

The Efficacy of Melatonin on Disease Relief in Pediatrics with Migraine Treated with Propranolol

Paria Abbasian (Assitant Student)^{1,*}, Afshin Fayazi (Subspecialist)¹, Seyed Mohammad Sadegh Hosseini (PhD)², Yones Mohammadi (PhD)³

¹ Department of Pediatrics, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.

² School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.

³ Modeling of Noncommunicable Diseases Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

* **Corresponding Author:** Paria Abbasian, Department of Pediatrics, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran. Email: paria.abbasian.66@gmail.com

Abstract

Received: 08/06/2020

Accepted: 14/08/2020

How to Cite this Article:

Abbasian P, Fayazi A, Hosseini SMS, Mohammadi Y. The Efficacy of Melatonin on Disease Relief in Pediatrics with Migraine Treated with Propranolol. *Pajouhan Scientific Journal*. 2020; 19(1): 44-52. DOI: 10.52547/psj.19.1.44

Background and Objective: Migraine is the most common cause of headaches in children. Understanding the factors that lead to exacerbation of headaches and their recovery plays an important role in controlling the disease. Melatonin is a hormone secreted by the pineal gland of the midbrain and some surrounding tissues. Research has shown that melatonin levels are lower in patients with migraines than in healthy people. Propranolol is a first-line drug in the prevention of migraine headaches. Therefore, in the present study, we investigated the effect of propranolol with melatonin on improving migraine intensity in patients without sleep disorders.

Materials and Methods: In this study, 49 children aged 5 to 15 years old who referred to the pediatric neurology clinic of Besat Hospital in Hamadan with a headache complaint who were diagnosed with migraine were eligible to receive migraine prevention medication, entered the study. Patients with migraine without sleep disturbance were randomly divided into two groups. The first group (control group) were treated with propranolol tablets daily and the second group (case group) were treated with propranolol and melatonin tablets daily. The course of treatment was at least 4 weeks, and if patients received the appropriate response, treatment continued up to three months. Data were analyzed using SPSS software version 16.

Results: In this study, 49 patients with migraine (27 boys and 22 girls) who had the criteria to enter the study with an average age of 2.26 ± 10.12 entered the study. The highest frequency was related to the location of the headache in the frontal region and the quality of the headache of the multiplier type. It took about 1.5 years between the onset of the headache and the patients' visit to the doctor. The results of this study showed that the most irritating factor was school-related headaches and stress. The difference in the mean number of monthly headaches until the first month of treatment was not significant between the two groups, but after another three months of medication, the second group (propranolol and melatonin) surpassed the first group (propranolol) and decreased further in the number of monthly headaches

Conclusion: According to the results of this study, propranolol alone can be considered as an effective drug for the treatment of various migraine headaches in children, but the results showed that melatonin consumption, especially with a duration of use of more than one month, according to the regulation of the sleep cycle and Awakening, if combined with propranolol, can be both more effective in reducing patients' headaches and improving treatment satisfaction.

Keywords: Melatonin; Migraine; Sleep Disorders; Propranolol

تأثیر ملاتونین بر بهبود علائم بیماری در کودکان مبتلا به میگرن بدون اختلال خواب تحت درمان با پروپرانولول

پریا عباسیان^{۱*}، افشین فیاضی^۱، سید محمد صادق حسینی^۲، یونس محمدی^۳

^۱ گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

^۲ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

^۳ مرکز تحقیقات مدلسازی بیماری های غیرواگیر، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

* نویسنده مسئول: پریا عباسیان، دستیار تخصصی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی همدان، ایران. ایمیل: paria.abbasian.66@gmail.com

چکیده

سابقه و هدف: میگرن شایع ترین علت سردرد راجعه در کودکان است. شناخت عواملی که منجر به تشدید سردرد می شوند و بهبود آنها نقش مهمی در کنترل بیماری دارد. ملاتونین هورمون مترشحه از غده پینه آل مغز میانی و برخی بافت های محیطی است. تحقیقات نشان داده است میزان سطح خونی ملاتونین در بیماران مبتلا به میگرن در مقایسه با افراد سالم کمتر است. پروپرانولول از داروهای خط اول در پیشگیری سردردهای میگرنی است. بنابراین در مطالعه حاضر به تعیین تأثیر داروی پروپرانولول به همراه ملاتونین بر بهبود شدت میگرن در بیماران بدون اختلال خواب پرداخته ایم.

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۹/۰۳/۱۹

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۹/۰۵/۲۴

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی همدان محفوظ است.

مواد و روش ها: در این مطالعه موردی-شاهدی، ۴۹ نفر از کودکان ۵ الی ۱۵ ساله مراجعه کننده به درمانگاه مغز و اعصاب اطفال بیمارستان بعثت همدان با شکایت سردرد که تشخیص میگرن برای آنها گذاشته شده بوده و واجد شرایط دریافت داروی پیشگیری میگرن بودند، وارد مطالعه شدند. بیماران مبتلا به میگرن بدون اختلال خواب به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول (گروه شاهد) روزانه با قرص پروپرانولول درمان شدند و گروه دوم (گروه مورد) روزانه با قرص پروپرانولول به همراه یک عدد قرص ملاتونین تحت درمان قرار گرفتند. داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ با کمک آزمون آماری تی مستقل (در موارد نرمال بودن توزیع داده ها) یا من-ویتنی (در موارد توزیع غیر نرمال داده ها) و آزمون های کای دو مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته ها: در این مطالعه ۴۹ بیمار مبتلا به میگرن (۲۷ نفر پسر و ۲۲ نفر دختر) که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند با میانگین سنی $2/26 \pm 10/12$ سال وارد مطالعه شدند. بیشترین فراوانی مربوط به محل سردرد ناحیه فرونتال و بیشترین فراوانی مربوط به کیفیت سردرد نوع ضرباندار بود. حدود ۱/۵ سال بین شروع سردرد و مراجعه ی بیماران به پزشک طول کشیده بود. نتایج این مطالعه نشان داد، بیشترین عامل تحریک کننده سردرد مربوط به مدرسه (۶۳/۳٪) و استرس (۴۰/۸٪) بود. اختلاف کاهش میانگین تعداد سردردهای ماهیانه تا ماه اول درمان بین دو گروه معنادار نبود ($P=0/664$) ولی پس از گذشت سه ماه دیگر از مصرف داروها، گروه دوم (پروپرانولول و ملاتونین) از گروه اول (پروپرانولول) پیشی گرفته و کاهش بیشتری را در تعداد سردرد ماهیانه داشته است.

