

Migren Olgularında İmmünolojik Parametreler

Immunological Parameters in Migraine Patients

Dr. Nebahat TAŞDEMİR,^a
Dr. Nuray CAN ULUĞ,^a
Dr. Bahar BURTAN DOĞAN^b

^aNöroloji AD,
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
^bDicle Üniversitesi İktisat Fakültesi,
Diyarbakır

Geliş Tarihi/Received: 12.05.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 20.12.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Nebahat TAŞDEMİR
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji AD, Diyarbakır,
TÜRKİYE/TURKEY
nebahat@dicle.edu.tr

ÖZET Amaç: Bu çalışmada, ağrı atağında ve atak dışında olan, laboratuvar ve klinik olarak herhangi bir yangısal reaksiyon oluşturacak odağı bulunmayan migren olgularında; interlökin-1 β (IL-1 β), IL-2 reseptörü, IL-6, IL-8, IL-10, tümör nekrotizan faktör (TNF), kompleman-3 (C3), C4, immüno-globulin G (IgG), IgA, IgM, IgE düzeyleri ölçülerek aralarında farklılık olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışma Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflandırması [International Headache Society (IHS)] kriterlerine göre migren tanısı alan 72 olgu ile yaş ve cinsiyet açısından benzerlik gösteren gönüllü 41 sağlıklı kişi ile gerçekleştirildi. Migren olgularının 30'u atak döneminde 42'si atak dışı dönemdeydi. Tüm olgularda, IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , C3, C4, IgG, IgA, IgM, IgE düzeyleri çalışılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Üç grubun ortalamalarını karşılaştırmak için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Önemli bulunan değişkenler için Post-Hoc karşılaştırma testi olarak eşit varyanslılarda Bonferroni testi kullanılırken, homojen olmayan gruplarda ise tamhane testi kullanıldı. **Bulgular:** TNF- α seviyesi atak ve atak dışı olgu gruplarında kontrol grubuna göre yüksek bulundu. C3 düzeyi atak dışı grupta kontrole göre yüksekti. IL-1 β , IL-6, IL-10, IgG düzeyleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel farklılıklar bulundu, ancak normal laboratuvar değerleri içinde olduklarından anlamlı kabul edilmediler. **Sonuç:** Migren olgularında hem ağrılı hem de ağrısız dönemlerde immünolojik değişiklikler ve proinflatuar bir hareketlilik mevcuttur.

Anahtar Kelimeler: Migren hastalıkları; sitokinler; immünglobulinler

ABSTRACT Objective: In this study, we aimed to investigate by measuring differences between the levels of plasma cytokines interleukin-1 β (IL-1 β), IL-2 receptor, IL-6, IL-8, IL-10, tumour necrotizing factor alpha (TNF- α), compleman 3 (C3) and 4 (C4) and immunoglobulins G (IgG), IgA, IgM, IgE during migraine attacks and headache-free periods. **Material and Methods:** Seventy-two patients and 41 age and sex matched healthy people were enrolled in the study. The diagnosis was made according to the International Classification of Headache Disorders (ICHD-II) criteria. Thirty patients out of 72 were in a migraine status while 42 were headache-free. The plasma levels of the cytokines such as IL-1 β , IL-2 receptor, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , complements (C3, C4) and immunoglobulins were measured in all patients and the controls. **Results:** The level of TNF- α was higher during the attack and the headache-free period in migraine patients than in the healthy control group. The level of C3 was higher during a headache-free period than in the healthy control group. There were significant differences between groups regarding IL-1 β , IL-6, IL-10 and IgG levels. **Conclusion:** Immunologic alterations and activity of proinflammatory markers were present during the migraine attack and headache free period in migraine patients.

