

## Effect of Coriander Fruit on Clinical Course of Migraine Patients: A Comparison between Random Effect and Transition Models

Mansouri A.<sup>1</sup> *MSc*, Zayeri F.\* *PhD*, Baghestani A.R.<sup>1</sup> *PhD*, Ghorbanifar Z.<sup>2</sup> *PhD*,  
Delavar Kasmaei H.<sup>3</sup> *PhD*, Sheidaei A.<sup>1</sup> *MSc*

\*"Proteomics Research Center" and "Department of Biostatistics, Faculty of Paramedical Sciences", Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>1</sup>Biostatistics Department, Paramedical Sciences Faculty, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup>Traditional Medicine Department, Traditional Medicine School, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>3</sup>Neurology Department, Medicine Faculty, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### Abstract

**Aims:** Among all types of headache, migraine is the third most prevalent disorder and seventh common cause of disability. In Old Persian medical literature, Coriander fruit have been introduced as a treatment of headache. The aim of this study was exploring the effect of Coriander fruit on severity and duration of migraine attacks.

**Materials & Methods:** This randomized triple-blind, placebo-controlled clinical trial was conducted in the neurology clinic of Shohadaye Tajrish hospital in Tehran. Based on sample size formula for longitudinal data, a total number of 66 patients were randomly assigned into intervention and control groups. Intervention group received common medicine plus Coriander fruit and the control group received common medicine plus placebo and both were followed during four weeks after intervention. For analyzing the data, random effect and transition models were utilized and the results were compared using Akaike criteria.

**Findings:** The average of attacks duration in the intervention group was 4.27 hours less than the control group ( $p < 0.001$ ). Also, mean severity of migraine attacks in the intervention group was 2.81 (based on VAS scale) less than control group ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Coriander fruit reduces the duration and severity of migraine attacks. Also, considering the duration and severity of last migraine attacks is necessary for prediction.

### Keywords

Migraine Disorders [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68008881>];

Coriandrum [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68028526>];

Herbal Medicine [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68029001>]

---

\* Corresponding Author

Tel: +982122707347

Fax: +9802122707347

Address: Department of Biostatistics, Faculty of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Qods Square, Darband Street, Tehran, Iran. Postal Code: 1971653313

fzayeri@gmail.com

Received: March 5, 2015

Accepted: May 22, 2015

ePublished: June 20, 2015

## اثر میوه گشنیز بر سیر بالینی بیماران مبتلا به سردرد میگرنی: مقایسه مدل‌های اثرات تصادفی و انتقال

کلیدواژه‌ها: اختلالات میگرنی، گشنیز، گیاهان دارویی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۱۲/۱۴

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۰۳/۰۳

\* نویسنده مسئول: fzayeri@gmail.com

### آیتنا منصوری MSc

گروه آمار زیستی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

### فرید زابری \* PhD

مرکز تحقیقات پروتئومیکس و "گروه آمار زیستی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران"

### احمدرضا باغستانی PhD

گروه آمار زیستی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

### زهرا قربانی‌فر PhD

گروه طب سنتی، دانشکده طب سنتی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

### حسین دلاور کسمایی PhD

گروه نورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

### علی شیدایی MSc

گروه آمار زیستی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

### چکیده

**اهداف:** در میان انواع سردرد، میگرن به‌عنوان سومین اختلال شایع و هفتمین علت شایع ایجاد ناتوانی شناخته شده است. در منابع پزشکی کهن ایران، میوه گشنیز به‌عنوان گیاه موثر در درمان سردرد معرفی شده است. هدف پژوهش حاضر، بررسی تاثیر میوه گشنیز بر کاهش شدت و مدت حملات میگرنی بود.

**مواد و روش‌ها:** این کارآزمایی بالینی تصادفی شاهددار سه‌سوکور در درمانگاه تخصصی مغز و اعصاب بیمارستان شهدای تجریش در شهر تهران انجام شد. در مجموع، با توجه به فرمول حجم نمونه برای داده‌های طولی، ۶۶ بیمار به‌صورت تصادفی به دو گروه مداخله و کنترل تقسیم شدند. افراد گروه مداخله داروی رایج به‌همراه داروی منتخب از تخم گشنیز و گروه کنترل داروی رایج به‌همراه دارونما دریافت کردند و به مدت ۴ هفته پس از شروع مطالعه پیگیری شدند. برای تحلیل داده‌ها، مدل‌های اثرات تصادفی و انتقال به‌کار گرفته شد و نتایج با توجه به معیار نیکویی برازش مقایسه شدند.

