosit kemotaktik ve fagositik cevaplarda artış, İnterlökin-1, (IL-1), İnterlökin 6(IL-6) ve tümör nekrotizan faktör (TNF α), kompleman 3 ve 4 (C3,C4) düzeylerinde yükselme bildirilmiştir.⁷⁻¹³ İnflamasyon migren ve gerilim tipi başağrılarında mediatör olarak rol almaktadır.⁴ Epizodik tipte ağrı öncesi fazda, tetikleyici faktörler ve semptomlar migren ile benzerlikler göstermekte ve patofizyolojik açıdan aynı mekanizmaları akla getirmektedir.¹⁵

İmmünoinflamatuar moleküllerden nitrik oksit (NO)'in, migren ve kronik gerilim başağrılarının patogenezinde L-Arjinin üzerinden endojen yapımının artması sonucu rolü olduğu düşünülmektedir. Gliseril trinitrat verilen kronik gerilim tipi başağrılı hastalarda, endojen NO yapımı arttığı, perivasküler duyuşal afferentlerde aktivasyon sonucu baş ağrısının tetiklendiği gösterilmiştir.¹⁶ NO'in inflamatuvar ve immün reaksiyonlarda modulator aktivite-leri bulunmaktadır.¹⁷ NO, sitokinler, kemokinler ve endotelin-1 (ET-1) gibi immünoinflamatuar moleküllerle karşılıklı etkileşim içinde bulunmaktadır.^{18,19} Vazokons-

trüktif peptid olan ET-1'in migren atağı esnasında yükseldiği gösterilmiş olup²⁰, gerilim başağrılarında henüz çalışılmamıştır.

TNF- α , IL-6, MIP-1 α , RANTES gibi sitokin ve kemokinlerin migren patogenezindeki rolleri geniş bir şekilde araştırılmasına karşılık, gerilim baş ağrısında sadece TNF- α , IL-6 ile ilgili az sayıda çalışma gözlenmiş, MIP-1 α , RANTES ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Her iki grupta da CCR3 kemokinlerden eotaksin incelenmemiştir.^{10,11,13,21-24}

Çalışmamızda gerilim tipi baş ağrısı patogenezinde TNF α , IL-6, NO, daha önce çalışılmamış olan MIP-1 α , RANTES, eotaksin ve ET-1 in rollerini ve karşılıklı etkileşimlerini araştırmak amacıyla 32 epizodik, 40 kronik tipte olmak üzere 72 gerilim başağrılı, 30 auralı ve 28 aurasız toplam 58 migrenli hasta ve 30 kontrol bireyde bu moleküllerin düzeyleri ölçülmüştür.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, baş ağrısı Polikliniğine başvuran, 2004 IHS sınıflandırmasına göre tanı alan²⁵ yaşları 20-46 arasında (ort. 31 \pm 10,2) 32 sık epizodik, yaşları 28-50 arasında (ort. 34 \pm 6,8) 40 kronik gerilim başağrılı, 30 auralı ve 28 aurasız toplam 58 migrenli hasta, yaş ve cinsiyetleri uyumlu 30 kontrol birey alınmıştır. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Gerilim Başağrılı Hastaların Demografik Özellikleri

	Sık Epizodik	Kronik
Hasta Sayısı	32	40
a) Kadın	22 (68.8)	28(70)
b) Erkek	10 (31.2)	12(30)
Yaş Ortalaması (yıl)	31 \pm 10.2 (20-46)	34 \pm 6.8 (28-50)
Hastalık Süresi (yıl)	61.2 \pm 4.1 (2-11)	8.3 \pm 6.1 (3-17)
İzleme Süresi	5.2 \pm 3.6 (2-8)	6.8 \pm 4.3 (2-10)

Çalışmamızda fizik muayene, nörolojik muayene ve rutin laboratuvar değerlendirmeyi takiben ağrı esnasında ve sonrasında tüm hastalardan ve kontrol bireylerden 3 cc serum alınarak çalışma yapılıncaya kadar -20°C'de saklanmıştır. TNF- α , IL-6, MIP-1 α , RANTES, ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay), NO'in stabil metabolitleri NO₂+NO₃ spektrofotometrik-kalorimetrik yöntemle, ET-1 ise sandwich-immunoassay (SEIA) ile ölçülmüştür. İstatiksel analizde tek yönlü ANOVA ve Friedman's two way ANOVA testi kullanılmıştır.

