

Migrende IgE Aracılı Allerjinin Rolü

F. UYSAL TAN*, A.F. KALPAKLIOĞLU**, R. SOYLU KOÇ*, M. TUNÇKOL***

* Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı,

** Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı,

*** Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, KIRIKKALE

Migren olgularının yaklaşık %25'inde baş ağrılarının bazı yiyeceklerle tetiklenmesi, allerjik etmenlerin migren oluşumunda önemli bir hazırlayıcı faktör olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte; migren ve allerji arasındaki etkileşim ve ağrı oluşumunda IgE aracılı allerjik mekanizmaların rolü halen tartışmalıdır. Çalışmamızda erişkin migrende IgE aracılı allerjik mekanizmaların rolünü araştırmak amaçlanmıştır. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'na baş ağrısı yakınmasıyla başvurup migren tanısı alan ardışık 50 olgu çalışma grubunu oluşturdu. Migren ve allerji açısından herhangi bir ilaç kullanan, kronik hastalık öyküsü olan ve ek bir nörolojik hastalığı bulunan olgular çalışma dışı bırakıldı. Tüm olgulara akar, polen, mantar ve epitelden oluşan standart inhalan allerjenlerin yanı sıra besin

antijenleri (buğday unu, fındık, çikolata, süt, yumurta, balık, tavuk ve sığır eti) kullanılarak prik yöntemi ile deri testleri yapıldı (Stallergenes S.A.-Pasteur, France). Total IgE (Dade Behring Marburg GmbH) düzeylerine bakıldı. Anamnezde 20 (%40) hastada astım/allerji semptomları, 19 (%38) hastada besinlerle indüklenen migren atakları öyküsü vardı. Deri testleri %28 oranında pozitif bulundu (on hastada inhalan, dört hastada besin antijenlerine karşı). Total IgE düzeyleri 12 hastada yüksekti (> 100 IU/mL). Bu sonuçlar migrende atopik duyarlılığın risk oluşturduğunu, ancak IgE aracılı besin allerjisinin önemli olmadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Migren, Allerji, İmmünglobulin E.

The Role of IgE Mediated Allergy in Migraine

The presence of food triggered headache in about 25% of patients with migraine suggest that allergy might be a precipitating factor for the disease. However the association between migraine, allergy and IgE mediated

pain still remains obscure. Thus the aim of this study was to investigate the role of IgE mediated allergic mechanism in the pathogenesis of migraine headache. The study group included 50 consecutive patients re-

Yazışma Adresi: Dr. F. UYSAL TAN

Elçi Sokak No: 19/18 06550, Yukarı Ayrancı, ANKARA
e-posta: fundauysaltan@yahoo.com

ferred to neurology outpatient of Kırıkkale University. Patients were excluded from the study if they use any medication for migraine or allergy, in presence of chronic disease or neurological disorder. In all patients skin prick tests (SPT) were done with a common battery of standardized inhalant and food allergen extracts (wheat, peanut, chocolate, milk, egg, fish, cow, etc.) (Stallergenes S.A.-Pasteur, France/ALK, Hørsholm, Denmark). Serum total IgE (IU/mL) levels were measured. Although 40% of the study group claimed allergic/asthmatic symptoms, SPT were positive in 14 (28%) patients. Despite 19 (38%) subjects had a

positive history of food related migraine attacks, only 4 (8%) patients (three had also pollen allergy as well) were found to be allergic against food antigens. Total IgE levels were found to be high (> 100 IU/mL) in 12 (24%) patients, but only a quarter of them had food related attacks. Our results suggest that atopic patients are at increased risk for migraine. However no evidence was found for IgE mediated food allergy in pathogenesis of migraine.

Key Words: Migraine, Allergy, Immunoglobulin E.