**یافته‌ها:** طول مدت درد بیماران در گروه مداخله به‌طور متوسط ۴/۲۷ ساعت کمتر از گروه کنترل بود ( $p < 0.001$ ). همچنین میانگین شدت درد بیماران در گروه مداخله به‌طور متوسط ۲/۸۱ واحد در مقیاس ۱۰-نمره‌ای کمتر از گروه کنترل بود ( $p < 0.001$ ).

**نتیجه‌گیری:** میوه گشنیز موجب کاهش علائم سردردهای میگرنی می‌شود. همچنین در نظر گرفتن مدت و شدت حمله میگرنی قبلی برای پیش‌بینی وضعیت فعلی ضروری به‌نظر می‌رسد.

### مقدمه

سردرد به‌علت شیوع بالا و ناتوانی‌های ناشی از آن یک مشکل عمده بخش سلامت به‌حساب می‌آید [۱، ۲]. در میان انواع سردرد، میگرن با شیوع حدود ۶٪ در مردان و ۱۸٪ در زنان [۳، ۴] به‌عنوان سومین اختلال شایع و هفتمین علت شایع ایجاد ناتوانی شناخته شده است [۵، ۶]. سردرد میگرنی به‌صورت حملات دوره‌ای و به‌همراه تهوع، استفراغ، نورهراسی و صوت‌هراسی بروز می‌کند [۷]. این علائم موجب می‌شود بیمار مبتلا زمان زیادی را در رختخواب به استراحت بگذراند [۳]. تا جایی که میگرن یک علت عمده برای غیبت از کار به‌شمار می‌رود [۸، ۹]. از سوی دیگر این نوع سردرد معمولاً از سنین آغاز بزرگسالی شروع شده و تا دهه ۵۰ عمر ادامه می‌یابد [۳، ۱۰]. در نتیجه، بار و هزینه‌های فردی و اجتماعی زیادی را به‌سبب ناتوان‌نمودن نیروی کار به جامعه تحمیل می‌کند [۲، ۳، ۵، ۱۰].

ناهمگونی بالینی در میگرن برخاسته از عوامل مختلفی نظیر ژنتیک، عوامل محیطی و سبک زندگی افراد است [۱۱]. از همین رو، درمان‌های فراوانی از جمله داروهای شیمیایی، روان‌درمانی، داروهای ضدتشنج و ضداسفردگی، طب سوزنی و طب سنتی مورد استفاده قرار گرفته است. با این وجود، برخی از آنها برای همه بیماران قابل استفاده نبوده یا مورد تایید متخصصان نیست [۳]. همچنین عوارض جانبی، مشکل عمده برخی درمان‌های دارویی است [۱۲]. با این تفاسیر برای مبتلایان به سردرد میگرنی در نظر گرفتن یک درمان پیشگراانه موثر ضروری به‌نظر می‌رسد [۱۳].

پس از تصمیم سازمان جهانی بهداشت مبنی بر تشویق کشورها در به‌کارگیری طب سنتی، استفاده از گیاهان دارویی برای درمان بیماری‌ها افزایش جهانی یافته است [۱۴، ۱۵] و حدود ۷۵ تا ۸۰٪ جامعه جهانی از گیاهان دارویی برای مراقبت‌های سلامت خود بهره می‌برند [۱۵]. مطالعات نشان می‌دهد که گیاهان دارویی برای درمان انواع سردرد موثر است [۱۴]. از این بین، میوه گیاه گشنیز با نام علمی *کوریاندروم ساتیووم* (*Coriandrum sativum L*) در منابع پزشکی کهن ایران به‌عنوان گیاه موثر در درمان سردرد معرفی شده است [۱۶]. اثرات ضددردی، ضدالتهابی و خواب‌آوری گشنیز در بسیاری از مطالعات حیوانی و انسانی در مقایسه با دیگر داروها نظیر مورفین و آسپرین بررسی و تایید شده است. وجود موادی چون لینالول در گشنیز، اثرات ضدالتهابی و ضددردی ایجاد می‌کند.