SONUÇLAR

Sık epizodik ve kronik gerilim başağrılı ve kontrol bireylerde ağrı esnasında serum immünoinflamatuvar moleküllerin dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu tabloya göre TNF- α , IL-6, MIP-1 α , RANTES, Eotaksin, ET-1 ve NO₂+NO₃ düzeyleri, sık epizodik ve kronik grup kontroller ile karşılaştırıldığında çok önemli derecede yüksek (p<0,001), epizodik ve kronik grup karşılaştırıldığında aradaki fark önemsiz olarak saptanmıştır (p>0,05).

Tablo 2. Ağrı esnasında sık epizodik ve kronik gerilim başağrılı hastalarda immünoinflamatuvar moleküllerin düzeyleri

	Epizodik n=32	Kronik n=40	Kontrol n=30
TNF- α (pg/ml)	11.6 \pm 9.3	13.8 \pm 7.6	5.8 \pm 2.7
IL-6 (pg/ml)	28.4 \pm 5.1	30.2 \pm 9.3	18.7 \pm 10.3
MIP-1 α (pg/ml)	573 \pm 214	587 \pm 205	498 \pm 192
RANTES (pg/ml)	518 \pm 231	521 \pm 224	412 \pm 184
Eotaksin (pg/ml)	412 \pm 186	417 \pm 17.2	329 \pm 186.2
ET-1 (pg/ml)	9.6 \pm 1.3	10.7 \pm 1.6	4.61 \pm 0.46
NO ₂ +NO ₃ (μ mol/l)	29.7 \pm 4.9	31.6 \pm 5.2	18.56 \pm 3.72

Ağrı sonrasında, sık epizodik ve kronik gerilim başağrılı olgular ve kontrol grubu immünoinflamatuvar moleküllerin serumdaki düzeyleri Tablo 3'de gösterilmiştir. Bu tabloya göre TNF- α , IL-6, MIP-1 α , RANTES, Eotaksin, ET-1 ve NO₂+NO₃ düzeyleri epizodik, kronik ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, aradaki fark önemsiz bulunmuştur. (p>0.02) Ağrı esnasında ve sonrasında gruplar karşılaştırıldığında aradaki fark çok önemli bulunmuştur (p<0.001).

Tablo 3. Ağrı sonrasında sık epizodik ve kronik gerilim başağrılı hastalarda immünoinflamatuvar moleküllerin düzeyleri

	Epizodik n=32	Kronik n=40	Kontrol n=30
TNF- α (pg/ml)	6.1 \pm 3.2	6.8 \pm 3.1	5.8 \pm 2.7
IL-6 (pg/ml)	17.9 \pm 8.1	16.2 \pm 9.3	18.7 \pm 10.3
MIP-1 α (pg/ml)	501 \pm 171	504 \pm 182	498 \pm 192
RANTES (pg/ml)	413 \pm 157	415 \pm 163	412 \pm 184
Eotaksin (pg/ml)	334 \pm 189	337 \pm 194	329 \pm 186.2
ET-1 (pg/ml)	5.1 \pm 1.2	5.6 \pm 1.4	4.61 \pm 0.46
NO ₂ +NO ₃ (μ mol/l)	20.7 \pm 2.8	21.8 \pm 2.6	18.56 \pm 3.72

Tablo 4'de ağrı esnasında epizodik ve kronik gerilim başağrılı hastalar ile auralı ve aurasız migrenli hastalar ve kontrol grubu karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Bu tabloya göre ağrı esnasında epizodik, kronik, auralı ve aurasız gruplar birbirleriyle karşılaştırıldıklarında ise fark önemsiz (p<0.03), kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında ise çok önemli olarak saptanmıştır (p<0.001).

