

## Gıda Alerjisinin Migren ve Gerilim Baş Ağrısındaki Rolü: Güncel Bir Bakış Ve Gözden Geçirme

**Fatma Nazlı Durmaz**

Memorial Ankara Hastanesi Nöroloji Kliniği,

\*email: [doktornazli@hotmail.com](mailto:doktornazli@hotmail.com)

Makale gönderimi: 24 Mayıs 2016; Düzeltme: 31 Mayıs 2016; Kabul 15 Haziran 2016  
Online 19 Haziran 2016

**ÖZET:** Gıdalara karşı gelişen immunoglobulin G (IgG) tipi antikorların kronik inflamasyona yol açarak irritabl barsak sendromu, obezite gibi birçok hastalığın patojenezinde rol oynadığı bir süredir bilinmektedir. Migren ve gerilim tipi baş ağrısı benzer şekilde IgG tipi geç başlangıçlı kronik inflamatuvar yanıtın ağrı ve diğer semptomların oluşumunda rol aldığının saptandığı, ancak bunun nedeninin tam olarak anlaşılamadığı, çok sık saptanan hastalıklardır. Yakın zamanda spesifik gıdaların uzun süre küçük miktarlarda tekrarlayan alımından sonra geç başlangıçlı IgG tipi inflamasyona yol açtığı ve bu hastalarda vazodilastasyona yol açan mediatörlerin miktarlarının arttığı gösterilmiştir. Üstelik bu durum baş ağrısı atakları sırasında belirginleşmektedir. Konuyla ilgili en önemli gelişme, özellikle migrenli ve gerilim tipi baş ağrılı hastalarda IgG tipi antikor gelişmiş olan gıdaların diyetten çıkarılması sonucu atak sıklıklarında %70'e varan azalmanın saptanmış olmasıdır. Bu derlemede IgG tipi gıda alerjisi tanımlanmış ve gerilim tipi baş ağrısı ve migrendeki rolü tartışılarak konu ile ilgili güncel araştırmalar özetlenmiştir.

**ANAHTAR KELİMELER:** IgG tipi gıda alerjisi, Baş ağrısı, Migren, Gerilim tipi baş ağrısı

### THE ROLE OF FOOD ALLERGY IN MIGRAINE AND TENSION TYPE HEADACHE AT A GLANCE: A REVIEW OF THE LITERATURE

**ABSTRACT:** The role of immunoglobulin G (IgG) mediated chronic inflammation against food in the pathophysiology of many diseases such as irritable bowel syndrome and obesity was the subject of intensive research recently. Similarly, in common diseases like tension type headache and migraine, IgG mediated late onset chronic inflammation against food is shown to be associated with pain and other symptoms, however the pathophysiology is not fully understood. Some of the studies suggest that migraine and tension type headache share a common pathophysiological process with tension type headache being a less severe form of migraine. Being exposed to little amounts of specific foods repeatedly causes IgG mediated late onset endothelial inflammation and, also it is shown that the amount of mediators causing vasodilatation are increased in patients particularly during the headache attack. A few recent studies about migraine and tension type headache showed that eliminating foods -against which the patient has IgG antibodies- from the patient's diet decreased headache attacks up to 70% percent which is considered to be the most important progress in this field. The review summarizes the definition of mediated food allergy and its role in tension type headache and migraine.

**KEYWORDS:** IgG mediated food allergy, Headache, Migraine, Tension type headache

### 1. Giriş

Baş ağrısı, toplumda en sık görülen Türkiye'de nöroloji polikliniğine başvuran yakınmadır, yaşam boyu prevalansı hastaların üçte birinin birincil yakınması baş erkeklerde %93, kadınlarda ise %99'dur (1). ağrısıdır, ayrıca diğer üçte biri ise başvuru

