

Effect of Zinc Supplementation on Symptoms and C-Reactive Protein among Patients with Migraine: A Double-blind Randomized Placebo-controlled Clinical Trial

Hedieh Ahmadi¹ , Tayebbeh Mottaghi² , Fariborz Khorvash³ , Awat Feizi⁴ ,
Mohammad Bagherniya⁵ , Gholamreza Askari^{6*} 

¹ MSc Student of Nutrition, Food Safety Research Center, School of Nutrition and Food Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

² PhD Student of Nutrition, Food Safety Research Center, School of Nutrition and Food Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

³ Assistant Professor, Neurology Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

⁴ Assistant Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

⁵ PhD of Nutrition, Department of Community Nutrition, Food Security Research Center, School of Nutrition and Food Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

⁶ Assistant Professor, Department of Community Nutrition, Food Security Research Center, School of Nutrition and Food Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

* **Corresponding Author:** Gholamreza Askari, Email: Askari@mui.ac.ir

Abstract

Received: 07/01/2019

Accepted: 19/04/2019

Keywords:

Headache
Migraine
Zinc

Background: Prevalence of migraine is reported at 14.7% and 14% around the world and Iran, respectively. Zinc deficiency is recognized as one of the nutritional problems worldwide. People with migraines have lower levels of zinc, as compared to healthy individuals. The present study aimed to determine the effect of zinc supplementation on symptoms and C-Reactive Protein as a sensitive marker of inflammation among patients with migraine.

Methods: This double-blinded randomized clinical study was conducted on 80 patients with migraine in Isfahan, Iran, in 2016. Participants were randomly assigned to the intervention and control groups. The patients in the intervention and control groups received one daily dose of 220 mg zinc sulfate (50 mg zinc) and a placebo (starch) for 8 weeks. The symptoms of migraine attacks, including the severity of headache, frequency and duration of headache, headache diary result (HDR), and C-Reactive Protein (CRP) levels were measured for each patient at baseline and at the end of the trial.

Findings: At the commencement of the study, there was no significant difference between the two groups regarding migraine symptoms. In addition, the intervention decreased the severity ($P=0.048$), frequency ($P=0.026$), and headache diary result (HDR) ($P=0.02$), as compared to the placebo. Nonetheless, the two groups were significantly different regarding the mean duration of headache attacks ($P=0.092$).

Conclusion: As evidenced by the obtained results, zinc supplementation for 8 weeks may be an effective treatment for migraine symptoms.

Citation: Ahmadi H, Mottaghi T, Khorvash F, Feizi A, Bagherniya M, Askari G. Effect of Zinc Supplementation on Symptoms and C-Reactive Protein among Patients with Migraine: A Double-blind Randomized Placebo-controlled Clinical Trial. J Health Syst Res. 2020; 15(4): 280-287.

بررسی اثر مکمل‌یاری با روی بر علائم و شاخص التهابی پروتئین واکنشی C در بیماران مبتلا به میگرن: یک کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده با دارونمای دوسوکور

هدیه احمدی^۱، طبیبه متقی^۲، فریبرز خوروش^۳، آوات فیضی^۴، محمد باقرنیا^۵، غلامرضا عسکری^{۶*}

^۱ دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه تغذیه جامعه، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، مرکز تحقیقات امنیت غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
^۲ دانشجوی دکتری، گروه تغذیه جامعه، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، مرکز تحقیقات امنیت غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
^۳ استادیار، گروه داخلی اعصاب، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
^۴ استاد، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
^۵ دکتری تغذیه، گروه تغذیه جامعه، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، مرکز تحقیقات امنیت غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
^۶ دکتری تغذیه، گروه علوم تغذیه و رژیم‌درمانی، مرکز تحقیقات امنیت غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

* نویسنده مسئول: غلامرضا عسکری، ایمیل: askari@mui.ac.ir

چکیده

دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۱۰/۱۷

پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۰۱/۳۰

واژه‌های کلیدی:

روی
سردرد
میگرن

مقدمه: شیوع میگرن در جهان و ایران به ترتیب معادل ۱۴/۷ و ۱۴ درصد گزارش شده است. کمبود روی یکی از مشکلات مربوط به تغذیه در سراسر جهان می‌باشد. افراد مبتلا به میگرن سطوح پایین‌تری از روی در مقایسه با افراد سالم دارند. در این راستا، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر مکمل‌یاری با روی بر علائم و شاخص التهابی پروتئین واکنشی C در بیماران مبتلا به میگرن انجام شد.

روش‌ها: مطالعه بالینی حاضر یک کارآزمایی بالینی دوسوکور می‌باشد. بیماران به طور تصادفی در دو گروه مداخله و کنترل قرار گرفتند و روزانه یک عدد مکمل سولفات روی ۲۲۰ میلی‌گرمی (۵۰ میلی‌گرم عنصر روی) و دارونما (نشاسته) را به مدت هشت هفته دریافت نمودند. علائم حملات میگرنی شامل: شدت، فرکانس، مدت زمان سردرد، نتیجه سردرد روزانه (Headache Diary Results) و میزان CRP (C-Reactive Protein) برای هر بیمار در ابتدا و انتهای آزمایش اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: در ابتدای مطالعه، اختلاف معناداری در رابطه با علائم میگرن بین دو گروه مشاهده نشد. مداخله در مقایسه با دارونما موجب کاهش شدت ($P=0/048$)، فراوانی ($P=0/026$) و نتیجه سردرد روزانه ($P=0/02$) گردید؛ اما تفاوت میانگین مدت زمان حملات سردرد در دو گروه در آستانه معناداری قرار گرفت ($P=0/092$).