نتیجه گیری: با توجه به نتایج بدست آمده در این مطالعه، پروپرانولول به تنهایی می تواند به عنوان دارویی موثر بر درمان انواع سردردهای میگرنی اطفال مد نظر گرفته شود ولی نتایج نشان داد که مصرف ملاتونین مخصوصا با مدت مصرف بیشتر از یک ماه با توجه به تنظیم سیکل خواب و بیداری اگر با مصرف پروپرانولول همراه شود، می تواند در کاهش سردرد بیماران موثر واقع شود و میزان رضایت از درمان را بهبود بخشد.

واژگان کلیدی: ملاتونین؛ میگرن؛ اختلالات خواب؛ پروپرانولول

مقدمه

سردرد یکی از شکایات رایج در میان مراجعه کنندگان به مراکز درمانی است. میگرن یکی از مهم ترین انواع سردرد در

خلق و خوی فرد و اختلالات خواب می گردد و از این رو زبانه‌های روانی، اجتماعی و اقتصادی فراوانی در پی خواهد داشت. میگرن بر اساس گزارش سازمان جهانی بهداشت رتبه نوزدهم را در بین همه اختلالات ایجاد کننده ناتوانی به خود اختصاص داده است [۱۱].

در مطالعاتی که تا کنون انجام شده، نسبت شانس ابتلا به سردردهای تنشی و توأم میگرن و تنشی در میان دانشجویانی که الگوی خواب آنها غیرطبیعی بود، به صورت معنی داری از هم‌تایان آنها که از الگوی خواب طبیعی برخوردار بودند، بیشتر بود [۱۲].

به منظور پیشگیری از سردردهای میگرنی ترکیبات مختلف از جمله بتا بلوکرها (مانند پروپرانولول)، داروهای ضدافسردگی، کلسیم بلوکرها، داروهای ضد صرع، آنتاگونیست‌های سروتونین، مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز و... مورد استفاده قرار می‌گیرند که اثر بخشی متفاوت برای آنها ذکر شده است [۱۳-۱۵]. پروپرانولول از داروهای خط اول در پیشگیری سردردهای میگرنی است، ولی در مورد مبتلایان به آسم، بلوک قلبی و دیابت منع مصرف دارد [۱۵].

به کمک شناخت زودرس و تعدیل عوامل تشدید کننده و استفاده از روش‌های پیشگیری غیر دارویی، می‌توان از بروز و شدت حملات سردرد و عود آن جلوگیری و به تطابق بهتر کودک با درد مزمن و بهبود کیفیت زندگی او کمک نمود [۱۶]. با توجه به منابع در دسترس، پژوهش‌هایی تا کنون مبنی بر اثر بخشی ملاتونین بر سردرد های میگرنی و تنشی کودکان، انجام شده است. ملاتونین علاوه بر اینکه تنظیم‌کننده دوره خواب و بیداری است، جمع‌کننده (Scavenger) مواد سمی بدن در موقع خواب شبانه است. طبق تحقیقات، ملاتونین در بیماران میگرنی همواره کمتر از حد معمول در افراد سالم است. یک نظریه دیگر در بین دانشمندان متخصص مغز و اعصاب مطرح است، مبنی بر اینکه یکی از علت‌های بروز سردرد میگرنی در بیماران، افزایش تولید ماده «نیتریک اکساید» است. مقادیر طبیعی نیتریک اکساید برای بدن انسان لازم است و در صورت تجمع نیتریک اکساید در بدن، خاصیت سمی ظاهر می‌شود. بنا بر این نظریه، افزایش «نیتریک اکساید» موجب حملات سردرد میگرنی می‌شود. تلفیق مباحث نظری مربوط به نیتریک اکساید و ملاتونین، در مورد بیماری میگرن دستاوردهای چشمگیری دربر دارد. بنابراین اگر ملاتونین کافی در بدن انسان وجود داشته باشد، این ماده می‌تواند نیتریک اکساید را جمع‌آوری و از طریق ادرار دفع کند و در نتیجه بیماری سردرد میگرنی درمان شود. درمان‌های مورد تایید پروفیلاکسی میگرن مزمن با وجود تأثیر بالینی مناسب، در مواردی با عوارض آزاردهنده و مقاومت درمانی همراه است. ملاتونین با مکانیسم‌های مختلفی در پاتوفیزیولوژی میگرن نقش داشته و سطح آن در بیماران مبتلا به میگرن مزمن پایین‌تر از سطح نرمال است.

کل جهان، از جمله ایران می‌باشد و در میان انواع سردردها، میگرن پس از سردرد تنشی شایع‌ترین نوع سردرد است که می‌تواند بر تمامی ابعاد زندگی شخصی و اجتماعی بیمار تأثیر بگذارد [۲، ۱]. سردردهای میگرنی اغلب شدید بوده و منجر به اختلال در عملکرد روزانه می‌شوند. بطوری که بیمار مبتلا به میگرن به دلیل سردردهای شدید مکرراً مجبور به غیبت از محل کار یا مدرسه می‌گردد [۳]. میگرن شایع‌ترین شکل ناتوان کننده اولیه سردرد در کودکان بشمار می‌رود [۴].

