

JAMS

مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک

دوره بیست و یکم، شماره شش، آذر و دی ۱۳۹۷

journal homepage: <http://jams.arakmu.ac.ir>



مقاله پژوهشی

تأثیر سروتونین سرم بر میزان پروکلسی تونین در بیماران مبتلا به میگرن کلینیک سردرد بیمارستان الزهراء اصفهان در سال ۹۴

سیما اخوان^{۱*}، رخساره معمار^۲، لیلا دهقانی^۲، بهناز انصاری^۲، مجید قاسمی^۲

۱. مرکز تحقیقات علوم اعصاب اصفهان، مجموعه مراکز تحقیقات الزهراء(س)، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

۲. دانشکده فن آوری‌های نوین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۳. گروه مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: میگرن یک بیماری شایع است که معمولاً به صورت ضربان‌دار و یک‌طرفه با علائم اورا مثل تهوع، استفراغ و فتوفوبیا تظاهر می‌یابد. در میگرن به دلیل التهاب ناشی از کاهش سروتونین، میزان پروکلسی تونین سرم افزایش می‌یابد. این مطالعه در نظر دارد با استفاده از داروهای آگونیست سروتونین، میزان پروکلسی تونین سرم را در افراد مبتلا به میگرن بررسی کند. **مواد و روش‌ها:** در این مطالعه مورد-شاهدی، ۴۰ نمونه مبتلا به میگرن در مرکز بیماران مبتلا به میگرن بیمارستان الزهراء شهر اصفهان جهت بررسی جمع‌آوری شدند که ۲۶ نفر تحت درمان با سروتونین و ۱۴ نفر تحت درمان با داروهای دیگر به غیر از آگونیست‌های سوماتریپتان بودند. سپس میزان پروکلسی تونین در سرم خون این بیماران اندازه‌گیری و آنالیز شد. **یافته‌ها:** طی نتایج به دست آمده، اختلافی بین میزان پروکلسی تونین در سرم نمونه و شاهد دیده شد که به نظر می‌رسد این سطح در افراد نمونه نسبت به شاهد کمتر باشد. **نتیجه‌گیری:** در نهایت، این مطالعه بیان‌کننده‌ی تأثیر سروتونین در کاهش میزان پروکلسی تونین سرم است.

اطلاعات مقاله

تاریخ دریافت: ۹۷/۰۴/۳۱

تاریخ پذیرش: ۹۷/۰۷/۰۸

تاریخ انتشار: ۹۷/۱۰/۰۱

واژگان کلیدی

اورا

پروکلسی تونین

سروتونین

میگرن

*نویسنده مسئول:

سیما اخوان

آدرس پستی: ایران، اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، مجموعه مراکز تحقیقات الزهراء(س)، مرکز تحقیقات علوم اعصاب اصفهان.

تلفن: +98 31 3620 1250

E-mail:

simaakhavan@gmail.com

۱. مقدمه

میگرن یک سردرد شایع است که غالباً به صورت ضربان دار و یک طرفه تظاهر می‌یابد و معمولاً همراه با تهوع و استفراغ و فتوفوبیا است. این بیماری با سیستم نوروواسکولار در ارتباط است. عملکرد غیرطبیعی نورون‌های حسی تری جمینال که در ارتباط با عروق سخت شامه ای هستند، سبب اتساع بیش از حد این عروق و در نتیجه انتقال درد به سیستم عصبی مرکزی می‌شود (۴-۱).

شیوع میگرن در زنان ۱۷ درصد و در مردان ۶ درصد است (۵). میگرن با یک نوع تقسیم بندی به میگرن با اورا که رایج‌تر است و بدون اورا تقسیم می‌شود. اورا علائمی نظیر حالت تهوع، دوبینی و زیگ زاگ بینی است که قبل از سردرد رخ می‌دهد (۶، ۷).

در سال‌های اخیر، پروکلسی تونین یک مارکر مهم و حساس در شناخت عفونت‌های باکتریال شناخته شده است. از آنجا که بین افزایش پروکلسی تونین و التهاب ارتباطی دیده شده و همچنین ارتباطی بین میگرن و التهاب است، احتمالاً می‌توان ارتباطی بین پروکلسی تونین و میگرن شناسایی کرد (۸، ۹). طی مطالعه‌ای که صورت گرفته دیده شد که میزان پروکلسی تونین در حملات میگرن افزایش می‌یابد.