Key Words: Migraine disorders; cytokines; immunoglobulins

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2009;29(6):1623-9

Migren, erişkinlerde sık rastlanılan bir nörolojik bozukluk ve işlev kaybına yol açan birincil bir baş ağrısıdır. Ağrı ve inflamasyon ile bazı klinik belirtilerin birlikteliği, bazı immünolojik mekanizmalarla migren gibi baş ağrısı hastalıkları arasında bir bağlantının varlığını

düşündürmüş ve bu konuda çok sayıda çalışmaya ön ayak olmuştur.¹

Yapılan öncü çalışmalarda, migrende immünglobulin (Ig)'lerin arttığı, ataklar sırasında immün komplekslerin ortaya çıktığı ve kompleman (C₄ ve C₅) aktivasyonunun olduğu gösterilmiş, aurasız migrende ortaya çıkan atakların Tip III immün kompleks aracılı bir immün reaksiyon ile başlatıldığı öne sürülmüştür.^{1,2} Daha sonra yapılan çalışmalarda, migrende IgE aracılıklı allerjik mekanizmalar ile bazofilik hücreler ya da mast hücrelerdeki degradasyonların, eozinofilinin, familial hemiplejik migrendeki gibi genetik yatkınlığa yol açtığı düşünülen kalsiyum kanallarının alfa 1A subunitinde gen mutasyonuna bağlı değişikliklerin ve bunlara karşı oluştuğu düşünülen antikorların yeri olduğu vurgulanmıştır.^{3,4} Diğer taraftan, bazı çalışmalarda ise migren olgularında IgE ve diğer immünglobulinlerde ve kompleman düzeylerinde değişiklik olmadığı, böyle bir ilişki bulunduğu olgularda diğer atopik bozuklukların olma olasılığının yüksek olduğu vurgulanmıştır.¹ Bu veriler, Ig'lerin ve kompleman aktivasyonunun migrendeki rollerinin kesin bir biçimde ortaya konmadığını göstermektedir.⁵⁻⁷

Sitokinler, hücreler arası etkileşimi sağlayan birçok biyolojik aktiviteyi yapan, bedendeki birçok hücrede üretilen, immün yanıtın tüm aşamalarında görev alan küçük proteinlerdir.^{1,2} Sitokinler hücrel immünite üzerindeki etkilerine göre proinflatuar ve antiinflatuar sitokinler olarak iki grupta incelenir. Proinflatuar sitokinler [örneğin; tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), interlökin-2 (IL-2), interlökin-1-beta (IL-1 β)] hücrel immünitenin başlangıç safhasında tetikleyici etkisi olan sitokinler iken, antiinflatuar sitokinler (IL-4, IL-6, IL-10 ve IL-13) hücrel immün yanıtı olumsuz yönde etkileyen sitokinlerdir. Bu gruba karşı sitokinler genelde denge içerisindedir ve büyük bir kısmının hem antiinflatuar hem de proinflatuar etkileri vardır. Çalışmalar, ağrı eşliğinin düzenlenmesinde, inflamasyon ve immünoloji gibi birçok farklı fizyolojik ve patolojik süreçte, çeşitli sitokinlerin önemli roller üstlendiğini göstermektedir. Birbirleriyle çelişen bulgular bulunmakla birlikte, migrende hem antiinflatuar

hem de proinflatuar sitokinlerin önemli roller üstlendiği bilinmektedir. Bu çalışmalarda dolaşımdaki sitokin düzeylerinin dalgalanmalar gösterdiği tam olarak kanıtlanmasa da bu durumun olası bir immün bozukluğun göstergesi olarak yorumlanabileceği savlanmıştır.²

Bu bulgular da göstermektedir ki kompleman sisteminin, otoantikörlerin, immün hücrelerin ve ya sitokinlerin migren patofizyolojisindeki neden, ara ürün veya son ürün mü olduklarına dair rolleri tam olarak kesinlik kazanmamıştır.^{1,8} Migren patogenezinde halen bilinmeyen pek çok nokta vardır. Etiyolojisinde rol oynaması olası immunolojik mekanizmaların aydınlatılabilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğu sıklıkla vurgulanmaktadır.

