

Fibromiyalji hastalarda serum interlökin-13 (IL-13) düzeyleri

Göksal Keskin (*), Ali İnal (**), Dilek Keskin (***), Uğur Muşabak (**), Ali Şengül (**), Kenan Köse (****)

ÖZET

Fibromiyalji yaygın kronik ağrı ve muayenede spesifik hassas noktalar ile karakterli bir hastalıktır. Fibromiyaljinin patogenezi bilinmemekte, ancak genetik yatkınlığın, travmanın, psikopatolojik nedenlerin, viral enfeksiyonların ve immünolojik mekanizmaların patogeneze rolü olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı fibromiyalji hastalarda serum interlökin-13 (IL-13) düzeylerini tespit etmektir. Fibromiyalji tanısı almış 29 bayan hasta ve 26 sağlıklı bayan çalışmaya alındı. Olası otoimmün ve romatolojik hastalıkların dışlanması için C-reaktif protein, romatoid faktör, antinükleer antikor, kompleman, ürik asid ve tiroid hormon düzeyleri belirlendi, tam kan sayımı ve idrar tetkikleri yapıldı. Serum IL-13 düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. Hastaların yaş ortalaması 31.65±5.05 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 29.38±4.11 yıl idi. Ortalama hastalık süresi 6.03±2.11 yıldır. Hastaların hassas fibromiyalji tetik nokta sayıları ortalama 13.72±1.81 olarak bulundu. Hasta ve kontrol gruplarında ortalama serum IL-13 düzeyleri sırası ile 180.69±57 pg/ml ve 254.13±82.25 pg/ml olarak saptandı (p=0.001). Bu sonuçlara göre fibromiyalji hastalarda serum IL-13 düzeyleri düşüktür ve bu durum kronik subklinik inflamasyonla ilişkili olabilir.

Anahtar kelimeler: *Fibromiyalji, inflamasyon, interlökin-13, sitokin*

SUMMARY

Serum interleukin-13 (IL-13) levels in patients with fibromyalgia
Fibromyalgia is a disease characterized by widespread chronic pain and specific tender points on clinical examination. The pathogenesis of fibromyalgia is not known, however genetic predisposition, trauma, psychopathologic reasons, viral infections and immunological mechanisms are thought to play a possible role in the pathogenesis. The aim of this study was to determine serum interleukin-13 (IL-13) levels in patients with fibromyalgia. Twenty nine female patients with fibromyalgia and 26 healthy women were enrolled in the study. In order to exclude possible autoimmune and rheumatologic diseases, C-reactive protein, rheumatoid factor, antinuclear antibody, compleman, uric acid and thyroid hormone levels were determined, and complete blood count and urine analysis were performed. Serum IL-13 levels were measured by ELISA method. The mean age of the patients was 31.65±5.05 years, and the mean age of the control group was 29.38±4.11 years. The mean duration of the disease was 6.03±2.11 years. The mean number of tender fibromyalgia trigger points was 13.72±1.81. The mean serum IL-13 levels in the patient and control groups were 180.69±57 pg/ml and 254.13±82.25 pg/ml, respectively (p=0.001). In our particular experience serum IL-13 levels are low in patients with fibromyalgia, and this condition may be related to chronic subclinical inflammation.

Key words: *Fibromyalgia, inflammation, interleukin-13, cytokines*

Giriş

Fibromiyalji (FM) yaygın kronik ağrı ve muayenede spesifik hassas noktalar ile karakterli patofizyolojisi tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır. Çoğunlukla kadınlarda gözlenir. Yorgunluk, uyku bozuklukları, hiperaljezi, depresyon ve otonomik rahatsızlıklar hastalığın sık rastlanan bulgularındandır. Patofizyolojik özellikler akut ve kronik formda farklılık gösterebilir (1).

