

Migren Tipi Baş ağrısı Olan Hastalarda İnterlökin-2 Düzeyi

Uzm. Dr. Pınar Çe

İzmir SSK Eğitim Hastanesi, Nöroloji Kliniği

Uzm. Dr. Şevket Yalın

İzmir SSK Eğitim Hastanesi, Nöroloji Kliniği

Doç. Dr. Şükran Köse

Tepecik SSK Eğitim Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Kliniği,
İmmünoloji ünitesi

Doç. Dr. Muhteşem Gedizlioğlu

İzmir SSK Eğitim Hastanesi, Nöroloji Kliniği

İletişim:

Dr. Pınar Çe

1420 sok. No:64, D:4, Murat Apt. Kahramanlar/İzmir

Tel: 0232 4639454

Fax: 02322560076

E-posta: kurceren@hotmail.com

Migren Tipi Baş ağrısı Olan Hastalarda İnterlökin-2 Düzeyi

ÖZET Migren patojenezinde immün sistemin rolü olduğu görüşü son yıllarda yapılan çalışmalarda ortaya atılmıştır. Bu konuda en fazla kabul gören teori, T-hücrelerin dış etkenlerle aktive olarak inflamatuvar sitokin üretimini attırmaları ve bunun sonucunda bir dizi immünolojik reaksiyonun başladığı şeklindedir. Biz de bu teoriden yola çıkarak polikliniğimizde aurasız migren tanısı ile izlediğimiz 40 hastada migren atağı sırasında ve ataksız dönemde plazma İnterlökin-2 (İL-2) düzeylerine bak-

tık. Atak sırasında İL-2 düzeyi ortalama $612,46 \pm 554,04$ pg/ml, ataksız dönemde ise $557,02 \pm 477,87$ pg/ml idi. Normal kontrol grubunda İL-2 düzeyi ortalama $358,07 \pm 268,04$ idi. Hasta grubu ve normal kontrol grubunu istatistiksel olarak student t testi ile karşılaştırdık. Aradaki fark hem atak sırasında hem de ataksız dönemde anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,014$ ve $p=0,032$). Atak sırasında ve ataksız dönemde alınan plazma İL-2 düzeyleri kıyaslandığında ise anlamlı fark bulunamadı ($p=0,63$). Sonuç olarak çalışmamız migren patojenezinde immün mekanizmaların rolü olabileceği görüşünü desteklemiştir.

Anahtar sözcükler: Migren, sitokinler, immunoloji, interlökin-2

Interleukin-2 Levels in Patients with Migraine Type Headache

ABSTRACT The idea of immun system has an effect on migraine pathogenesis is suggested in recent studies. The most accepted theory is that activated T-cells with external causes, augments the production of inflammatory cytokines and thus immunologic reaction starts. With respect of this theory, we investigated plasma interleukin-2 (IL-2) levels of 40 patients who have migraine without aura, during migraine attack and attack free period. During migraine attack mean IL-2 level was $612,46 \pm 554,04$ pg/ml. During attack-free peri-

od the mean level of plasma IL-2 was $557,02 \pm 477,87$. The mean plasma IL-2 level of the control group was $358,07 \pm 268,04$. We compared the patient group and control group statistically with student T test. The difference was statistically meaningfully high both during migraine attack and during attack-free period, compared with control group ($p=0,014, 0,032$). There wasn't meaningful difference of IL-2 levels taken during attack compared with the levels taken during attack free period ($p=0,63$). In conclusion, our study supports the idea of immun mechanisms may play a role in migraine pathogenesis.

Key words: Migraine, cytokines, immunology, interleukin-2

GİRİŞ

Migrende immün sistemin rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. Günümüzde immünoloji bilimi geliştikçe bir çok hastalığın etiyopatojenezinde immünolojik mekanizmaların rolüne ait kanıtlar giderek artmaktadır. Migrende immünolojinin rolü ilk kez 1927 yılında Vaughan tarafından allerji ve migren birlikteliğine ait ilk gözlemlerini yayınlaması ile ortaya atılmıştır.¹⁸ Deri testi ile saptadığı allerjenlerden kaçınarak hazırladığı eliminasyon diyetini migreni olan 33 hastaya uygulamış, 10 hastada diyet terapisinden sonra düzelme, 5 hastada olası yiyeceklerin yenmesine bağlı rekürrens gözlemiştir.