Bu çalışmada, bu konudaki literatüre katkıda bulunmak amacıyla, laboratuvar ve klinik olarak herhangi bir inflammatuar reaksiyon oluşturacak odağı olmayan, ağrı atağında olan ve olmayan migren olgularında çeşitli proinflatuar ve antiinflatuar sitokinlerin (IL-1 β , IL-2 reseptör, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α), komplemanların (C3, C4) ve immünglobulinlerin (IgG, IgA, IgM, IgE) düzeylerinin değerlendirilmesi, bu iki grup arasında ve bu grupla kontrol grubu arasında fark olup olmadığını araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada çalışma grubunu Mart 2005-Aralık 2005 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı Başağrısı Polikliniği ve Acil Polikliniğine baş ağrısı nedeni ile başvuran Uluslararası Başağrısı Bozuklukları Sınıflandırması [International Classification of Headache Disorders (ICHD-II)], 2004 kriterlerine göre migren tanısı alan 72 olgu (19 erkek, 53 kadın) oluşturmuştur.⁹ Olgu grubunu oluşturanlardan 30'u ağrı atağı sırasında, 42'si atak dışı dönemde iken çalışmaya alınmıştır. Bu olgular iki ayrı grup olarak değerlendirmeye alınmıştır. Yaş ve cinsiyet açısından benzer bir dağılım gösteren her iki gruptaki migren olgularının atak sıklıkları ve süreleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p > 0.05$). Ataktaki olguların ayda ortalama 2.1 atak geçirdiği ve yaklaşık 2.3 gün (1-4 gün arası) sürdüğü; atak dışı

olguların ise ayda ortalama 2.2 kez atak geçirdikleri ve ataklarının yaklaşık 2.6 gün (1-5 gün arası) sürdüğü belirlenmiştir.

Kontrol grubunu ise yaş ve cinsiyet açısından benzerlik gösteren hastane personeli ya da yakınlarından oluşan gönüllü 41 sağlıklı kişi (16 erkek, 25 kadın) oluşturmuştur. Bu çalışma için yerel etik kurulu onayı ile tüm olgu ve kontrollerden yazılı aydınlatılmış onam alınmış ve çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine göre yürütülmüştür.

Çalışmaya migrenli ve sağlıklı kişiler arasında son beş gün içinde antiinflamatuvar ilaç kullanmamış olan; gebelik, laktasyon veya menstrüel dönemde olmayan; kan laboratuvar sonuçlarını etkileyecek herhangi bir ilaç kullanma öyküsü olmayan; allerji öyküsü bulunmayan; muayene ve laboratuvar bulgularıyla enfeksiyonu dışlanan bireyler dahil edilmiştir. Ayrıca, kronik migren tanısı almış ve madde bağımlılığı olanlar da dışlanmıştır.

YAPILAN İNCELEMELER

Çalışmaya alınan olguların hemogram, sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP), glukoz, kreatinin, üre, total bilirubin, direkt ve indirekt bilirubin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama-glutamil transferaz (GGT), demir ve demir bağlama kapasitesi, hepatit A, B, C işaretleyicileri, rutin idrar tetkikleri, serum immünglobulin (Ig) G, IgA, IgM, IgE, C3, C4, interlökin (IL)-1 β , IL-2r, IL-6, IL-8, IL-10 ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) düzeyleri incelendi. Değerlendirilen sitokin, kompleman ve Ig düzeylerinin laboratuvar referans değerleri şu şekildeydi: IL-1 β (0-10 pg/mL); IL-2r (200-1.000 U/mL); IL-6 (0-12 pg/mL); IL-8 (0-70 pg/mL); IL-10 (1.5-9.1 pg/mL); TNF- α (4-10 pg/mL); IgG (800-1.700 pg/mL); IgA (100-490 mg/dL); IgM (50-320 mg/dL); IgE (0-100 IU/mL); C3 (50-90 mg/dL) ve C4 (10-40 mg/dL).