Migren popülasyonun %15'ini etkileyen nörolojik, gastrointestinal ve otonomik değişikliklerin farklı kombinasyonları ile karakterize primer epizodik bir baş ağrısıdır^[1,2]. Fizyopatolojisi tam olarak anlaşılacak şekilde birlikte santral serotonerjik ve adrenerjik ağrı modülatör sistemlerinin etkilendiği nörojenik inflamasyon teorisi ağrıyı açıklayan en popüler görüştür^[3-6]. Migren atağının kişisel duyarlılığa bağlı olarak stres, yorgunluk, uykusuzluk, açlık, hava değişimi, fiziksel aktivite yanında bazı yiyeceklerle tetiklenmesi de (çikolata, kırmızı şarap, kabuklu deniz hayvanları, peynir, yağlı yiyecekler, portakal gibi) allerjik duyarlılığın migrene yol açabileceği görüşünü desteklemektedir^[7-9]. Migren ve allerji arasındaki ilişki ilk olarak 1913 yılında Lesne ve Richet tarafından ortaya atılmış ve migren uzun yıllar atopik bir hastalık olarak kabul edilmiştir^[10-13]. Besin allerjisiyle migren ataklarının geliştiğini bildiren çok sayıda rapora karşın migren ve allerji arasındaki etkileşim ve ağrı oluşumunda IgE aracılı allerjik mekanizmaların rolü halen tartışmalıdır^[8,11-17]. Çalışmamızda migren etyopatogenezinde IgE aracılı allerjinin araştırılması amaçlanmıştır. Böylece migren ataklarını önlemede ilaç tedavisinin yanı sıra allerjik etmenlerden sakınmanın veya allerjiye yönelik tedavinin önemi konusunda bir ipucu elde edilmeye çalışılacaktır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışma, lokal etik kurul onayı alınarak, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ve Allerji bölümleri tarafından yürütüldü. Migren ve allerji için herhangi bir medikal tedavi kullanımı (selektif serotonin reuptake inhibitörü, beta-bloker, antikolinergik etkisi olan ilaçlar, antihistaminikler, immünsüpresan tedavi gibi), immün sistemleri etkileyen malignite, diyabet ve hipertansiyon gibi kronik hastalık öyküsü veya ek bir nörolojik hastalığı olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Baş ağrısını tetikleyen yiyecekler ile atopi ve allerji açısından sorgulanan olgulara akar, polen, mantar ve epitelten oluşan standart inhalan allerjenlerin yanı sıra besin antijenleri (buğday unu, fıstık, çikolata, süt, yumurta, balık, tavuk ve sığır eti) kullanılarak prik yöntemi ile deri testleri (SPT) yapıldı (Stallergenes S.A.-Pasteur, France). ≥ 3 mm endürasyon pozitif olarak kabul edildi. Serum total IgE (Dade Behring Marburg GmbH) düzeylerine bakıldı. Sonuçlar IU/mL cinsinden verildi, normal sınırlar 1-100 IU/mL olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 47 kadın 3 erkek hastanın ortalama yaşı 38 ± 11.5 yıl (18-53) olarak bulundu. Anamnezde 20 (%40) hastada astım/allerji semptomları bulunurken, 19 (%38) hastada besinlerle indüklenen migren atakları öyküsü pozitif. Yapılan SPT'lerde 14 (%28) olguda