سردردهای میگرنی به طور شایعی در نوجوانی آغاز می‌شوند و دانش آموز مبتلا به میگرن، در صورت وقوع مکرر سردرد، در معرض غیبت از مدرسه و افت تحصیلی و ورزشی قرار دارد [۳]. متأسفانه در بسیاری از موارد، سردردهای میگرنی اشتباهاً به عنوان سردرد ناشی از سینوزیت، عیوب انکساری چشم، کم‌خونی و غیره تشخیص داده می‌شود، این امر باعث می‌شود که حملات سردرد شدید ادامه پیدا کرده و علاوه بر آزار بیمار، وی را در انجام امور روزمره، فعالیت‌های ورزشی و درسی دچار مشکل کند [۵].

سردرد های میگرنی نوعی سردرد مزمن و دوره ای هستند که به صورت ناگهانی و حمله ای رخ می‌دهند و در فواصل حملات، بیماران فاقد علامت هستند. سردردهای میگرنی در ۱۰/۶ درصد کودکان بین ۵ تا ۱۵ سال رخ می‌دهند [۶]. در ۷۰ درصد کودکان مبتلا، تاریخچه مثبت خانوادگی وجود دارد و ۵ درصد کودکان مبتلا به میگرن، قبل از سن ۱۵ سالگی اولین حمله خود را تجربه می‌کنند. تخمین زده می‌شود که نیمی از بالغین اولین حمله میگرنی را در سنین کودکی تجربه می‌کنند. حتی کودکان ۲-۱ ساله نیز ممکن است دچار میگرن شوند که تشخیص آن بسیار مشکل است. در کودکان علایم رنگ پریدگی، بی‌حالی، حساسیت به نور، تحریک پذیری، خستگی، اختلالات خواب و استفراغ بدون علت ممکن است از نشانه‌های میگرن باشند [۷]. در مطالعه‌ای که در سال ۱۳۸۹ بر روی ۷۲۳ نوجوان در بیرجند صورت گرفت، شیوع سردرد در کودکان ۶۸/۵ درصد بود که ۶/۹ درصد آن از نوع سردرد میگرنی بود. معدل نمره تحصیلی این کودکان کاهش یافته بود. افت عملکرد تحصیلی با تعداد حملات، شدت و فواصل سردرد میگرنی همبستگی مثبت داشت [۸].

طبق مطالعات انجام شده بیش از ۳۰ درصد مبتلایان به میگرن و ۲۰ درصد مبتلایان به سردرد تنشی، در طول درد دچار ناتوانی در انجام فعالیت روزانه می‌شوند، بنابراین کاهش تعداد حملات سردرد میگرنی باعث افزایش توان یادگیری و جلوگیری از غیبت از مدرسه در دانش‌آموزان می‌شود [۹].

بین خواب و سردرد میگرنی رابطه‌ی نزدیک وجود دارد [۱۰]. با وجود اینکه میگرن نوعی سردرد خوش‌خیم می‌باشد، اما این درد در برخی موارد ناتوان کننده بوده، سبب اختلال عملکرد بیمار از جمله غیبت‌های طولانی از محل کار، تأثیر بر

(گروه شاهد) بودند که روزانه با قرص پروپرانولول با دوز ۱ میلی گرم به ازای هر کیلو وزن بدن درمان شدند. گروه دوم بیماران مبتلا به میگرن بدون اختلال خواب (گروه مورد) بودند که روزانه با قرص پروپرانولول با دوز ۱ میلی گرم به ازای هر کیلو وزن بدن به همراه یک عدد قرص ملاتونین ۳ میلی گرم تحت درمان قرار گرفتند. دوره درمان حداقل ۴ هفته بود که در صورت دریافت پاسخ های مناسب درمان ادامه یافت ولی در صورت عدم پاسخ مناسب، درمان تغییر یافت.

قبل از شروع درمان، در پایان هفته چهارم و در پایان سه ماهه اول، نتایج در چک لیست جمع آوری و اطلاعات ثبت شد. در صورت بروز عوارض یا تشدید علائم ناتوان کننده ضمن ثبت مشخصات در چک لیست داروهای جایگزین شروع شد.

کلیه‌ی بیماران با پروپرانولول ساخت شرکت رازک و ملاتونین ساخت شرکت رازک درمان تحت درمان قرار گرفتند. بیماران به فواصل یک ماه توسط فوق تخصص نرولوژی اطفال معاینه و رزیدنت اطفال با تماس های منظم تلفنی شرایط بیماران را پیگیری و اطلاعات دریافتی را ثبت کرد.

از برنامه SPSS نسخه ۱۶ جهت انجام آنالیز آماری داده های به دست آمده استفاده شد. سطح معنادار آماری ۵ درصد در نظر گرفته شد. اطلاعات توصیفی داده های کیفی به صورت جدول، نمودار، نسبت و درصد بیان شدند. جهت خلاصه بندی متغیرهای کمی از شاخص های مرکزی و پراکندگی استفاده گردید. جهت آنالیز داده ها آزمون آنالیز واریانس و کای دو استفاده شد.

یافته‌ها

در سیر مطالعه تعداد ۱۸ بیمار به دلیل عدم تبعیت از دستورات، از مطالعه خارج شدند و در نهایت ۴۹ نفر مورد بررسی قرار گرفتند. از ۴۹ بیمار مورد مطالعه با میانگین سنی $2/26 \pm 10/12$ و رنج سنی بین ۶ تا ۱۴ سال، ۲۷ نفر (۵۵/۱٪) را پسران و ۲۲ نفر (۴۴/۹٪) را دختران تشکیل دادند. میانگین سنی پسران $2/25 \pm 10/00$ و میانگین سنی دختران $2/31 \pm 10/27$ بود.