سروتونین ماده ای است که از تریپتوفان در گانگلیون‌های تری جمینال تولید می‌شود. این ماده نقش تنظیمی روی قطر رگهای مغزی دارد، به گونه ای که از اتساع و انقباض بیش از حد این رگها جلوگیری می‌کند (۶، ۷). بعضی عواملی که باعث شروع میگرن می‌شوند به گونه‌ای روی مقدار این ماده تاثیر می‌گذارند. کاهش سروتونین در افراد میگرنی سبب انبساط عروق می‌شوند (۱، ۲، ۱۰). همچنین سروتونین موجب فعالیت نوعی فسفاتاز در سلول می‌شود که این آنزیم ژن تولید کننده CGRP (calcitonin gene related peptid) را غیرفعال می‌کند (۳، ۱۷-۱۱). این ژن، CALC-1 نام دارد. mRNA تولیدشده توسط این ژن دو پردازش متفاوت دارد. در سلول‌های c تیروئید منجر به تولید کلسی تونین شده، در سلول‌های روده منجر به تولید پروکلسی تونین که پیش ساز

کلسی تونین است می‌شود و در مغز پردازش دیگری دارد که سبب تولید CGRP می‌گردد (۱۸). بنابراین، همان‌گونه که افزایش میزان سروتونین می‌تواند منجر به کاهش CGRP شود به نظر می‌رسد بتواند بر میزان پروکلسی تونین هم تاثیر داشته باشد. در این مطالعه سعی بر آن است که تاثیر سروتونین بر میزان پروکلسی تونین در افراد میگرنی بررسی شود.

۲. ملاحظات اخلاقی

مطالعه حاضر با کد اخلاقی ۲۹۲۲۲۲ در مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان پذیرفته شده است.

۳. مواد و روش‌ها

در این مطالعه‌ی مورد شاهدهی از بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک سردرد بیمارستان الزهراء شهر اصفهان، ۴۰ نفر از بیماران با علائم میگرن اورا و بدون اورا انتخاب شدند.

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: (۱) افرادی که طی شش ماه اخیر درمان‌های میگرن مانند سروتونین و یا سایر درمان‌های معمول را گرفته‌اند و علائم و حملات میگرن در آن‌ها کاهش یافته بود، (۲) سن بیماران در محدوده ی صفر تا ۶۰ سال، (۳) بیماران غیر باردار و (۴) بیمارانی که بیماری التهابی دیگری نداشتند. از تمامی بیماران رضایت‌نامه گرفته شد و همچنین چک لیست تهیه و تکمیل شد.

بیماران به دو گروه (۱) بیمارانی که طی ۶ ماه اخیر سوماتریپتان دریافت کرده بودند و (۲) بیمارانی که سایر درمان‌های روتین میگرن به غیر از سوماتریپتان را دریافت کرده بودند تقسیم شدند (جدول ۱). پس از آن میزان پروکلسی تونین با استفاده از کیت ProcalcitoninKryptosensitive B.R.A.H.M.S از نمونه‌های سرم اندازه‌گیری شد.

داده ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۰ و به کمک آزمون تی تحلیل و بررسی شد. سطح معنی‌داری $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

۵. بحث

طبق نتایج به دست آمده از این مطالعه، تفاوت معناداری بین میزان پروکلسی تونین سرم خون بیماران مبتلا به میگرنی که داروهای آگونیست سروتونین مصرف کرده‌اند و بیمارانی که داروهایی غیر از آگونیست سروتونین مصرف کرده‌اند مشاهده نشد.

در مطالعه‌ی حامل و کوالسکا، نقش سیستم سروتونرژیک در پاتوفیزیولوژی میگرن مشخص شده است (۱۹، ۲۰). در مطالعه‌ی فراری و همکاران این نتیجه به دست آمد که میگرن نتیجه‌ی کاهش استفاده‌ی بدن از سروتونین است (۲۱). این یافته نشان دهنده‌ی تاثیر سروتونین در ایجاد التهاب منجر به سردرد میگرن است. در این مطالعه، میزان سروتونین سرم و میزان متابولیت‌های سروتونین بررسی شده است. مشاهده شد که در بین حملات میگرن، سطح سرمی سروتونین پایین‌تر و سطح سرمی متابولیت‌های آن بالاتر از مقادیر این مדיاتورها در سرم افراد سالم بوده است. همچنین در طول حمله‌ی میگرن، سطح سرمی سروتونین بالاتر از سطح سرمی زمان بین حملات و سطح سرمی متابولیت‌های سروتونین پایین‌تر از سطح سرمی زمان بین حملات بوده است.