yakınması olmasa da muayene sırasında baş ağrısı bildirmektedir (1,2). Toplumun çok geniş bir kısmını etkilemesi ve bazen de hayati tehlikeye neden olabilecek hastalıkların belirtisi olabilmesi nedeni ile üzerinde önemle durulması gerekmektedir. Gerilim tipi baş ağrısı (GTBA) ve migren en sık görülen primer baş ağrılarıdır, bu nedenle yapılan epidemiyolojik ve patofizyolojik çalışmalar bu iki hastalığa yoğunlaşmıştır. Birçok yazar GTBA ve migrenin aynı hastalık spektrumuna ait olduğunu düşünmektedir (konverjans hipotezi) (3). Yapılan çalışmalarda GTBA ve migren etyopatogenezinde trigeminovasküler sistem sorumlu tutulmakta, vazoaaktif peptilerin, nitrik oksit, mast hücrelerinin ve diğer inflamatuvar hücrelerin bu sistemdeki rolü araştırılmaktadır (4,5). Bununla birlikte baş ağrısını tetikleyen unsurlar uzun zamandır araştırılmaktadır. Gıdaların ve beslenme alışkanlıklarının baş ağrısı atakları üzerindeki etkisinin incelenmesi ise son yıllarda yeni immünolojik bilgiler ışığında tekrardan güncel bir tartışma konusu haline gelmiştir (6).

### **Gıda Alerjileri**

Temel immünolojik mekanizmaların yapılan in vivo ve in vitro çalışmalar ile daha net anlaşılması, gıdalara karşı gelişen hipersensitivite (duyarlılık) ile ilgili daha yoğun araştırmalar yapılabilmesine yol açmıştır. Gıda alerjilerinin IgE ile olan ilişkisi (tip I hipersensitivite) iyi bilinmektedir, ancak IgG tipi gıda alerjisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Yakın döneme kadar alerjene karşı IgG antikor oluşmasının sağlıklı bireylerde de saptanabileceği ve klinik öneminin olmadığı düşünülmekteyken bu görüş değişmiş, günümüzde gıdaya karşı gelişen IgG'nin tanımlanması gıdaya bağlı düşük dereceli kronik inflamasyonun en önemli göstergesi haline gelmiştir (7). Calderon ve ark. astım, cilt ve gastrointestinal sistem hastalığı olan bireyler ile normal bireylerin gıdalara karşı oluşan IgG, IgA ve IgE düzeyleri karşılaştırmış, üç immunglobulin düzeyinde de alerjik bireylerde normallere göre yükseklikler saptamıştır. Antikor geliştiren yiyecekler diyetten çıkartıldığında özellikle IgG ve IgA düzeyleri yüksek olan bireylerde anlamlı derecede klinik düzelmeye gözlenmiştir. Astımlı hastalara tekrar bu yiyecekler verildiğinde yiyecekleri tolere edememişlerdir (8). Literatüre bakıldığında IgG tipi gıda

alerjisinin günümüzde en çok araştırıldığı hastalıklar migren, irritabl bağırsak sendromu (İBS) ve obezitedir.

### **İrritabl Barsak Hastalığı, Gıda Alerjisi ve Migren**

İrritabl barsak hastalığı (İBS) ile ilgili yapılan araştırmalar gözden geçirildiğinde IgG tipi gıda alerjisinin hastalık patofizyolojisinde yeri olduğunu düşündüren çalışmalara rastlanmaktadır. Zuo ve ark. İBS'si ve fonksiyonel dispepsisi olan hastalarda normal kontrollere göre bazı yiyeceklere karşı yüksek IgG antikor titreleri bulmuşken, IgE antikorlarında ise anlamlı değişiklik saptamamışlardır (10). Atkinson ve ark. İBS'li bireylerde gıdalara karşı IgG antikor taramış ve hastaları iki gruba ayırarak bir gruba duyarlı olduğu gıdaları çıkarttığı eliminasyon diyeti ve diğer gruba ise yalancı (sham) diyet vermiştir. Eliminasyon diyeti olan hastalarda yalancı diyet alan gruba göre anlamlı derecede klinik düzelmeye saptanmıştır (11). Öhman ve ark. sağlıklı bireyler ve İBS'li hastaların kanlarından B lenfosit izole etmişler ve İBS hastalarında hücre yüzeyinde IgG ekspresyonunda artış saptamışlardır. Ayrıca CD80 ve CD86 düzeyinde de artış gözlenmiştir (12) Wilders -Truschnig ve ark. genç obez ve normal bireyleri karşılaştırdıkları çalışmalarında gıdalara karşı oluşan IgG 1-4 antikor düzeyleri, ana karotis arter intima media kalınlığına ve plazma C reaktif protein (CRP) düzeylerine bakmışlardır. Obez ergenlerde anlamlı derecede fazla düzeyde IgG antikor, artmış intima media kalınlığı ve CRP değerleri saptanmıştır. Bunun nedeninin IgG ilişkili gıda alerjisine bağlı oluşan düşük dereceli sistemik inflamatuvar yanıt olabileceği belirtilmiştir (13) İrritabl barsak sendromu ve çölyak gibi gastrointestinal hastalıklar ile migren hastalığı arasındaki korelasyon bilindiğinden, yapılan bu araştırmalar migren ve gıda alerjisi ilişkisini araştıran çalışmaların önünü açmıştır (15).