بیماران به دو گروه تحت درمان با پروپرانولول به تنهایی با ۲۷ نفر (۵۵/۱٪) و گروه تحت درمان با پروپرانولول به همراه ملاتونین با ۲۲ نفر (۴۴/۹٪) تقسیم بندی شدند.

از بین بیماران فقط ۳ نفر (۶/۱٪) دارای سابقه تشنج بودند و ۴۶ نفر (۹۳/۹٪) هیچ گونه سابقه تشنجی نداشتند. بیشتر بیماران مبتلا به میگرن شایع (۷۹/۶٪) بودند. کیفیت سردرد اغلب بیماران به صورت ضرباندار (۷۹/۶٪) بود و از نظر موضع سردرد، دوطرفه (۷۷/۶٪) گزارش شده بود. همچنین بیشترین ناحیه مورد درگیری مربوط به ناحیه فرونتال (۶۷/۳٪) بود (جدول ۱ و ۲).

بیشترین علائمی که در حین بروز میگرن خود را نشان

لذا با توجه به تاثیر منفی میگرن بر کیفیت زندگی کودکان [۱۷]، در این مطالعه بر آن شدیم تا به بررسی اثر ملاتونین بر شدت سردرد در کودکان مبتلا به میگرن مراجعه کننده به درمانگاه نورولوژی بیمارستان بعثت همدان بپردازیم تا بر اساس نتایج بدست آمده گامی در جهت ارتقای سلامت و مراقبت از کودکان برداشته شود.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده می باشد که بر روی کودکان ۵ الی ۱۵ ساله که در طی سال های ۱۳۹۷ و ۱۳۹۸ با شکایت سردرد به درمانگاه مغز و اعصاب اطفال بیمارستان بعثت همدان مراجعه کرده بودند، صورت پذیرفت.

در ابتدا به کودکان و والدینشان توضیحاتی در راستای اهداف مطالعه به صورت کامل ارائه شد و سپس معاینه بالینی دقیقی توسط پزشک انجام شد. در نهایت ۶۷ کودک که دارای کلیه معیارهای ورود به مطالعه، شامل: محدودیت سنی ۵ الی ۱۵ سال، تشخیص قطعی بیماری میگرن توسط پزشک متخصص نورولوژیست و رد سایر علت های سردرد، حائز شرایط شروع پروفیلاکسی میگرن (وجود بیش از یک حمله در هفته یا بیش از یک حمله ناتوان کننده که منجر به غیبت از مدرسه یا اختلال عملکرد بیمار شود) یا نمره شدت ناتوانی حاصل از سردرد های میگرنی اطفال (Ped-MIDAS) بیشتر از ۱۰، عدم اختلال در خواب بودند و رضایت خانواده جهت حضور در طرح را داشتند وارد مطالعه شدند. معیارهای خروج از مطالعه که شامل: تغییر در تشخیص بیماری، عدم تمایل به ادامه ی مطالعه و ابتلا به سایر بیماری های زمینه ای که امکان استفاده از پروپرانولول را نداشتند، بود جهت ورود بیماران به مطالعه لحاظ شد.

پرسشنامه اطلاعات دموگرافیک شامل ۲۲ سوال: سن، جنس، مدت زمان ابتلاء به بیماری میگرن، سن اولین سردرد، علت سردرد، نوع دارو مصرفی، مدت مصرف دارو، سابقه بیماری میگرن در خانواده، تحصیلات و شغل پدر و مادر و ... توسط پزشک و با همکاری یکی از والدین بیمار تکمیل شد. شدت درد بر اساس پرسشنامه لیکرتز والدین که پرسشنامه ای پنج گزینه ای است، ارزیابی شد و برای تعیین افت عملکرد یا ناتوانی ناشی از سردرد از پرسشنامه Ped-MIDAS استفاده شد. روایی هر دو پرسشنامه با استفاده از روش آلفاکرونباخ با ضریب اطمینان با قابلیت اعتماد بالا که نشانه ثبات درونی پرسشنامه ها است، ارزیابی شد. همچنین از ضریب همبستگی پیرسون جهت ارزیابی پایایی مناسب پرسشنامه ها استفاده شد.

بیماران بصورت تصادفی به روش Simple Random Sampling و با استفاده از جدول اعداد تصادفی در دو گروه قرار گرفتند. گروه اول بیماران مبتلا به میگرن بدون اختلال خواب

جدول ۴: فراوانی زمان های تشدید سردرد بیماران

ردیف	زمان های تشدید سردرد	فراوانی	درصد فراوانی
۱	صبح	۲۰	۴۰/۸٪
۲	ظهر	۳۹	۷۹/۶٪
۳	شب	۱۲	۲۴/۵٪
۴	نیمه شب	۰	۰٪

ناتوانی شدید (نمره بالای ۵۱) رنج می بردند.

زمان های تشدید سردرد بین بیماران متفاوت بود ولی نزدیک به ۸۰ درصد از بیماران در ساعات میانی روز (به ویژه ظهرها) بیشترین شدت سردرد را تجربه کرده بودند و یکی از دلایلی که بیماران اشاره داشتند، گرمای هوا در ساعات میانی روز بود که سبب تشدید سردرد بین بیماران می شد (جدول ۴).

عوامل تحریک کننده بسیاری برای سردرد بیماران وجود داشت ولی با توجه به نتایج پرسشنامه، مدرسه (۶۳/۳٪) و استرس (۴۰/۸٪) شایع ترین عامل تحریک کننده بود (جدول ۵).