Ağrı sonrası, gerilim başağrısı, migren ve kontrol grupların karşılaştırılması Tablo 5'de gösterilmiştir. Bu tabloya göre epizodik, kronik, auralı, aurasız gruplar ve kontroller arası fark önemsiz olarak bulunmuştur (p>0.05).

Ağrı esnasında ve sonrasında epizodik, kronik, auralı ve aurasız gruplar birbirleriyle karşılaştırıldıklarında fark çok önemli saptanmıştır (p<0.001).

TARTIŞMA

Gerilim baş ağrısının başlamasında ve devam etmesinde psikososyal stres, anksiyete, depresyon, yorgunluk ve uykusuzluk gibi faktörler etkili olmaktadır. Bu faktörler ise proinflamatuvar sitokin ve NO yapımını arttırmaktadır.²⁶⁻²⁹ Çalışmamızda ağrı esnasında epizodik ve kronik gerilim başağrılı, auralı ve aurasız migrenli hastalarda proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerden, TNF- α , IL-6, MIP-1 α , RANTES ve Eotaksin düzeylerinin, diğer moleküllerden ET-1 ve NO ile korele olarak yükseldiği dikkati çekmiştir. TNF- α , IL-6 sentezini arttırmakta, CCR3 reseptörünü kullanan MIP-1 α , RANTES ve Eotaksin ilişkili olarak stimülasyonun yanısıra, TH-1 sitokinlerin aktivitesini arttırmakta, ET-1 eotaksin düzeylerini

Tablo 4: Ağrı esnasında gerilim başağrılı hastalarla migrenli hastaların karşılaştırmalı olarak immünoinflamatuvar molekül düzeyleri

	Epizodik n=32	Kronik n=40	Auralı M n=30	AurasızM n= 28	Kontrol n=30
TNF- α (pg/ml)	11.6 \pm 9.3	13.8 \pm 7.6	12.9 \pm 7.6	12.1 \pm 8.2	5.8 \pm 2.7
IL-6 (pg/ml)	28.4 \pm 5.1	30.2 \pm 9.3	31.2 \pm 8.7	29.3 \pm 17.4	18.7 \pm 10.3
MIP-1 α (pg/ml)	573 \pm 214	587 \pm 205	583 \pm 196	568 \pm 189	498 \pm 192
RANTES (pg/ml)	518 \pm 231	521 \pm 224	522 \pm 257	519 \pm 234	412 \pm 184
Eotaksin (pg/ml)	412 \pm 186	417 \pm 172	418 \pm 183	410 \pm 172	329 \pm 186.2
ET-1 (pg/ml)	9.6 \pm 1.3	10.7 \pm 1.6	11.1 \pm 1.3	9.8 \pm 1.2	4.61 \pm 0.46
NO ₂ +NO ₃ (μ mol/lt)	29.7 \pm 4.9	31.6 \pm 5.2	30.4 \pm 5.2	29.6 \pm 7.3	18.56 \pm 3.72

Tablo 5: Ağrı sonrasında gerilim başağrılı hastalarla migrenli hastaların karşılaştırmalı olarak immünoinflamatuvar molekül düzeyleri

	Epizodik n=32	Kronik n=40	Auralı M n=30	Aurasız M n= 28	Kontrol n=30
TNF- α (pg/ml)	6.1 \pm 3.2	6.8 \pm 3.1	5.9 \pm 2.8	6.1 \pm 3.1	5.8 \pm 2.7
IL-6 (pg/ml)	17.9 \pm 8.1	16.2 \pm 9.3	18.1 \pm 9.7	17.3 \pm 8.6	18.7 \pm 10.3
MIP-1 α (pg/ml)	501 \pm 171	504 \pm 182	498 \pm 189	496 \pm 178	498 \pm 192
RANTES (pg/ml)	413 \pm 157	415 \pm 163	414 \pm 163	412 \pm 192	412 \pm 184
Eotaksin (pg/ml)	334 \pm 189	337 \pm 194	331 \pm 156	328 \pm 137	329 \pm 186.2
ET-1 (pg/ml)	5.1 \pm 1.2	5.6 \pm 1.4	5.7 \pm 1.3	5.2 \pm 1.1	4.61 \pm 0.46
NO ₂ +NO ₃ (μ mol/lt)	20.7 \pm 2.8	21.8 \pm 2.6	21.4 \pm 3.2	19.7 \pm 4.2	18.56 \pm 3.72

yükseltmekte, NO ise proinflamatuvar sitokinler ve ET- ile karşılıklı etkileşim içinde bulunmaktadır.^{17-19,30,31}