### **Migrende Gıda Alerjisi**

Migrende gıda alerjisi özellikle son dekada popüler bir konu haline gelmiştir. Hernandez ve ark. yaptıkları çalışmada migren baş ağrısı olan bireyler ile sağlıklı kontrol grubunda gıdalara karşı IgG antikor araştırılmış, migrenli bireylerin hepsinde yiyeceklere karşı IgG tipinde antikor saptarken kontrol

grubunda % 26 oranında pozitiflik saptamıştır. Bu çalışmada antikor konsantrasyonları yüksek görülen en sık yiyeceklerin yumurta, peynir, inek sütü, yulaf, buğday, domates, kazein, domuz eti ve fasulye olduğu görülmüştür. Kontrol grubunda ise bu en sık duyarlılık gösterilen gıdalar inek sütü, peynir ve yumurtadır. Bu gıdaların diyetten eliminasyonu sonrası migrenli hastaların % 76'sında tam remisyon sağlanmıştır (16). Gabrielli ve ark. yaptıkları çalışmada çölyak hastalığı ve migreni olan hastaların gluten diyeti ile migren ataklarının frekans, süre ve yoğunluğunda azalma olduğunu göstermiştir (17). Aydınlar ve ark. migren ve İBS tanımlı bireylerde yaptıkları çalışmada gıdalara karşı oluşan IgG antikorlarına bakmışlar ve eliminasyon ile migren atak sayısında, süresinde, atak şiddetinde ve ilaca ihtiyaç duyduğu atak sayısında azalma gözlemişlerdir. Ayrıca İBS semptomlarında da anlamlı derecede azalma saptanmıştır (18). Egger ve ark. yaptıkları çalışmada oligoantijenik diyet ile baş ağrısı, astım, egzema, abdominal ağrıda düzelme gözlemişlerdir. Yüzde 93 hastada baş ağrısı azalmıştır (19). Rees ve ark. ise yaptıkları çalışmada migrenli bireylerde gıda antikor seviyelerine bakmış ve hastalara IgG'leri yüksek çıkan yiyecekleri diyetten çıkarmalarını önererek hastaları izlemiştir. İlk ayda hastaların %30'unda, 2. ayda ise hastaların % 40'ında baş ağrısında düzelme gözlenmiştir. Diyetten fayda gören hastaların % 60'ı gıdaları tekrar aldıklarında baş ağrılarının tekrarladığını belirtmişlerdir (20). Mitchell ve ark. yaptıkları halk sağlığı çalışmasında migren benzeri baş ağrısı olan bireylerde ELİSA ile yiyeceklere karşı oluşan IgG bakılmış hastalarda eliminasyon diyeti ile baş ağrısında bir düzelme saptanmamıştır (21).