کدهای متفاوت و بطری‌های ۲۵۰ سی‌سی در اختیار بیماران قرار گرفت.

از بیماران خواسته شده بود تا طی ۴ هفته متوالی علائم سردرد هفتگی خود را از نظر طول مدت سردرد به ساعت و شدت هر حمله براساس مقیاس ۱۰ نمره‌ای در چک‌لیست مربوطه ثبت نمایند و در پایان هر هفته به پزشک ارایه دهند. در این میان، کسانی که در یک هفته بیش از یک حمله داشتند میانگین طول مدت و شدت حملات آن هفته را به‌عنوان علائم میگرنی آن هفته گزارش کردند. در بسیاری از مطالعات پزشکی، به‌منظور تشخیص و درمان بیماری، اندازه‌گیری‌های مکرری از افراد در طول زمان گرفته می‌شود. این مطالعات به مطالعات طولی موسوم هستند. در داده‌های جمع‌آوری شده در مطالعات طولی اغلب همبستگی وجود داشته و این همبستگی بایستی در مدل‌های آماری لحاظ شوند. اندازه‌گیری‌های مکرر در داده‌های طولی، ما را قادر می‌سازد که علاوه بر تغییرات بین‌فردی، تغییرات درون‌فردی در طول زمان را نیز مورد بررسی قرار دهیم [۲۴، ۲۵]. از آن جهت که میگرن جزو بیماری‌های مزمن به‌شمار می‌رود [۱۰]، این مطالعه به‌صورت طولی (اندازه‌گیری‌های مکرر در طول زمان) طراحی شد تا علاوه بر افزایش دقت نتایج، اثر مداخله مورد نظر در طول زمان نیز بررسی شود. بر این اساس دو مدل رایج اثرات تصادفی و انتقال در داده‌های طولی، برای تجزیه و تحلیل اطلاعات به‌کار برده شد. در مدل اثرات تصادفی، پاسخ به‌عنوان تابع خطی از متغیرهای کمکی با ضرایب رگرسیونی است که می‌تواند از یک فرد به فرد دیگر تغییر کند. این تغییرپذیری منعکس‌کننده ناهمگنی بین افراد بوده و این ناهمگنی در اثر همبستگی موجود بین پاسخ‌های یک فرد به‌دست می‌آید. از سوی دیگر مدل انتقال، پاسخ فعلی را به‌عنوان تابع خطی از متغیرهای کمکی و پاسخ‌های پیشین معرفی می‌کند [۲۸-۲۶]. بنابراین دو مدل مطرح‌شده برای تعیین اثر بالینی فرآورده طب سنتی منتخب از میوه گشنیز بر سیر بالینی بیماران مبتلا به سردرد میگرنی برآزش داده شد و با توجه به ماهیت داده‌ها بهترین مدل براساس معیار نیکویی برآزش انتخاب شد.

جدول ۱) فراوانی مطلق و نسبی (تعداد و درصد) اطلاعات دموگرافیک در دو گروه مداخله و کنترل

متغیرها	گروه مداخله	گروه کنترل
<b>جنسیت</b>		
زن	۲۶ (%۷۸/۸)	۲۵ (%۷۵/۸)
مرد	۷ (%۲۱/۲)	۸ (%۲۴/۲)
<b>وضعیت تاهل</b>		
مجرد	۹ (%۲۷/۳)	۱۵ (%۴۵/۵)
متاهل	۲۴ (%۷۲/۷)	۱۸ (%۵۴/۵)
<b>میزان تحصیلات</b>		
زیردیپلم	۷ (%۲۱/۲)	۲ (%۶/۱)
دیپلم و بالاتر	۲۶ (%۷۸/۸)	۳۱ (%۹۳/۹)

همچنین مطالعاتی نشان دادند که این گیاه باعث کاهش تولید نیتریک‌اکسید و افزایش نورآدرنالین و سروتونین و در نتیجه کاهش درد می‌شود [۲۲-۱۷]. با این وجود، تاکنون مطالعه‌ای در مورد تاثیر میوه این گیاه بر سردرد میگرنی انجام نگرفته است.