با توجه به مقادیر P-Value بدست آمده از تست Wilcoxon، می توان نتیجه گرفت تعداد سردرد بیماران در هر دو گروه، قبل از درمان و پس از درمان به صورت محسوسی تغییر داشته است به صورتی که با گذشت چهار ماه از شروع درمان، کاهش تعداد سردردها بسیار معنادار بود ($P_1=0/006$) و همچنین تعداد سردردها در مدت زمان مورد مطالعه، دائما روند کاهشی داشته است، به نحوی که تعداد سردردهای ماه چهارم درمان نسبت به تعداد سردردهای ماه اول درمان به صورت معنادار کاهش یافته است. میزان تاثیرگذاری داروهای مصرفی در هر دو گروه تا ماه اول درمان تقریبا به یک اندازه بود ولی با گذشت زمان و پس از چهار ماه از شروع درمان، گروه دوم (پروپرانولول و ملاتونین) به صورت قابل ملاحظه ای نسبت به گروه اول (پروپرانولول) عمل کرد و بیماران این گروه شاهد کاهش بیشتری از تعداد سردردهای ماهانه خود بودند (جدول ۶ و ۷).

جدول ۵: فراوانی عوامل تحریک کننده سردرد بیماران

ردیف	عوامل تحریک کننده سردرد	فراوانی	درصد فراوانی
۱	استرس	۲۰	۴۰/۸٪
۲	مدرسه	۳۱	۶۳/۳٪
۳	بی خوابی	۴	۸/۲٪
۴	خستگی	۱	۲/۰٪
۵	سر و صدا	۸	۱۶/۳٪
۶	فعالیت زیاد	۸	۱۶/۳٪
۷	بازی با موبایل	۴	۸/۲٪

جدول ۱: فراوانی نوع کیفیت سردرد در کل بیماران

ردیف	نوع کیفیت سردرد	فراوانی	درصد فراوانی
۱	ضرباندار	۳۹	۷۹/۶٪
۲	فشازنده	۵	۱۰/۲٪
۳	هر دو مورد	۵	۱۰/۲٪
۴	هیچکدام	۰	۰٪

جدول ۲: فراوانی محل سردرد در کل بیماران

ردیف	محل سردرد	فراوانی	درصد فراوانی
۱	فرونتال	۳۳	۶۷/۳٪
۲	تمپورال	۲	۴/۱٪
۳	اکسی پوت	۳	۶/۱٪
۴	کل سر	۲	۴/۱٪
۵	فرونتال و تمپورال	۷	۱۴/۳٪
۶	اکسی پوت و تمپورال	۲	۴/۱٪

می دادند عبارت بودند از: فتوفوبی (۸۷/۷٪)، فنوفوبی (۷۵/۵٪) و تهوع (۶۷/۳٪). بیش از نیمی از بیماران حداقل سه نوع علامت همراه با خود داشتند و فقط یک بیمار (۲/۰٪) بدون علامت همراه بود که این نشان دهنده شیوع بالای علامت همراه در بین بیماران میگرن می باشد (جدول ۳).

بیشترین سابقه خانوادگی مربوط به مادر بیماران بود و نزدیک به ۷۰٪ از بیماران دارای سابقه خانوادگی میگرن بوده اند. بیماران به طور میانگین، پس از گذشت حدود یک سال و نیم از زمان تجربه اولین سردرد به پزشک مراجعه نمودند و متاسفانه اغلب والدین کودکان مبتلا به میگرن، این بیماری را خیلی جدی نگرفته و پس از مدت زمان طولانی و با مشاهده سردرد های متعدد کودکان خود، جهت معالجه آن ها به پزشک مراجعه کرده بودند. اغلب والدین عنوان نمودند که از امکان وجود بیماری میگرن در کودکان اطلاع نداشته و این بیماری را مربوط به بزرگسالان می دانسته اند.

بیماران به طور میانگین نزدیک به دو روز در ماه به دلیل وجود این بیماری از مدرسه غایب می شدند و تقریبا در ۶ روز از ماه، به دلیل وجود سردرد، از انجام فعالیت های روزمره و تکالیف مدرسه به صورت ناقص یا کامل بازمانده و اغلب در مدرسه دچار مشکل می شدند؛ به طوری که نتایج پرسشنامه Ped-MIDAS نشان می داد، تقریبا یک چهارم بیماران از

جدول ۳: فراوانی علائم همراه به تفکیک انواع آن در کل بیماران

ردیف	نوع علامت همراه	فراوانی	درصد فراوانی
۱	فتوفوبی	۴۳	۸۷/۸٪
۲	فنوفوبی	۳۷	۷۵/۵٪
۳	تهوع	۳۳	۶۷/۳٪
۴	استفراغ	۲۳	۴۶/۹٪
۵	اسموفوبی	۳	۶/۱٪

جدول ۶: تعداد سردرد بیماران در سه دوره زمانی اندازه گیری شده

گروه	نام متغیر	فراوانی	حداقل مقدار	حداکثر مقدار	میانگین	انحراف معیار
گروه اول (پروپرانولول)	ماه قبل از شروع درمان	۲۷	۳	۳۰	۱۰/۱۵	۷/۲۱
	یک ماه پس از درمان	۲۷	۰	۱۵	۴/۴۴	۴/۰۱
	ماه چهارم پس از درمان	۲۷	۰	۱۴	۳/۲۶	۳/۹۲
گروه دوم (پروپرانولول و ملاتونین)	ماه قبل از شروع درمان	۲۲	۳	۱۵	۸/۲۷	۳/۹۲
	یک ماه پس از درمان	۲۲	۱	۷	۳/۵۹	۱/۶۵
	ماه چهارم پس از درمان	۲۲	۰	۳	۱/۱۸	۱/۱۴