### ***Gıda ile İlişkili Oksidatif Stresin İmmünolojik Etkileri***

Aljada ve ark.'nın sağlıklı bireylerde yaptıkları çalışmada 900 Kcal karışık yemek sonrasında lenfosit ve nötrofillerde proinflamatuvar NF-kB (intranüleer faktör kB) bağlanma aktivitesine, İkBalfa (inhibitör kB alfa), İKKalfa (İkB kinaz alfa), İKKbeta (İkB kinaz beta) ekspresyonuna ve plazma CRP düzeyine bakmışlardır. NF-kB bağlanma aktivitesinde artış, onu nükleusa taşımakla görevli olan İkBalfa'nın düzeyinde azalma

bulunmuştur. Bu da inflamatuvar sitomulusa verilen yanıtla aynıdır. İKKalfa ve İKKbeta düzeylerinde de artış görülmüştür. Bu enzimler İkBalfa'nın fosforilasyon, ubikütinasyon ve protozomal degradasyonundan sorumludur ve proinflamatuvar gen ekspresyonunu indüklemektedir. Ayrıca çalışmada NADPH oksidaz aktivitesinin ve reaktif oksijen radikallerinin artışı gösteren bulgular saptanmıştır. Sonuç olarak karışık yemeğin lökosit ve endotel ilişkileri sonucunda oksidatif stres ile birlikte kronik inflamasyona yol açtığı düşünülmektedir. Artmış oksidatif stres ve azalmış nitrik oksit artışına sekonder bozulmuş endotel ilişkili vazodilatasyonun yiyeceklerle ilişkili olduğu da düşünülmektedir (22) Gupta ve ark. ise yaptıkları çalışmada oksidatif stresin migren ve GTBA'daki etyopatogenezdaki rolünü araştırmıştır. Migrenli bireylerin atakları arasında serum superoksit dismutaz aktivitesi sağlıklı gönüllülere göre anlamlı derecede düşük çıkmış olup serum ferrik indükleyici aktivite ve malondialdehit seviyeleri de yüksek olarak saptanmıştır. Bu durum hem epizodik hem de kronik GTBA'da saptanmamıştır ancak epizodik GTBA'lı bireylerde kronik GTBA'lı bireylere göre anlamlı derecede serum ferrik indükleyici aktivite ve malondialdehit düzeyleri yüksek çıkmıştır. Kronik ve epizodik GTBA'lı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek oksidatif stres indeksi ve düşük nitrit seviyeleri bulunmuştur (23).

### ***Gerilim Tipi Baş Ağrısı ve Gıda Alerjisi***

GTBA ve migren etyopatogenizinde oksidatif stresin etkili olduğu düşünülmektedir. Migren ve gıda alerjisi arasında ilişkinin araştırıldığı yukarıda bahsedilen çalışmalar olmasına rağmen GTBA'nın gıda alerjisi ile olan ilişkisi ise literatürde hiç araştırılmamıştır. GTBA'lı bireylerde migrene benzer şekilde bazı gıdalarla baş ağrısının tetiklenmesinin olası sebebi, gıdalara karşı immun tolerans gelişmemesi sonucunda trigeminovasküler sistemde düşük düzeyde bir kronik inflamasyon olabilir. Bu durum baş ağrılarını tetikleyebilir veya trigeminovasküler sistem aktivasyonu ile baş ağrısına neden olabilir. Ayrıca besin alerjisi bulunan bireylerin bu besinleri diyetlerinden çıkarması sonucunda baş ağrısı tedavisinde önemli başarılar sağlanabilir. GTBA görülme sıklığına göre sık epizodik ve kronik olarak ayrılmasından sonra

yapılmış olan patofizyoloji çalışmalarında bu iki formun farklı mekanizmalara sahip olduğu üzerinde durulmuş fakat kesin bir ayrıma varılamamıştır. Günümüzde en çok kabul edilen görüş, sık epizodik GTBA'da periferik mekanizmaların (miyofasiyal yapılar, perikranial kaslar) kronik GTBA'da ise santral mekanizmaların ağrı oluşumunda daha baskın rol aldığı şeklindedir. Ondördü sık epizodik sekizi kronik GTBA tanılı toplam 22 hasta ile yaptığımız bir çalışmada hastaların serumlarında İmuPro 300 testi ile gıda alerjisi bakılmış, sık epizodik GTBA'lı bireylerde IgG alerjisi saptanmış gıdaları hastaların diyetlerinden çıkarıldığında diyet öncesi döneme göre baş ağrısı karakteristiklerinden atak süresi, ağrılı gün sayısında anlamlı derecede azalma olduğu, bu yiyeceklerin sık tüketildiği diyet döneminde ise diyet öncesine göre atak süresi, ağrılı gün sayısı ve analjezik kullanımında anlamlı derecede artış olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte kronik GTBA'lı bireylerde ise sık epizodik GTBA'lı hastalardan farklı olarak diyetle ağrı süresinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (24). Bulgular, sık epizodik GTBA'lı bireylerin kroniklere göre besin alerjisi diyetinden daha