FM'nin etiopatogenezi bilinmemektedir. Genetik yatkınlığın (2), travmanın (3,4), psikopatolojik nedenlerin (5), viral enfeksiyonların (6) ve immünolojik mekanizmaların (7-10) patogeneze etkili olduğu düşünülmektedir. FM nöroendokrin immün bir disfonksiyon olarak kabul edilmektedir (11). FM semptomlarının, otonom santral sinir sistemi (SSS) (12-14), hipotalamus-hipofiz-adrenal bez aksı (15-17) ve immün sistem (8) arasındaki etkileşimden kaynaklandığına dair veriler vardır. Çeşitli sitokinlerin patogeneze rol oynadığından şüphelenilmesine rağmen, sitokinlerin olası rolleri henüz yeterince aydınlatılmamıştır (5,19,20).

İnterlökin-13 (IL-13) otoimmün hastalıklarda inflamasyonun düzenlenmesinde anahtar bir sitokindir. IL-13, Th2 CD4+ T hücrelerinden üretilen IL-4'e yapıca benzer ve antiinflamatuvar bir etki gösterir (12,18,21). IL-13 etkisi ile monositlerden salınan proinflamatuvar moleküllerin salınımı bloke edilir (22). Ayrıca IL-13'ün B hücre proliferasyonunda önemli roller oynadığı bildirilmektedir (23-25). IL-13'ün aktifleşmesi, makrofajlar üzerinde inhibitör etki yapar ve interferon gamayı inhibe eder (25). Bu durum inflamasyonda baskılayıcı rol oynar.

FM'li hastalarda patogeneze inflamatuvar hücrelerin ve çeşitli sitokinlerin rol oynamaları nedeni ile, biz de bu çalışmada FM'li hastalarda serum IL-13 seviyelerini tespit ederek hastalığın patofizyolojisindeki olası rolünü araştırdık.

* Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi İmmunoloji-Romatoloji Kliniği

** GATF İmmunoloji Bilim Dalı

*** Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği

****Ankara Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı

Aynı basım isteği: Dr. Dilek Keskin, Güvenlik Caddesi 123/2, A. Ayrancı-06690, Ankara

E-mail: drdilekkeskin@yahoo.com

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Amerikan Romatoloji Cemiyetinin 1990 yılında belirlediği FM sınıflandırma kriterlerini (26) taşıyan, ağrı ve yorgunluk şikayetleri en az 3 aydan beri devam eden ve 18 spesifik hassas noktanın en az 11'i hassas olan hastalar alındı. Diğer olası kronik ağrı nedenleri klinik ve laboratuvar testleri ile dışlandı. Hastalardan alınan tam kan ve idrar, C-reaktif protein tetkikleri ile inflamasyon ve enfeksiyon nedenleri ekarte edildi. Romatoid faktör, antinükleer antikor, kompleman düzeyleri ile otoimmün hastalıklar, tiroid hormonları ve ürik asid düzeyleri ile tiroid hastalıkları ve gut hastalığı ekarte edildi. Majör depresyon, serebrovasküler olay ve malignite hikayesi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların ağrı düzeyleri vizüel analog skala (VAS) ile belirlendi. Sabah tutukluğu süresi dakika olarak kaydedildi.

Çalışmaya FM tanısı almış 29 bayan hasta ile yaş ortalamaları benzer 26 sağlıklı bayan kontrol grubu olarak alındı. Hastaların serum örnekleri tedavi almadığı dönemde alındı. Hasta ve kontrol grubunun serum örnekleri çalışma anına kadar -70 derecede derin dondurucuda saklandı. Serum IL-13 düzeyleri ELISA (Bender Medsystem, Vienna, Austria) yöntemi ile ölçüldü.