1990'lı yıllarda sitokinlerin olası rolüne ait giderek artan sayıda rapor yayınlanmıştır. Ancak literatürde birbirine tam zıt sonuçlar ve yorumlar yer almaktadır. Bazı çalışmalarda kronik ağrıya bağlı gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu olarak sitokinlerde düşme bildirilmiş,¹⁴ bazı yayınlarda ise antijen aracılı T hücre reaksiyonu artışı ve bu nedenle sitokinlerde artış bildirilmektedir.⁹ Biz bu konuya netlik kazandırmak amacıyla aurasız migreni olan hastalarda hücrel ve kısmen hümoral immünitenin göstergesi olan plazma İnterlökin 2 (İL-2) düzeylerine bakarak migren patofizyolojisi ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Nöroloji Polikliniği'nde aurasız migren tanısı ile izlenen 40 hasta alındı. Çalışma kurumumuz etik kurul komitesi tarafından onaylanmıştı. Aurasız migren tanısı Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflama Kriterlerine göre kondu. Hastalara ve kontrol grubuna çalışma hakkında bilgi verildi ve onayları alındı. Son 3 aydır her hangi bir profilaksi tedavisi alan olgular çalışmaya alınmadı. Hastaların son 1 ay içinde geçirilmiş enfeksiyon, malignite ya da allerji öyküsünün olmaması kabul kriterleri olarak belirlendi. 30 sağlıklı, herhangi bir enfeksiyon, malignite veya allerji öyküsü olmayan birey kontrol grubunu oluşturdu. Hasta grubunun yaş ortalaması $32,10 \pm 10,39$; kontrol grubunun ise $28,76 \pm 7,06$ idi. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş açısından istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,139$). Hasta grubu 9 erkek, 31 kadından oluşuyorken, kontrol grubu 6 erkek, 24 kadından oluşuyordu. Hastalık süresi en az 1 en fazla 25 yıldır. Aile öyküsü 24 hastada vardı.

Her hastaya ait serum örnekleri ağrı atağı sırasında ve ataksız dönemde birer kez alındı. Serumlar -80°C 'de dondurularak saklandı. Kontrol grubuna ait örnekler de benzer şekilde depolanarak aynı gün tüm serum örnekleri birlikte çalışıldı. Biotrak İnterlökin 2 human ELİSA yöntemi ile çalışıldı.

Hastalarda migren atağı sırasında ve ataksız dönemde elde edilen İL-2 sonuçları, kontrol grubuna ait serum İL-2 düzeyleri karşılaştırıldı. Her iki grup ayrı ayrı normal kontrol grup değerleri ile T testi kullanılarak kıyaslandı.

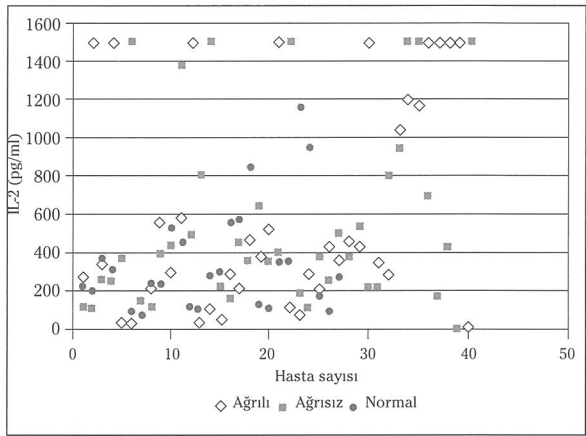
SONUÇLAR

Hasta grubunun atak sırasındaki İL-2 düzeyleri ortalama $612,46 \pm 554,04$ idi. Ataksız dönemde; $557,02 \pm 477,87$ idi. Normal kontrol grubunda ise ortalama $358,07 \pm 268,04$ saptandı. (Tablo 1, Grafik 1) Hasta grubunda atak esnasında İL-2 düzeylerinde artış olmakla birlikte, atak sırasında ve ataksız dönemde alınan İL-2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,63$). Ancak normal kontrol grubu ile atak sırasında ve ataksız dönemde alı-