جدول ۷: مقایسه تغییرات تعداد سردرد بیماران در دوره های زمانی یکسان

ردیف	متغیر اول	متغیر دوم	P-Value
۱	تغییرات تعداد سردرد ماه قبل و بعد از شروع درمان در گروه اول	تغییرات تعداد سردرد ماه قبل و بعد از شروع درمان در گروه دوم	۰/۶۶۴
۲	تغییرات تعداد سردرد ماه قبل و ماه چهارم از شروع درمان در گروه اول	تغییرات تعداد سردرد ماه قبل و ماه چهارم از شروع درمان در گروه دوم	۰/۶۹۴
۳	تغییرات تعداد سردرد ماه اول و ماه چهارم از شروع درمان در گروه اول	تغییرات تعداد سردرد ماه اول و ماه چهارم از شروع درمان در گروه دوم	۰/۰۱۶

شدت سردرد بیماران به سه صورت خفیف، متوسط و شدید در نظر گرفته شد. این سوال یک بار قبل از شروع درمان و یک بار بعد از درمان در دو نوبت از بیماران پرسیده شد، سپس با استفاده از تست کای اسکوئر (Chi-Square Tests) شدت سردرد قبل و بعد از درمان با هم مقایسه شد که هر دو گروه به یک میزان در کاهش شدت سردرد بیماران موفق بودند ($P < 0/05$)، به صورتی که در گروه اول درصد فراوانی بیماران با شدت سردرد خفیف از ۱۴/۸٪ به ۸۵/۲٪ و در گروه دوم از ۹/۱٪ به ۸۶/۴٪ رسید (جدول ۹).

از بیماران و والدینشان میزان رضایتمندی بیماران از نوع درمان صورت گرفته شده، پرسیده شد و از آنان خواسته شد تا رضایت خود را به پنج صورت بسیار راضی، راضی، بی تاثیر، ناراضی و بسیار ناراضی اعلام کنند و در نهایت توسط تست کای اسکوئر (Chi-Square Tests) نتایج بدست آمده بین دو گروه باهم مقایسه شد (جدول ۸) که با توجه به مقادیر P-Value بدست آمده، میزان رضایتمندی بیماران از نوع درمان در گروه دوم (پروپرانولول و ملاتونین) نسبت به گروه اول (پروپرانولول) به طور معناداری بیشتر بود ($P = 0/0001$).

جدول ۸: مقایسه میزان رضایتمندی بیماران از نوع درمان صورت گرفته شده دو گروه

ردیف	نام گروه	بسیار راضی	راضی	بی تاثیر	ناراضی	بسیار ناراضی	P-Value
۱	گروه اول (پروپرانولول)	۱۲	۸	۲	۴	۱	۰/۰۰۰۱
۲	گروه دوم (پروپرانولول و ملاتونین)	۱۵	۵	۱	۱	۰	

جدول ۹: مقایسه شدت سردرد بیماران دو گروه

ردیف	گروه	نام متغیر	فراوانی سردرد خفیف	فراوانی سردرد متوسط	فراوانی سردرد شدید	P-Value
۱	گروه اول (پروپرانولول)	شدت سردرد بیماران قبل از درمان	۴	۱۱	۱۲	۰/۰۰۰۱
		شدت سردرد بیماران بعد از درمان	۲۳	۴	۰	
۳	گروه دوم (پروپرانولول و ملاتونین)	شدت سردرد بیماران قبل از درمان	۲	۱۰	۱۰	۰/۰۰۰۱
		شدت سردرد بیماران بعد از درمان	۱۹	۲	۱	

می باشد. در این مطالعه هفت عامل تحریک کننده سردرد در بین بیماران مشاهده شد که عبارتند از: استرس، مدرسه، بی خوابی، خستگی، سر و صدای بلند، فعالیت زیاد و بازی با موبایل. بیشترین عامل تحریک کننده سردرد مربوط به مدرسه و استرس بود و بیش از نیمی از بیماران از این دو عامل، اظهار ناراحتی شدید کرده بودند. همچنین در مطالعه ای که در استان لرستان بر روی ۲۰۰ بیمار سرپایی مراجعه کننده به بیمارستان تأمین اجتماعی صورت گرفته، شایعترین عامل محرک میگرن، سر و صدا معرفی شده بود [۲۰].

در مطالعه‌ی حاضر تعداد سردرد بیماران در یک ماه قبل از شروع درمان، یک ماه پس از درمان و در ماه چهارم پس از درمان، در هر دو گروه جمع آوری و آنالیز آماری شد. طبق نتایج بدست آمده در گروه اول (پروپرانولول) میانگین تعداد سردرد ماهانه در یک ماه قبل از شروع درمان ۱۰/۱۵ بوده است که پس از گذشت یک ماه از شروع درمان، این تعداد به ۴/۴۴ کاهش پیدا کرد و با ادامه مصرف دارو، این تعداد به ۳/۲۶ رسید که طبق انجام تست های آماری، این روند نزولی در تعداد سردردهای ماهانه کاملاً معنادار و محسوس بوده است. در مطالعه ای که توسط رضوی و همکارانش در سال ۱۳۸۲ در زمینه مقایسه اثرات درمانی و عوارض دارویی والپروات سدیم و پروپرانولول در پیشگیری از سردرد های میگرنی کودکان ۷-۱۵ ساله انجام شد، دو گروه را به مدت ۸ هفته به ترتیب تحت درمان با پروپرانولول و والپروات سدیم قرار داده بودند و ۴ هفته بعد از درمان پاسخ درمانی را ارزیابی کرده بودند. نتایج نشان داد که هر دو دارو در پیشگیری از حملات حاد میگرن در کودکان اثر و عوارض یکسانی داشته و می توان در شرایطی که هر یک از آن ها منع مصرف دارد از دیگری استفاده کرد [۲۱].

همچنین در گروه دوم (پروپرانولول و ملاتونین) نیز میانگین تعداد سردرد ماهانه در یک ماه قبل از شروع درمان از ۸/۲۷ به ۳/۵۹ پس از گذشت یک ماه از شروع درمان رسیده است که با ادامه مصرف دارو، این تعداد به ۱/۱۸ تقلیل یافته است که با انجام تست های آماری، این روند کاهشی کاملاً معنادار و قابل ملاحظه بوده است. با در نظر گرفتن کاهش میانگین تعداد سردردهای ماهیانه از یک ماه قبل از درمان و چهار ماه پس از درمان، به نظر می رسد مصرف پروپرانولول همراه با ملاتونین تاثیرگذاری بیشتری نسبت به مصرف پروپرانولول به تنهایی داشته است و روند بهبود بیماری سریعتر بوده است که طبق نتایج آماری، این تاثیرگذاری با مصرف طولانی تر ملاتونین و احتمالاً با تنظیم بیشتر سیکل خواب و بیداری بیماران، بیشتر خود را نشان می دهد؛ به عنوان مثال می توان به مطالعه فیاضی و همکارانش در سال ۲۰۱۶ اشاره کرد که نتایج نشان داد که نسبت شناس ابتلا به سردردهای تنشی و توأم میگرن و تنشی در میان دانشجویانی که الگوی

میگرن شایع ترین علت سردرد راجعه در کودکان است. تکرار حملات سردرد و عوارض آن باعث کاهش ارتباطات فردی، تاثیر بر کیفیت زندگی و فعالیتهای روزانه و خواب و بیداری می گردد. شناخت عواملی که منجر به تشدید سردرد می شوند و سعی در بهبود آنها نقش مهمی در کنترل بیماری دارد. مطالعه‌ی حاضر به بررسی تاثیر داروی ملاتونین بر بهبود شدت میگرن در بیماران بدون اختلال خواب می پردازد. از محدودیت های این طرح می توان به عدم تبعیت برخی از بیماران از روش‌های توصیه شده جهت درمان این بیماری، عدم مراجعه بیماران جهت پیگیری، عدم مصرف صحیح داروها و عدم رضایت جهت انجام مطالعه و انصراف بیماران از ادامه‌ی مطالعه در حین مطالعه اشاره کرد.

در حین بروز میگرن، معمولاً علائمی به همراه بیماری بروز می کند که تقریباً ۵ علامت فتوفوبی، فنوفوبی، تهوع، استفراغ و اسموفوبی از شیوع بیشتری برخوردار می باشند که در هر بیمار امکان ظهور هر ۵ علامت نیز دیده شده بود. طبق آنالیز اطلاعات بدست آمده تقریباً همه بیماران (۹۸/۰٪)، یک تا چند علامت را گزارش کرده بودند. فتوفوبی، فنوفوبی و تهوع به ترتیب بیشترین علامت همراه و اسموفوبی کمترین فراوانی را داشت؛ همچنین حدود ۹۰ درصد از بیماران بین دو تا چهار علامت همراه را با خود داشتند. در مطالعه آیت اللهی و همکارانش در سال ۱۳۸۷ نیز تهوع، فنوفوبی و فتوفوبی به عنوان بیشترین علامت همراه در بین بیماران مطرح بود [۱۸].

یکی از پارامترهای مهمی که معمولاً در مطالعات مورد بررسی قرار می گیرد، سابقه خانوادگی بیماران می باشد که از اهمیت بالایی برخوردار است. طبق نتایج بدست آمده، نیمی از بیماران دارای سابقه بیماری میگرن در مادران خود بودند و نیز بیش از دو سوم بیماران دارای سابقه مثبت بیماری میگرن در بین حداقل یکی از اعضای خانواده خود بودند که این تعداد ۲/۵ برابر تعداد بیماران بدون سابقه خانوادگی بیماری میگرن می باشد. در مطالعه ای که در شیراز بر روی ۱۸۶۸ نفر از دانش آموزان دختر مقاطع راهنمایی و متوسطه انجام شد، رابطه سابقه خانوادگی با سردرد میگرنی و نیز سردرد توأم میگرن و تنشی معنی دار بود [۱۶]. در مطالعه ای که آیت اللهی و خسروی در سال ۱۳۸۳ بر دانش آموزان دبستانی در شهر شیراز انجام دادند، سابقه بیماری در مادران بیشتر از پدران و سایر اعضاء خانواده بود ولی سابقه ابتلا به سردرد در پدر، مادر و فرزندان خانواده بصورت مجزا رابطه ای را با سردرد تنشی نشان نمی داد و این در حالی بود که طبق نتایج آن مطالعه، سابقه ابتلا به سردرد در یکی از اعضای خانواده (پدر یا مادر و یا یکی از فرزندان خانواده) خطر ابتلا به سردرد تنشی را ۳ برابر افزایش می داد [۱۹].

عوامل تحریک کننده بسیاری برای سردرد بیماران وجود دارد ولی تعدادی از آن‌ها در بین بیماران شایع تر و متداول تر

گروه ارتباط بین جنسیت، سن شروع سردرد، سابقه تشنج، نوع میگرن، وجود سابقه خانوادگی این بیماری با میزان پاسخ دهی به درمان به صورت جداگانه مورد ارزیابی قرار گرفت که در همه موارد هیچ گونه ارتباط معناداری بین هر یک از پارامترهای مورد مطالعه و میزان پاسخ دهی به درمان دیده نشد.