belirgin fayda gördüğünü düşündürmüştür. Bu durum kronik GTBA farmakolojik tedavisinin çok daha zor olmasıyla destekleniyor olabilir. Muhtemelen besin alerjisinin yol açtığı uzun süreli bir kronik inflamasyon, santral ve periferik sensitizasyona yol açmakta ve erken ve yeterli tedavi olmaması halinde kısır döngü kırılmamaktadır. GTBA'nın besin alerjisi ile olan bu ilişkisi, bize hem patofizyolojik mekanizmaları anlamamızda hem de tedavide yeni bakış açıları kazandırabilir.

## 2. Sonuç

Günümüze kadar migren ve GTBA patofizyolojisinde inflamatuvar yanıtların ve yeni olarak IgG tipi gıda alerjisinin önemi olduğuna ilişkin deliller elde edilmiştir. Ancak bu bulguların yeni çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Bu yönde yapılacak yeni araştırmalar ile bu hipotez desteklendiğinde baş ağrısı tedavisine yeni bir bakış açısı kazandırılabilir, kişiye özel IgG alerjisi gelişmiş yiyecekler diyetten çıkartılarak baş ağrısı sıklık ve şiddeti azaltıldığında migren ve GTBA hastalarının hayat kalitesinde artış sağlanabilir.

## KAYNAKLAR

1. Baykan, B., Ertas, M., Karli, N., Akat-Aktas, S., Uzunkaya, O., Zarifoglu, M., ... & Saip, S. (2007). The burden of headache in neurology outpatient clinics in Turkey. *Pain Practice*, 7(4), 313-323.
2. Rasmussen, B. K., Jensen, R., Schroll, M., & Olesen, J. (1991). Epidemiology of headache in a general population—a prevalence study. *Journal of clinical epidemiology*, 44(11), 1147-1157.
3. Cady, R. K. (2007). The Convergence Hypothesis. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 47(S1).
4. Kowa, H., Shimomura, T., & Takahashi, K. (1992). Platelet Gamma-Aminobutyric Acid Levels in Migraine and Tension-Type Headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 32(5), 229-232.
5. Irkeç, C., Batur H. Z., Aksoy, O., & Doganay, H. (2006). The Neuroimmunologic Approach to Tension Type Headache and Migraine. *Turkish Journal of Neurology*, 12(2), 129-133.
6. Egger, J., Wilson, J., Carter, C. M., Turner, M. W., & Soothill, J. F. (1983). Is migraine food allergy?: a double-blind controlled trial of oligoantigenic diet treatment. *The Lancet*, 322(8355), 865-869.
7. Bø, S. H., Davidsen, E. M., Gulbrandsen, P., Dietrichs, E., Bovim, G., Stovner, L. J., & White, L. R. (2009). Cerebrospinal fluid cytokine levels in migraine, tension-type headache and cervicogenic headache. *Cephalalgia*, 29(3), 365-372.
8. Calderon, T. E., Ferrero, M., Marino, G. M., Cordoba, A., Beltramo, D., Muino, J. C., ... & Romero, M. D. (2009). Meat-specific IgG and IgA antibodies coexist with IgE antibodies in sera from allergic patients: clinical association and modulation by exclusion diet. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 24(3), 261-271.
9. Boćkowski, L., Śmigielska-Kuzia, J., Sobaniec, W., Żelazowska-Rutkowska, B., Kułak, W., & Sendrowski, K. (2010). Anti-inflammatory plasma cytokines in children and adolescents with migraine headaches. *Pharmacological Reports*, 62(2), 287-291.
10. Zuo, X. L., Li, Y. Q., Li, W. J., Guo, Y. T., Lu, X. F., Li, J. M., & Desmond, P. V. (2007). Alterations of food antigen-specific serum immunoglobulins G and E antibodies in patients with irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Clinical & Experimental Allergy*, 37(6), 823-830.
11. Atkinson, W., Sheldon, T. A., Shaath, N., & Whorwell, P. J. (2004). Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Gut*, 53(10), 1459-1464.
12. Öhman, L., Lindmark, A., Isaksson, S., Posserud, I., Strid, H., Sjövall, H., & Simrén, M. (2009). B-