نتیجه‌گیری: در مطالعه حاضر نشان داده شد که مصرف مکمل روی به مدت هشت هفته ممکن است یک درمان مؤثر برای علائم میگرن باشد.

ارجاع: احمدی هدیه، متقی طبیبه، خوروش فریبرز، فیضی آوات، باقرنیا محمد، عسکری غلامرضا. بررسی اثر مکمل‌یاری با روی بر علائم و شاخص التهابی پروتئین واکنشی C در بیماران مبتلا به میگرن: یک کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده با دارونمای دوسوکور. مجله تحقیقات نظام سلامت ۱۳۹۸؛ ۱۵(۴): ۲۸۷-۲۸۰.

مقدمه

درصد می‌باشد (۴). به طور کلی، یافتن راه‌کارهای مناسب برای کنترل علائم میگرن امری ضروری است. بیماران مبتلا به میگرن معمولاً از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی که (NSAIDs: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs) که با عوارض جانبی متعددی همراه هستند، استفاده می‌کنند (۵).

میگرن یک اختلال مزمن رایج می‌باشد که ۱۴/۷ درصد از جمعیت جهان را تحت تأثیر قرار داده است (۱). بیماران مبتلا به میگرن از سردرد شدید، تهوع، استفراغ، گریز از نور (فتوفوبی) و گریز از صدا (فونوفوبی) طی حملات میگرنی رنج می‌برند (۲،۳). شیوع بیماری میگرن در ایران در میان بزرگسالان حدود ۱۴

کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده با ضریب اطمینان ۹۵ درصد و توان آزمون ۸۰ درصد محاسبه گردید و سطح سرمی CRP به عنوان یک متغیر کلیدی تعریف شد. باید خاطرنشان ساخت که تعداد نمونه مورد نیاز، ۳۳ نفر در هر گروه محاسبه شد؛ البته برای به دست آوردن یک نتیجه مطمئن تر با در نظر گرفتن ریزش حدود ۲۰ درصد، در هر گروه ۴۰ بیمار مورد بررسی قرار گرفت.

شدت و مدت زمان سردرد (ساعت)، فرکانس حملات میگرنی (در هر ماه)، نتیجه سردرد روزانه، سطح سرمی روی و سطح فاکتور التهابی CRP در ابتدا و پایان هشت هفته مداخله اندازه‌گیری شد. برای ارزیابی رژیم غذایی، بیماران ابتدا، میانه و در پایان دوره آزمایشی، فرم ثبت غذایی سه روزه را تکمیل نمودند. در ادامه، دریافت‌های غذایی ثبت شده بیماران به منظور ارزیابی درشت‌مغذی‌ها و ریزمغذی‌ها توسط نرم‌افزار Nutritionist-IV مورد پردازش قرار گرفت (۱۷).

ارزیابی بیوشیمیایی

در این مطالعه سطوح CRP به روش ایمونواسی فاز جامد (RIA: Radioimmunoassay) اندازه‌گیری شد (۱۸). مقادیر طبیعی CRP در افراد سالم معادل ۰/۸ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر می‌باشد (۱۹). سطوح سرمی روی نیز با استفاده از روش اسپکتروفتومتری جذب اتمی (AAS: Atomic Absorption Spectrophotometer) اندازه‌گیری شدند (۲۰). محدوده طبیعی سطوح روی سرم مطابق با این روش معادل ۷۰-۱۲۵ میکروگرم بر دسی‌لیتر می‌باشد (۲۱).

مداخله

بیماران طی هشت هفته، روزانه یک عدد مکمل سولفات روی ۲۲۰ میلی‌گرمی (۵۰ میلی‌گرم عنصر روی تهیه شده در شرکت الحاقی) و یا دارونما (نشاسته تهیه شده در دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان) را دریافت نمودند. برای از بین بردن هرگونه تعصب احتمالی، هر دو مکمل روی و پلاسبو در کپسول‌هایی قرار داده شدند که ظاهر کاملاً یکسانی داشتند. برای یادآوری مصرف مکمل‌ها، هر هفته پیامکی برای تمام شرکت‌کنندگان ارسال می‌شد.

ارزیابی میگرن

تأیید بیماری میگرن و اندازه‌گیری شدت، میانگین مدت زمان حملات سردرد (ساعت) و فرکانس (تعداد حملات میگرن در ماه) با استفاده از مقیاس VAS (Visual Analogue Scale) توسط متخصص مغز و اعصاب صورت گرفت. مطالعات انجام شده حاکی از آن هستند که مقیاس VAS ابزاری معتبر می‌باشد که شدت میگرن را از «۱ تا ۱۰» طبقه‌بندی می‌کند (۲۲). در این مطالعه نتیجه سردرد روزانه به صورت حاصل ضرب مدت زمان

مطالعات نشان‌دهنده شیوع کمبود مواد مغذی در میان بیماران مبتلا به میگرن می‌باشند (۶،۷). در بین مواد مغذی، توجه ویژه‌ای به کمبود روی شده است (۸). کمبود روی با افزایش سطح التهاب در افراد مبتلا به میگرن همراه می‌باشد (۹،۱۰). احتمالاً مکمل روی در بیماران مبتلا به میگرن می‌تواند شدت و فراوانی حملات میگرنی را کاهش دهد (۱۱-۱۳). تا جایی که ما آگاهی داریم، تاکنون در هیچ کارآزمایی بالینی‌ای به بررسی اثر مکمل روی به تنهایی بر ویژگی‌های حملات میگرنی پرداخته نشده است. نتایج دو مطالعه گزارش موردی بیانگر اثر مثبت مکمل روی به همراه مکمل‌های غذایی دیگر (منیزیم، ب-کمپلکس، ویتامین E و کوآنزیم کیوتن) روی فرکانس و مدت حملات میگرنی بوده است (۱۱،۱۲). با توجه به دو مطالعه مذکور نمی‌توان تأثیر مکمل روی را به طور جداگانه از سایر مکمل‌های دیگر بررسی نمود؛ از این رو پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر مکمل‌یاری با روی بر ویژگی‌های حملات میگرنی شامل: شدت، فراوانی و مدت زمان حملات میگرنی و نتیجه سردرد روزانه انجام شد.

روش‌ها

پژوهش حاضر یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور موازی می‌باشد. پس از تصویب طرح در کمیته اخلاق (IR.MUI.REC.1394.3.963) و ثبت پژوهش (با کد IRCT20121216011763N23) در سایت کارآزمایی بالینی ایران (IRCT: Iranian Registry of Clinical Trials) و اخذ رضایت کتبی از بیماران، اقدام به اجرای پژوهش در سال ۱۳۹۵ گردید. ابتدا به میگرن براساس معیارهای انجمن بین‌المللی سردرد (IHS: International Headache Society) در ۸۰ نفر از بیمارانی که به دلیل سردرد به درمانگاه‌های «امام موسی صدر» و «علی اصغر» دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مراجعه کرده بودند، توسط متخصص مغز و اعصاب تشخیص داده شد (۱۴). در ادامه به روش تصادفی‌سازی ساده، در هر گروه ۴۰ نفر قرار گرفتند و به صورت روزانه یک عدد قرص مکمل سولفات روی ۲۲۰ میلی‌گرمی (۵۰ میلی‌گرم عنصر روی) (۱۵،۱۶) یا دارونما (نشاسته تهیه شده در دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان) را دریافت نمودند.

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: قرار داشتن در دامنه سنی ۲۰ تا ۶۰ سال، تمایل داشتن نسبت به شرکت در مطالعه، تشخیص بیماری میگرن براساس معیارهای IHS، عدم استفاده از قرص‌های ضد بارداری خوراکی و نداشتن سردردهای تنشی. شایان ذکر است که تمامی شرکت‌کنندگان درمان معمول میگرن را دریافت نمودند. ابتدا به بیماری‌های مزمن پزشکی و استفاده از مکمل‌های حاوی روی، ویتامین E، ویتامین C، سلنیوم و بتاکاروتن نیز به عنوان معیارهای خروج در نظر گرفته شدند. اندازه نمونه براساس فرمول پیشنهاد شده برای

حملات سردرد در فرکانس آن محاسبه گردید (۲۲).

تحلیل آماری

تمام تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS 16 در دو سطح توصیفی و تحلیلی انجام شدند. داده‌های کمی و داده‌های طبقه‌بندی شده به ترتیب به صورت میانگین±انحراف معیار و فرکانس (درصد) بیان گردیدند. مقدار داده‌های کمی با استفاده از آزمون Kolmogorov-Smirnov و Q-Q ارزیابی شد. مقایسات درون گروهی نیز با استفاده از آزمون آماری t (یا آزمون رتبه‌های علامت‌دار و یلکاکسون در صورتی که داده‌ها به صورت نرمال توزیع نشده بودند) صورت گرفت و مقایسات بین گروهی از طریق آزمون t مستقل و یا تحلیل کوواریانس W (ANCOVA) انجام شد. همچنین برای بررسی تغییرات CRP در هر دو گروه، قبل و بعد از مداخله از آزمون غیر پارامتری McNemar استفاده گردید؛ CRP به صورت مثبت و منفی گزارش شده است.

یافته‌ها

از میان ۸۰ بیمار شرکت‌کننده در این مطالعه، دو داوطلب در گروه مداخله و سه داوطلب در گروه کنترل به دلیل تغییر در داروها (یک نفر)، اختلالات گوارشی (یک نفر) و دلایل شخصی (سه نفر) حذف شدند. در مجموع، ۷۵ بیمار (۳۸ بیمار در گروه مداخله و ۳۷ بیمار در گروه پلاسبو) مطالعه را تکمیل نموده و برای تجزیه و تحلیل نهایی در نظر گرفته شدند. اطلاعات عمومی و بالینی بیماران مبتلا به میگرن در هر دو گروه در جدول ۱ نشان داده شده است. میانگین سن، وزن و BMI (Body Mass Index) بیماران به ترتیب معادل ۳۸/۴±۱۱/۱ سال، ۶۴/۴±۹/۴ کیلوگرم و ۲۴/۵±۹/۴ کیلوگرم بر متر مربع ارزیابی گردید. لازم به ذکر است که در ابتدای مطالعه، اختلاف معناداری بین سن، وزن، BMI، توزیع جنسیت

و علائم میگرن (شدت، فراوانی حملات، طول مدت و نتیجه سردرد روزانه) میان دو گروه مشاهده نشد.

پیش از مداخله، در گروه دریافت‌کننده روی، ۷/۵ درصد CRP مثبت و ۹۲/۵ درصد CRP منفی گزارش شد؛ درحالی که در گروه کنترل تمام بیماران CRP منفی بودند. دریافت‌های غذایی بیماران با استفاده از نرم‌افزار Nutritionist-IV تجزیه و تحلیل گردید. بر مبنای نتایج، تفاوت معناداری بین میانگین دریافت‌های غذایی بیماران در دو گروه مداخله و کنترل مشاهده نگردید (جدول ۲).

نتایج مقایسه مدت زمان سردرد در هر یک از گروه‌های مداخله و کنترل براساس آزمون t زوجی در جدول ۳ ارائه گردیده است. با توجه به نتایج می‌توان گفت که در هر دو گروه، تفاوت معناداری نسبت به پیش از مداخله وجود دارد؛ اما هنگامی که دو گروه براساس روش آنالیز کوواریانس با یکدیگر مقایسه می‌شوند، این تفاوت در آستانه معناداری قرار می‌گیرد (۳/۷۵±۷/۹۱- در مقابل ۴/۲±۱۲/۰۵) (P=۰/۰۹۲). در رابطه با میانگین شدت سردرد در هر دو گروه نیز می‌توان گفت که در هر دو گروه تفاوت معناداری نسبت به قبل از مداخله وجود دارد و همین موضوع باعث شده است که وقتی دو گروه مداخله و دارونما براساس روش آنالیز کوواریانس با یکدیگر مقایسه می‌شوند، تفاوت معناداری بین آن‌ها وجود داشته باشد (۱/۷۵±۱/۷۹- در مقابل ۰/۸±۱/۵۷) (P=۰/۰۴۸)؛ بنابراین می‌توان گفت که کاهش شدت سردرد در گروه مداخله به طور معناداری بیشتر از گروه کنترل بوده است. از سوی دیگر در رابطه با فرکانس حملات میگرنی در گروه مداخله، تفاوت معناداری نسبت به پیش از مداخله وجود داشت (P<۰/۰۰۵). این درحالی است که این تفاوت در گروه کنترل معنادار نبود. شایان ذکر است که کاهش فرکانس سردرد در گروه مداخله به طور معناداری بیشتر از گروه کنترل بود (۲/۵۵±۴/۳۲- در مقابل ۰/۴۲±۴/۲۴) (P=۰/۰۲۶). علاوه بر این، یافته‌های مربوط

جدول ۱: ویژگی‌های عمومی و بالینی بیماران مبتلا به میگرن

متغیرها	گروه کنترل	گروه مداخله	سطح معناداری ^ε
سن (سال)	۳۸/۹±۱۳/۷	۳۷/۴±۱۲/۳	۰/۶۱
وزن (کیلوگرم)	۶۶±۱۵/۱	۶۲/۶±۱۲/۵	۰/۲۷
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۵/۲±۵/۱	۲۴/۳±۴/۲	۰/۴۴
شدت درد (۱-۱۰)	۶/۸±۰/۹۴	۷/۲۲±۱/۱۴	۰/۰۷
تکرار سردرد (روز در ماه)	۹/۴±۵/۴	۸/۸±۶/۱۷	۰/۶۱
مدت سردرد (ساعت)	۲۲/۸۴±۱۶/۴۸	۱۷/۶۷±۱۳/۵۹	۰/۱۳
نتیجه سردرد روزانه [§]	۱۹۸/۱۵±۱۳۸/۹۹	۱۵۱/۶۷±۱۳۸/۸۷	۰/۱۴
جنسیت زن (درصد)	۷۰	۸۲/۵	۰/۱۹
جنسیت مرد (درصد)	۳۰	۱۷/۵	۰/۱۹

نتایج به صورت انحراف معیار±میانگین و تعداد (درصد) گزارش شده‌اند.

ε=آزمون t مستقل

§=نتیجه سردرد روزانه (HDR)= حاصل ضرب مدت زمان سردرد در فرکانس آن

جدول ۲: دریافت های غذایی بیماران به تفکیک گروه مداخله و کنترل

مواد مغذی	گروه مداخله	گروه کنترل	سطح معناداری $\bar{x}$
انرژی (کیلوکالری)	۱۶۴۲/۷±۷۸۶/۰۱	۱۹۹۵/۹±۸۶۰/۷	۰/۹۶
پروتئین (گرم)	۸۶/۸±۷۱/۲	۷۹/۶±۵۲/۷	۰/۶۲
کربوهیدرات (گرم)	۲۴۹/۹±۶۲۹/۱	۳۰۴/۳±۴۷۳/۶	۰/۶۶
چربی (گرم)	۳۱۹/۲±۷۸۱/۹۹	۲۸۳/۷±۱۸۱/۰۵	۰/۰۶
کلسترول (میلی گرم)	۴۷۴/۳±۱۹۶/۵	۳۹۹/۵±۳۳۵/۷	۰/۳۹
کلسیم (میلی گرم)	۱۳۶۱/۵±۱۷۲۸/۹	۱۲۳۱/۰۹±۱۵۵۲/۱	۰/۷۲
منیزیم (میلی گرم)	۵۱۲/۰۵±۴۷۴/۳	۴۹۰/۵±۷۲۰/۱	۰/۳۲
فسفر (میلی گرم)	۲۴۶۵/۴±۲۰۵۶/۰۲	۲۱۷۶/۷±۲۹۹۹/۷	۰/۲۹
روی (میلی گرم)	۱۱/۰۲±۲/۰۹	۱۱/۳±۲/۰۴	۰/۲۸
فیبر (گرم)	۵۱/۴±۶۷/۹	۳۰/۵±۶۸/۴	۰/۴۷
ویتامین C (میلی گرم)	۱۴۱/۴±۸۰/۷	۱۳۰/۷±۷۹/۸	۰/۶۸
ویتامین E (میلی گرم)	۵۰/۲±۱۸۰/۰۲	۴۸/۵±۱۸۲/۳	۰/۹۷
سلنیوم (میلی گرم)		۰/۱۵±۰/۸۹	۰/۲۳
بتاکاروتن (میکروگرم)	۲۷۳/۶±۲۱۷/۷	۳۵۰±۲۶۸/۵	۰/۱۷

نتایج به صورت انحراف معیار±میانگین گزارش شده اند.
 $\bar{x}$ = آزمون t مستقل

جدول ۳: ویژگی های بالینی بیماران مبتلا به میگرن

متغیرها	قبل	بعد	تغییرات*	سطح معناداری ^π	قبل	بعد	تغییرات*	سطح معناداری ^π
شدت درد (۱-۱۰)	۶/۸±۰/۹۴	۶±۱/۵	-۰/۸±۱/۵۷	۰/۰۰۳	۷/۲۲±۱/۱۴	۵/۴۸±۱/۷۸	-۱/۷۵±۱/۷۹	۰/۰۴۸
تکرار سردرد (روز در ماه)	۹/۴۵±۵/۴	۹/۰۲±۶/۷	-۰/۴۲±۴/۲۴	۰/۵۳	۸/۸±۶/۱۷	۶/۲۵±۴/۳۹	-۲/۵۵±۴/۳۲	۰/۰۲۶
مدت سردرد (ساعت)	۲۲/۸۵±۱۶/۴۸	۱۸/۶۵±۱۴/۴۷	-۴/۲±۱۲/۹	۰/۰۳۳	۱۷/۶۷±۱۳/۵۹	۱۳/۹۲±۹/۹	-۳/۷۵±۷/۹۱	۰/۰۹۲
نتیجه سردرد روزانه [§]	۱۹۸±۱۳۸/۹۹	۱۶۵/۴۵±۱۵۵/۶	-۳۲/۵۵±۱۲۹/۲۲	۰/۱۲	۱۵۱/۶۷±۱۳۸/۸۷	۹۴/۱۵±۱۱۷/۴۳	-۵۷/۵۲±۹۱/۶۴	۰/۰۲

نتایج به صورت انحراف معیار±میانگین گزارش شده اند.

* = تغییرات در هر گروه که از کسر مقدار هشت هفته از مقدار پایه هر متغیر به دست آمده است

π = آزمون t زوجی

$\bar{x}$ = آزمون t مستقل

$\bar{x}$ = نتیجه سردرد روزانه (HDR) = حاصل ضرب مدت زمان سردرد در فرکانس آن

مشخص شد که تاکنون هیچ کارآزمایی بالینی ای در مورد بررسی اثر مکمل روی به تنهایی بر ویژگی های حملات میگرنی انجام نشده است. تنها در دو مطالعه که توسط Dhillon و همکاران در سال های ۲۰۱۱ و ۲۰۱۶ انجام شد، تأثیر مثبت مصرف مکمل روی به همراه مکمل های غذایی دیگر (منیزیم، ب-کمپلکس، ویتامین E و کوآنزیم کیوتن) بر فرکانس و شدت حملات میگرنی گزارش گردید (۱۱، ۱۲)؛ اما بر مبنای این دو مطالعه نمی توان تأثیر مکمل روی را به طور جداگانه از سایر مکمل های دیگر بررسی نمود. نتایج پژوهش حاضر نشان دادند که مصرف مکمل روی به تنهایی منجر به کاهش قابل توجه شدت، فراوانی حملات میگرنی و نتیجه سردرد روزانه می شود. بر مبنای نتایج، مدت زمان سردرد در هر دو گروه دریافت کننده مداخله و دارونما

به نتیجه سردرد روزانه حاکی از آن هستند که در گروه دریافت کننده مکمل، تفاوت معناداری نسبت به قبل از مداخله وجود دارد ($P < 0/001$)؛ اما این تفاوت در گروه کنترل معنادار نمی باشد. بر مبنای نتایج می توان گفت که نتیجه سردرد روزانه در گروه مداخله به طور معناداری نسبت به گروه کنترل، بیشتر کاهش یافته است ($-57/52 \pm 91/64$ در مقابل $-32/55 \pm 129/22$) ($P = 0/02$) (جدول ۳). باید خاطرنشان ساخت که در پایان هشت هفته مداخله، تفاوت معناداری در سطح CRP بین گروه مداخله و کنترل مشاهده نشد ($P = 1$).

بحث

بر مبنای بررسی های صورت گرفته توسط پژوهشگران

کاهش یافت که دلیل توجیه‌کننده این مهم را می‌توان به مصرف داروهای معمول برای درمان میگرن نسبت داد؛ بنابراین مصرف مکمل روی بر مدت زمان سردرد تأثیری نداشته است.

میگرن با عوامل تغذیه‌ای متعددی همچون مصرف غذاهای حاوی مونوگلوکاتامات سدیم، غذاهای حاوی تیرامین، گرسنگی، نخوردن غذای کافی و به تأخیر انداختن وعده‌های غذایی در ارتباط می‌باشد (۲۳). نتایج مطالعات مختلف نشان‌دهنده شیوع کمبود مواد مغذی (روی، سلنیم، مس و منیزیم) در بیماران مبتلا به میگرن می‌باشند (۶،۷). در این راستا، Gonullu و همکاران گزارش نمودند که غلظت پایین روی سرم در افراد ممکن است با فراوانی حملات میگرنی در ارتباط باشد؛ بنابراین احتمالاً مصرف مکمل روی می‌تواند باعث کاهش میزان سردرد شود (۷). مشابه با این یافته، در مطالعه‌ای مروری که توسط Nancy و همکاران در سال ۲۰۰۹ انجام شد، به وجود ارتباط معنادار بین کاهش سطح روی و میگرن اشاره گردید (۲۴). در این راستا در مطالعات انجام شده، ارتباط معناداری بین سابقه صرع و بروز سردرد گزارش شده است (۲۵،۲۶،۲۷). از سوی دیگر، مطالعات صورت گرفته در ارتباط با افراد مبتلا به صرع نشان از سطوح پایین‌تر روی در سرم این افراد نسبت به افراد سالم دارند (۲۸،۲۹،۳۰).

بسیاری از بیماران بر این باور هستند که با تغییر شیوه زندگی می‌توانند تعداد حملات خود را کاهش دهند (۳۱). بسیاری از درمان‌های دارویی معمولاً عوارض جانبی زیادی دارند (۳۲،۳۳). در حقیقت، به نظر می‌رسد که اثربخشی برخی از درمان‌های غیر دارویی از داروهای مورد استفاده برای پیشگیری از میگرن بیشتر می‌باشد (۳۲). در این راستا، مطالعاتی در رابطه با اثر درمان با استفاده از مواد مغذی بر افراد مبتلا به میگرن صورت گرفته است (۱۱،۱۲،۳۴). همراستا با این یافته‌ها، احتمالاً مکمل روی در بیماران مبتلا به میگرن به ویژه افرادی که دارای کمبود روی هستند می‌تواند شدت و فراوانی حملات میگرنی را کاهش دهد (۱۱،۱۲،۱۳).

Mossad و همکاران در پژوهش خود نشان دادند که مصرف زینک گلوکونات (۱۳/۳ میلی‌گرم) هر سه ساعت در روز می‌تواند موجب بهبود سردرد در بیماران مبتلا به سرماخوردگی شود. در این پژوهش گزارش گردید که احتمالاً روی نسبت به کلسیم در تسکین سردرد حیاتی‌تر می‌باشد (۳۵).

در مقابل، نتایج مطالعه Samman و Roberts نشان از آن داشتند که مصرف مکمل سولفات روی ۲۲۰ میلی‌گرمی (۵۰ میلی‌گرم عنصر روی) توسط افراد سالم به مدت شش هفته می‌تواند منجر به علائمی همچون سردرد، حالت تهوع و استفراغ و از دست دادن اشتها شود که علت آن را می‌توان به روش کار این پژوهشگران نسبت داد؛ به طوری که در پژوهش مذکور برای گروه مداخله، مصرف مکمل روی به صورت سه بار در روز تجویز شد؛ در حالی که در مطالعه حاضر، گروه مداخله روزی یک بار

مکمل روی را مصرف نمودند. احتمالاً دوز مصرفی بیش از ۵۰ میلی‌گرم عنصر روی در روز باعث بروز سردرد در این افراد شده باشد (۳۶).

با وجود شیوع میگرن، پاتوژنز آن به درستی شناخته نشده است؛ اما شواهد زیادی نشان‌دهنده نقش التهاب در ایجاد سردردهای میگرنی می‌باشند (۳۷). مطابق با تئوری نورونیک التهاب در پاتوژنسیته میگرن (۳۸،۳۹) و نیز به دلیل افزایش سطح فاکتور التهابی CRP در بیماران مبتلا به میگرن (۴۰) و نقش روی در کاهش CRP (۱۵،۴۱،۴۲)، پژوهش حاضر در ارتباط با تأثیر روی بر CRP انجام شد.

مکانیسم دقیقی از نقش مکمل روی در درمان سردردهای میگرنی وجود ندارد. روی یک ماده غذایی مهم در رژیم غذایی انسان است. هیپوتالاموس حاوی مقادیر بالایی از روی بوده و نسبت به کمبود آن حساس می‌باشد. کمبود روی در رژیم غذایی ممکن است منجر به اختلالات مغزی شود (۴۰،۴۳). روی در ساختار بسیاری از پروتئین‌ها، نقش بسیار مهمی را در سیگنال‌های سلولی ایفا می‌کند. Frederickson و همکاران در پژوهشی به بررسی نقش روی در بیولوژی اعصاب پرداختند و چندین نقش را برای روی در سیستم عصبی در نظر گرفتند که این مهم ممکن است نشان‌دهنده ارتباط بین میگرن و روی باشد (۴۴). مطالعات نشان داده‌اند که روی حداقل با دو گیرنده اصلی در فیزیولوژی میگرن در ارتباط می‌باشد: گیرنده ان-متیل-د-آسپاراتات (NMDA: N-Methyl-D-Aspartic) و گیرنده گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA: Gamma Aminobutyric Acid) (۴۵-۴۷). Zn^{2+} (شکل یونیک روی) و گلوکاتامات از انتقال‌دهنده‌های عصبی دخیل در فیزیولوژی میگرن هستند (۴۸). گلوکاتامات ممکن است در پاتوژنز میگرن نقش داشته باشد (۴۹). نتایج یک گزارش موردی انجام شده توسط Plummer و همکاران نشان‌دهنده کاهش بیان ژن و فعالیت گیرنده GABA در مغز افراد مبتلا به میگرن بودند (۵۰،۵۱). روی باعث کاهش غلظت گلوکاتامات خارج سلولی و افزایش غلظت خارج سلولی گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) شده و به عنوان یک انتقال‌دهنده عصبی عمل می‌کند. یون روی (Zn^{2+}) نیز به عنوان آنتاگونیست غیر رقابتی NMDA می‌تواند باعث تنظیم کاهشی پاسخ گلوکاتامات از طریق مهار آزادسازی و همچنین کاهش توانایی آن در فعال کردن گیرنده NMDA شده و در نتیجه منجر به کاهش درد گردد (۵۲،۵۳).

در انتها به دو مورد از محدودیت‌های این پژوهش اشاره می‌کنیم. نخست اینکه با توجه به محدودیت‌های مالی و تجهیزات، امکان بررسی موضوع این پژوهش از نظر سی‌تی اسکن، MRI (Magnetic Resonance Imaging) و نوار مغزی فراهم نبود؛ نیاز است این مهم در مطالعات آینده مورد توجه قرار گیرد. علاوه براین با توجه به برخی از ملاحظات اخلاقی، امکان ثبت مصرف مشروبات الکلی وجود نداشت. در ارتباط با نقاط قوت این

بالینی مشابه برای بهبود سردردهای ناشی از میگرن استفاده شود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به دلیل حمایت از این طرح تحقیقاتی تشکر و قدردانی می‌گردد.

تضاد منافع

هیچ‌گونه تضاد منافی وجود ندارد.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مورد تأیید قرار گرفته است (کد: IR.MUI.REC.1394.3.963) از شرکت‌کنندگان قبل از شرکت در مطالعه رضایت‌نامه مکتوب گرفته شده است.

References

1. Allena M, Steiner TJ, Sances G, Carugno B, Balsamo F, Nappi G, et al. Impact of headache disorders in Italy and the public-health and policy implications: a population-based study within the Eurolight Project. *J Headache Pain* 2015; 16(1): 100.
2. Cady RK, Munjal S, Cady RJ, Manley HR, Brand-Schieber E. Randomized, double-blind, crossover study comparing DFN-11 injection (3 mg subcutaneous sumatriptan) with 6 mg subcutaneous sumatriptan for the treatment of rapidly-escalating attacks of episodic migraine. *J Headache Pain* 2017; 1(1): 17.
3. Unalp A, Dirik E, Kurul S. Prevalence and clinical findings of migraine and tension-type headache in adolescents. *Pediatr Int* 2007; 49(6): 943-9.
4. Farhadi Z, Alidoost S, Behzadifar M, Mohammadibakhsh R, Khodadadi N, Sepehrian R, et al. The prevalence of migraine in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Iran Red Crescent Med J* 2016; 18(10): e40061.
5. Kelley NE, Tepper DE. Rescue therapy for acute migraine, part 3: Opioids, NSAIDs, steroids, and post-discharge medications. *Headache* 2012; 52(3): 467-82.
6. Nattagh-Eshtrivani E, Sani MA, Dahri M, Ghalichi F, Ghavami A, Arjang PA, et al. The role of nutrients in the pathogenesis and treatment of migraine headaches. *Biomed Pharmacother* 2018; 102: 317-25.
7. Gonullu H, Gonullu E, Karadas S, Arslan M, Kalemci O, Aycaan A, et al. The levels of trace elements and heavy metals in patients with acute migraine headache. *J Pak Med Assoc* 2015; 65(7): 694-7.
8. Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency: 50 years later. *J Trace Elem Med Biol* 2012; 26(2): 66-9.
9. Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency: its impact on human health and disease. *Adv Nutr* 2013; 4(2): 176-90.
10. Spierings EL. Pathogenesis of the migraine attack. *Clin J Pain* 2003; 19(4): 255-62.
11. Dhillon KS, Singh J, Lyall JS. A new horizon into the pathobiology, etiology and treatment of migraine. *Med Hypotheses* 2011; 77(1): 147-51.
12. Dhillon KS, Singh J, Lyall JS. Treatment of clinical cases of migraine. *J Headache Pain Manag* 2016; 1: 2.
13. Hamberger A, Van Gelder NM. Metabolic manipulation of neural tissue to counter the hypersynchronous excitation of migraine and epilepsy. *Neurochem Res* 1993; 18(4): 503-9.
14. Olesen J. The international classification of headache disorders: application to practice. *Funct Neurol* 2005; 20(2): 61-8.
15. Jamilian M, Foroozanfard F, Bahmani F, Talaee R, Monavari M, Asemi Z. Effects of zinc supplementation on endocrine

مطالعه نیز می‌توان به آنالیزهای آماری جامع اشاره کرد. از سوی دیگر، پژوهش حاضر اولین مطالعه کارآزمایی بالینی‌ای است که در آن به بررسی اثر مکمل‌یاری با روی به تنهایی بر علائم و شاخص التهابی پروتئین واکنشی C در بیماران مبتلا به میگرن پرداخته شده است.

نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از پژوهش حاضر نشان دادند که مکمل‌یاری با روی می‌تواند به شکلی مفید بر کاهش شدت سردرد، فرکانس (تعداد حملات میگرنی در ماه) و نتیجه سردرد روزانه تأثیر بگذارد؛ هرچند این اثر در مورد مدت زمان حملات سردرد مشاهده نشد. در این مطالعه ارتباطی بین سطح سرمی روی با پروتئین واکنشی C سرم به دست نیامد. با توجه به نتایج این پژوهش و تأثیر مثبت مکمل روی بر بهبود بیماران مبتلا به میگرن شاید بتوان توصیه نمود که از این مکمل در موقعیت‌های

- outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Biol Trace Elem Res* 2016; 170(2): 271-8.
16. Nordlund MJ, Pham TN, Gibran NS. Micronutrients after burn injury: a review. *J Burn Care Res* 2014; 35(2): 121-33.
 17. Probst YC, Tapsell LC. Overview of computerized dietary assessment programs for research and practice in nutrition education. *J Nutr Educ Behav* 2005; 37(1): 20-6.
 18. Shine B, de Beer FC, Pepys MB. Solid phase radioimmunoassays for human C-reactive protein. *Clin Chim Acta* 1981; 117(1): 13-23.
 19. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics-e-book. New York: Elsevier Health Sciences; 2012.
 20. García R, Báez AP. Atomic absorption spectrometry (AAS). Atomic absorption spectroscopy. London: IntechOpen; 2012.
 21. Mashhadi MA, Bakhshpour A, Zakeri Z, Ansari-Moghadam A. Reference range for zinc level in young healthy population in southeast of Iran. *Health Scope* 2017; 6(1): e18181.
 22. Asadi B, Khorvash F, Najaran A, Khorvash F. Cyproheptadine versus propranolol in the prevention of migraine headaches in children. *Pak J Med Sci* 2012; 28: 309-11.
 23. Finocchi C, Sivori G. Food as trigger and aggravating factor of migraine. *Neurol Sci* 2012; 33(Suppl 1): 77-80.
 24. Baker NC, Hemminger BM. Mining connections between chemicals, proteins, and diseases extracted from Medline annotations. *J Biomed Inform* 2010; 43(4): 510-9.
 25. Zarcone D, Corbetta S. Shared mechanisms of epilepsy, migraine and affective disorders. *Neurol Sci* 2017; 38(1): 73-6.
 26. Mantegazza M, Cestè S. Pathophysiological mechanisms of migraine and epilepsy: similarities and differences. *Neurosci Lett* 2018; 667: 92-102.
 27. Nye BL, Thadani VM. Migraine and epilepsy: review of the literature. *Headache* 2015; 55(3): 359-80.
 28. Seven M, Basaran SY, Cengiz M, Unal S, Yuksel A. Deficiency of selenium and zinc as a causative factor for idiopathic intractable epilepsy. *Epilepsy Res* 2013; 104(1-2): 35-9.
 29. Kheradmand Z, Yarali B, Zare A, Pourpak Z, Shams S, Ashrafi MR. Comparison of serum zinc and copper levels in children and adolescents with intractable and controlled epilepsy. *Iran J Child Neurol* 2014; 8(3): 49-54.
 30. Talat MA, Ahmed A, Mohammed L. Serum levels of zinc and copper in epileptic children during long-term therapy with anticonvulsants. *Neurosciences* 2015; 20(4): 341-5.
 31. Weatherall MW. The diagnosis and treatment of chronic migraine. *Ther Adv Chronic Dis* 2015; 6(3): 115-23.
 32. Mauskop A. Nonmedication, alternative, and complementary

- treatments for migraine. *Continuum* 2012; 18(4): 796-806.
33. Pini LA, Lupo L. Anti-epileptic drugs in the preventive treatment of migraine headache: a brief review. *J Headache Pain* 2001; 2(1): 13-9.
 34. Mauskop A. Complementary and alternative treatments for migraine. *Drug Dev Res* 2007; 68(7): 424-7.
 35. Mossad SB, Macknin ML, Mendendorp SV, Mason P. Zinc gluconate lozenges for treating the common cold: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Intern Med* 1996; 125(2): 81-8.
 36. Samman S, Roberts DC. The effect of zinc supplements on plasma zinc and copper levels and the reported symptoms in healthy volunteers. *Med J Aust* 1987; 146(5): 246-9.
 37. Tfelt-Hansen PC, Koehler PJ. One hundred years of migraine research: major clinical and scientific observations from 1910 to 2010. *Headache* 2011; 51(5): 752-78.
 38. Güzel I, Taşdemir N, Celik Y. Evaluation of serum transforming growth factor β 1 and C-reactive protein levels in migraine patients. *Neurol Neurochir Pol* 2013; 47: 357-62.
 39. Dalessio DJ. Vascular permeability and vasoactive substances: their relationship to migraine. *Adv Neurol* 1974; 4: 395-401.
 40. Welch KM, Brandes AW, Salerno L, Brandes JL. C-reactive protein may be increased in migraine patients who present with complex clinical features. *Headache* 2006; 46(2): 197-9.
 41. Kelishadi R, Hashemipour M, Adeli K, Tavakoli N, Movahedian-Attar A, Shapouri J, et al. Effect of zinc supplementation on markers of insulin resistance, oxidative stress, and inflammation among prepubescent children with metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2010; 8(6): 505-10.
 42. Bao B, Prasad AS, Beck FW, Fitzgerald JT, Snell D, Bao GW, et al. Zinc decreases C-reactive protein, lipid peroxidation, and inflammatory cytokines in elderly subjects: a potential implication of zinc as an atheroprotective agent. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(6): 1634-41.
 43. Takeda A, Hirate M, Tamano H, Oku N. Release of glutamate and GABA in the hippocampus under zinc deficiency. *J Neurosci Res* 2003; 72(4): 537-42.
 44. Frederickson CJ, Koh JY, Bush AI. The neurobiology of zinc in health and disease. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6(6): 449-62.
 45. Baker NC, Hemminger BM. Mining connections between chemicals, proteins, and diseases extracted from Medline annotations. *J Biomed Inform* 2010; 43(4): 510-9.
 46. Mlyniec K. Zinc in the glutamatergic theory of depression. *Curr Neuropsychopharmacol* 2015; 13(4): 505-13.
 47. Iacobucci GJ, Popescu GK. NMDA receptors: linking physiological output to biophysical operation. *Nature Rev Neurosci* 2017; 18(4): 236-49.
 48. Ghorbani A, Shaygannejad V, Arefi Y, Ansari B. Comparing the effects of memantine and sodium valproate in prevention of chronic and episodic migraine. *J Isfahan Med Sch* 2015; 33(343): 1157-67.
 49. Plummer PN, Colson NJ, Lewohl JM, MacKay RK, Fernandez F, Haupt LM, et al. Significant differences in gene expression of GABA receptors in peripheral blood leukocytes of migraines. *Gene* 2011; 490(1): 32-6.
 50. Mahalanabis D, Lahiri M, Paul D, Gupta S, Gupta A, Wahed MA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of the efficacy of treatment with zinc or vitamin A in infants and young children with severe acute lower respiratory infection. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(3): 430-6.
 51. Takeda A. Analysis of brain function and prevention of brain diseases: the action of trace metals. *J Health Sci* 2004; 50(5): 429-42.
 52. Mocchegiani E, Bertoni-Freddari C, Marcellini F, Malavolta M. Brain, aging and neurodegeneration: role of zinc ion availability. *Prog Neurobiol* 2005; 75(6): 367-90.