همان‌طور که پیش از این بیان شد، حملات میگرنی هزینه‌های فردی و اجتماعی زیادی را برای جامعه ایجاد کرده و برخی از داروهای شیمیایی موجود برای درمان این بیماری عوارض جانبی زیادی را به‌دنبال دارد. بنابراین در نظر گرفتن یک درمان پیشگیرانه با عوارض جانبی کمتر برای این سردرد ضروری به‌نظر می‌رسد. با توجه به مطالب مطرح‌شده، هدف پژوهش حاضر، بررسی تاثیر میوه گشنیز بر کاهش شدت و مدت حملات میگرنی بود.

## مواد و روش‌ها

این کارآزمایی بالینی تصادفی شاهددار سه‌سوکور با اطلاعات جمع‌آوری شده در درمانگاه تخصصی مغز و اعصاب بیمارستان شهدای تجریش شهر تهران از ۲۴ دی ۱۳۹۱ تا ۶ مهر ۱۳۹۲ انجام شد. کلیه بیماران در محدوده سنی ۱۸ تا ۴۵ سال که با شکایت سردرد به این درمانگاه مراجعه کرده بودند توسط پزشک متخصص مغز و اعصاب ویزیت شده و در صورت تشخیص میگرن به مجری پژوهش ارجاع داده شدند. پس از تعیین حجم نمونه با استفاده از فرمول حجم نمونه در داده‌های طولی [۲۳]، بررسی شرایط ورود و خروج و کسب رضایت‌نامه کتبی، ۶۶ بیمار به‌روش بلوک چهارتایی به دو گروه مداخله و کنترل تقسیم شدند.

افراد گروه مداخله داروی رایج به‌همراه داروی منتخب از تخم گشنیز و گروه کنترل داروی رایج به‌همراه دارونما دریافت می‌کردند. مداخله صورت‌گرفته به‌صورت مصرف شربت تخم گشنیز یا شربت دارونما با دوز ۱۵ میلی‌لیتر، سه بار در روز به‌مدت یک ماه به‌علاوه روزانه ۵۰۰ میلی‌گرم سدیم‌والپروات و ۱۰ میلی‌گرم نورتربتیلین به‌عنوان داروی رایج بود.

برای تهیه دارو، براساس دستورالعمل فارماکوپه یک شربت قند با بریکس بالاتر از ۷۰٪ به‌عنوان پایه و عصاره تغلیظ‌شده گشنیز به‌عنوان ماده موثره مورد استفاده قرار گرفت. پس از انجام مراحل آماده‌سازی، اسانس تغلیظ‌شده پس از آب‌گیری با استفاده از GC و GC/MS (کروماتوگرافی گازی و طیف‌سنجی جرمی/ کروماتوگرافی گازی) آنالیز شد و تفسیر طیف‌های به‌دست‌آمده نشان داد که اسانس دارای ۸۲٪ ترکیب لینالول، ۶٪ ژرانیول، ۵٪ آلفاپینن، ۳٪ بتاپینن و ۱/۴۸٪ تیمول است. در نهایت، شربت براساس وجود ۸۲٪ ترکیب لینالول در اسانس استخراج‌شده از ۱۰۰ میلی‌لیتر شربت استاندارد شد. برای ساخت دارونما از شربت قند پایه با بریکس بالاتر از ۷۰٪ و برای مشابهت از رنگ زرد روشن استاندارد و خوراکی با کد ۱۰۸۹۴ (شرکت ماگنولیا؛ ایران) استفاده شد و در شیشه‌های مشابه با دارو با برچسب‌های یکسان، ولی

## یافته‌ها

است. از سوی دیگر، میانگین شدت درد بیماران در گروه مداخله به‌طور متوسط ۲/۸۱ واحد (از ۱۰) کمتر از گروه کنترل بود.

طول مدت و شدت حملات برای هر بیمار به ترتیب به طول مدت و شدت حمله قبلی او بستگی داشت ( $p < 0.001$ ) و به‌عبارتی، هر کس که حمله قبلی طولانی‌تر و شدیدتری داشته، حمله فعلی طولانی‌تر و شدیدتری نیز خواهد داشت و برعکس.

براساس معیار انتخاب مدل  $AIC$  مدل انتقال (مارکوف) کمترین  $AIC$  را برای مدت و شدت حملات داشت و توانست به‌عنوان بهترین انتخاب برای برازش مدل در نظر گرفته شود. به‌عبارت دیگر می‌توان گفت این مدل نسبت به سایر مدل‌های معرفی‌شده بهتر توانست ارتباط بین مدت و شدت حملات میگرنی و اثر مداخله در طول زمان را بیان کند. بنابراین در نظر گرفتن مدت و شدت حملات در اندازه‌گیری قبلی در مدل، مهم تلقی می‌شود و بهتر است همبستگی بین داده‌ها با لحاظ کردن گام‌های قبل در مدل در نظر گرفته شود.

در بین ۶۶ بیمار شرکت‌کننده در مطالعه ۵۱ نفر (۷۷/۳٪) زن و ۱۵ نفر (۲۲/۷٪) مرد بودند. میانگین سنی افراد در گروه مداخله  $31/03 \pm 7/20$  سال و در گروه کنترل  $33/09 \pm 7/50$  (جدول ۱).

بیماران قبل از شروع مداخله، در گروه مداخله حملات طولانی‌تر و شدیدتری نسبت به گروه کنترل داشتند. پس از شروع مداخله و با گذشت زمان شدت و مدت حملات هر دو گروه کاهش یافت، اما این کاهش به‌طور معنی‌داری در گروه مداخله بیشتر بود (جدول ۲).

مدل‌های اثرات تصادفی و انتقال، معنی‌داری‌ها و ضرایب متفاوتی را ارائه دادند. نتایج حاصل از مدل انتقال برای شدت حملات و مدل اثرات تصادفی برای طول مدت حملات، بیان‌کننده وجود تفاوت معنی‌دار در این علائم بین دو گروه مداخله و کنترل بود ( $p < 0.001$ ). نتایج این دو مدل نشان داد که گروه مداخله به‌طور متوسط  $4/27$  ساعت درد کوتاه‌تری نسبت به گروه کنترل داشته

جدول ۲) مقایسه میانگین آماری طول مدت و شدت حملات میگرنی بین دو گروه در طول زمان

گروه‌ها	قبل از مداخله	هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم
طول مدت حملات میگرنی (ساعت)					
گروه مداخله	$23/94 \pm 3/51$	$8/03 \pm 0/15$	$3/57 \pm 0/44$	$0/98 \pm 0/22$	$0/15 \pm 0/06$
گروه کنترل	$14/94 \pm 2/46$	$10/70 \pm 1/37$	$8/40 \pm 0/91$	$6/84 \pm 0/83$	$4/17 \pm 0/65$
نمره شدت حملات میگرنی (واحد در مقیاس ۱۰ نمره‌ای)					
گروه مداخله	$8/42 \pm 0/20$	$5/09 \pm 0/30$	$2/73 \pm 0/27$	$0/80 \pm 0/15$	$0/21 \pm 0/08$
گروه کنترل	$6/64 \pm 0/35$	$5/60 \pm 0/32$	$4/99 \pm 0/33$	$4/09 \pm 0/42$	$3/70 \pm 0/44$

## بحث

حاضر در قالب یک کارآزمایی بالینی تصادفی با هدف بررسی تأثیر میوه گشنیز بر کاهش شدت و مدت حملات میگرنی انجام گرفت. تحقیقات *انصاری* و همکاران نشان داده است که گیاهانی مانند اسطوخودوس، گشنیز و بابونه باعث کاهش تولید نیتریک‌اکسید و در نتیجه کاهش حملات میگرنی می‌شوند [۱۷]. حیدری و همکاران [۱۹]، *طاهریان* و همکاران [۲۲] و *باتیستا* و همکاران [۱۸] در مطالعات جداگانه‌ای اثرات ضدالتهابی و ضددردی عصاره تخم گشنیز را روی موش بررسی و تایید نمودند. از سوی دیگر، خاصیت خواب‌آوری میوه گشنیز در سال ۲۰۰۹ توسط *لینک* [۳۷] و در سال ۲۰۰۶ توسط *امام‌قریشی* [۳۸] مورد ارزیابی قرار گرفت. آنان نشان دادند که فرآورده‌های گشنیز می‌توانند به بهبود خواب کمک نمایند، چرا که مشکلات خواب جزو شایع‌ترین عوامل ایجادکننده میگرنی به‌حساب می‌آید [۳۷-۴۰]. در این پژوهش نیز مطابق با مطالعات مشابه، نتایج نشان داد شدت و مدت حملات میگرنی در گروه مداخله که شربت میوه گشنیز را استفاده کرده بودند کاهش معنی‌داری یافته است.

برای مبتلایان به سردرد میگرنی در نظر گرفتن یک درمان پیشگیرانه موثر به‌منظور پرهیز از سردردهای ناشی از مصرف بیش از حد دارو و کاهش درد توصیه می‌شود. یک داروی پیشگیرانه که مدت و شدت حملات فرد را به حداقل نصف کاهش می‌دهد، به‌عنوان درمانی موثر تلقی می‌شود [۳۲-۲۹]. علاوه بر درمان‌های دارویی نظیر توپیرامات، والپروات‌سدیم، پروپرانولول و متوپرولول روش‌هایی مانند فیزیوتراپی، ماساژ، طب سوزنی و طب سنتی به‌عنوان درمان‌های جایگزین برای میگرنی معرفی شده‌اند. از طرف دیگر، در مطالعاتی اثر منیزیم، کوآنزیم، ریبوفلاوین و گل مینا بر درمان سردرد میگرنی نشان داده شده است [۳۶-۳۳]. با تمامی این تفاسیر انتخاب درمانی موثر برای میگرنی هنوز یک چالش جدی در بخش سلامت به‌حساب می‌آید.

در مطالعات طب سنتی و منابع پزشکی کهن ایران استفاده از میوه گشنیز به‌عنوان درمان موثر سردرد پیشنهاد شده است. مرور مطالعات گذشته نشان داد تاکنون مطالعه‌ای در خصوص تأثیر میوه این گیاه بر سردرد میگرنی انجام نگرفته است. از همین رو مطالعه

## منابع

- 1- Balaban H, Semiz M, Şentürk IA, Kavakçı Ö, Cinar Z, Dikici A, et al. Migraine prevalence, alexithymia, and post-traumatic stress disorder among medical students in Turkey. *J Headache Pain*. 2012;13(6):459-67.
- 2- Nazari F, Safavi M, Mahmudi M. Migraine and its relation with lifestyle in women. *Pain Pract*. 2010;10(3):228-34.
- 3- Afshinmajd S, Davati A, Akbari F. The effects of body mass index on the treatment of the patients with migraine headaches. *Iran J Neurol*. 2011;10(3-4):35-8.
- 4- Lipton RB, Serrano D, Holland S, Fanning KM, Reed ML, Buse DC. Barriers to the diagnosis and treatment of migraine: Effects of sex, income, and headache features. *Headache*. 2013;53(1):81-92.
- 5- Liu R, Yu S, He M, Zhao G, Yang X, Qiao X, et al. Health-care utilization for primary headache disorders in China: A population-based door-to-door survey. *J Headache Pain*. 2013;14(1):47.
- 6- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2163-96.
- 7- Zencirci B. Comparison of the effects of dietary factors in the management and prophylaxis of migraine. *J Pain Res*. 2010;3:125-30.
- 8- Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia*. 2001;21(7):774-7.
- 9- Shahbeigi S, Fereshtehnejad SM, Mohammadi N, Golmakani MM, Tadayyon S, Jalilzadeh G, et al. Epidemiology of headaches in Tehran urban area: A population-based cross-sectional study in district 8, year 2010. *Neurol Sci*. 2013;34(7):1157-66.
- 10- Wang S-J, Chen P-K, Fuh J-L. Comorbidities of migraine. *Front Neurol*. 2010;1:16.
- 11- Durham P, Papapetropoulos S. Biomarkers associated with migraine and their potential role in migraine management. *Headache*. 2013;53(8):1262-77.
- 12- Tajmirrahi M, Soheli-pour M, Basiri K, Shaygannejad V, Ghorbani A, Saadatnia M. The effects of sodium valproate with fish oil supplementation or alone in migraine prevention: A randomized single-blind clinical trial. *Iran J Neurol*. 2012;11(1):21-4.
- 13- Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, Fofi L. Migraine prophylaxis: What is new and what we need?. *Neurol Sci*. 2011;32 Suppl 1:S111-5.
- 14- Ghorbanifar Z, Kasmaei HD, Minaei B, Rezaeizadeh H, Zayeri F. Types of nasal delivery drugs and medications in Iranian traditional medicine to treatment of headache. *Iran Red Crescent Med J*. 2014;16(6):e15935.
- 15- Pal SK, Shukla Y. Herbal medicine: Current status and the future. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2003;4(4):281-8.
- 16- Rahimi R, Shams Ardekani MR, Farjadmand F. Innovations and experiences of Hakim Seyed Mohammad Momen Tonekaboni in Tohfe-al Momenin. 2011;1(2):165-84. [Persian]
- 17- Ansari M, Rafiee K, Fallah MS, Emamgholipour S. Migraine: Molecular basis and herbal medicine. In: Chen KS, editor. *Advanced topics in neurological disorders*. Rijeka, Croatia: INTECH; 2012.
- 18- Batista PA, Werner MF, Oliveira EC, Burgos L, Pereira P, Brum LF, et al. The antinociceptive effect of (-)-linalool in models of chronic inflammatory and neuropathic hypersensitivity in mice. *J Pain*. 2010;11(11):1222-9.

همان طور که پیش از این گفته شد، در این مطالعه اندازه‌گیری‌های مکرر برای ثبت علائم حملات میگرنی بیماران در طول زمان انجام گرفت. در اندازه‌گیری‌های تکراری (داده‌های طولی) همبستگی فردی وجود دارد. همبستگی در داده‌های طولی به دو صورت سرایت واقعی یا سرایت آشکار نمایان می‌شوند. بدین معنی که در سرایت واقعی پاسخ‌های بعدی به‌طور مستقیم متأثر از پاسخ‌های قبلی هستند و در سرایت آشکار افراد از یک جامعه ناهمگن آمده‌اند. مدل اثرات تصادفی بیانگر سرایت آشکار و مدل انتقال بیانگر سرایت واقعی در داده‌ها است [۲۶]. اگر داده‌های جمع‌آوری‌شده از یک کارآزمایی بالینی یا مطالعه پزشکی مورد نظر یکی از دو ویژگی فوق را داشته باشند و در مدل لحاظ نشود ممکن است نتایج گمراه‌کننده‌ای ارائه دهد. در مطالعه حاضر مدل انتقال، برازش بهتری نسبت به مدل اثرات تصادفی دارد و بنابراین در نظر گرفتن مدت و شدت حمله میگرنی قبلی برای پیش‌بینی وضعیت فعلی ضروری به نظر می‌رسد.

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به کوتاه بودن مدت زمان مداخله و پیگیری بیماران اشاره نمود. با توجه به مزمن بودن سردردهای میگرنی، انجام مطالعه‌ای با مدت درمان و پیگیری طولانی‌تر می‌تواند نتایج دقیق‌تری ارائه دهد. از سویی دیگر، برازش مدلی که هم بیانگر سرایت واقعی و هم سرایت آشکار در داده‌هاست می‌تواند اثر مداخله مورد نظر را بهتر توصیف کند.

## نتیجه‌گیری

میوه گشنیز به‌عنوان درمان پیشگیرانه در کاهش شدت و مدت حملات میگرنی موثر است. همچنین در نظر گرفتن مدت و شدت حمله میگرنی قبلی برای پیش‌بینی وضعیت فعلی ضروری به نظر می‌رسد.

**تشکر و قدردانی:** بدین وسیله از همکاری کارکنان دانشکده پیراپزشکی و مرکز تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تشکر و قدردانی می‌نمایم.

**تأییدیه اخلاقی:** طرح اصلی کارآزمایی در کمیته اخلاق در پژوهش‌های پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با شماره مجوز ۴۰۰/۸۷۶ تأیید و در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران به‌شماره IRCT2012122511876N ثبت شد.

**تعارض منافع:** تعارض منافی برای نویسندگان وجود نداشته است.

**منابع مالی:** پژوهش حاضر بخشی از نتایج پایان‌نامه کارشناسی‌ارشد آمار زیستی و طرح پژوهشی مصوب مرکز تحقیقات پروتئومیکس دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی را در بردارد. دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی منابع مالی این طرح را تأمین کرده است.