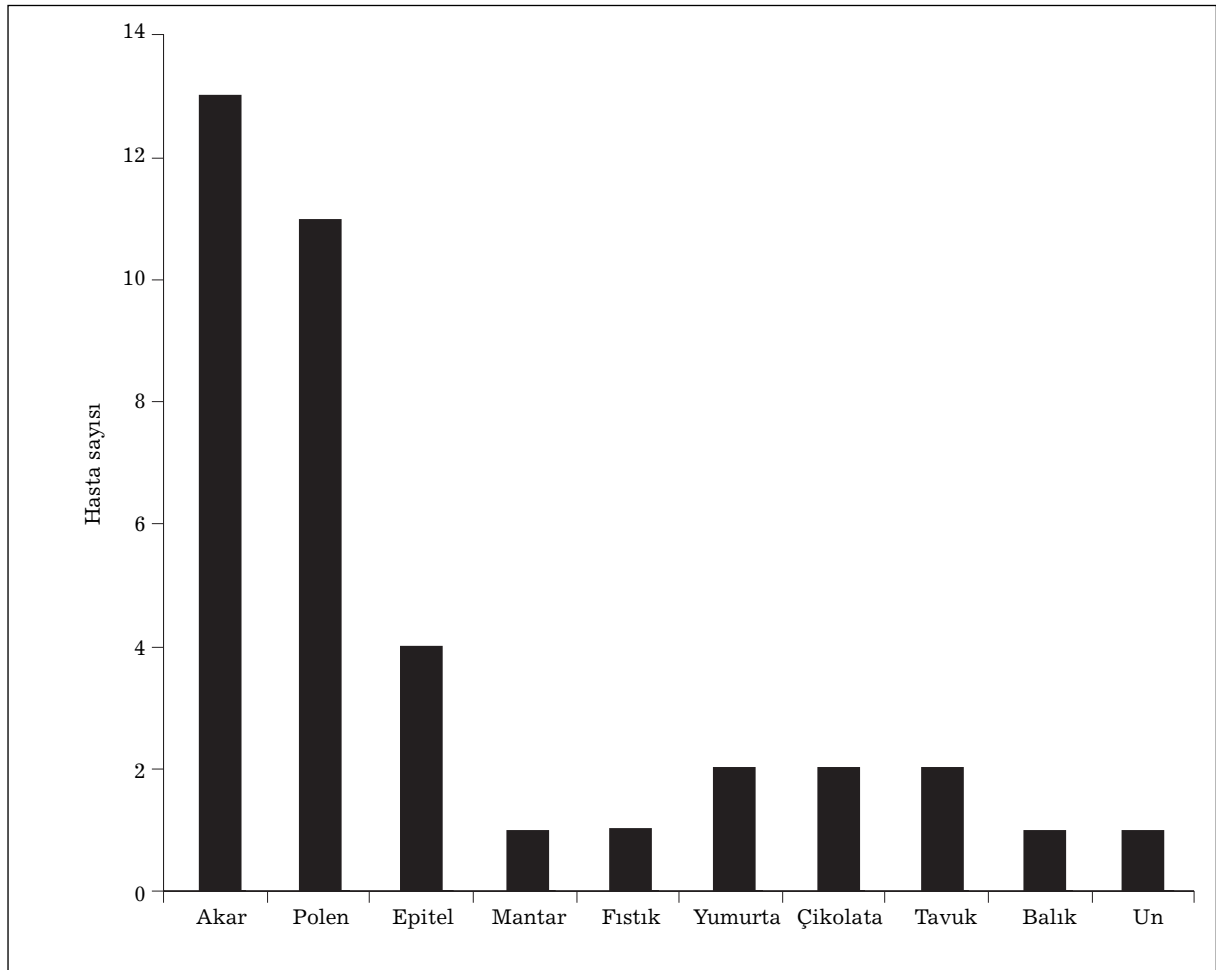
allerjenlerden en az birisine karşı duyarlılık tespit edildi. On hastada yalnızca inhalan allerjenlerle pozitiflik görülürken, üç hastada polen duyarlılığının yanı sıra besin antijenlerine karşı da SPT pozitif bulundu. Balık antijeniyle izole besin SPT pozitifliği olan tek bir hastada ise atopi ve/veya besinlerle indüklenen baş ağrısı öyküsü negatifti. SPT pozitif olguların antijenlere göre dağılımı Şekil 1'de görülmektedir. Total IgE düzeyleri 12 hastada yüksekti (> 100 IU/mL). Bunların 1/4'ünde besinlere bağlı olarak gelişen migren atakları vardı (Tablo 1, Şekil 1).