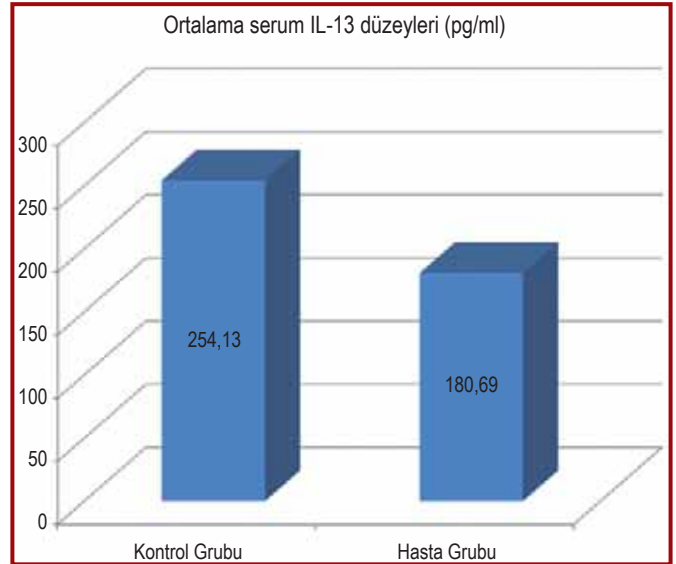
İstatistiksel analizlerde SPSS 11.5 programı kullanıldı. Gruplar arası değişkenleri karşılaştırmak için *t* testi, Mann-Whitney *U* ve ki-kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 31.65 ± 5.05 yıl ve kontrol grubunun yaş ortalaması ise 29.38 ± 4.11 yıl idi. Ortalama hastalık süreleri 6.03 ± 2.11 yıl (3-11 yıl) olarak bulundu. Hastaların hassas FM tetik nokta sayıları ortalama 13.72 ± 1.81 (11-18) idi. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hasta ve kontrol gruplarında ortalama serum IL-13 düzeyleri sırası ile 180.69 ± 57 pg/ml ve 254.13 ± 82.25 pg/ml olarak bulundu. Bu sonuçlara göre serum IL-13 düzeyleri FM'li hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük idi ($p=0.001$). Hasta ve kontrol gruplarının sonuçları Şekil 1'de gösterilmiştir. On altı hastanın belirti süresi 2 yıldan az, 9 hastanın ise 2 yıldan fazla idi. Belirti süresi 2 yıldan az olan hastalarda serum IL-13 düzeyleri 148.95 ± 44.7 pg/ml, semptomları 2 yıldan fazla olan hastalarda ise 212.45 ± 68.1 pg/ml idi. Belirtileri iki yıldan az olan hastalarda serum IL-13 düzeyleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük iken ($p=0.001$), belirtileri 2 yıldan fazla olan grupta ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).

Serum IL-13 düzeyleri ile serum CRP, eritrosit sedimentasyon hızı, VAS ve sabah tutukluğu süresi arasında ilişki olup olmadığı araştırıldığında, IL-13 düzeyleri ile bu laboratuvar ve klinik parametreler arasında anlamlı korelasyon bulunamadı (sırası ile $r=0.060$, $p=0.733$; $r=0.318$, $p=0.062$; $r=0.205$, $p=0.071$; $r=0.332$, $p=0.058$).



Şekil 1. Hasta ve kontrol gruplarının ortalama serum IL-13 düzeyleri

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

	Fibromiyaljili hasta grubu (n=29)	Kontrol grubu (n=26)
Şikayetleri 2 yıldan az hasta sayısı n (%)	16 (55)	-
Yaş ortalaması (yıl)*	31.65 ± 5.05	29.38 ± 4.11
Hastalık süresi (yıl)*	6.03 ± 2.11	-
Hassas nokta sayısı*	13.72 ± 1.81	-
Vizüel analog skala*	6.82 ± 2.13	-
Sabah tutukluğu süresi (dakika)*	56.52 ± 14.28	-
Sedimentasyon hızı (mm/saat)*	19.53 ± 6.72	12.82 ± 3.76
CRP (mg/dl)*	3.02 ± 0.65	2.94 ± 0.71

*: Değerler, ortalama±standart sapma olarak verilmiştir

Tartışma

Son yıllarda herhangi bir nedenle açıklanamayan kronik ağrı ve kronik yorgunluğu olan hastalar için kronik yorgunluk sendromu ve FM sendromu terimi kullanılmaktadır. FM'li bireylerde muayenede hassas ve ağrılı noktaların varlığı gerekir. Sitokinlerin, FM'nin klinik bulguları ve patogenezinde rolleri olduğu düşünülmektedir. Bugün için özellikle TNF, IL-6 ve IL-1'in sempatik sinir sistemi ve hipotalamo-hipofizer aks için çok önemli olduğu bildirilmektedir (27). Bununla birlikte gerek kültür ortamlarında hücrelerden salınan, gerekse serumda saptanan sitokinlerdeki değerlendirmelerde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Kültür ortamlarında inflamatuvar hücrelerden salınan sitokin düzeylerine ilişkin farklı sonuçlar bildirilmiştir. Sitokin düzeylerinin yüksek (1,28,29), normal düzeylerde (15,30,31) olduğunu veya azalmadığını (32) gösteren çalışmalar vardır.

Biz de çalışmamızda FM'li hastalarda Th2 hücrelerinden salınan IL-13 düzeylerini belirledik. IL-13'ün bir proinflamatuvar sitokin olan IL-12 üretimini bloke ettiği bildirilmiştir (33) ve dolayısıyla inflamasyonu baskılayabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle özellikle artritli hastalarda çalışmalar yapılmıştır. IL-13'ün artritli hastalardaki önemi bilinmemektedir. Romatoid artrit (RA), psöriyatik artrit (PsA) ve osteoartritli hastaların serumlarında IL-13 düzeyleri çalışılmış, PsA ve RA'li hastalarda daha yüksek bulunmuştur ve yüksekliğin RA'li hastalarda daha belirgin olduğu bildirilmiştir (22). PsA'li hastalarda sinoviyal sıvıda ve RA'li hastalarda ise hem sinoviyal sıvı, hem de serumda IL-13 düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu yüksekliğin inflamasyonu baskılamaya yönelik olduğu fikri ileri sürülmüştür (22).

Fibromiyaljinin inflamatuvar bir hastalık olup olmadığı bilinmemektedir, ancak immünolojik komponentinin olduğuna dair veriler vardır (18,34). Etiyopatogenezi bilinmediği gibi tanı için kullanılan spesifik bir test de bulunmamaktadır. Literatürde FM'nin bazı semptomları ile sitokinler arasında ilişki olduğuna dair çalışmalar yayınlanmıştır (1,15,28-32). Wallace ve ark. FM'li hastalar ve sağlıklı kontroller arasında serum sitokin düzeyleri arasında farklılık gözlemediklerini bildirmişlerdir (1). Ancak, aynı araştırmacılar FM'li hastaların periferik kan polimorfonükleer lökositlerinin uyarılması ve uyarılmaması halinde sitokin salınımlarında değişiklik gelişmesine dikkat çekmişlerdir (1).

Son günlerde "hastalıklı davranış" ("sickness behavior") adı ile bilinen sendromda proinflamatuvar sitokinlerin beyin hücreleri üzerindeki hedefleri etkileyerek davranış bozukluklarına neden olduğu ve benzer durumun FM'de de olabileceği vurgulanmıştır

(35). Beyin hücreleri üzerindeki hedefleri etkileyen çeşitli uyarılara bağlı olarak immün sistemin proinflamatuvar sitokinleri salgılayabileceği ileri sürülmüştür (34,35). Bu nedenle yapılan bir çalışmada hayvanlarda IL-1 β , IL-6 ve TNF- α 'nın sistemik veya santral yolla enjeksiyonlarının "sickness behaviour"u indüklediği saptanmıştır (36).

IL-13 antiinflamatuvar bir sitokindir. Çalışmamızda semptomları 2 yıldan az olan hastalarımızda serum IL-13 düzeylerinin düşük olması, henüz kompensatuvar mekanizmaların çalışmadığının, proinflamatuvar sitokinlerin arttığıının indirekt bir göstergesi olabilir. Eğer IL-13 ile beraber proinflamatuvar bir sitokin düzeyini de belirleseydik, belki bunu kanıtlayabilirdik. Semptomları 2 yıldan fazla olan hastalarda ise serum IL-13 düzeylerinin kontrol grubu ile benzer bulunması kompensatuvar mekanizmaların devreye girmesiy-e açıklanabilir.

FM'li hastaların serumlarında proinflamatuvar sitokinlerden IL-6 ve IL-8 düzeylerinin belirlendiği bir çalışmada ise 2 yıldan az semptomları olan hastalar ile sağlıklı kontroller arasında sitokin düzeyleri bakımından farklılık bulunmamıştır (1).

İnflamasyonun en önemli semptomlarından birisi olan ağrı FM'de de en önemli semptomdur. Wallace ve ark. inflamasyonda rol alan IL-6 ve IL-8'in FM'li hastalarda hiperaleziden sorumlu olduğunu bildirmişlerdir (1). Bazzichi ve ark. da sitokinlerin yaygın ağrının inflamatuvar ve nöropatik hiperalezinin oluşumu ile ilgili olduğunu göstermişlerdir (34). Bu bize IL-13'ün benzer etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir, ancak çalışmamızda klinik ve laboratuvar parametreleri ile IL-13 arasında ilişki bulamadık.

Sonuçlarımız FM'de, kronik subklinik inflamasyon varlığını ve immün sistem cevaplarında sitokin düzeyinde bazı değişikliklerin olabileceğini göstermektedir. FM'li hastalarda sitokinlerin rolünün daha iyi belirlenmesi için hasta sayısını artırarak daha geniş çalışmalar yapılmasını öneriyoruz.

Kaynaklar

1. Wallace DJ, Linker-Israeli M, Hallegua D, Silverman S, Silver D, Weisman MH. Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. *Rheumatology* 2001; 40: 743-749.
2. Yunus MB, Khan MA, Rawlings KK, Green JR, Olson JM, Shah S. Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1999; 26: 408-412.
3. Culclasure TF, Enzenauer RJ, West SG. Post-traumatic stress disorder presenting as fibromyalgia syndrome. *Am J Med* 1993; 94: 548-549.
4. Weinberger LM. Traumatic fibromyositis: a critical review of an enigmatic concept. *West J Med* 1997; 127: 99-103.

5. Gur A, Karakoç M, Nas K, et al. Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2002; 29: 358-361.
6. Goldenberg DL. Fibromyalgia and its relation to chronic fatigue syndrome, viral illness and immune abnormalities. *J Rheumatol Suppl* 1989; 19: 91-93.
7. Gur A, Karakoc M, Erdogan S, Nas K, Cevik R, Sarac AJ. Regional blood flow and cytokines in young females with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 753-760.
8. Salemi S, Rethage J, Wollina U, et al. Detection of interleukin 1 β (IL-1 β), IL-6, and tumor necrosis factor- α in skin of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2003; 30: 146-150.
9. Su SY, Chen JJ, Lai CC, Chen CM, Tsai FJ. The association between fibromyalgia and polymorphism of monoamine oxidase A and interleukin-4. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 12-16.
10. Uçeyler N, Valenza R, Stock M, Schedel R, Sprotte G, Sommer C. Reduced levels of antiinflammatory cytokines in patients with chronic widespread pain. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2656-2664.
11. Caro XJ. Is there an immunologic component to the fibrositis syndrome? *Rheum Dis Clin North Am* 1989; 15: 169-186.
12. Clauw DJ, Chrousos GP. Chronic pain and fatigue syndromes: overlapping clinical and neuroendocrine features and potential pathogenic mechanisms. *Neuroimmunomodulation* 1997; 4: 134-153.
13. Cohen H, Neumann L, Shore M, Amir M, Cassuto Y, Buskila D. Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29: 217-227.
14. Rowe PC, Bou Halaigah I, Kan JS, Calkins H. Is neurally mediated hypotension an unrecognized cause of chronic fatigue? *Lancet* 1995; 345: 623-624.
15. Torpy DJ, Papanicolaou DA, Lotsikas AJ, Wilder RL, Chrousos GP, Pillemer SR. Responses of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to interleukin-6: a pilot study in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 872-880.
16. Scott LV, Teh J, Reznik R, Martin A, Sohaib A, Dinan TG. Small adrenal glands in chronic fatigue syndrome: a preliminary computer tomography study. *Psychoneuroendocrinology* 1999; 24: 759-768.
17. Demitrack MA, Dale JK, Straus SE, et al. Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1224-1234.
18. Buskila D. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and myofascial pain syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 117-127.
19. Hader N, Rimon D, Kinarty A, Lahat N. Altered interleukin-2 secretion in patients with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 866-872.
20. Wallace DJ, Bowman RL, Wormsley SB, Peter JB. Cytokines and immune regulation in patients with fibrositis. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1334-1335.
21. Coetzer P, Lockyer I, Schorn D, Boshoff L. Quantitative disability evaluation of syndromes presenting with chronic fatigue. *S Afr Med J* 2000; 90: 1034-1052.
22. Spadaro A, Rinaldi T, Ricciari V, Taccari E, Valesini G. Interleukin-13 in autoimmune rheumatic diseases: relationship with autoantibody profile. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 213-216.
23. Punnonen J, Aversa G, Cocks BG, et al. Interleukin-13 induces interleukin-4-independent IgG4 and Ig E synthesis and CD23 expression by human B cells, but not on T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 3730-3734.
24. Zurawski G, de Vries JE. Interleukin-13, an Interleukin-4-like cytokine that acts on monocyte and B-cells, but not on T-cells. *Immunol Today* 1994; 15: 19-26.
25. McKenzie AN, Culpepper JA, de Waal Malefyt R, et al. Interleukin-13, a T-cell derived cytokine that regulates human monocyte and B-cell function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 3735-3739.
26. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 160-172.
27. Kishimoto T, Akira S, Narazaki M, et al. Interleukin-6 family of cytokines and gp 130. *Blood* 1990; 86: 1243-1254.
28. Cannon JG, Angel JB, Ball RW, Abad LW, Fagioli L, Komaroff AL. Acute phase responses and cytokine secretion in chronic fatigue syndrome. *J Clin Immunol* 1999; 19: 414-421.
29. Cho CC, Janoff EN, Hu SX, et al. Altered cytokine release in peripheral blood mononuclear cell cultures from patients with the chronic fatigue. *Cytokine* 1991; 3: 292-298.
30. Amel Kashipaz MR, Swinden D, Todd I, Powell RJ. Normal production of inflammatory cytokines in chronic fatigue and fibromyalgia syndromes determined by intracellular cytokine staining in short-term cultured blood mononuclear cells. *Clin Exp Immunol* 2003; 132: 360-365.
31. Lloyd A, Gandevia S, Brockman A, Hales J, Wakefield D. Cytokine production and fatigue in patients with chronic fatigue syndrome and healthy control subjects in response to exercise. *Clin Infect Dis* 1994; 18 (Suppl 1): 142-146.
32. Swanink CM, Vercoulen JH, Galama JM, et al. Lymphocyte subsets, apoptosis, and cytokines in patients with chronic fatigue syndrome. *J Infect Dis* 1996; 173: 460-463.
33. Woods JM, Haines GK, Shah MR, et al. Low-level production of IL 13 in synovial fluid and tissue from patients with arthritis. *Clin Immunopathol* 1997; 85: 210-220.
34. Bazzichi L, Rossi A, Massimetti G, et al. Cytokine patterns in fibromyalgia and their correlation with clinical manifestations. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 225-230.
35. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior. A neuroimmune response to activation of innate immunity. *Eur J Pharmacol* 2004; 500: 399-411.
36. Kent S, Bluthé RM, Kelley KW, Dantzer R. Sickness behavior as a new target for drug development. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 3: 24-28.