Kanlar olgulardan baş ağrısı atağı sırasında ya da atak geçirmedikleri dönemlerde alınmış, gruplar ona göre sınıflandırılmıştır.

Sitokinler periferik kanda İmmulite 1000 cihazı ile "solid-phase enzyme labeled chemilluminescent immunometric assay" yöntemi ile

çalışılmıştır. Ig ve kompleman düzeyleri "Beckman Coulter Immage" cihazı ile nefelometrik yöntemle ölçülmüştür.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistik olarak, üç grubun ortalamalarını karşılaştırmak için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. Önemli bulunan değişkenler için post-hoc çok değişkenli karşılaştırma testi olarak eşit varyanslılarda Bonferroni testi kullanılırken, homojen olmayan gruplarda ise post-hoc tamhane testi kullanılmıştır. Gruplar arası farklılığın tespit edilmesinde kullanılan Tip I hata değeri 0.05'tir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 72 migren olgusunun 30'u ağrı atağı döneminde iken, 42'si atak dışı dönemde idi. Kontrol grubu 41 sağlıklı ve gönüllü kişiden oluşturuldu. Atak dönemindeki olguların yaş ortalaması 33.6 ± 12.2 yıl, atak dışı dönemdeki olguların yaş ortalaması 36.4 ± 11.8 yıl, kontrol grubunun ise 34.4 ± 12.8 yıl olarak tespit edildi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Grupların yaş ve cinsiyet özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

Üç grup ortalamaları arasında IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α , IgG ve C3 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanırken, IL-2r, IL-8, IgA, IgM, IgE ve C4 düzeyleri yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

TNF- α düzeyleri incelendiğinde; tüm olgu ortalaması 10.73 ± 4.23 , kontrol grubunun ortalama değeri 7.55 ± 1.73 ; ataktaki olguların ortalaması 14.3 ± 4.6 , atak dışı olguların 11.29 ± 3.37 olarak

TABLO 1: Grupların yaş ve cinsiyet özellikleri.

	Ataktaki hastalar (n= 30)	Atak dışı hastalar (n= 42)	Kontrol grubu (n= 41)
Yaş (yıl)	33.6 ± 12.2	36.4 ± 11.8	34.4 ± 12.8
Cinsiyet (n, %)			
Erkek	9 (30)	10 (23.9)	16 (39.1)
Kadın	21 (70)	32 (76.1)	25 (60.9)

bulundu. Atak dışı ve atak dönemindeki olguların ortalamaları kontrol grubuna göre yüksek bulunurken ($p < 0.001$), ataktaki olguların değerlerinin, atak dışı gruptan anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0.01$).

IL-1 β ve IL-10 düzeyleri incelendiğinde atak dönemindeki olguların grup ortalaması ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p < 0.01$; $p < 0.01$). IL-6 ve C3 düzeyleri incelendiğinde atak dışındaki migren olgularının grup ortalamaları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar vardı (sırasıyla; $p < 0.01$; $p < 0.001$). IgG değerleri yönünden her iki migren grubunun değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti (sırasıyla, $p < 0.01$; $p < 0.01$). IL'lerin, TNF- α , Ig'ler ve kompleman düzeylerinin gruplar içindeki ortalama değerleri Tablo 2'de görülmektedir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda C3 seviyelerinde tüm olgu gruplarında yükseklik saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görülmüştür. C3 seviyeleri, atak dışı dönemdeki olgularda kontrol grubuna oranla yüksek bulunmuştur. IgG seviyesi ise hem atak hem de atak dışı dönemde kontrol grubuna göre yüksekti ve atak dönemindeki değerlerle atak dışı grubun değerleri arasın-

da da istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür. C4 ve diğer Ig düzeylerinde ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Saptadığımız bulguların literatürdeki bazı çalışmalarla uyumlu olduğu, bazılarına ise ters düştüğü görülmektedir.