TARTIŞMA

Allerji ve migren arasındaki etkileşim yıllardır tartışılmakla beraber, migrende IgE aracılı allerjik mekanizmaların rolü henüz belirlenmemiştir. Allerjene karşı IgE cinsi antikor yapımı ile birlikte kalıtsal immünolojik ya-

nıt verme durumu olan atopi, gelişmiş toplumlarda %10 ila %30 oranında görülmektedir^[18]. Migrende atopi insidansının %15 ila %60 arasında değiştiği düşünülmektedir^[14,19]. Çalışmamızda 12 (%24) olguda total IgE yüksek bulunurken, SPT pozitifliği %28 idi. Yüksek total IgE düzeyi atopi tanısını desteklemektedir. Bu yüksek oranların yanı sıra, 20 (%40) hastada anamnezde astım/allerji yakınmalarının olması migrende atopi/allerji etkisinin varlığını güçlendirmektedir.

Yakın zamandaki bir çalışmada, migren hastaları allerji öyküsüne göre iki gruba ayrılmış ve hem total IgE hem de serum histamin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Yine bu oran allerji öyküsü veren migrenlilerde vermeyenlere göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır^[20]. Öte yandan atopik çocuklarda baş ağrısı ve mig-



Şekil 1. SPT pozitif antijenlerin hastalara göre dağılımı.

Tablo 1. Çalışma grubunun özellikleri.

Yaş (yıl)	38 ± 11.5 (18-53)
Cinsiyet (kadın/erkek)	47/3
Astım/allerji öyküsü	20 (%40)
Besinlerle atak öyküsü pozitif	19 (%38)
SPT pozitif olan olgular	14 (%28)
SPT pozitif inhalan antijenler	13 (%26)
SPT pozitif besin antijenleri	4 (%8)
Total IgE (IU/mL)	104.9 ± 180.5

ren prevalansı da genel popülasyondan çok daha yüksek bulunmuştur^[21]. İnhalan ya da çevresel allerjenlerden sakınmanın özellikle çocuklarda ek bir medikasyon gerekmeksizin baş ağrısı periyodlarını azalttığı bilinmektedir^[22,23].

Pek çok çalışmada migren ve allerji -özellikle besin allerjisi- arasında bir ilişki olduğu gösterilmiş, ancak bazılarında bunun IgE aracılı değil histamine bağlı olduğu belirtilmiştir^[16,19,22,24]. Yine bazı araştırmacılar migrenin IgE kökenli pür bir yiyecek allerjisinden çok; tiramin, feniletilamin, nitrit ve sülfidler gibi katkı maddelerinden kaynaklanan nonimmünolojik bir yiyecek intoleransı olduğunu savunmaktadır. Bu görüşe göre diyetdeki tetikleyiciler migren atağının bir ya da daha çok fazı üzerinden; serotonin ve norepinefrin salınımını artırma yoluyla vazokonstriksiyon veya vazodilatasyon yaparak ya da serebral korteksi, trigeminal siniri, beyin sapı trigeminal nükleuslarını, talamusu, beyin sapı ve limbik sistemi direkt stimüle ederek etki etmektedir^[25].

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, besin allerjisinin %12 bulunduğu, ancak gizli besin allerjisi nedeniyle bu oranın aslında beklenenden düşük olduğu belirtilmektedir^[26]. Ondokuz olgumuzda besinlerle indüklenen migren atakları öyküsü pozitif olmasına karşın, yalnızca 4 (%8)'ünde besin antijenleriyle SPT pozitifliğinin bulunması nonimmünolojik bir mekanizmayı akla getirmektedir. Bunlar genellikle klinik allerjik semptomları taklit eden yalancı besin allerjisi reaksiyonlarıdır.

Duyarlı kişilerde vazomotor baş ağrısına yol açabileceği gibi, migren ataklarını da tetikleyebilmektedir.

Ancak bireylerdeki ağrı eşiğini etkileyebilen pek çok tetikleyici olduğundan diyetin migrendeki rolünün tayini oldukça karmaşıktır. Bu nedenle yapılan çalışmalarda da diyetdeki yiyeceklerle migrenin tetiklenme oranı oldukça değişiktir (%7-44)^[27,28]. Beşyüz yiyeceklere duyarlı migren hastasıyla yapılan bir sorgulamada en sık sorumlu tutulan çikolata (%75), peynir (%48), portakal suyu (%30) ve alkollü içecekler (%25) olmuştur^[29].