Çalışmamızda daha önce migren patogenezinde rol aldıkları belirlenen, TNF- α , IL-6, MIP-1 α , RANTES, ET-1 ve NO'e ilaveten daha önce bildirilmemiş olan eotaksin de ağrı esnasında gerilim başağrılı hastalarda korele olarak yükseldiği gözlenmiştir. Eotaksindeki bu artışın ET-1 'in yükselmesi sonucu oluşan eosinofil migrasyonu-na bağlı olabileceği düşünülmüştür. MIP-1 ve RANTES'in ağrı esnasında yükselmesi TNF- α aktivasyonunun yanısıra ET-1 ve NO ile karşılıklı stimülasyonu sonucu olabilir.³² Migren ve gerilim başağrılı hastalarda endojen NO yapımının artmasında tetikleyici faktörlerin rolü olduğu düşünülmekte ve klinik patofizyolojileri açısından benzerlikler bildirilmektedir.⁵

Ağrı esnasında her iki grupta da immünoinflamatuvar molekül düzeylerinin yüksek bulunması nöroimmünolojik reaksiyonlar açısından benzerlik olduğunu ilaveten gerilim baş ağrısında daha önce çalışılmamış olan MIP-1 α , RANTES, ET-1 ve NO'in, her iki grupta da çalışıl-

mamış olan eotaksin de patogeneizde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu açıdan irdelendiğinde gerilim başağrılarının tedavisinde immünoinflamatuvar moleküllere yönelik spesifik tedavi yöntemlerinden de yarar sağlanabileceği sonucuna varılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Houy-Schafer S, GratemeyerKH. Tension headache. Schmerz 2004;18(2):104-108.
2. Schreiber CP. The pathophysiology of primary headache. Prim Care 2004;31(2):261-276.
3. Mork H, Ashina M, Bendtsen L, et al. Possible mechanisms of pain perception in patients with episodic tension type headache. Cephalalgia 2004;24(6):466-475.
4. Ashina M. Neurobiology of chronic tension type headache. Cephalalgia 2004;24(3):161-172.
5. Jensen R, Sandrin G. Chronic Tension-Type Headache. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch K M A, eds. The Headaches. Raven Press, New York. 1993:503-508.
6. Jensen R, Paiva T. Episodic Tension -Type Headache. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch K M A, eds. The Headaches. Raven Press, New York. 1993:497-502.
7. Ferrari MD. Biochemistry. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. The Headaches. Raven Press, New York. 1993:455-461
8. Shimomura T, Araga S, Kowa H, et al. Immunoglobulin Kappa/Lambda ratios in migraine and tension-type headache. Jpn J Psychiatry Neurol 1992;46(3):721-726.