Migrenli olgularda yürütülmüş olan bir öncü çalışmada migrende C4 ve C5 düzeylerinde azalma olduğu ve özellikle ağrılı dönemde C4, C1s ve C1 düzeylerinde belirgin düşüşler olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada Ig seviyesinin yükselmesi ve kompleman aktivasyonu, migrenli olgularda immün reaksiyonun bir göstergesi olarak kabul edilmiştir.¹⁰ Atak dışı dönemlerde komplemanlardan C4 ve C5'in düzeylerinde belirgin azalma tespit edilen başka çalışmalar da vardır.^{11,12} C4 ve C5 düzeylerinin azalması, komplemanın klasik yolunun aktive olduğunu göstermekte ve immün komplekslerin ve sitotoksik antikorların patolojik süreçteki varlığını desteklemektedir.¹² Diğer bir çalışmada ise prodromal dönemdeki migrenlilerde serum kompleman seviyelerinde değişiklik saptanmazken, ağrı sırasında kompleman sisteminin klasik yolunun immün kompleksler ile aktive olduğu gösterilmiştir. Buna göre atakların Tip III immün kompleks aracılı bir immün reaksiyon ile başlatıldığı öne sürülmüştür.¹³ Behan ve ark. ise 10'u akut ve prodromal fazda olan 40 migrenli olguda ne atak sırasında

TABLO 2: İnterlökinler, TNF- α , immünglobulin ve komplemanların gruplar içindeki ortalama değerleri.*

Parametre	Ataktaki hastalar (I)	Atak dışı hastalar (II)	Kontrol (III)	p	Post-hoc karşılaştırma
IL-1 β	4.23 \pm 0.43	4.12 \pm 0.32	4.01 \pm 0.18	F= 5.37. $p < 0.01$	I> III
IL-2r	576.10 \pm 219.72	573.52 \pm 236.07	551.44 \pm 243.61	$p > 0.05$	-
IL-6	2.47 \pm 0.85	2.66 \pm 1.08	1.77 \pm 1.6	F= 5.56. $p < 0.01$	II> III
IL-8	13.90 \pm 18.46	14.41 \pm 21.19	10.13 \pm 4.02	$p > 0.05$	-
IL-10	4.54 \pm 1.01	4.37 \pm 1.01	4.09 \pm 0.33	F= 2.96. $p < 0.05$	I> III
TNF- α	14.30 \pm 4.60	11.29 \pm 3.37	7.55 \pm 1.73	F= 37.1. $p < 0.001$	I> II> III
IgA	228.52 \pm 89.46	271.4 \pm 156.01	219.1 \pm 104.6	$p > 0.05$	-
IgG	1435.33 \pm 242.61	1430.26 \pm 305.12	1261.54 \pm 236.37	F= 5.4. $p < 0.01$	I> III; II> III
IgM	136.21 \pm 57.87	146.71 \pm 88.8	128.16 \pm 71.58	$p > 0.05$	-
IgE	57.65 \pm 66.16	72.83 \pm 69.07	93.48 \pm 93.02	$p > 0.05$	-
C3	123.19 \pm 23.80	129.31 \pm 19.53	112.71 \pm 21.386	F= 6.35. $p < 0.01$	II> III
C4	20.85 \pm 5.87	22.64 \pm 6.86	20.19 \pm 6.47	$p > 0.05$	-

IL: İnterlökin; TNF- α : Tümör nekrozis faktör-alfa; Ig: İmmünoglobülin; C:Kompleman

*Verilen değişken değerleri ortalama ve standart sapmaları göstermektedir.

ne de remisyon evresinde C1q, C4, C3, C7 ve Faktör B seviyelerinde anlamlı değişiklik gösterememiştir.¹⁴ Moore ve ark. da atak ve atak dışı dönemde IgG, IgM, IgA, C3, C4 ve immün kompleks seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamıştır.¹⁵ Benzer bulgular diğer bazı çalışmalarda da bildirilmiş, ancak sonuç olarak migren tipi baş ağrılarında kompleman aktivasyonunun rolünü değiştirecek boyutlarda olmadığı öne sürülmüştür.¹ Çalışmamız C4 düzeylerinin normal olması ile Behan ve ark.nın çalışmasını desteklerken, C3 düzeylerinin yüksek olması ile bu çalışmadan farklı bir sonuç göstermiştir.¹⁴