- cell activation in patients with irritable bowel syndrome (IBS). *Neurogastroenterology & Motility*, 21(6).
13. Wilders-Truschnig, M., Mangge, H., Lieners, C., Gruber, H. J., Mayer, C., & März, W. (2008). IgG antibodies against food antigens are correlated with inflammation and intima media thickness in obese juveniles. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*, 116(04), 241-245.
14. Blanchard, E. B., Radnitz, C. L., Evans, D. D., Schwarz, S. P., Neff, D. F., & Gerardi, M. A. (1986). Psychological comparisons of irritable bowel syndrome to chronic tension and migraine headache and nonpatient controls. *Biofeedback and self-regulation*, 11(3), 221-230.
15. Cady, R. K., Farmer, K., Dexter, J. K., & Hall, J. (2012). The bowel and migraine: update on celiac disease and irritable bowel syndrome. *Current pain and headache reports*, 16(3), 278-286.
16. Hernández, C. M. A., Pinto, M. E., & Montiel, H. L. H. (2007). Food allergy mediated by IgG antibodies associated with migraine in adults. *Revista Alergia México*, 54(5), 162-8.
17. Gabrielli, M., Cremonini, F., Fiore, G., Addolorato, G., Padalino, C., Candelli, M., ... & Pola, P. (2003). Association between migraine and celiac disease: results from a preliminary case-control and therapeutic study. *The American journal of gastroenterology*, 98(3), 625-629.
18. Aydinlar, E. I., Dikmen, P. Y., Tiftikci, A., Saruc, M., Aksu, M., Gunsoy, H. G., & Tozun, N. (2013). IgG-Based Elimination Diet in Migraine Plus Irritable Bowel Syndrome. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 53(3), 514-525.
19. Egger, J., Wilson, J., Carter, C. M., Turner, M. W., & Soothill, J. F. (1983). Is migraine food allergy?: a double-blind controlled trial of oligoantigenic diet treatment. *The Lancet*, 322(8355), 865-869.
20. Rees, T., Watson, D., Lipscombe, S., Speight, H., Cousins, P., Hardman, G., & Dowson, A. (2005). A prospective audit of food intolerance among migraine patients in primary care clinical practice. *Headache Care*, 2(1), 11.
21. Mitchell, N., Hewitt, C. E., Jayakody, S., Islam, M., Adamson, J., Watt, I., & Torgerson, D. J. (2011). Randomised controlled trial of food elimination diet based on IgG antibodies for the prevention of migraine like headaches. *Nutrition journal*, 10(1), 1.
22. Aljada, A., Mohanty, P., Ghanim, H., Abdo, T., Tripathy, D., Chaudhuri, A., & Dandona, P. (2004). Increase in intranuclear nuclear factor  $\kappa$ B and decrease in inhibitor  $\kappa$ B in mononuclear cells after a mixed meal: evidence for a proinflammatory effect. *The American journal of clinical nutrition*, 79(4), 682-690.
23. Gupta, R., Pathak, R., Bhatia, M. S., & Banerjee, B. D. (2009). Comparison of oxidative stress among migraineurs, tension-type headache subjects, and a control group. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 12(3), 167.
24. Durmaz, F. N., & Sener, H. O. (2013). Gıdaların gerilim tipi baş ağrısının klinik karakteristikleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi. *Tıpta Uzmanlık Tezi*, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara.