

## مقایسه یک دوره تمرین هوازی با یک دوره مصرف مکمل ترکیبی گیاهی (سنبل الطیب هندی و بادرنجبویه) بر تغییرات سطوح سروتونین، نیتریک اکسید و شاخص‌های سردرد در زنان دارای میگرن

نویسندگان: زهره اسکندری\*، بهمن میرزایی، حمید اراضی

گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

\* نویسنده مسئول: زهره اسکندری E-mail: Zohreh.eskandari8@gmail.com

### چکیده

مقدمه و هدف: میگرن یک اختلال عصبی-عروقی است که باعث کاهش کیفیت زندگی می‌شود. هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر یک دوره تمرین هوازی و مکمل ترکیبی گیاهی شامل سنبل الطیب و بادرنجبویه بر سروتونین، نیتریک اکسید خون و شاخص‌های سردرد بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه کاربردی، ۱۸ بیمار زن مبتلا به میگرن که واجد شرایط شرکت در این مطالعه بودند، به صورت تصادفی در دو گروه تمرین هوازی (۹ نفر) و مکمل ترکیبی گیاهی (۹ نفر) قرار گرفتند. برنامه تمرین بیماران گروه تمرین هوازی در مدت هشت هفته و هر هفته سه جلسه و هر جلسه شامل ۷۵ دقیقه فعالیت هوازی (۱۵ دقیقه گرم کردن، ۴۵ تمرین، ۱۵ دقیقه سرد کردن) با شدت متوسط اجرا شد. گروه مکمل ترکیبی گیاهی نیز هشت هفته کپسول گیاهی مصرف کردند، هر کپسول شامل ۲۰۰ میلی‌گرم سنبل الطیب و ۸۰ میلی‌گرم بادرنجبویه بود که در چهار هفته اول دو بار در روز و در چهار هفته دوم سه بار در روز مصرف شد. نمونه‌های خونی در حالت ناشتا برای تعیین سطوح سروتونین و نیتریک اکسید خون آزمودنی‌ها، قبل و بعد از مرحله مداخله گرفته شد. همچنین شاخص‌های سردرد توسط پرسشنامه روزنگار سردرد ارزیابی شد. یافته‌ها با استفاده از آزمون‌های t مستقل، t همبسته و تحلیل کوواریانس مورد ارزیابی قرار گرفت ( $P \leq 0/05$ ).

نتایج: نتایج آزمون نشان داد در گروه مکمل ترکیبی دو گیاه، مصرف هشت هفته کپسول باعث افزایش معنی‌داری در سطوح سروتونین خون و کاهش معنی‌دار در تعداد روزهای سردرد/تکرار سردرد و شدت سردرد گردید ( $P \leq 0/05$ ). علاوه بر این، سطوح نیتریک اکسید خون و مدت سردرد نسبت به قبل از پژوهش تفاوتی نداشت ( $P \geq 0/05$ ). در گروه تمرین هوازی، هشت هفته فعالیت باعث افزایش معنی‌داری در سطوح سروتونین و نیتریک اکسید خون و کاهش معنی‌داری در تعداد روزهای سردرد/تکرار سردرد و شدت سردرد گردید ( $P \leq 0/05$ ); اما مدت سردرد تغییری نکرد ( $P \geq 0/05$ ). همچنین با مقایسه متغیرها بین دو گروه مشخص شد به غیر از نیتریک اکسید سرم و توان هوازی، تغییرات بقیه متغیرها در پایان مطالعه مشابه بود و تفاوت معنی‌داری بین آن‌ها مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: تمرین هوازی و مکمل ترکیبی شامل سنبل الطیب و بادرنجبویه می‌توانند مکمل درمانی مناسبی برای زنان مبتلا به میگرن باشد و تفاوتی بین آن‌ها وجود ندارد.

واژگان کلیدی: میگرن، سروتونین، نیتریک اکسید، تمرین هوازی، سنبل الطیب، بادرنجبویه

دوماهنامه علمی-پژوهشی  
دانشگاه شاهد  
سال بیست‌ونهم-شماره ۱۳۵  
تیر ۱۳۹۷

دریافت: ۱۳۹۶/۱۲/۲۷  
آخرین اصلاح‌ها: ۱۳۹۷/۰۲/۲۵  
پذیرش: ۱۳۹۷/۰۳/۰۲

## مقدمه

میگرن سردردی ناتوان کننده است و آسیب اقتصادی قابل توجهی را بر جوامع وارد می آورد (۱). زمینه ارثی در این بیماری بالاست اما عواملی مانند استرس، افسردگی، اختلالات خواب، عدم تعادل هورمونی (قاعدگی)، خستگی و بعضی از مواد غذایی می توانند باعث تحریک میگرن شوند (۲). بیشتر محققان معتقدند میگرن یک اختلال عصبی-عروقی است و سیستم عروقی-تری ژیمینالی در آن نقش دارند. در شروع حملات، شریان های بزرگ مغزی توسط عوامل تحریک کننده میگرن تنگ می شوند و در پاسخ به این انقباض عروقی، موادی از عروق خونی و عصب تری ژیمینال آزاد می گردند که باعث گشاد شدن بیش از اندازه شریان ها می شوند و این افزایش اتساع باعث التهاب و درد می گردد. سروتونین<sup>۱</sup> و نیتریک اکسید<sup>۲</sup> از جمله انتقال دهنده های عصبی هستند که با تغییر قطر عروق در پاتوژنز میگرن نقش دارند (۳، ۴). سروتونین یکی از واسطه گر ها در سیستم ضد درد و ماده وازواکتیو است که کاهش آن باعث اتساع عروقی می گردد. در واقع سروتونین از طریق اتصال به گیرنده هایش در عروق خونی و مهار گشاد کننده های عروقی مانند نیتریک اکسید و پپتید وابسته به ژن کلسی تونین منجر به انقباض عروقی می گردد. در هنگام حملات میگرنی افزایش سروتونین می تواند عروق گشاد شده مغزی را به حالت طبیعی برگرداند و باعث کاهش التهاب و تسکین درد گردد (۵). پژوهش ها نشان داده اند که کاهش سروتونین باعث حملات میگرن می گردد و افزایش سروتونین می تواند مانع از حملات شود (۶، ۷). استفاده از داروهای سروتونرژیک در پیشگیری و درمان میگرن مؤید نقش سروتونین در مکانیزم میگرن است (۵). NO نیز یک عامل گشاد کننده رگی است که از سلول های آندوتلیوم عروقی ترشح می شود و نقش کلیدی در تنظیم گردش خون مغز و حفظ سلامت دیواره عروق ایفا می کند. اختلال در سنتز آن می تواند منجر به میگرن

شود. در هنگام حملات میگرنی، NO به همراه دیگر گشاد کننده های عروقی در پاسخ به اسپاسم عروق مغزی به مقدار زیادی ترشح می شود و باعث گشاد شدن بیش از اندازه عروق و در نتیجه درد و التهاب می گردد. در واقع افزایش مناسب نه بیش از حد NO می تواند باعث بهبود تون عروقی گشته و از اسپاسم اولیه عروق مغزی که باعث حملات میگرن می گردد، جلوگیری نماید (۸، ۹).

داروهای گیاهی و فعالیت هوازی به علت عوارض جانبی کمتر نسبت به داروهای سنتتیک می توانند به عنوان مکمل و حتی یک جایگزین مناسب برای درمان و پیشگیری از بیماری میگرن مورد استفاده قرار بگیرند (۱۰-۱۳). سنبل الطیب<sup>۳</sup> و بادرنجبویه<sup>۴</sup> از جمله گیاهانی هستند که در طب سنتی ایران از آن ها برای درمان اختلالات خواب، استرس، افسردگی، اضطراب، اسپاسم عضلانی، میگرن، قاعدگی دردناک و تشنج استفاده می شود. تعدادی از مطالعات تأثیر مثبت سنبل الطیب و بادرنجبویه را بر این اختلالات نشان داده اند (۲۲-۱۴). غلامرضا میرزایی و همکاران (۱۳۹۳) تأثیر کپسول سنبل الطیب بر بیماران میگرنی تحت درمان با والپرات سدیم را مورد بررسی قرار دادند. کپسول سنبل الطیب حاوی ۳۵۰ میلی گرم عصاره پودر شده بود و بیماران سه بار در روز به مدت ۴۵ روز آن را مصرف کردند که باعث کاهش معنی داری در تعداد، طول و شدت حملات میگرن شد (۲۲). همچنین این دو گیاه را به صورت ترکیبی استفاده می کنند. مولر و کلمنت<sup>۵</sup> (۲۰۰۶) از ترکیب این دو گیاه برای کاهش علائم بی قراری در کودکان زیر ۱۲ سال استفاده کردند (۲۳). در چند تحقیق دیگر نیز اثر ترکیبی این دو گیاه بر اضطراب و اختلالات خواب بررسی شد که نتایج رضایت بخش بود (۲۴، ۲۵). در ایران از ترکیب این دو گیاه با گیاهان دیگر به صورت جوشانده برای کاهش درد و میگرن

3 . Valerian  
4 . Melissa officinalis  
5 . Muller & Klement

1 . Serotonin  
2 . Nitric oxide (NO)

ترکیب این دو گیاه بر NO و سروتونین صورت نگرفته است. با توجه به اینکه استرس، اضطراب، افسردگی، بی‌خوابی و قاعدگی از جمله عوامل تشدیدکننده حملات میگرن می‌باشند و همچنین به دلیل تأثیر سنبل الطیب و بادرنجبویه بر این عوامل به نظر می‌رسد ترکیب این دو گیاه می‌تواند جایگزین داروهای سنتتیک در درمان میگرن گردد؛ همچنین همان‌طور که گفته شد اثر ترکیب این دو گیاه بر سروتونین و NO که از بیومارکرهای اصلی میگرن هستند، مورد مطالعه قرار نگرفته است.

فعالیت هوازی یکی از روش‌های غیردارویی است که می‌توان برای درمان میگرن استفاده کرد. چندین مطالعه نشان داد تمرین هوازی با شدت متوسط باعث بهبود وضعیت میگرن بدون عوارض جانبی گردید (۹، ۱۲، ۳۸-۳۶). در مطالعه‌ای وارکی<sup>۴</sup> و همکاران (۲۰۰۹) نشان دادند ۱۲ هفته تمرین هوازی (سه جلسه در هفته) کیفیت زندگی و وضعیت میگرن را در بیماران بهبود بخشیده است که بهبود خواب و کاهش استرس ناشی از فعالیت هوازی را علت بهبود وضعیت میگرن عنوان کردند (۳۷). کزاقلو<sup>۵</sup> و همکاران (۲۰۰۳)، تأثیر شش هفته فعالیت هوازی، سه جلسه در هفته را بر شاخص‌های سردرد و سطح بتا آندورفین پلاسمای خون در بیماران میگرنی بررسی کردند، نتیجه مطالعه کاهش شدت، تکرار و مدت سردرد را نشان داد، همچنین سطح بتا آندورفین پلاسمای افزایش یافت و بهبود وضعیت میگرن را ناشی از بتا آندورفین دانستند، هر چند اعلام کردند ورزش از طریق عوامل دیگری نیز (روانی و جسمانی) باعث بهبود میگرن می‌شود (۳۸). دارلینگ<sup>۶</sup> (۱۹۹۱) یک بررسی انتقادی راجع به فعالیت و میگرن انجام داد و در یک بحث نظری اذعان داشت فعالیت هوازی با افزایش افیون‌های درون‌زاد و سطوح سروتونین و نیز اثر بر سلامت روانی و بهبود افسردگی و اضطراب باعث بهبود وضعیت میگرن می‌شود (۳۹). در مطالعه دارلینگ

استفاده می‌شود (۲۶). درباره مکانیسم‌های مداخله‌کننده آن‌ها مطالعات کمی وجود دارد. گزارش شده است که اسید والرینیک، والرینول و والپوتریات‌ها از مشتقات عصاره سنبل الطیب می‌توانند با اثر بر روی رسپتورهای گابا، آدنوزین و بنزودیازپین‌ها خاصیت آرام‌بخشی و ضد دردی خود را اعمال کنند (۲۹-۲۷). از طرف دیگر فعال‌سازی گیرنده‌های سروتونین توسط عصاره سنبل الطیب و ترکیبات آن به عنوان مکانیسم دیگر برای اثرات ضداضطرابی و خواب‌آوری آن گزارش شده است. دایتز<sup>۱</sup> و همکاران (۲۰۰۵) در تحقیقی که انجام دادند خاطرنشان کردند که عصاره سنبل الطیب و اسید والرینیک به صورت آگونیست‌های گیرنده‌های سروتونینی عمل می‌کند و باعث بهبود کیفیت خواب می‌گردد (۳۰). کادل<sup>۲</sup> (۲۰۰۶) گزارش کرد فعل‌وانفعالات سنبل الطیب به دلیل ترشح سروتونین و گابا است (۳۱). تانگ<sup>۳</sup> و همکاران (۲۰۰۸) اثر گیاه سنبل الطیب را بر سروتونین در هیپوکامپ رت‌های مبتلا به افسردگی مورد بررسی قرار دادند؛ پس از سه هفته مصرف عصاره سنبل الطیب، میزان سروتونین در هیپوکامپ رت‌ها در مقایسه با گروهی که عصاره دریافت نکرده بودند، بالاتر و مشابه میزان طبیعی بود (۳۲). در چند تحقیق مشابه دیگر میزان سروتونین در مغز بر اثر مصرف عصاره سنبل الطیب افزایش یافت (۳۳-۳۴). تأثیر سنبل الطیب بر NO به صورت مستقیم مورد مطالعه قرار نگرفته است. در پژوهشی کریمی و همکاران (۱۳۸۲) L-NAME (مهارکننده تولید NO) و عصاره هیدروالکلی سنبل الطیب را به ترتیب ۷۵ و ۳۰ دقیقه قبل از پنتلین تترازول (عامل تشنج‌زا) در موش‌ها تجویز کردند؛ تجویز L-NAME اثر ضد تشنجی عصاره در مدل پنتلین تترازول را کاهش داد و نتیجه گرفتند عصاره هیدروالکلی سنبل الطیب بر علائم صرع کوچک مؤثر است و بخشی از مکانیسم اثر ضد تشنجی گیاه در ارتباط با NO است (۳۵). تحقیق در زمینه تأثیر بادرنجبویه و همچنین

4 . Varkey  
5 . Koseoglu  
6 . Darling

1 . Dietz  
2 . Caudle  
3 . Tang

مطالعه دیگر مشاهده گردید فعالیت بدنی به خصوص فعالیت بدنی شدید باعث تحریک حملات سردرد شد (۴۳-۴۱)؛ و افزایش تولید NO را از دلایل احتمالی حملات ذکر کردند (۴۰). با توجه به اینکه فعالیت با شدت متوسط و شدید میزان تولید NO را به علت افزایش جریان خون و ایجاد تنش در عروق افزایش می‌دهد (۸)، اما به دلیل تحقیقات اندک مشخص نشده است که تمرین هوازی با شدت متوسط و مدت طولانی تا چه اندازه میزان NO را در افراد میگرنی افزایش می‌دهد و آیا این مقدار افزایش باعث تحریک حملات میگرن می‌گردد و یا موجب بهبود تون عروقی و وضعیت میگرن می‌شود. یکی دیگر از مشکلات بیماران میگرنی این است که احتمال وجود حملات میگرنی بر اثر فعالیت بدنی موجب شده بسیاری از بیماران میگرنی از آن اجتناب می‌کنند؛ پایین بودن آمادگی بدنی و کیفیت زندگی آن‌ها گویای این موضوع است. کلمن<sup>۲</sup> (۲۰۰۷) در پژوهشی اعلام کرد ۲۲٪ حملات میگرنی ناشی از فعالیت بدنی بوده است (۴۱). با توجه به اثرات تمرین هوازی در بدن به نظر می‌رسد تمرین هوازی از طریق عوامل مختلفی مانند کاهش استرس و افسردگی، بهبود تون عروقی، بهبود خواب، تنظیم نوروترانسمیترها و افزایش بتا آندورفین‌ها می‌تواند باعث بهبود وضعیت میگرن شود. در نتیجه به علت نقش فعالیت هوازی در سلامت نیاز است مطالعات بیشتری در زمینه میگرن انجام شود تا این بیماران بتوانند بدون ترس فعالیت نمایند. از طرفی مطالعات کمی راجع به نقش فعالیت و مکمل گیاهی در درمان میگرن و بیومارکرهای آن صورت گرفته است؛ بنابراین هدف این مطالعه بررسی تأثیر مکمل ترکیبی گیاهی (سنبل‌الطیب هندی و بادرنجبویه) و تمرین هوازی به عنوان دو روش کمک درمانی بر سروتونین، NO و شاخص‌های سردرد در بیماران مبتلا به میگرن است، همچنین از طریق مقایسه این دو روش درمانی مشخص گردد که تأثیر کدام روش در بهبود میگرن مؤثرتر است.

میزان افزایش سروتونین مشخص نشده است، زیرا اظهاراتش به صورت نظری بود و در این زمینه آزمایش تجربی انجام نداده نبود. در واقع در مطالعه‌اش بیان داشت با توجه به اینکه ورزش باعث افزایش سروتونین می‌شود، پس در افراد میگرنی نیز سروتونین افزایش می‌یابد. به غیر از مطالعه دارلینگ پژوهش دیگری در زمینه تأثیر تمرین هوازی بر سروتونین در بیماران میگرنی صورت نگرفته است. یکی از سؤالاتی که مطرح می‌شود این است که تمرین هوازی تا چه اندازه میزان سروتونین را در افراد میگرنی افزایش می‌دهد و در مقایسه با مکمل گیاهی بادرنجبویه و سنبل الطیب وضعیت به چه صورت است و اینکه کدام یک باعث افزایش بیشتر سروتونین می‌شوند و آیا افزایش بیشتر سروتونین در بهبود وضعیت میگرن می‌تواند مؤثرتر باشد. اثر فعالیت بدنی بر NO در بیماران مبتلا به میگرن فقط در چند مطالعه بررسی شده است. نارین<sup>۱</sup> و همکاران (۲۰۰۳) در پژوهشی اثر هشت هفته فعالیت هوازی، سه جلسه در هفته و هر جلسه یک ساعت را بر بیماران مبتلا به میگرن مورد مطالعه قرار دادند، همچنین سطوح نیتریک اکسید خون را اندازه‌گیری کردند. نتیجه مطالعه حاکی از کاهش شدت، تکرار و مدت سردرد بود و بهبود وضعیت میگرن را ناشی از افزایش نیتریک اکسید که باعث بهبود تون عروقی می‌شود، ذکر کردند (۴۰). در تحقیق مشابه دیگر احمدی و همکاران (۱۳۹۴) اثر هشت هفته فعالیت هوازی را بر نیتریک اکسید و شاخص‌های سردرد در زنان مبتلا به میگرن بررسی کردند که وضعیت میگرن بهبود یافت و میزان نیتریک اکسید افزایش یافت و این افزایش را در بهبود میگرن مؤثر دانستند (۹). اما در تحقیقی که بروجنی و همکاران (۱۳۹۵) اثر ۱۲ هفته تمرین یوگا را بر میزان NO در بیماران میگرنی بررسی کردند شدت و تکرار سردرد کاهش یافت ولی میزان NO تغییری نکرد (۸). علیرغم اینکه در پژوهش نارین و احمدی افزایش NO ناشی از تمرین هوازی باعث بهبود میگرن شد، اما در چندین

## روش بررسی

پژوهش حاضر یک مطالعه کاربردی است. بعد از تصویب طرح پژوهش در دانشگاه گیلان در بهار سال ۹۴، پژوهش در تابستان ۱۳۹۴ در شهر قزوین آغاز شد. تعداد ۲۳۰ نفر برای شرکت در پژوهش که از طریق آگهی‌هایی که در اماکن عمومی از جمله باشگاه‌های دولتی، خصوصی، چند دانشگاه، شبکه‌های اجتماعی و یک درمانگاه صورت گرفته بود، اعلام آمادگی کردند. پس از بررسی شرایط ورود به پژوهش آن‌ها، در نهایت تعداد ۱۸ نفر واجد شرایط برای مطالعه شدند. سپس آزمودنی‌ها به صورت تصادفی و مساوی در گروه‌های تمرین هوازی و مکمل ترکیبی دو گیاه قرار گرفتند. آزمودنی‌ها قبل از ورود به مرحله درمان، در یک بازه‌ی زمانی معین پرسشنامه روزنگار سردرد<sup>۱</sup> را هر روز تکمیل کردند تا از محتوی آن به عنوان مبنا و مقایسه تأثیر دو روش درمانی استفاده گردد (۴۴، ۴۵). در این مطالعه این بازه‌ی زمانی یک‌ماهه در نظر گرفته شد که مرحله‌ی پایه نامیده شد. در این مرحله خون‌گیری و همچنین آزمون هوازی بالک اصلاح شده گرفته شد.

معیارهای ورود به پژوهش: امضای فرم رضایت‌نامه، تشخیص میگرن با یا بدون اورا براساس معیار طبقه‌بندی بین‌المللی اختلالات سردرد چاپ دوم<sup>۲</sup> (ICHD-II) توسط متخصص مغز و اعصاب (۴۵)، زنان بین ۴۵-۱۸ سال، بیشتر از دو حمله در ماه، داشتن حداقل ۲ سال سابقه میگرن، داشتن حداقل تحصیلات مقطع ابتدایی، تسلط داشتن به زبان فارسی.

معیارهای خروج از تحقیق: سردرد تناوبی که از میگرن و سردرد تنشی قابل تمایز نیست، زنان حامله و زنان شیرده، استفاده از داروهای پیشگیری‌کننده میگرن و داروهای سروتونین‌ژیک در ۱۲ هفته قبل از مطالعه، سردردهای ثانویه، بیماری‌های جسمی، بیماری‌های روانی، آسیب‌های وارده به سر یا گردن در ۲ سال اخیر،

بروز افکار جدی خودکشی و احتمال خطر خودکشی، استعمال دخانیات، داشتن تمرین هوازی منظم بیش از یک‌بار در هفته، بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئیدی، مصرف داروهای خواب‌آور (۲۰، ۳۷، ۴۶).

تمرین هوازی: بیمارانی که در گروه تمرین قرار گرفتند تمرین هوازی را ۳ بار در هفته برای ۸ هفته تحت نظارت پژوهشگر در باشگاه انجام دادند. در هفته اول، تمرین به مدت ۴۵ دقیقه شامل ۱۵ دقیقه گرم کردن (راه رفتن، دوی نرم، حرکات کششی، نرمش)، ۲۰ دقیقه تمرین هوازی (شامل دویدن، حرکات ایروبیک و بازی‌های مختلف با توپ با شدت متوسط) و ۱۰ دقیقه سرد کردن بود، در هفته دوم مدت تمرین به ۵۵ دقیقه و در هفته سوم به ۶۰ دقیقه رسید، از هفته چهارم تا هشتم تمرین به مدت ۷۵ دقیقه انجام شد. شدت تمرین در طول جلسات تمرین، در حد متوسط بین ۵۰ تا ۸۵ درصد ضربان قلب بیشینه بود (۳۶). با توجه به اینکه در بعضی از جلسات، آزمودنی‌ها به علت وجود حملات نمی‌توانستند حضور یابند به آزمودنی‌ها آموزش داده شد تا در زمان غیبت، در خانه، ژیمنازیوم عمومی یا پارک‌های اطراف محل سکونتشان با همان شدت و مدت مشابه با تمرین هوازی در باشگاه، فعالیت تعریف‌شده را انجام دهند. همچنین به تمام آزمودنی‌ها CD حرکات هوازی مشابه حرکات انجام شده در باشگاه ارائه شد. آزمودنی‌هایی که بیش از ۳ بار در ماه تمرینات هوازی را انجام ندادند یا پرسشنامه‌ها را تحویل ندادند، از پژوهش حذف شدند.

گروه مکمل ترکیبی گیاهی: بیمارانی که در گروه مکمل ترکیبی گیاهی قرار گرفتند در ماه اول روزانه ۲ عدد کپسول گیاهی یک عدد در نوبت روز (ما بین صبح و ناهار حوالی ساعت ۱۱) و یک عدد در نوبت شب (بعد از شام) مصرف کردند. اما در ماه دوم تعداد کپسول‌های مصرفی به ۳ عدد رسید که دو عدد کپسول در نوبت روز و یک عدد در نوبت شب بود. در پایان

1 . Headache Dairy  
2 . International Classification of Headache Disorders (ICHD)

در بستر داشته یا منجر به عدم فعالیت روزانه می‌گردد) استفاده شده است. تکرار حملات از طریق محاسبه مجموع روزهای ابتلا به سردرد طی یک مدت معین و متوسط مدت سردرد از طریق محاسبه مجموع ساعاتی که فرد طی یک مدت دچار سردرد شده تقسیم بر تکرار حملات در همان مدت معین اندازه‌گیری و محاسبه گردید (۴۷). بیماران پرسشنامه روزنگار سردرد را برای ۴ هفته مرحله‌ی پایه و ۸ هفته مرحله‌ی مداخله هر روز تکمیل کردند. در این پژوهش شاخص‌های سردرد و تعداد داروهای مسکن مصرفی در مرحله پایه و ماه دوم مرحله مداخله مورد مقایسه قرار گرفتند.

حداکثر اکسیژن مصرفی (Vo2max): برای اندازه‌گیری توان هوازی آزمودنی‌ها از آن‌ها بر روی نوارگردان آزمون هوازی بالک اصلاح شده در دو نوبت مرحله پایه و پایان مرحله مداخله گرفته شد. آزمون در روزهایی که بیماران سردرد نداشتند، انجام شد.

روش تهیه عصاره پودر شده: برای تهیه عصاره ابتدا ریشه و ریزوم های گیاه سنبل الطیب و برگ و شاخه‌های بادرنجبویه که در سایه و دمای زیر ۴۰ درجه سانتی‌گراد خشک شده بودند توسط آسیاب برقی خرد و به پودر تبدیل شدند. پودر از الک با مش ۱۶ عبور داده شد و سپس پودر یکدست شده با حلال هیدروالکلی (۷۰ درصد اتانول و ۳۰ درصد آب) مخلوط شد. نسبت گیاه به حلال ۱ به ۱۰ انتخاب گردید، یعنی به ازای هر کیلوگرم پودر گیاه ۱۰ لیتر حلال استفاده شد. مخلوط خیس شده در دمای ۵۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۸ ساعت قرار گرفت. مخلوط استخراج شده از صافی عبور داده شد. محلول حاصل از فیلتراسیون جهت حذف حلال اضافی و تغلیظ به دستگاه روتاری منتقل و در دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد مقداری از الکل از عصاره جدا و تبخیر گردید؛ اما درنهایت در حدود ۱۵ درصد الکل همچنان در عصاره باقی ماند. در پایان، عصاره تغلیظ شده توسط دستگاه اسپری درایر به صورت پودر خشک شده در آورده شد. عصاره گیری دو گیاه به صورت جداگانه ولی با دستورالعمل مشابه در

ماه دوم مداخله پرسشنامه روزنگار سردرد از آزمودنی‌ها اخذ شد و آزمودنی‌هایی که کپسول‌ها را مرتب یا اصلاً مصرف نکردند و پرسشنامه‌ها را تکمیل نکردند از پژوهش حذف شدند.

پارامترهای ارزیابی شده: سروتونین سرم، نیتریک اکسید سرم، توان هوازی (Vo2max)، شاخص‌های سردرد شامل تکرار سردرد (روزها/ماه)، شدت سردرد، مدت سردرد در سطح پایه و در پایان مرحله مداخله.

ارزیابی سروتونین و نیتریک اکسید سرم: برای ارزیابی سروتونین و نیتریک اکسید سرم، از هر آزمودنی به میزان 5 cc خون از ورید بازویی سمت چپ در حالت ناشتا در مرحله فولیکولی و در دو نوبت پیش‌آزمون و پس‌آزمون گرفته شد. سپس نمونه‌های خونی در داخل دستگاه سانتریفیوژ با دور ۳۰۰۰-۲۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه قرار گرفتند. بعد از جداسازی سرم، بلافاصله نمونه‌ها در دمای زیر ۲۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. نمونه‌های خونی توسط روش الایزا و کیت سروتونین (با دامنه ارزیابی 25ng/ml-600ng/ml و حساسیت 12.2ng/ml) و کیت NO (با دامنه ارزیابی 3.12µM و حساسیت 1µM) با مارک زلبایو (ZellBio) ساخت کشور آلمان زیر نظر فوق تخصص آزمایشگاه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. عمل خون‌گیری در شهر قزوین انجام شد، اما ارزیابی نهایی در پژوهشکده غدد دانشگاه شهید بهشتی صورت گرفت.

پرسشنامه روزنگار سردرد: به بیماران آموزش داده شد تا پرسشنامه روزنگار سردرد را هر روز تکمیل کرده و در پایان پژوهش تحویل محقق دهند. این پرسشنامه شاخص‌های شدت، مدت و تکرار حملات سردرد، تعداد داروهای مسکن مصرفی (دوز دارو، تزریق، اسپری بینی و شیاف)، ناحیه و نوع درد، ترس از نور، ترس از صدا، وجود اورا و عوامل تحریک‌کننده سردرد را اندازه‌گیری می‌نماید. برای تعیین شدت حملات سردرد از نمره ۱ تا ۱۰ (نمره ۱ برای حمله سردرد بسیار خفیف که همراه با فعالیت‌های روزمره است و نمره ۱۰ برای حمله سردرد شدید که نیاز به استراحت

در بررسی تفاوت‌های درون‌گروهی از پیش‌آزمون به پس‌آزمون از آزمون  $t$  همبسته استفاده شد. نتایج پژوهش نشان داد در گروه تمرین هوازی، هشت هفته فعالیت باعث افزایش معنی‌دار در سطوح سروتونین ( $t=4.598, P=0.002$ )، نیتریک اکسید ( $t=2.878, P=0.021$ ) و توان هوازی شد ( $P=0.001$ )؛ و تعداد روزهای سردرد/تکرار سردرد ( $t=2.811, P=0.023$ ) و شدت سردرد ( $t=3.59, P=0.007$ ) نسبت به پیش‌آزمون کاهش معنی‌دار یافت، اما مدت سردرد تغییری نکرد ( $t=0.02, P=0.98$ ). در گروه مکمل ترکیبی گیاهی مصرف هشت هفته کپسول گیاهی باعث افزایش معنی‌دار در سطوح سروتونین ( $t=8.613, P=0.0001$ ) و کاهش معنی‌دار در تعداد روزهای سردرد/تکرار سردرد ( $t=3.162, P=0.013$ ) و شدت سردرد ( $t=4.49, P=0.002$ ) گردید. سطوح نیتریک اکسید سرم ( $t=0.106, P=0.91$ )، مدت سردرد ( $t=2.150, P=0.06$ ) و آمادگی هوازی ( $P=0.09$ ) نسبت به قبل از پژوهش تفاوتی نداشت. در پایان آزمون متغیرهای دو گروه توسط آزمون تحلیل کواریانس مقایسه شدند. نتایج آزمون نشان داد به غیر از سطوح نیتریک اکسید سرم و آمادگی هوازی که در گروه تمرین هوازی نسبت به گروه کپسول گیاهی افزایش معنی‌داری داشت؛ بقیه متغیرها در دو گروه مشابه بودند و تفاوت معنی‌داری بین آن‌ها مشاهده نشد.

جدول ۱. ویژگی‌های آزمودنی‌ها در دو گروه تمرین هوازی و مکمل ترکیبی گیاهی

متغیر	گروه تمرین هوازی	گروه کپسول گیاهی
سن (سال)	$36/54 \pm 7/20$	$34 \pm 8/36$
قد (سانتیمتر)	$165/18 \pm 3/62$	$162 \pm 5/74$
جرم بدن (کیلوگرم)	$72/78 \pm 8/89$	$62/76 \pm 5/32$
نوع میگویند با او را بدون او را	۲	۱
	۷	۸

پژوهشکننده گیاهان دارویی جهاد دانشگاهی کرج صورت گرفت. پودر عصاره توسط دستگاه کپسول پرکنی در کپسول‌های به اندازه ۵۰۰ میلی‌گرمی ریخته شد. هر کپسول شامل ۲۰۰ میلی‌گرم عصاره سنبل‌الطیب، ۸۰ میلی‌گرم عصاره بادرنجبویه و مقداری مالتودکسترین به عنوان فیلر بود.

### تجزیه و تحلیل آماری

در این مطالعه از آزمون کولموگروف-اسمیرنف برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها استفاده شد. برای بررسی تغییرات درون‌گروهی بین نتایج پیش‌آزمون و پس‌آزمون و نتایج پیش‌آزمون بین دو گروه، به ترتیب از آزمون  $t$  هم‌بسته و مستقل و به منظور مقایسه تغییرات بین گروهی با توجه به وجود تفاوت معنی‌دار بین متغیر سروتونین در مرحله پیش‌آزمون از آزمون تحلیل کواریانس (ANCOVA) استفاده گردید. سطح معناداری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد و از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹ برای تجزیه و تحلیل داده‌های جمع‌آوری شده استفاده شد.

### نتایج

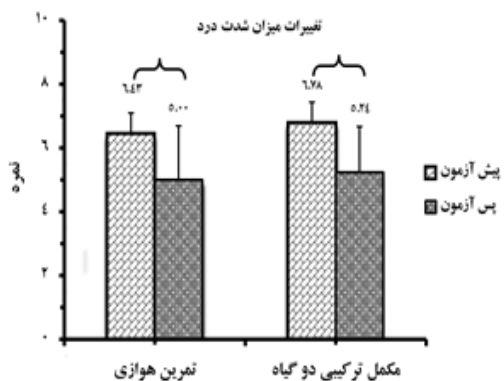
آزمون کولموگروف-اسمیرنوف برای تمامی متغیرهای این پژوهش (در پیش‌آزمون و پس‌آزمون) استفاده شد و نتیجه این آزمون حاکی از طبیعی بودن توزیع داده‌ها بود. در جدول ۱ مشخصات توصیفی آزمودنی‌ها و در جدول ۲ مقادیر متغیرهای پژوهش در دو گروه تمرین هوازی و مکمل ترکیبی گیاهی در مرحله پیش‌آزمون و پس‌آزمون ارائه شده است. برای مقایسه متغیرهای دو گروه در مرحله پیش‌آزمون از آزمون  $t$  مستقل استفاده شد و مشاهده گردید، به غیر از سروتونین سرم ( $t=2.806, P=0.01$ ) بقیه متغیرهای شدت درد ( $t=1.117, P=0.28$ )، تکرار سردرد ( $t=0.903, P=0.38$ )، مدت سردرد ( $t=0.551, P=0.58$ )، نیتریک اکسید سرم ( $t=1.257, P=0.22$ ) و توان هوازی ( $t=0.304, P=0.764$ ) در مرحله پیش‌آزمون بین دو گروه مشابه و تفاوت آماری معنی‌داری بین آن‌ها وجود نداشت.

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار متغیرهای پژوهش از پیش‌آزمون تا پس‌آزمون

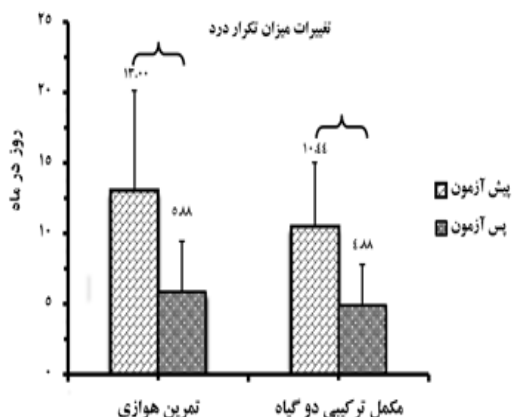
متغیر	گروه	پیش‌آزمون	پس‌آزمون
سروتونین (ng/ml)	تمرین هوازی مکمل ترکیبی دو گیاه	۱۶۹/۶۶ ± ۱۳/۳۲	۱۹۱ ± ۲۴/۶۸*
نیتریک اکسید (μm/l)	تمرین هوازی مکمل ترکیبی دو گیاه	۵۴/۵۷ ± ۸/۴۸	۶۰/۷۸ ± ۱۱/۴۱*#
شدت سردرد (۱-۱۰)	تمرین هوازی مکمل ترکیبی دو گیاه	۶/۴۳ ± ۰/۶۷	۵/۰۰۱ ± ۱/۱۷*
تکرار سردرد (روز در ماه)	تمرین هوازی مکمل ترکیبی دو گیاه	۱۳ ± ۷/۱۲	۵/۸۸ ± ۳/۵۸*
مدت سردرد (ساعات/تکرار)	تمرین هوازی مکمل ترکیبی دو گیاه	۸/۰۶ ± ۳/۱۷	۸/۰۴ ± ۲/۴۴
توان هوازی (میلی لیتر/کیلوگرم/دقیقه)	تمرین هوازی مکمل ترکیبی دو گیاه	۳۱/۹۶ ± ۲/۰۳۸	۳۱/۵۴ ± ۱/۷۸ #

\* نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار نسبت به پیش‌آزمون در سطح  $P < 0.05$

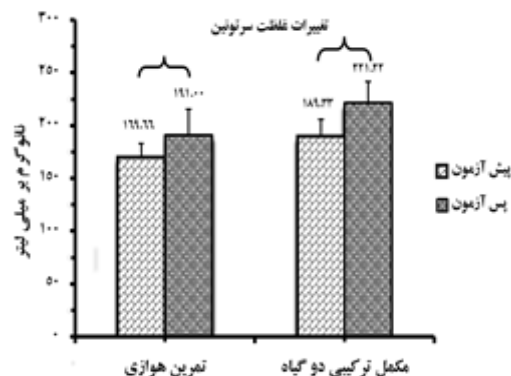
# نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار مقایسه بین دو گروه در سطح  $P < 0.05$



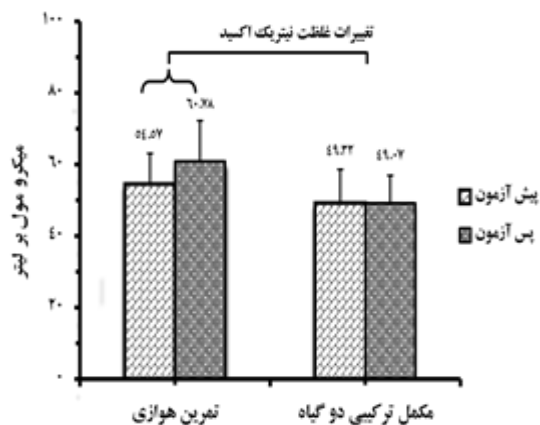
نمودار ۳. تغییرات میزان شدت درد دو گروه در مرحله پیش‌آزمون و پس‌آزمون



نمودار ۴. تغییرات میزان تکرار سردرد دو گروه در



نمودار ۱. تغییرات غلظت سروتونین دو گروه در مرحله پیش‌آزمون و پس‌آزمون



نمودار ۲. تغییرات غلظت نیتریک اکسید دو گروه در مرحله پیش‌آزمون و پس‌آزمون



## پیش‌آزمون و پس‌آزمون

## بحث و نتیجه‌گیری

مورد پژوهش قرار دادند؛ تمرین هوازی موجب افزایش سروتونین خون گردید (۵۵). در مطالعه همت‌فر و همکاران (۱۳۹۱) هشت هفته تمرین هوازی میزان سروتونین را در افراد افسرده افزایش داد. در مطالعات مختلف دیگر میزان سروتونین بر اثر تمرینات هوازی افزایش یافت. متأسفانه تحقیق در زمینه تأثیر تمرین هوازی بر سطوح سروتونین در افراد میگرنی اندک است (۵۴). دارلینگ در یک بحث نظری اذعان داشت افزایش سطوح سروتونین بر اثر تمرین هوازی به بهبود میگرن کمک می‌نماید (۳۹). تحقیقات نشان داده است که کاهش سروتونین منجر به سردرد می‌شود. در بسیاری از بیماران مبتلا به میگرن در اوایل مرحله فولیکولی چرخه قاعدگی، کاهش سروتونین به علت افت استروژن موجب تشدید میگرن می‌شود؛ به طوری که حملات میگرن در هنگام قاعدگی شدیدتر است (۳، ۵۱، ۵۶، ۵۷). از این رو افزایش سروتونین با توجه به نقش ضد درد آن و همچنین اثر تنظیم‌کنندگی بر مواد وازواکتیو دیگر، در تسکین درد و کاهش حملات میگرن مؤثر است (۵). بنابراین تمرینات هوازی برخلاف داروهای سروتونرژیک که دارای عوارض جانبی می‌باشند یک روش کمک درمانی کم‌هزینه و بدون عارضه است. در این پژوهش نمونه‌های خونی در مرحله فولیکولار گرفته شد. علت خون‌گیری در اوایل مرحله فولیکولار این بود که میزان سروتونین توسط استروژن تغییر می‌کند (تأثیر مستقیم). در اوایل مرحله فولیکولی به علت افت شدید استروژن میزان سروتونین از نوسان کمتر و ثبات بیشتری برخوردار است؛ در حالی که در مراحل لوتئال و تخمک‌گذاری به علت نوسان استروژن، میزان سروتونین نیز دچار نوسان است (۳). با توجه به اینکه سیکل قاعدگی آزمودنی‌ها با هم فرق داشتند مدت خون‌گیری به مدت دو هفته طول کشید. اما میزان سروتونین چند روز بعد از اتمام مطالعه همچنان بالا بود، این افزایش

مطالعات متعددی نشان داده‌اند که تمرینات هوازی از طریق عوامل فیزیولوژیکی و روان‌شناختی باعث ارتقاء سلامت می‌شوند (۵۱-۴۸). عوامل فیزیولوژیکی شامل تغییرات قلبی-عروقی و تغییرات شیمیایی-عصبی (نورترانسmitterها، هورمون‌ها، اپیوئیدها) و عوامل روان‌شناختی نیز شامل تغییرات خلق‌وخو (استرس، اضطراب و افسردگی) است. از آنجائی که سردردهای میگرنی ماهیت عروقی دارند؛ بهبود تون عروق مغزی از طریق تنظیم و متعادل ساختن مواد وازواکتیو عروقی (مانند سروتونین، NO و پتید وابسته به ژن کلسی تونین و ...) می‌تواند موجب کاهش حملات میگرن شود (۴۰، ۵۱). در این پژوهش، تمرین هوازی باعث افزایش سروتونین خون شد. پژوهشگران علت افزایش سروتونین بر اثر تمرینات هوازی را ناشی از افزایش تریپتوفان آزاد پلاسما دانسته‌اند؛ فقط در حدود ده درصد تریپتوفان موجود در پلاسما به صورت آزاد است و مابقی به صورت اتصال با آلبومین است و از طرفی تنها تریپتوفان آزاد است که می‌تواند وارد مغز گردد. تمرینات هوازی، اسیدهای چرب آزاد خون را افزایش می‌دهند و سپس بین اسیدهای چرب و اسیدآمین تریپتوفان بر سر اتصال به آلبومین پلاسما رقابت به وجود می‌آید که این امر سبب افزایش تریپتوفان آزاد پلاسما می‌شود؛ در نتیجه مقدار بیشتری تریپتوفان می‌تواند وارد مغز گشته که در مغز تبدیل به سروتونین می‌گردد (۵۲، ۵۳). ولیم<sup>۱</sup> و همکاران (۲۰۱۳) اثر تمرین هوازی را بر سطوح سروتونین سرم به مدت ۲۰ هفته، سه جلسه در هفته بر بیماران فیبرومالژی<sup>۲</sup> مورد بررسی قرار دادند؛ تمرین هوازی باعث افزایش سروتونین خون شد (۵۴). وفامند و همکاران (۱۳۹۱) اثر هشت هفته تمرین هوازی را بر سطوح سروتونین سرم در زنان معتاد

<sup>۱</sup>. Valim

<sup>۲</sup>. Fibromyalgia

شدت متوسط این بود که بیماران شرکت‌کننده در پژوهش حاضر زندگی غیرفعال داشتند و از آمادگی بدنی پایینی برخوردار بودند و در بین آن‌ها افراد با سن بالای ۴۰ سال وجود داشت و فعالیت‌های شدید با خطر قلبی عروقی بالاتر، آسیب‌های ارتوپدی و تبعیت کمتر برای تمرین همراه است (۴۹). در طول مطالعه برای جلوگیری از میگرن ناشی از فعالیت، گرم کردن و سرد کردن به اندازه کافی انجام شد. یکی دیگر از تفاوت‌های این پژوهش با دیگر مطالعات مدت زمان هر جلسه بود که در این پژوهش کل مدت زمان تمرین از ۴۵ دقیقه شروع و به ۷۵ دقیقه رسید. در طول جلسات تمرینی از تمرینات کششی برای تمام عضلات بدن استفاده شد که باعث رضایت بیماران گردید. در تمام مراحل پژوهش حملات میگرن ناشی از فعالیت مشاهده نشد که می‌تواند مربوط به افزایش نه چندان زیاد NO باشد. میزان NO به مقدار ۱۰ درصد افزایش یافت. این مقدار افزایش نه تنها باعث ایجاد حملات نشد، از طرفی به بهبود وضعیت میگرن بیماران نیز کمک کرد. همچنین تمرین هوازی باعث کاهش معنی‌دار در شدت درد (۲۲ درصد) و تکرار سردرد (۵۴ درصد) گردید؛ که با مطالعات گریم<sup>۲</sup> و همکاران (۱۹۸۱) (۵۹)، نارین و همکاران (۴۰)، کزاقلو و همکاران (۳۸)، وارکی و همکاران (۲۰۰۹-۲۰۱۱) (۱۲، ۳۷)، داربانیو<sup>۳</sup> و همکاران (۲۰۱۱) (۵۰)، دارلینگ (۳۹)، لمبرت<sup>۴</sup> و همکاران (۱۹۸۵) (۶۰)، احمدی و همکاران (۹) همسو است. بهبود وضعیت میگرن در این مطالعه می‌تواند مربوط به افزایش سروتونین، NO و توان هوازی باشد؛ هر چند ممکن است در این مطالعه تمرین هوازی از طریق عوامل دیگری نیز مانند کاهش اضطراب و افسردگی و افزایش اپیوئیدهای درون‌زا، بهبود خواب و ... در بهبود شاخص‌های میگرن نقش داشته باشد که مورد بررسی قرار نگرفتند. احتمالاً تمرین هوازی از طریق عوامل متعددی در بهبود میگرن نقش داشته باشد. در این مطالعه مدت سردرد تغییر نکرد

۱۱ درصد بود. اگر بلافاصله بعد از اتمام دوره‌ی تمرین عمل خون‌گیری انجام می‌شد این افزایش بیشتر بود. در این پژوهش، تمرین هوازی میزان NO سرم خون را افزایش داد (۱۰ درصد). در طول فعالیت بدنی، برون ده قلبی افزایش می‌یابد که باعث افزایش جریان خون در عروق خونی می‌گردد؛ این افزایش جریان خون سبب ایجاد تنش در عروق و در نتیجه تولید NO می‌گردد (۴۰). در مطالعه جانگرستن<sup>۱</sup> و همکاران (۱۹۹۷) فعالیت حاد، موجب افزایش معنی‌دار در سطوح NO خون گردید که این افزایش در بین جلسات ورزش نیز حفظ شد (۵۸). در پژوهش نارین و همکاران و احمدی و همکاران، هشت هفته تمرین هوازی میزان NO را در بیماران میگرنی افزایش داد (۹، ۴۰). در پژوهش احمدی و همکاران با آنکه نمونه‌های خونی یک هفته پس از اتمام مداخله ورزشی گرفته شد اما میزان NO همچنان بالا بود (۹). از آنجائی که تنگی اولیه عروق خونی مغز باعث تحریک حملات میگرن می‌شود؛ از این رو بهبود تون عروقی می‌تواند حملات میگرن را کاهش دهد (۸، ۹، ۴۰). پژوهش‌ها نشان داده‌اند تمرینات هوازی منظم علاوه بر افزایش سطوح NO در بافت‌های عروقی، غلظت نوراپی نفرین پلازما را کاهش داده، تولید مواد تنگ‌کننده رگی و رادیکال‌های آزاد را در دیواره عروقی جلوگیری کرده و در نتیجه تون رگی را منظم می‌کند که این اثرات آندوتلیوم را در برابر تحریک حملات میگرن توسط انقباض رگ‌های مغزی محافظت می‌کند و حملات میگرن را کاهش می‌دهد (۴۰). از طرفی چند مطالعه نشان دادند تمرینات نسبتاً شدید ممکن است حملات میگرن را به علت افزایش تولید NO تسریع و شدت بخشد (۴۰). افزایش خیلی زیاد NO می‌تواند باعث تحریک حملات گردد؛ اما اندکی افزایش آن به بهبود تون عروقی کمک می‌کند. در این مطالعه شدت تمرین هوازی متوسط بود. برنامه تمرین هوازی شامل تمرینات ایروبیک، فعالیت‌های توپی با شدت متوسط و تمرینات آرام‌سازی بود. دلیل دیگر انتخاب تمرینات با

2 . Grimm  
3 . Darabaneanu  
4 . Lambert

1 . Jungersten

بادرنجبویه کمتر در نظر گرفته شد، این بود که این دو گیاه وقتی با هم مصرف می‌شوند اثر یکدیگر را تشدید می‌کنند (۲۴). از طرفی، افزایش دوز مصرفی این گیاهان ممکن است به جای اثر ضد اضطرابی باعث افزایش اضطراب شوند. در پژوهش کندی<sup>۱</sup> و همکاران (۲۰۰۶)، اثر ضد اضطرابی ترکیب سنبل الطیب و بادرنجبویه در دوز ۶۰۰ و ۱۲۰۰ میلی‌گرم مشاهده شد در حالی‌که، مصرف دوز ۱۸۰۰ میلی‌گرم باعث افزایش اضطراب گردید (۲۵). همچنین، در بیشتر تحقیقاتی که اثر سنبل الطیب یا بادرنجبویه را بررسی کرده بودند، مدت زمان پژوهش کم بود (۱۵، ۱۶، ۲۵) در حالی که در این پژوهش، بیماران ۲ ماه کپسول گیاهی را مصرف نمودند و پژوهشگر در تعیین مقدار دوز مصرفی با احتیاط رفتار کرد، هرچند اگر میزان دوز مصرفی به مقدار کمی نیز افزایش می‌یافت شاید نتایج بهتری حاصل می‌شد. با توجه به کمبود تحقیقات نیاز است اثر این دو گیاه بر NO با دوزهای بالاتر بررسی شود. در پژوهش حاضر، مصرف کپسول گیاهی باعث کاهش معنی‌دار در شدت سردرد (۲۲ درصد) و تکرار سردرد (۵۳ درصد) شد؛ مدت سردرد کاهش یافت اما از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. احتمالاً بهبود شاخص‌های میگرن مربوط به افزایش سروتونین و آثار دیگر این دو گیاه مانند کاهش اضطراب و افسردگی، بهبود خواب و اثر ضد دردی باشد که در این پژوهش بررسی نشد. نتایج پرسشنامه روزنگار سردرد بیماران نشان داد استرس، بی‌خوابی، خستگی، افسردگی خفیف و متوسط و خونریزی‌های ماهانه بیشترین تأثیر را در شروع حملات میگرن آن‌ها داشته است. با توجه به اینکه این دو گیاه بر عوامل تحریک‌کننده میگرن اثر می‌گذارند، از این رو می‌توانند باعث بهبود میگرن شوند.

هنگامی که دو روش درمانی با هم مقایسه شدند، نتایج نشان داد در مرحله پایه (پیش‌آزمون) به غیر از سروتونین بقیه متغیرهای شاخص‌های سردرد، آمادگی هوازی و نیتریک اکسید در دو گروه مشابه و تفاوت

که می‌تواند مربوط به مدت زمان کم تمرینات، نوع تمرینات و سطح آمادگی بیماران باشد.

در این پژوهش مصرف کپسول گیاهی باعث افزایش معنی‌داری در سطوح سروتونین شد (۱۴ درصد). اثر ترکیب این دو گیاه بر سروتونین تا حالا بررسی نشده است؛ اما تأثیر سنبل الطیب بر مقدار سروتونین در تعدادی از مطالعات که بر حیوانات آزمایشگاهی انجام شد، بررسی گردید؛ که نشان دهنده افزایش میزان سروتونین در مغز بود (۳۴-۳۰). از دلایل احتمالی افزایش سروتونین ناشی از مصرف این کپسول گیاهی می‌تواند ترکیبات تشکیل‌دهنده آن‌ها باشد که باعث افزایش سروتونین شده است. همچنین آثار آرام بخشی این دو گیاه می‌تواند باعث افزایش سروتونین گردد. پژوهش‌ها نشان داده‌اند که استرس حاد میزان سروتونین را به صورت گذرا زیاد اما استرس مزمن ذخایر سروتونین را تخلیه می‌کند (۶۱). بیماران مبتلا به میگرن معمولاً از استرس بالایی برخوردار می‌باشند که می‌تواند باعث کاهش سروتونین آن‌ها شود. با توجه به آثار آرام بخشی این گیاهان و از آنجائی که در این پژوهش بیماران دو ماه کپسول گیاهی مصرف کردند مدت زمان کافی برای بروز آثار آرام بخشی وجود داشت. در این پژوهش کپسول گیاهی باعث تغییر در میزان NO نشد. میزان دوز مصرفی در این تحقیق پایین بود شاید اگر میزان دوز کپسول بالاتر بود میزان NO تغییر می‌کرد. با توجه به تحقیقات انجام شده مقدار دوزهای توصیه شده بدون عوارض جانبی و اثر بخشی مناسب برای سنبل الطیب بین ۴۰۰ تا ۹۰۰ میلی‌گرم در روز و برای بادرنجبویه ۳۰۰ تا ۹۰۰ میلی‌گرم در روز است (۱۱، ۶۲، ۶۳). در این مطالعه دوز سنبل الطیب و بادرنجبویه در هر کپسول ۲۸۰ میلی‌گرم (۲۰۰ میلی‌گرم سنبل الطیب و ۸۰ میلی‌گرم بادرنجبویه) بود. از آنجائی که در ماه اول هر روز ۲ عدد کپسول مصرف می‌کردند، در واقع مقدار دوز مصرفی ۵۶۰ (۲×۲۸۰=۵۶۰) میلی‌گرم در روز و در ماه دوم ۸۴۰ (۳×۲۸۰=۸۴۰) میلی‌گرم در روز بود. علت اینکه مقدار دوز سنبل الطیب و به خصوص

نتایج این پژوهش نشان داد که تمرین هوازی و مکمل ترکیبی گیاهی از طریق افزایش سروتونین خون و نیتریک اکسید (گروه تمرین هوازی) باعث بهبود وضعیت میگرن گردیدند. از این رو تمرین هوازی و مکمل ترکیب گیاهی می‌توانند مکمل درمانی و حتی جایگزین مناسب برای بیماران مبتلا به میگرن که نمی‌توانند عوارض جانبی داروهای سنتتیک را تحمل نمایند، باشد.

#### تشکر و قدرانی

این مقاله برگرفته از رساله دوره دکتری فیزیولوژی ورزشی مؤلف اول است. بدین وسیله از حمایت‌های دانشگاه گیلان و تمامی زنان مبتلا به میگرن که به عنوان آزمودنی، ما را در انجام این پژوهش یاری نمودند، سپاسگزاری می‌شود.

#### منابع

1. Kaiser EA, Russo AF. CGRP and migraine: Could PACAP play a role too? *Neuropeptides* 2013; 47(6): 451-61.
2. Sadeghian H, Karimzadeh F, Jafarian M. Mechanisms involved in pathophysiology of different types of migraines. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam* 2013; 1(9): 50-54.
3. Aggarwal M, Puri V, Puri S. Serotonin and CGRP in migraine. *Annal of Neurosciences* 2012; 19(2): 88-94.
4. Ashina S, Bendtsen L, Ashina M. Pathophysiology of migraine and tension-type headache. *Techniques in Regional and Pain Management* 2012; 16: 14-18.
5. Sokolov AY, Lyubashina OA, Pantelev SS. The role of serotonin receptors in migraine headaches. *Neurochemical Journal* 2011; 5(2): 92-99.
6. Wu X, Zhang M, Huang H. Effect of Qilongtoutong granule on calcitonin gene-related peptide, beta-endorphin, serotonin, dopamine, and noradrenalin in migraine model rats and mice. *Journal of Traditional Chinese Medicine* 2014; 34(2): 188-193.
7. Hamel E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia* 2007; 27(11): 1293-300.
8. Boroujeni MZ, Marandi SM, Esfarjani F, Sattar M, Shayannejad V, Javanmard SH. Yoga intervention on blood NO in female migraineurs. *Advanced Biomedical Research* 2015; 4: 259.
9. Ahmady Z, Tadibi V, Razazian N. The Effect of 8-Week Aerobic Exercise on Migraine Headache indices and Blood Nitric Oxide Level in Women with Migraine. *Exercise Physiology* 2014; 26: 33-50.
10. Abdi A, Parnow A, Azizi M. Effect of Eight Weeks High Intensity Aerobic Training on Migraine Headache Indicators. *Quarterly of the Horizon of Medical Sciences* 2014; 20(3): 133-138.
11. Cass H. Herbs for the Nervous System: Ginkgo, Kava, Valerian, Passionflower. *Seminars in Integrative Medicine* 2004; 2: 82-88.

معنی‌داری بین آن‌ها وجود نداشت. در پایان مطالعه (پس‌آزمون) آمادگی هوازی و نیتریک اکسید در گروه تمرین هوازی نسبت به گروه کپسول گیاهی افزایش معنی‌دار یافت؛ اما مابقی متغیرها مشابه بودند و تفاوت معنی‌داری بین آن‌ها مشاهده نشد. بنابراین از این یافته نتیجه‌گیری می‌شود که دو روش درمانی در بعد اثرگذاری بر متغیرهای شاخص سردرد مشابه هم عمل می‌کنند.

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به حجم کم نمونه در گروه‌ها، عدم استفاده از بیماران مرد و عدم نبود گروه پلاسیبو اشاره نمود. همچنین، بعد از اتمام دوره درمان، امکان پیگیری مطالعه میسر نشد تا معلوم گردد آیا اثرات کپسول گیاهی و تمرین هوازی بعد از دوره اتمام درمان ماندگار هستند یا نه.

12. Varkey E, Cider A, Carlsson J, Linde M. Exercise as migraine prophylaxis: a randomized study using relaxation and topiramate as controls. *Cephalalgia* 2011; 31: 1428-1438.
13. Totzeck A, Unverzagt S, Bak M, Augst P, Diener HC, Gaul C. Aerobic endurance training versus relaxation training in patients with migraine (ARMIG): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2012; 13: 46.
14. Mirabi P, Dolatian M, Mojab F, Alavi Majd H. Effects of valerian on the severity and systemic manifestations of dysmenorrhea. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2011; 115: 285-288.
15. Heidari M.R, Razban F, Pharm D. Effects of Valeriana officinalis Extract on the Seizure Induced by Picrotoxin in Mice. *Journal of Kerman University of Medical Science* 2004; 11(2): 100-108.
16. Ekbatani N, Taanoni S, Haghani H. The effect of valerian on sleep component among menopausal women. *Journal of Kerman University of Medical Sciences* 2012; 19(2): 190-200.
17. Khajehpour L, Moosapour SF, Seyyednejad SM. The involvement of adrenergic system in the anxiolytic effect of hydroalcoholic extract of Valeriana officinalis in male mice. *Journal of Kashan University of Medical Sciences* 2014; 18(4): 361-368.
18. Ghayour MB, Behnam Rassouli M, Ghayour N, Tehranipour M, kamyabi abkoh A. Anticonvulsant and sedative effects of aqueous-alcoholic extract of lemon balm (*Melissa officinalis*) on PTZ Induced seizure in rats. *Journal of Medicinal Plants* 2012; 1(8): 64-73.
19. Taavoni S, Nazem Ekbatani N, Haghani H. The Effect of lemon Balm on sleep disorder in menopausal women 60-50 years old. *Complementary Medicine* 2013; 4: 66-76.
20. Miladi Gorgi H, Vafae AA, Rashidipoor A, Taherian AA, Jarrahi M, Emami Abarghoee M, et al. The Role of opioid receptors on anxiolytic