-
9. Shimomura T, Araga S, Esumi E, et al. Decreased serum interleukin-2 level in patients with chronic headache. *Headache* 1991;31(5):310-313.
 10. Gallai V, Sarchelli P, Trequattrini A, et al. Monocyte Chemotactic and fagocytic responses in migraine and tension headache patients. *Ital J Neurol Sci* 1993;14(2):153-164.
 11. Jeong HJ, Hong SH, Nam YC, et al. The effect of acupuncture on proinflammatory cytokine production in with chronic headache: a preliminary report. *Am J Chin Med* 2003;31(6):945-954.
 12. Covelli V, Massari F, Fellacarc C, et al. Increased spontaneous release of TNF- α cachectin in headache patients. *Int J Neurosci* 1991;61(1-2): 53-60.
 13. Zaremba J, Losy J. Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in patients with ischemic stroke and tension headache. *Neuro-Neurochir Pol* 2001;35(1):41-46.
 14. Friedman MH. Local inflammation as a mediator of migraine and tension-type headache. *Headache* 2004;44(8):767-771.
 15. Karlı N, Zarifoğlu M, Çalışır N, et al. Comparison of pre-headache phases and trigger factors of migraine and episodic tension type headache: do they share similiar clinical pathophysiology? *Cephalalgia* 2005;25(6):444-451.
 16. Ashina M, Simonsen H, Bendtsen L, et al. Glyceryl trinitrate may trigger endogenous nitric oxide production in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 2004;24(11):967-972.
 17. Corinti S, Pastore S, Mascia F, et al. Regulatory role of nitric oxide on monocyte-derived dendritic cell function. *J Interferon Cytokine Res* 2003;23(8):423-431.
 18. Macphail SE, Gibney CA, Brooks BM, et al. Nitric oxide regulation of human peripheral blood mononuclear cells: Time dependence and selectivity for cytokine versus chemokine expression. *J Immunol* 2003;171(9):4809-4815.
 19. Morgazo C, Perfume G, Legaz G, et al. Involvement of nitric oxide pathways in short term modulation of tyrosine hydroxylase activity by endothelins land 3 in the rat anterior hypothalamus. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;334(3):796-802.
 20. Kallelam, Farkikilam, Saijonmaao, Fyhrquist F. Endothelin in migraine patients. *Cephalalgia* 1998;329-332.
 21. Perini FD, Andrea G, Galloni E, et al. Plasma cytokine levels in migraineurs and controls. *Headache* 2005;45(7):926-931.
 22. Sanchez del Riom, Reuter U. Migraine aura: new information on underlying mechanisms. *Curr Opin Neurol* 2004;17(3):289-293.
 23. Trabace S, Brioli G, Lulli P, et al. Tumor necrosis factor gene polymorphism in migraine. *Headache* 2002;42(5):341-345.
 24. Sorchielli P, Alberti A, Vainella L, et al. Chemokine levels in the jugular venous blood of migraine without aura patients during attacks. *Headache* 2004;44(10):961-968.
 25. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Second Edition. *Cephalalgia* 2004;(Suppl 1):1-160.
 26. Maes M, Song C, Lin A, et al. The effects of psychological stres on humans: increased production of proinflammatory cytokines and a Th1-like response in stres induced anxiety. *Cytokine* 1998;10(4):313-318.
 27. Avitsur R, Kavelaars A, Herjnen C, et al. Social stres and the regulation of tumor necrosis factor-alpha secretion. *Brain Behav Immun* 2005;19(4):311-317.
 28. Bartolomucci A, Palanza P, Parmigiani S. Chronic psychosocial stres down-regulation central cytokines mRNA. *Brain Res Bull* 2003;62(3):173-178.
 29. Vgontzas AN, Chrousos GP. Sleep, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and cytokines: multiple interactions and disturbances in sleep disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31(1):15-36.
 30. Gadek-Michalska A, Spyrka J, Bugajski J. Psychosocial stress affects the involvement of prostaglandins and nitric oxide in the lipopolysaccharide-induced hypothalamic-pituitary-adrenal response. *J Physiol Pharmacol* 2005;56(2):287-98.
 31. Molet S, Furukawa K, Maghazechi A, et al. Chemokine and cytokine induced expression of endothelin 1 and endothelin-converting enzyme 1 in endothelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(2 Pt 1):333-8.
 32. Sharmin S, Shiota M, Murata E, et al. A novel bioactive 31-amino acid ET-1 peptide stimulates eosinophil recruitment and increases the levels of eotaxin and IL-5. *Inflamm Res* 2002;51(4):195-200.
 33. Jiang MZ, Tsukahara H, Ohshima Y, et al. Effects of antioxidant and nitric oxide on chemokine production in TNF-alpha-stimulated human dermal microvascular endothelial cells. *Free Radical Res* 2004;38(5):473-80.
-