- headache: A worldwide problem. *Lancet Neurol*. 2004;3(8):475-83.
- 30- Fritsche G, Diener HC. Medication overuse headaches: What is new?. *Expert Opin Drug Saf*. 2002;1(4):331-8.
- 31- Gilmore B, Michael M. Treatment of acute migraine headache. *Am Fam Physician*. 2011;83(3):271-80.
- 32- Modi S, Lowder DM. Medications for migraine prophylaxis. *Am Fam Physician*. 2006;73(1):72-8.
- 33- Bianchi A, Salomone S, Caraci F, Pizza V, Bernardini R, D'Amato CC. Role of magnesium, coenzyme Q10, riboflavin, and vitamin B12 in migraine prophylaxis. *Vitam Horm*. 2004;69:297-312.
- 34- Lee MS, Ernst E. Acupuncture for pain: An overview of Cochrane reviews. *Chin J Integr Med*. 2011;17(3):187-9.
- 35- Loder E, Burch R, Rizzoli P. The 2012 AHS/AAN guidelines for prevention of episodic migraine: A summary and comparison with other recent clinical practice guidelines. *Headache*. 2012;52(6):930-45.
- 36- Rios J, Passe MM. Evidenced-based use of botanicals, minerals, and vitamins in the prophylactic treatment of migraines. *J Am Acad Nurse Pract*. 2004;16(6):251-6.
- 37- Linck VM, da Silva AL, Figueiró M, Piato AL, Herrmann AP, Dupont Birck F, et al. Inhaled linalool-induced sedation in mice. *Phytomedicine*. 2009;16(4):303-7.
- 38- Emamghoreishi M, Heidari Hamedani G. Sedative-hypnotic activity of extracts and essential oil of coriander seeds. *Iran J Med Sci*. 2006;31(1):22-7.
- 39- Engstrøm M, Hagen K, Bjørk M, Gravidahl GB, Sand T. Sleep-related and non-sleep-related migraine: Interictal sleep quality, arousals and pain thresholds. *J Headache Pain*. 2013;14:68.
- 40- Freedom T, Evans RW. Headache and sleep. *Headache*. 2013;53(8):1358-66.
- 19- Heidari M, Aghili M, Soltaninezhad E. Evaluation of anti-inflammatory and analgesic effects of *Coriandrum sativum* extract in mice. *J Qazvin Univ Med Sci*. 2005;8(4):8-13. [Persian]
- 20- Pathan AR, Kothawade KA, Logade MN. Anxiolytic and analgesic effect of seeds of *Coriandrum sativum* linn. *Int J Res Pharm Chem*. 2011;1(4):1087-99.
- 21- Sonika G, Manubala R, Deepak J. Comparative studies on anti-inflammatory activity of *Coriandrum sativum*, *Datura stramonium* and *Azadirachta indica*. *Asian J Exp Biol Sci*. 2010;1(1):151-4.
- 22- Taherian AA, Vafaei AA, Ameri J. Opiate system mediate the antinociceptive effects of *Coriandrum sativum* in mice. *Iran J Pharm Res*. 2012;11(2):679-88.
- 23- Schlesselman JJ. Planning a longitudinal study: I. Sample size determination. *J Chronic Dis*. 1973;26(9):553-60.
- 24- Fitzmaurice GM, Laird NM, Rotnitzky AG. Regression models for discrete longitudinal responses. *Stat Sci*. 1993;8(3):284-99.
- 25- Ware JH. Linear models for the analysis of longitudinal studies. *Am Stat*. 1985;39(2):95-101.
- 26- Funatogawa I, Funatogawa T. An autoregressive linear mixed effects model for the analysis of unequally spaced longitudinal data with dose-modification. *Stat Med*. 2012;31(6):589-99.
- 27- Kazemi I, Crouchley R. Modelling the initial conditions in dynamic regression models of panel data with random effects. *Contrib Econ Anal*. 2006;274:91-117.
- 28- Mansourian M, Kazemnejad A, Kazemi I, Zayeri F, Soheilian M. Bayesian analysis of longitudinal ordered data with flexible random effects using MCMC: Application to diabetic macular Edema data. *J Appl Stat*. 2012;39(5):1087-100.
- 29- Diener HC, Limmroth V. Medication-overuse