Migrenli hastalarda besin allerjisi çocuk yaş grubunda erişkinlere göre daha sık klinik sorunlara yol açmaktadır. Mansfield ve arkadaşlarının yaptığı çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada buğday, süt ve mısır gibi sık tüketilen ve monoamin aktivitesiyle ilişkili olmayan yiyecekler de seçilmiş bireylerin %40'ında migreni tetiklemiş ve bu hastalarda plazma histamin düzeyleri ataktan hemen önce yükselmiş ve atakla beraber pik düzeye ulaşmıştır^[16]. Sanders ve arkadaşları migrenli hastalarda spontan bazofil histamin salınımının arttığını bildirirken; May, bunun atopik dermatit veya yiyecek allerjisinde gözlenen anormal salınım paternine benzediğini belirtmiştir^[30,31].

Migren atağı sırasında salınan bazı nöropeptidlerin meninksler gibi bazı özel yerleşimlerdeki mast hücrelerini etkilediği ve IgE'nin etkisine benzer şekilde histamin salınımına yol açtığı bilinmektedir^[32]. Histamin ve agonistlerinin kullanımıyla migren benzeri baş ağrısı oluşturulabilmesi ya da migren ataklarının agreve olması da bu görüşü desteklemektedir^[33,34]. Dolayısıyla yiyecekler ve migren arasındaki ilişki kısmen allerjik, kısmen de nonallerjik mekanizmalar üzerine oturtulabileceği şeklinde yorumlanmaktadır. Hasta grubumuzun tamamının erişkinlerden oluşmasının yanı sıra, SPT ve total IgE gibi besin allerjisinin tanısında çok sensitif olmayan tetkiklerin yapılması da gerçek besin allerjisi ve/veya intoleransını maskeliyor olabilir.

Sonuç olarak; migrende atopik duyarlılığın risk oluşturduğu, ancak IgE aracılı besin allerjisinin rol oynamadığı gösterilmiştir. Migren