در مطالعه‌ی توران و همکاران میزان پروکلسی تونین سرم در بیماران میگرنی در حملات میگرن و بین حملات، اندازه‌گیری شد و این نتیجه به دست آمد که سطح سرمی پروکلسی تونین در حملات میگرن تفاوت معناداری با سطح پروکلسی تونین در بین حملات دارد و میزان آن در حملات میگرن بالاتر است ($p < 0.01$). پروکلسی تونین یک مدیاتور التهابی است که سطح آن در التهاب ناشی از عفونت و یا التهاب غیرعفونی مانند جراحی و آسیب فیزیکی افزایش می‌یابد. با این یافته می‌توان به این نتیجه رسید که کاهش سروتونین، محرکی برای تولید پروکلسی تونین است (۲۲).

همچنین در مطالعه جوهانز نتایجی به دست آمده که بیان کننده‌ی تاثیر سوماتریپتان در کاهش سطح سرمی CGRP است (۱۲). این مطالعه بر روی ۱۸ زن مبتلا به میگرن انجام شده است. حمله‌ی میگرن از طریق ماده‌ای به نام

جدول ۱. تعداد بیماران در گروه نمونه و شاهد

گروه	با اورا	بدون اورا
گروه ۱ (درمان با سوماتریپتان)	۱۶	۱۰
گروه ۲ (درمان با داروی غیر سوماتریپتان)	۴	۱۰

۴. یافته‌ها

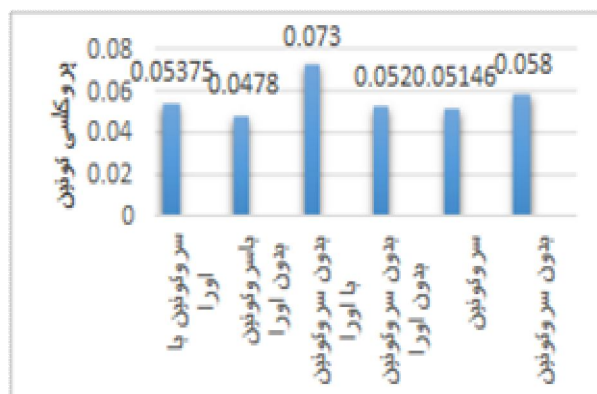
پس از آنالیز داده‌ها مشخص شد (نمودار ۱) که میزان متوسط پروکلسی تونین سرم در گروه یک، 0.051461 و در گروه دو، 0.058 است.

سایر نتایج به تفکیک میگرن با اورا و بدون اورا در جدول ۲ و نمودار ۱ بیان شده است. بیماران طبق جدول ۲ به چهار گروه تقسیم بندی شدند. نتایج نشان دهنده‌ی عدم تفاوت معنادار در میزان متوسط پروکلسی تونین سرم در این چهار گروه بود ($p > 0.05$).

طبق نتایج به نظر می‌رسد میزان سرمی پروکلسی تونین در بیمارانی که سروتونین مصرف کرده بودند با میزان پروکلسی تونین در سرم بیمارانی که سروتونین مصرف نکرده بودند، تفاوت معناداری نداشت ($p > 0.05$).

جدول ۲. نتایج آنالیز سطح پروکلسی تونین سرم بیماران در هر گروه

گروه	سطح پروکلسی تونین (نانوگرم بر میلی‌لیتر) (میانگین)
درمان با سروتونین با اورا	0.05375 ± 0.0089
درمان با سروتونین بدون اورا	0.0478 ± 0.0301
درمان بدون سروتونین با اورا	0.0520 ± 0.0
درمان بدون سروتونین بدون اورا	0.05146 ± 0.0246



نمودار ۱. نتایج آنالیز سطح پروکلسی تونین سرم بیماران در هر گروه

۶. نتیجه گیری

بر اساس نتایج حاضر به نظر می‌رسد سروتونین تاثیر مثبتی در کاهش میزان سرمی پروکلسی تونین ندارد. اما با توجه به مطالعات نادری که در رابطه با سطح سروتونین و پروکلسی تونین وجود دارد و همچنین حجم کم نمونه در این مطالعه، نیاز به تحقیقات وسیع و جامع در این بیماران برای اثبات این ارتباط می باشد.

۷. تقدیر و تشکر

این مطالعه با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان صورت گرفته است. بدین وسیله از دانشگاه مذکور و نیز بیماران و کلیه همکاران بخش اعصاب که در اجرای این طرح همکاری نمودند قدردانی می گردد.