Öte yandan, çalışmamızda Ig seviyelerinin normal sınırlarda olduğu saptanmıştır. Bu yönüyle bulgularımız çok sayıda çalışmanın sonuçları ile benzeşmektedir.^{16,17} Aynı çalışmalarda kompleman düzeyleri de normal olarak değerlendirilmiştir. Bu, saptadığımız yüksek C3 düzeyi ile çelişmektedir. Jenmanosvski ve ark., C3 ve IgA seviyesini düşük, Nattero ve ark. ise komplemanların ve normal Ig düzeylerinin değişkenlik gösterdiğini bulmuşlardır.^{11,18} Bulgularımız her ikisinin sonuçlarıyla da ters düşmektedir. Migren olgularında saptadığımız yüksek C3 düzeyleri, bu olgularda migrenin özgül olmayan bir inflamatuvar süreç ile olası ilişkisinin bir yansıması olabileceği gibi, bu durum olgu sayımızın azlığı, bir kez kan alınarak değerlerin saptanması gibi çalışmamızın kısıtlılıklarının bir sonucu olarak da ortaya çıkmış olabilir.

Yapılan bazı çalışmalarda, allerjisi olan migren olgularında saptanan IgE yüksekliğinin migren fizyopatolojisindeki immün mekanizmayı açıklamaya yardımcı olabilecek bir bulgu olduğu düşünülmüştür.³ Bir grup migrenli olguda kandaki immün kompleks, IgG4, anti-IgG antikor seviyesi ve lenfosit alt grupları için spesifik "challenge" testi uygulanmış, immün kompleks seviyesinde ve total T lenfosit sayısında artış tespit edilmiştir. Buradaki en önemli parametre olan T aktivatör hücrelerinin varlığı, IL-2 reseptörlerinin aktivasyonunu işaret eder, bu da allerjik migrenlerde immün mekanizmaların önemini göstermektedir.⁶ Munno ve ark.nın yaptığı çalışmada, T helper Tip 2 sitokinlerin, dolayısıyla immünoallerjik mekanizmaların

migren fizyopatolojisinde rol oynadığı kanaatine varılmıştır.⁷ Çalışmamızda olası bir karıştırıcı faktörü dışlamak için migren olgularını ve kontrol grubunu oluştururken allerji öyküsü olan atopik bireyler çalışma dışı bırakılmıştır. İki olgunun allerji öyküsü olmadığı halde IgE düzeyleri yüksek bulundu, ancak istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Diğer olguların IgE sonuçlarının normal sınırlarda olduğu görülmüş ve gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Bu konuyu değerlendirmemize karşın, özellikle allerjenlere duyarlı migren olgularında IgE düzeylerinin ele alınıp izlenmesi, tedavi sürecinin belirlenmesi açısından oldukça önemli bir araştırma konusu olarak görünmektedir.

Migren fizyopatolojisindeki sitokinlerin rolü ile ilgili olarak çok sayıda çalışma yürütülmüştür. Kronik baş ağrılı olgularda hücrel immün fonksiyonların değerlendirildiği bir çalışmada, Shimomura ve ark. migrenli ve gerilim tipi baş ağrılı olgularda IL-2 seviyelerinin kontrol grubuna göre düşük olduğunu bulmuşlardır.¹⁹ Bu çalışmadan sonra yapılan sitokin çalışmalarında birbirleriyle çelişen çok farklı sonuçlar elde edilmiştir.^{5,7} Munno ve ark. migren olgularında IL-1 β ve TNF- α seviyelerini değerlendirdikleri çalışmada TNF- α düzeylerini, çalışmamız bulgularıyla uyumlu olarak, yüksek bulmuşken, bulgularımızın aksine IL-1 β düzeylerinde değişiklik saptamışlardır.⁷ Literatürde bu çalışma dışında kimi çalışmalarda TNF- α normal düzeylerde bulunurken,²⁰ kimilerinde yükseldiği²¹ saptanmıştır.

Çalışmamızda TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-10 seviyelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Bununla birlikte, TNF- α dışındaki sitokin seviyelerindeki değişiklikler, laboratuvar değeri olarak üst sınırı aşmadıkları için normal sınırlarda kabul edilmiştir. TNF- α seviyeleri hem atak hem de atak dışı dönemde kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca, atak dönemindeki olgu grup ortalaması atak dışına göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu sonuç migren olgularında ağrının olmadığı dönemlerde de bir inflamatuvar hareketliliğin devam ettiğini düşündürmektedir. Ağrı atağı sırasında seviyesinin daha

da yüksek bulunması bunu desteklemektedir. Belki de migren olgularında ağrı oluşturmayacak düzeyde olan bu değişiklikler tetikleyici bir iç ya da dış faktörün etkisi ile ağrı atağının başlamasını kolaylaştırıyor olabilir.¹

Ortaya konan bulgularımızın çalışmanın kısıtlılıkları içinde değerlendirilmesi gerekmektedir. Çalışmanın en önemli kısıtlılığı, migren olgularının hem atak sırasında hem de ataktan sonra değerlendirilmemesi, yani aynı örneklem grubundan iki farklı kan düzeyi değerlendirilmesi yapılmamasıdır. Bu da bireysel farklılıkların kontrol edilmesini önlemiştir. Öte yandan, belirtilen kısıtlılığı kontrol etmek için yaş, cinsiyet, genel hastalık özellikleri benzer migren olguları atak sırasında ve atak dışında olmak üzere değerlendirilmiştir. Birbirine benzer grupların alınmasının kısmen de olsa bu kısıtlılığın giderilmesine yardımcı olabileceğini düşünüyoruz. Bu temel kısıtlılık dışında grupları oluşturan olgu sayılarının nispeten az olması, bir kez kan alınarak değerlendirmelerin bunun üstünden yapılması, olguların diyetlerinin uzun dönemde kontrol edilmiş olmaması çalışmanın diğer kısıtlılıkları olarak görülmelidir.

SONUÇ

Çalışmamızda kompleman sisteminden C3 düzeylerinin atak dışı dönemdeki olgularda kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde olduğu, TNF- α

düzeylerinin atak dışındaki migren olgularında ve ağrı atağındaki olgularında kontrol grubuna göre yüksek, ataktaki olgularında atak dışındaki olgulardakinden anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Pro-inflamatuar sistemin bir parçası olan TNF- α migren olgularında ağrısız dönemde de yüksek bulunması bu olgularda remisyonda dahi proinflamatuar bir değişikliğin varlığını göstermektedir. Atak sırasında bu düzeyin daha da artması bu süreçte TNF- α 'nın rolünün önemini sergilemektedir.