- effects of the aqueous extract of *Melissa Officinalis* in Mice. *Journal of Iran University of Medical Science* 2006; 12(47): 145-153.
21. Heidari M, Soltanpour A, Naseri M, Kazemnejad A. The effect of Lemon Balm (*Melissa Officinalis*) on depression in patients after coronary artery bypass graft. *Cardiovascular Nursing Journal* 2015; 4(2): 36-43.
  22. Gholamreza Mirzaee M, Kheiri S, Bahrami M. Effect of valerian capsules in patients with migraine attacks treated with sodium valproate: a randomized clinical trial. *Journal of Shahrekord University of Medical Science* 2015; 16(6): 119-126.
  23. Muller SF, Klement S. A combination of valerian and lemon balm is effective in the treatment of restlessness and dyssomnia in children. *Phytomedicine* 2006; 13: 383-387.
  24. Taavoni S, Ekbatani NN, Haghani H. Valerian/lemon balm use for sleep disorders during menopause. *Complementary Therapies in Clinical Practice* 2013; 19: 193-196.
  25. Kennedy D, Little W, Haskell CF, Scholey AB. Anxiolytic effects of a combination of *Melissa officinalis* and *Valeriana* of *cinoratalis* during labory induced stress. *Phytotherapy* 2006; 20(2): 96-102.
  26. Kyani, Kazem, Kharad, Behzad. (2013). Headache treatment with herbal medicine. Tabriz: Zarghalam Publish.
  27. Benke D, Barberis A, Kopp S, Altmann KH, Schubiger M, Vogt KE, et al. GABA(A) receptors as in vivo substrate for the anxiolytic action of valerianic acid, a major constituent of valerian root extracts. *Neuropharmacology* 2009; 56(1): 174-181.
  28. Murphy K, Kubin ZJ, Shepherd JN, Ettinger RH. *Valeriana officinalis* root extracts have potent anxiolytic effects in laboratoryrats. *Phytomedicine* 2010; 17: 674-678.
  29. Modaresi M, Basravi M, Sajadia I. Comparative effects of Balm hydroalcoholic Extract and Diazepam on Reducing Anxiety of in Mice. *Armaghane-danesh* 2016; 20 (10): 848-857.
  30. Dietz BM, Mahady GB, Pauli GF, Farnsworth NR. Valerian extract and valerianic acid are partial agonists of the 5-HT<sub>5a</sub> receptor in vitro. *Molecular Brain Research* 2005; 138: 191 - 197.
  31. Caudle RM. Memory in astrocytes a hypothesis. *Theoretical Biology and Medical Modelling*; 2006; 3: 2.
  32. Tang JY, Zeng YS, Chen QG, Qin YJ, Chen SJ, Zhong ZQ. Effects of Valerian on the level of 5-hydroxytryptamine, cell proliferation and neurons in cerebral hippocampus of rats with depression induced by chronic mild stress. *US National Library of Medicine National Institutes of Health* 2008; 6(3): 283-8.
  33. Yan X, HongY, Shi J, Qin Y, Zhang J. Influence of iridoid from valeriana *jatamansi* on 5-HT and 5-HIAA in rats with irritable bowel syndrome. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 2011; 36(9): 1235 - 8.
  34. Waggas AM. Daily Dose effect of Valerian root extract on some neurotransmitter contents in different Brain areas of male Albino Rats. *Saudi Journal of Biological Sciences* 2007; 14 (2): 201-214.
  35. Karimi G, Hosseinzadeh H, Bakhtiyari H. Study of anticonvulsant activity of *Valeriana officinalis* roots and rhizomes hydroalcoholic extract in mice and relation to nitric oxide. *Journal of Medicinal Plants* 2003; 3(7): 43-48.
  36. Santiago MD, Carvalho Dde S, Gabbai AA, Pinto MM, Moutran AR, Villa TR. Amitriptyline and aerobic exercise or amitriptyline alone in the treatment of chronic migraine: a randomized comparative study. *Arquivos de Neuro-psiquiatria* 2014; 72 (11): 851-5.
  37. Varkey E, Cider A, Carlsson J, Linde M. A study to evaluate the feasibility of an aerobic exercise program in patients with migraine. *Headache* 2009; 49(4): 563-570.
  38. Köseoglu E, Akboyraz A, Soyuer A, Ersoy AO. Aerobic exercise and plasma beta endorphin levels in patients with migrainous headache without aura. *Cephalalgia* 2003; 23: 972-976.
  39. Darling M. Exercise and migraine. A critical review. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness* 1991; 31: 294-302.
  40. Narin SO, Pinar L, Erbas D, Ozturk V, Idiman F. The effects of exercise and exercise-related changes in blood nitric oxide level on migraine headache. *Clinical Rehabilitation* 2003; 17: 624-630.
  41. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia* 2007; 27: 394-402.
  42. Koppen H, Van Veldhoven PLJ. Migraineurs with exercise - triggered attacks have a distinct migraine. *The Journal of Headache and Pain* 2013; 14: 99.
  43. McCrory P. Headaches and exercise. *Sports Medicine* 2000; 30: 221-229.
  44. Yang M, Rendas-Baum R, Varon SF, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6™) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia* 2011; 31(3): 357-67.
  45. Kisan R, Sujan M, Adoor M, Rao R, Nalini A, Kutty BM, et al. Effect of Yoga on migraine: A comprehensive study using clinical profile and cardiac autonomic functions. *International Journal of Yoga* 2014; 7: 126-32.
  46. Auf'mkolk M, Ingbar JC, Amir SM, Winterhoff H, Sourgens H, Hesch RD, et al. Inhibition by certain plant extracts of the binding and adenylate cyclase stimulatory effect of bovine thyrotropin in human thyroid membranes. *Endocrinology* 1984; 115(2): 527-534.
  47. Rahzani K, Malekirad AA, Elahi N, Jalaki M, Haghghi MH. The effect of neck massage on chronic tension headache. *Arak Medical University Journal* 2005; 2.
  48. Irby MB, Bond DS, Lipton RB, Nicklas B, Houle TT, Penzien DB. Aerobic Exercise for Reducing Migraine Burden: Mechanisms, Markers, and Models of Change Processes. *Headache* 2016; 56(2): 357-69.
  49. Koseoglu E, Yetkin MF, Ugur F, Bilgen M. The role of exercise in migraine treatment. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness* 2015; 55: 1029-36.
  50. Darabaneanu S, Overath CH, Rubin D, Luthje S, Sye W, Niederberger U, et al. Aerobic exercise as a therapy option for migraine: A pilot study. *International Journal of Sport Medicine* 2011; 32(6): 455 - 60.
  51. Ragonesi AJ. A meta-analytic review of aerobic exercise as a treatment for migraine headaches. Theses, Dissertations and Capstone Projects, School of Professional Psychology, Pacific University: 2007: 68.
  52. Melancon MO, Lorrain D, Dionne IJ. Exercise and sleep in aging: Emphasis on serotonin.

- Pathologie et Biologie(Paris) 2014; 62(5): 276-83.
53. Hemmatfar A, Shahsavari A, Tip H. Effect of eight weeks of selected aerobic training on depression and plasma serotonin concentration depressed female students aged 18 to 25 years in Aligudarz. *Sport Biosciences* 2012; 13: 51-62.
  54. Valim V, Natour J, Xiao Y, Pereira AF, Lopes BB, Pollak DF, Zandonade E, Russell IJ. Effects of physical exercise on serum levels of serotonin and its metabolite in fibromyalgia: a randomized pilot study. *Revista Brasileira Reumatologia* 2013; 53(6): 538-41.
  55. Vafamand E, Kargarfard M, Marandi M. Effects of an Eight-Week Aerobic Exercise Program on Dopamine and Serotonin Levels in Addicted Women in the Central Prison of Isfahan, Iran. *Journal of Isfahan Medical School* 2012; 204: 1336-1347.
  56. Sadeghian H, Karimzadeh F, Jafarian M. Mechanisms involved in pathophysiology of different types of migraines. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam* 2013; 4: 50-54.
  57. Karimi F, Minasian V, Chitsaz A, Marandi M. The Effect of a Selected Aerobic Exercise on Headache Intensity in Subjects with Migrain. *Research in Rehabilitation Sciences* 2015; 1: 38-46.
  58. Jungersten L, Ambring A, Wall B, Wennmalm A. Both physical fitness and acute exercise regulate nitric oxide formation in healthy humans. *Journal of Applied Physiology* 1997; 82: 760-4.
  59. Grimm L, Douglas D, Hanson P. Aerobic training in the prophylaxis of migraine. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1981; 13: 98.
  60. Lambert RW Jr, Burnet DL. Prevention of exercise induced migraine by quantitative warm-up. *Headache* 1985; 25: 317-319.
  61. Hatami joni S, Rahmani tibi A, Askarpour I, Mohammadi J, Jafari M, Almasi tork S, et al. Effects of Hydro Alcoholic Extraction of Valeriana on Astrocyte Raphe Magnus in Adult Rats. *Armaghane-danesh* 2014; 19(9): 771-779.
  62. Barton DL, Atherton PJ, Bauer BA, Moore DF Jr, Mattar BI, Lavasseur BI, et al. The use of Valeriana officinalis (Valerian) in improving sleep in patients who are undergoing treatment for cancer: a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study (NCCTG Trial, N01C5). *The Journal of Supportive Oncology* 2011; 9(1): 24-31.
  63. Gonçalves S, Paula Martins A.P. Valeriana Officinalis. *Rev. Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde* 2005; 3(2): 209-222.

## Comparison of an aerobic training course with a herbal supplementation (*Valeriana wallichii* and *Melissa officinalis*) regarding serotonin levels, nitric oxide and headache indices in women with migraine

Zohreh Eskandari\*, Bahman Mirzaei, Hamid Arazi

Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran.

\* Corresponding author e-mail: zohreh.eskandar8@gmail.com

### Abstract

**Background and Objective:** Migraine is a neurovascular disorder that decreases the quality of life. The purpose of this study was to evaluate the effect of aerobic training and a combination of herbal supplements including *Valeriana wallichii* and *Melissa officinalis* on serotonin, nitric oxide and headache indices.

**Materials and Methods:** The present study was a semi-experimental and applied research. Eighteen female patients with migraine who were eligible to participate in the study were randomly divided into two groups: aerobic training (n=9) and herbal supplements (n=9). Patients in the aerobic exercise group performed the exercise for eight weeks, three sessions per week and each session was 75 minutes of moderate-intensity aerobic activity (15 minute warm-up, 45 workouts, 15 minute cool-down). The combination of herbal supplement group received herbal capsules for eight weeks and each capsule was included 200 mg of valerian and 80 mg of *Melissa officinalis*. They used it twice daily in the first four weeks and three times a day in the next four weeks. Blood samples were taken in the fasting state to determine the serotonin and nitric oxide levels of the subjects before and after the intervention. Headache indexes were also assessed by a headache questionnaire. Data were analyzed by Kolmogorov-Smirnov, independent and paired T-tests and Covariance analysis at a significance level of  $p < 0.05$ .

**Results:** Results showed that in the complementary combination group, taking eight weeks of capsule significantly increased blood serotonin levels and headache frequency and intensity significantly decreased. In addition, nitric oxide levels and duration of headache did not significantly differ as compared to before the study. In the aerobic training group, eight weeks of activity significantly increased serotonin and nitric oxide levels and significantly decreased headache frequency and headache intensity, but did not change the duration of the headache. Also, by comparing the variables between the two groups, other than serum nitric oxide and aerobic power, the changes of the other variables were similar at the end of the study, and no significant difference was observed between them.

**Conclusion:** Aerobic training and a combination of herbal supplements including valerian and *Melissa officinalis* can be a good complement therapy for women with migraine.

**Keywords:** Migraine, Serotonin, Nitric oxide, Aerobic exercise, *Valeriana wallichii*, *Melissa officinalis*.