koruyucu tedavisinde ilaç seçeneklerinden önce, hastayı ağrıyı tetiklediği düşünülen faktörler açısından eğiterek bunlardan sakınmasını sağlamak önemlidir. Bu anlamda migren tanısı alan hastaların, allerji açısından da ele alınarak, herhangi bir etmene duyarlılığının olup olmadığının saptanması koruyucu yaklaşımların genişletilmesi ve tedavi seçeneklerinin çoğaltılması bakımından önemli olacaktır. Etyopatogenezde atopik duyarlılığın araştırılması ile hastanın allerjenden uzaklaştırılmasının migren ataklarını önlemede çok etkili olacağı ortadadır. Ancak yiyeceklerle migren atakları arasındaki ilişkiyi ortaya koyabilmek için IgE spesifik besin allerjisine yönelik testlerden ziyade, çift-kör plasebo kontrollü provokasyon sonrası eliminasyon diyetlerinin kullanılması uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Silberstein SD, Lipton RB. Overview of diagnosis and treatment of migraine. *Neurology* 1994;44 (Suppl 7):6-14.
2. Steward WF, Lipton RB, Celentano DD ve ark. Prevalence of migraine headaches in the United States. Relation to age, income, race and other sociodemographic factors. *JAMA* 1992;267:64-9.
3. Drummond PD, Lance JW. Contribution of the extracranial circulation to the pathophysiology of headache. *Acta Radiol (Diagn)* 1970;10:177-82.
4. Lance JW, Goadsby PJ. The Mechanism and Management of Headache. 6th ed. London: Butterworth-Heinemann, 1998.
5. Moskowitz MA. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology* 1993;43(Suppl):16-21.
6. Goadsby PJ. Current concepts of the pathophysiology of migraine. *Neurol Clin* 1997;15:27-32.
7. Mannix LK, Frame JR, Solomon GD. Alcohol, smoking and caffeine use among headache patients. *Headache* 1997;37:572-7.
8. Sandler M, Li NY, Jarrent N ve ark. Dietary migraine: Recent progress in the red (and white) wine story. *Cephalalgia* 1995;15:101-6.
9. Holm JE, Lokken C, Myers TC. Migraine and stress. A daily examination of temporal relationship in women migraineurs. *Headache* 1997;37:553-8.
10. Lesne E, Richet C. Anaphylactic alimentaire aux ceufs. *Arch Mal Enfants* 1913;16:81-6.
11. Vaughan WT. Allergic migraine. *J Am Med Assoc* 1927;88:1383-8.
12. Eyermann CH. Allergic headache. *J Allergy* 1931;2: 106-11.
13. Unger AH, Unger L. Migraine is an allergic disease. *J Allergy* 1952;23:429-34.
14. Grant EGC. Food allergies and migraine. *Lancet* 1979;2:966-8.
15. Egger J, Will J, Carter JM ve ark. Is migraine food allergy? A double-blind controlled trial of oligoantigenic diet treatment. *Lancet* 1983;15:865-9.
16. Mansfield LE, Vaughan TR, Waller SF ve ark. Food allergy and adult migraine: double-blind and mediator confirmation of an allergic etiology. *Ann Allergy* 1985;55:126-9.
17. Wendorff J, Kamer B, Zielinska W, Hofman O. Allergy effect on migraine course in older children and adolescents. *Neurol Neurochir Pol* 1999;33 (Suppl 5):55-65.
18. Kjellman NIM. Serum IgE and the predictive value of IgE determination. *International Allergy Workshop* 1982.
19. Pradalier A, Launay JM. Immunological aspects of migraine. *Biomed Pharmacother* 1996;50:64-70.
20. Gazerani P, Pourpak Z, Ahmadiani A ve ark. A correlation between migraine, histamine and immunoglobulin E. *Scandinavian J Immunology* 2003;57:286-90.
21. Mortimer MF, Kay J, Gawkrödger DJ ve ark. The prevalence of headache and migraine in atopic children: An epidemiological study in general practice. *Headache* 1993;33:427-31.
22. Wantke F, Gotz M, Jarisch R. The histamine-free diet. *Hautarzt* 1993;44:512-6.
23. Trotsky MB. Neurogenic vascular headaches, food and chemical triggers. *Ear Nose Throat J* 1994; 73:228-36.
24. Guariso G, Bertoli S, Cernetti R ve ark. Migraine and food intolerance: A controlled study in pediatric patients. *Pediatr Med Chir* 1993;15:57-61.
25. Millichap JG, Yee MM. The diet factor in pediatric and adolescent migraine. *Pediatr Neurol* 2003;28:9-15.
26. Molckhou P. Food allergies. Present and future problems. Publishers The UCB Institute of Allergy-Brussels Belgium, 2000:15.
27. Stang PE, Yanagihar PA, Swanson JW ve ark. Incidence of migraine headache: A population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 1992;42:1657-62.
28. Van den Bergh V, Amery WK, Waelkens J. Trigger factors in migraine: A study conducted by the Belgian Migraine Society. *Headache* 1987;27:191-6.
29. Hanington E. Migraine. In: Lessof MH (ed). *Clinical Reactions to Food*. Chichester: John Wiley, 1983: 155-80.

30. Sanders WM, Zimmerman AW, Mahoney MA, Ballow M. Leucocytes histamine release in migraine. *Headache* 1980;20:307-10.
31. May CD. High spontaneous histamine release in vitro from leukocytes of persons hypersensitive to food. *J Allergy Clin Immunol* 1976;58:432-7.
32. Theoharides TC, Letoumeau R, Patra P ve ark. Stress-induced rat intestinal mast cell intragranular activation and inhibitory effect of sulfated proteoglycans. *Dig Dis Sci* 1999;44(Suppl 8):875-935.
33. Lassen LH, Heinig JH, Oestergard S, Olesen J. Histamine inhalation is a specific but insensitive laboratory test for migraine. *Cephalalgia* 1996;16:550-3.
34. Boguki A. Studies on nitroglycerin and histamine provoked cluster headache attacks. *Cephalalgia* 1990;10:71-5.