۸. سهم نویسندگان

تمامی نویسندگان معیارهای استاندارد نویسندگی بر اساس پیشنهادات کمیته بین المللی ناشران مجلات پزشکی را دارا بودند.

۹. تضاد منافع

بدین وسیله نویسندگان تصریح می‌نمایند که هیچ‌گونه تضاد منافی در خصوص پژوهش حاضر وجود ندارد.

نیترولیسیترین القا شده است. سپس سوماتریپتان به صورت اسپری بینی، ۱۲۰ دقیقه بعد از حمله برای بیماران مورد استفاده قرار گرفته است. نمونه ی خون بیماران قبل از استفاده از سوماتریپتان و ۶۰ دقیقه بعد از استفاده از آن گرفته شده است. نتایج نشان دهنده ی کاهش غلظت سرمی CGRP، ۶۰ دقیقه بعد از استفاده از سوماتریپتان بوده است ($p < 0.05$). در مطالعه ی امین و همکاران که روی ۱۸ فرد سالم صورت گرفته، a-CGRP به میزان ۱/۵ میکروگرم در دقیقه و یا پلاسبو برای ۲۰ دقیقه داده شده است. بعد از ۴۵ دقیقه، یک دوز سوماتریپتان به میزان ۶ میلی‌گرم به صورت زیرجلدی به تمام بیماران داده شده است. یک MRA (آنژیوگرافی تشدید مغناطیسی) در سه حالت اولیه، قبل از تزریق سوماتریپتان و پس از تزریق سوماتریپتان، جهت اندازه‌گیری جریان عروق مغزی انجام شده است. نتایج در مقایسه با استفاده از پلاسبو، نشان دهنده ی افزایش جریان خون عروق پس از تزریق CGRP و سپس کاهش جریان خون پس از تزریق سوماتریپتان بوده است (۲۳). طبق این مطالعات و براساس یکسان بودن ژن تولید کننده ی CGRP و پروکلسی تونین، می‌توان به این نتیجه رسید که احتمالاً سروتونین می‌تواند در کاهش سطح سرمی پروکلسی تونین نیز موثر باشد.

در این مطالعه سعی بر آن بود که ارتباط بین سروتونین و پروکلسی تونین سرمی مشخص شود. لکن نتایج حاصله متذکر از عدم ارتباط میزان سرمی این دو ماده است.

References

1. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2001; 41(7):646-57.
2. Goadsby P, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1988; 23(2):193-6.
3. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine—current understanding and treatment. *New England Journal of Medicine*. 2002; 346(4):257-70.
4. Hargreaves R, Shephard S. Pathophysiology of migraine—new insights. *Canadian journal of neurological sciences*. 1999; 26(3):12-9.
5. Swidan SZ, Lake AE, Saper JR. Efficacy of intravenous diphenhydramine versus intravenous DHE-45 in the treatment of severe migraine headache. *Current pain and headache reports*. 2005; 9(1):65-70.
6. Mauskop A, Fox B. *What Your Doctor May Not Tell You About (TM): Migraines: The Breakthrough Program that Can Help End Your Pain*: Grand Central Publishing; 2007.
7. Shevel E. The extracranial vascular theory of migraine—a great story confirmed by the facts. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2011; 51(3):409-17.
8. Becker KL, Snider R, Nylén ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Critical care medicine*. 2008; 36(3):941-52.
9. Miyakis S, Georgakopoulos P, Kiagia M, Pefanis A, Mountokalakis TD, Papadopoulou O, et al. Serial serum procalcitonin changes in the prognosis of acute stroke. 2004.
10. Sexton PM, Christopoulos G, Christopoulos A, Nylén ES, Snider RH, Becker KL. Procalcitonin has bioactivity at calcitonin receptor family complexes: potential mediator implications in sepsis. *Critical care medicine*. 2008; 36(5):1637-40.
11. Durham PL, Russo AF. New insights into the molecular actions of serotonergic antimigraine drugs. *Pharmacology & therapeutics*. 2002; 94(1-2):77-92.
12. Juhász G, Zsombok T, Jakab B, Nemeth J, Szolcsányi J, Bagdy G. Sumatriptan causes parallel decrease in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and migraine headache during nitroglycerin induced migraine attack. *Cephalalgia*. 2005; 25(3):179-83.
13. Van Rossum D, HANISCH U-K, QUIRION R. Neuroanatomical localization, pharmacological characterization and functions of CGRP, related peptides and their receptors. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 1997; 21(5):649-78.
14. Durham PL, Russo AF. Serotonergic repression of mitogen-activated protein kinase control of the calcitonin gene-related peptide enhancer. *Molecular endocrinology*. 1998; 12(7):1002-9.
15. Arvieu L, Mauborgne A, Bourgoin S, Oliver C, Feltz P, Hamon M, et al. Sumatriptan inhibits the release of CGRP and substance P from the rat spinal cord. *Neuroreport*. 1996; 7(12):1973-6.
16. Durham PL, Russo AF. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion by a serotonergic antimigraine drug. *Journal of Neuroscience*. 1999; 19(9):3423-9.
17. Eltorp C, Jansen-Olesen I, Hansen A. Release of calcitonin gene-related peptide (CGRP) from guinea pig dura mater in vitro is inhibited by sumatriptan but unaffected by nitric oxide. *Cephalalgia*. 2000; 20(9):838-44.
18. Denijn M, De Weger R, Lips C, Van Unnik J, Den Otter W. Hybridohistochemical demonstration of alternative splicing of the CALC-I gene. *The American journal of pathology*. 1991; 138(2):273.
19. Hamel E, Currents H. Serotonin and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia*. 2007; 27(11):1293-300.
20. Kowalska M, Prendecki M, Kozubski W, Lianeri M, Dorszewska J. Molecular factors in migraine. *Oncotarget*. 2016; 7(31):50708.
21. Ferrari M, Odink J, Tapparelli C, Van Kempen G, Pennings E, Bruyn G. Serotonin metabolism in migraine. *Neurology*. 1989; 39(9):1239-.
22. Turan H, Horasanli B, Ugur M, Arslan H. Procalcitonin levels in migraine patients. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2011; 38(1):124-8.
23. Amin FM, Asghar MS, Guo S, Hougaard A, Hansen AE, Schytz HW, et al. Headache and prolonged dilatation of the middle meningeal

artery by PACAP38 in healthy volunteers.
Cephalalgia. 2012; 32(2):140-9.

ORIGINAL RESEARCH

The Effect of Serotonin Level on Procalcitonin Level in Migraine Patients of Isfahan Alzahra Hospital Headache Clinic in 2015

Sima Akhavan^{1*}, Rokhsare Memar², Leila Dehghani², Behnaz Ansari³, Majid Ghasemi³

1. Isfahan Neurosciences Research Center, Alzahra Research Institute, Isfahan University of Medical Science, Isfahan, Iran.

2. School of Advanced Technologies in Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3. Department of Neurology, Isfahan University of Medical Science, Isfahan, Iran.

ARTICLE INFORMATION

Article history

Received: 22 June 2018

Accepted: 30 September 2018

Published online: 22 December 2018

Keywords

Aura

Migraine

Pro-calcitonin

Serotonin

* Corresponding Author:

Sima Akhavan; Isfahan Neurosciences Research Center, Alzahra Research Institute, Isfahan University of Medical Science, Isfahan, Iran.

Fax: +98 31 3620 1250

Email: simaakhavan@ymail.com

ABSTRACT

Background and Aim: Migraine is a common disease with throbbing and unilateral quality, which is accompanied by aura symptoms such as nausea, vomiting and photophobia. The level of procalcitonin is increased in migraine, which is due to the inflammation caused by a low level of serum serotonin. This study aims to investigate the level of serum procalcitonin in patient with migraine by prescribing serotonin agonist drugs.

Materials and Methods: In this case-control study, 40 migraine patients in the center of migraine patients of al-zahra university hospital in Isfahan were selected, among which 26 patients received serotonin as a treatment while the other 14 ones were treated by drugs other than sumatriptan agonist. Then, the level of procalcitonin in these patients was calculated and analyzed.

Findings: The results of the study showed that there was a difference between of the case and control groups in the level of procalcitonin in the serum of their sample blood tests. It seems that the case group patients have a lower level of procalcitonin compared to the control group.

Conclusion: Totally, the current study indicates the effect of serotonin in reducing the level of serum procalcitonin.

© Copyright (2018) Arak University of Medical Sciences

Cite this article as: Akhavan S., Memar R., Dehghani L., et al. The Effect of Serotonin Level on Procalcitonin Level in Migraine Patients of Isfahan Alzahra Hospital Headache Clinic in 2015. J Arak Uni Med Sci. 2018; 21(6): 7-13.