nan İL-2 düzeylerini ayrı ayrı kıyasladığımızda anlamlı olarak artmış bulundu (sırasıyla $p=0,014$ ve $p=0,032$).

Tablo. Migreni olan hastaların ağrılı, ağrısız dönemlerinde alınan İL-2 düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Ağrılı (pg/ml)	Ağrısız (pg/ml)	Kontrol grubu (pg/ml)
İL-2 düzeyleri	$612,46 \pm 554,04$	$557,02 \pm 477,87$	$358,07 \pm 268,64$
p	0,014	0,032	0,63



Grafik. Ağrılı ve ağrısız dönemde ve kontrol grubunda İL-2 düzeyleri

TARTIŞMA

Migren patojenezi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Bir hipoteze göre immünolojik fonksiyonlardaki değişimlere bağlı olarak migrende serebral damarları etkileyen nöral inputların ortaya çıktığı düşünülmektedir.⁶ Migrendeki immünolojik değişikliklere ait çalışmalar oldukça fazladır. Migrende immün sistemin tutulduğu görüşü, kan hücreleri, plazma, idrar ve beyin omurilik sıvısında biokimyasal anomalilerin bulunması ile desteklenmiştir.^{1,4} Atak sırasında kompleman yıkım ürünleri ve immunglobulinlerde (İg) artış saptanmıştır.² Lord ve ark. Avustralya'da yaptıkları bir çalışmada kompleman aktivasyonunun migrende bir sebep olduğunu, komplemanın patolojik olarak tükenmesi nedeniyle C3, C4, C5 düzeylerinin atak sırasında düşük bulunduğunu belirtmişlerdir.¹²

Özellikle yiyecek allerjisi ve migren birlik-

teliği görüşü artık kabul görmüştür. Monosodyum glutamat, nitrat, tiramin, feniletamin ile deneysel migren atakları oluşturulabilmektedir.^{3,13} Marteletti'nin çalışmasında, deneysel migren atağında (yiyeceklerle tetiklenmiş) allergen alımından 4 ve 72 saat sonra dolaşan immün kompleksler, lökosit subpopülasyonları, İgG4, anti-İgG antikorları bakılmıştır. Toplam T hücrelerinde artış, aktive T hücrelerinde artış ve İL-2 düzeylerinde yükselme saptanmıştır.⁷ Munno ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada aurasız migreni olan 32 hastada interiktal periyotta İL-4 ve İL-5 artışı görülmüştür. Sonuç olarak, kompleks sitokin ağının uyarılması ve hücrel immünitenin aktive olması ile immünolojik değişikliklerin meydana geldiği düşünülmüştür.¹⁰ Bazı yazarlar ise farklı sonuçlar yayınlamışlardır. Shimomura ve ark.'nın çalışmasında 13 aurasız migren ve 46 tansiyon tipi baş ağrısı olan hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada kontrol grubuna oranla her iki grupta anlamlı derecede İL-2 düzeylerinde düşüklük bulmuşlardır.¹³ Van Hilten ve ark.'nın 20 hastalık grubunda İL-1 düzeylerinde değişiklik bulunmamıştır.¹⁶

İL-2 aktif T hücreleri tarafından salgılanan, T hücreleri için büyüme faktörü olarak fonksiyon gören bir polipeptiddir. Belirleyici olanın hangisi olduğu kesin olarak bilinmese de, proinflatuar sitokinler yani TNF alfa ve İL-1'in antijen sunan hücre tarafından salınmasından sonraki süreçte anahtar rolü İL-2'nin oynadığı düşünülmektedir. İL-2, T ve B hücreler aracılığıyla hem hücrel hem de humoral immünitede etkilidir. Ayrıca İL-2'nin ve diğer sitokinlerin salınımını da uyarmaktadır.^{5,9,15} İL-2'nin immün yanıtta oynadığı temel aracı rolü göz önüne alarak, migrenlilerde immün mekanizmaların etkisini araştırmak için İL-2'yi seçtik.

Bizim çalışmamızda hem migren atağı sırasında hem de ataksız dönemde İL-2 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni migrende atağın değil de, hastalığın kendisinin inflammatuar sitokinleri arttırıyor olması ile ilişkili olabilir. Nitekim atak sırasındaki İL-2 düzeyleri ile ataksız dönemdeki İL-2 düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. Sonuç olarak çalışma-

mız, henüz tam olarak bilinmeyen bir uyarı ile aktive olan T hücrelerinde İL-2 salınımının artmış olduğunu ve böylece bir dizi immünolojik faktörde değişimler olabileceği görüşünü desteklemiştir.

KAYNAKLAR

1. Andre P and Carsten BJ. Immunological aspects in migraine. In: Headache ed by Olesen P, Tfelt-Hansen KMA. Raven Press Ltd. New York-1993; 193-197.
2. Balkan S, Mutlu G, Kumdalli A ve ark. Migrende immünglobulin ve kompleman düzeyleri. Mikrobiyoloji Bülteni 1986; 20(4): 242-7.
3. Blau JN. Migraine triggers: practice and theory. Path Biol 1992; 367-72.
4. Covelli V, Munno I, Pellegrino NM, et al. Are TNF alfa and İL-1 beta relevant in the pathogenesis of migraine without aura? Acta Neurol Napoli 1991; 13(2): 205-11.
5. Laurance AR. The soluble İL-2 receptor, biology, function and clinical application. Annals of Internal Medicine 1990; 113: 619-627.
6. Leone M, Biffi M, Leoni F, et al. Leukocyte subsets and cortisol serum levels in patients with migraine without aura and chronic tension-type headache. Cephalalgia 1994; 139-42.
7. Marteletti-P. T cell expressing İL-2 receptor in migraine. Acta Neurol Napoli 1991; 13(5): 448-56.
8. Marteletti P, Stirparo G, Morrone S, et al. Inhibition of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), soluble ICAM-1 and interleukin-4 by nitric oxide expression in migraine patients. J Mol Med 1997; 75(6): 448-53.
9. Mark KE and Remick DG. Quantitation of Biological Activities of Cytokines. In: Cytokine. 3rd edition. The University of Michigan, Ann Arbor, Michigan -1992; 1-12.
10. Munno I, Pellegrino NM, Marcuccio C, et al. Neurological damage mediated by cytokines. Acta Neurol Napoli 1992 ; 14(2): 81-9.
11. Lord GD, Duckworth JW, Charlesworth JA. Complement activation in migraine. Lancet 1977; 781-2.
12. Schuller DE, Cadman TE, Jeffreys WH. Recurrent headaches: what every allergist should know. Ann Allergy Asthma Immunol 1996;76: 219-230.
13. Shimomura T, Araga S, Esumi E, et al. Decreased serum İL-2 level in patients with chronic headache. Headache 1991; 31(5): 310-3.
14. Terry LM, Ryan RE, Pohl DA, et al. Immunoglobulin, complement and immune complex levels during a migraine attack. Headache 1980; 20: 9-12.
15. Timothy D. Anderson; Structure and function of interleukin-2 In:Cytokines in health and disease 1992; 27-45.
16. Van Hilten JJ, Ferrari MD, Van Der Meer JW et al. Plasma İL-1, tumour necrosis factor and hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses in migraine attacks. Cephalalgia 1991 11(2): 65-7.
17. Vaughan WT. Allergic migraine. JAMA 1927; 88: 1383-6.