Sonuç olarak tüm bulgular bir arada değerlendirildiğinde, bu çalışma migrende atak ve atak dışı dönemlerde çeşitli sitokin (TNF- α , IL-1 β , IL-10), kompleman (C4) ve immünglobulin (IgG) düzeylerinde değişikliklerin oluştuğunu ortaya koymaktadır. Bu işaretleyicilerin birbirleriyle kompleks ilişkileri, kan düzeylerini etkileyen dış faktörlerin varlığı, bilinenlerden daha çok bilinmeyenlerin ağır bastığı nöroimmünoloji konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Tüm migren olgularında olmasa da bir grup olguda immunolojik mekanizmalarda bozukluk olabileceği ve genel olarak migrenin steril nörojenik inflamasyonun bir formu olduğu düşünülebilir.²² Bu konuda yapılacak kontrollü çalışmalar migren olgularında hem ağrılı hem de ağrısız dönemlerde saptadığımız immünolojik değişiklikler ve proinflamatuar hareketliliklerin kesin olarak ortaya konmasına yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kemper RH, Meijler WJ, Korf J, Ter Horst GJ. Migraine and function of the immune system: a meta-analysis of clinical literature published between 1966 and 1999. *Cephalalgia* 2001; 21(5):549-57.
2. Perini F, D'Andrea G, Galloni E, Pignatelli F, Billo G, Alba S, et al. Plasma cytokine levels in migraineurs and controls. *Headache* 2005; 45(7):926-31.
3. Gazerani P, Pourpak Z, Ahmadiani A, Hemmati A, Kazemnejad A. A correlation between migraine, histamine and immunoglobulin E. *Scand J Immunol* 2003;57(3):286-90.
4. Ozge A, Ozge C, Oztürk C, Kaleagasi H, Ozcan M, Yalçınkaya DE, et al. The relationship between migraine and atopic disorders-the contribution of pulmonary function tests and immunological screening. *Cephalalgia* 2006; 26(2):172-9.
5. Bahra A, Matharu MS, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet* 2001; 357(9261):1016-7.
6. Martelletti P. T cells expressing IL-2 receptor in migraine. *Acta Neurol (Napoli)* 1991; 13(5):448-56.
7. Munno I, Centonze V, Marinaro M, Bassi A, Lacedra G, Causarano V, et al. Cytokines and migraine: increase of IL-5 and IL-4 plasma levels. *Headache* 1998;38(6):465-7.
8. Pradalier A, Launay JM. Immunological aspects of migraine. *Biomed Pharmacother* 1996;50(2):64-70.
9. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 1): 1-150.
10. Lord GD, Duckworth JW. Immunoglobulin and complement studies in migraine. *Headache* 1977;17(4):163-8.
11. Jerzmanowski A, Klimek A. Immunoglobulins and complement in migraine. *Cephalalgia* 1983;3(2):119-23.
12. Lord GD, Duckworth JW, Charlesworth JA. Complement activation in migraine. *Lancet* 1977;1(8015):781-2.
13. Lord GD, Duckworth JW. Complement and immune complex studies in migraine. *Headache* 1978;18(5):255-60.

14. Behan WM, Behan PO, Durward WF. Complement studies in migraine. *Headache* 1981;21(2):55-7.
15. Moore TL, Ryan RE Jr, Pohl DA, Roodman ST, Ryan RE Sr. Immunoglobulin, complement, and immune complex levels during a migraine attack. *Headache* 1980;20(1):9-12.
16. Rubin LS, Boyer J. A correlative study of immunoglobulin isotype expression in common migraine. *Headache* 1986;26(3):137-41.
17. Visintini D, Trabattoni G, Manzoni GC, Lechi A, Bortone L, Behan PO. Immunological studies in cluster headache and migraine. *Headache* 1986;26(8):398-402.
18. Nattero G, Savi L, Cadario G, Valenzano C. Dietary migraine as adverse reactions. *Cephalalgia* 1989;9(Suppl 10):193-4.
19. Shimomura T, Araga S, Esumi E, Takahashi K. Decreased serum interleukin-2 level in patients with chronic headache. *Headache* 1991;31(5):310-3.
20. van Hilten JJ, Ferrari MD, Van der Meer JW, Gijssman HJ, Looij BJ Jr. Plasma interleukin-1, tumour necrosis factor and hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses during migraine attacks. *Cephalalgia* 1991;11(2):65-7.
21. Covelli V, Munno I, Pellegrino NM, Altamura M, Decandia P, Marcuccio C, et al. Are TNF-alpha and IL-1 beta relevant in the pathogenesis of migraine without aura? *Acta Neurol (Napoli)* 1991;13(2):205-11.
22. İrkeç C. [Migraine and immune system]. *Turkiye Klinikleri J Neurol* 2003;1(2):44-8.