نتیجه گیری

با توجه به نتایج بدست آمده در این مطالعه، پروپرانولول به تنهایی می تواند به عنوان دارویی موثر بر درمان انواع سردردهای میگرنی اطفال مد نظر گرفته شود ولی نتایج نشان داد که مصرف ملاتونین مخصوصا با مدت مصرف بیشتر از یکماه با توجه به تنظیم سیکل خواب و بیداری بیماران اگر با مصرف پروپرانولول همراه شود، می تواند هم در کاهش سردرد بیماران بیشتر موثر واقع شود و هم میزان رضایت از درمان را بهبود بخشد در طی مدت اجرای این طرح، هیچکدام از بیماران اظهار ناراحتی و عوارض دارویی از ملاتونین نداشتند ولی به نظرمی رسد انجام مطالعات گسترده تر و بلند مدت تر می تواند از پایداری درمان با مصرف پروپرانولول و ملاتونین اطمینان بیشتری پیدا کرد و در صورت وجود عوارض دارویی می توان آن را مشخص کرده و مورد ارزیابی قرار داد.

تشکر و قدردانی

ضمن تشکر از اساتید و پزشکان محترم که در امر جمع آوری داده ها همکاری های لازم را داشتند و تشکر از تمامی شرکت کنندگان در این مطالعه که با مشارکت منظم خود ما را در انجام این مطالعه یاری نمودند.

تضاد منافع

این مطالعه برای نویسندگان هیچ گونه تضاد منافی نداشته است.

ملاحظات اخلاقی

این پژوهش با رعایت موازین اخلاقی انجام شده است.

سهم نویسندگان

پریا عباسیان، مجری اول پژوهش و نگارش مقاله، افشین فیاضی طراحی پژوهش و یونس محمدی تحلیل داده ها و محمداصداق حسینی به عنوان همکار پژوهشی در این مطالعه شرکت داشتند.

حمایت مالی

این تحقیق هیچ کمک مالی خاصی از سازمان های تامین مالی در بخش های دولتی، تجاری یا غیرانتفاعی دریافت نکرده است.

خواب آنها غیرطبیعی بود، به صورت معنی داری از همتایان آنها که از الگوی خواب طبیعی برخوردار بودند، بیشتر بوده است [۲۲].

لذا مشاهده می شود اختلاف کاهش میانگین تعداد سردردهای ماهیانه تا ماه اول درمان بین دو گروه معنادار نبوده ولی پس از گذشت سه ماه دیگر از مصرف داروها، گروه دوم (پروپرانولول و ملاتونین) از گروه اول (پروپرانولول) پیشی گرفته و کاهش بیشتری را در تعداد سردرد ماهیانه رقم زده است.

در مطالعه ای همسو که توسط Long و همکارانش در ایرلند تحت عنوان " نقش درمانی ملاتونین در پروفیلکسی میگرن: یک مطالعه سیستماتیک مروری" در سال ۲۰۱۹ انجام شد، مطالعات مشاهده ای از اثرات ملاتونین در بهبود سردردهای میگرنی حمایت می کرد و ملاتونین به احتمال زیاد می تواند در پیشگیری از میگرن سودمند باشد و همچنین می تواند اثر بخشی مشابه سایر داروهای پیشگیرانه اصلی را داشته باشد. در مطالعه ی مذکور ملاتونین در مدت مصرف ۲ ماهه بی اثر بود بنابراین، ۳ ماه یا بیشتر ممکن است مدت کافی برای درمان میگرن باشد [۲۳]. همچنین در مطالعه ای دیگر که توسط برونو و همکارانش در سال ۲۰۰۸ با هدف " بررسی ارتباط بین سردرد و کیفیت خواب در جمعیت غیربالینی کودکان و نوجوانان" در ایتالیا انجام شد، در مجموع ۱۰۷۳ کودک و نوجوان با میانگین سن ۱۰/۵۶ سال) از چهار مدرسه شهر رم کشور ایتالیا به صورت تصادفی انتخاب شدند. ۵۰/۹٪ واحدهای پژوهش مذکر بودند. بر اساس پرسشنامه سردرد بیماران به سه گروه: مبتلا به میگرن، بدون میگرن و مبتلا به سردردهای متفرقه تقسیم شدند. از نظر مشکلات خواب و بیداری، خواب آلودگی و سیکل خواب شبانه روزی ارتباط آماری معناداری بین گروه میگرن و گروه غیر میگرن نشان داده شد. لذا نتایج این مطالعه به صراحت نشان داد که خواب و سردرد به هم وابسته هستند [۲۴]. همچنین در مطالعه ای که در سال ۲۰۱۶ تحت عنوان " کارآزمایی بالینی تصادفی با مقایسه ملاتونین ۳ میلی گرم، آمی تریپتیلین ۲۵ میلی گرم و پلاسبو برای پیشگیری از میگرن" توسط Gonçaves و همکارانش انجام شد. پس از یک فاز پایه ۴ هفته، ۱۹۶ نفر از بیماران به طور تصادفی به سه گروه پلاسبو، آمی تریپتیلین ۲۵ میلی گرم و ملاتونین ۳ میلی گرم تقسیم شدند و به مدت ۳ ماه (۱۲ هفته) تحت درمان قرار گرفتند. در نتیجه اولیه، تعداد روزهای سردرد میگرنی در هر ماه در ابتدای ماه و در ماه قبل مورد ارزیابی قرار گرفت. در نتایج ثانویه میزان پاسخ دهی، شدت میگرن، مدت زمان و استفاده از روش های ضد درد و تحمل پذیری نیز بین گروه ها مقایسه شد. نتایج نشان داد میزان سردردهای میگرنی در گروه ملاتونین نسبت به پلاسبو کاهش معناداری داشته است. همچنین در گروه ملاتونین در مقایسه با آمی تریپتیلین میزان تحمل سردرد در گروه ملاتونین بیشتر بوده است [۲۵]. در هر

REFERENCES

- Safavi M, Nazari F, Mahmodimajdabadi M. The relationship of migraine headache and life style among women. *Iranian Journal of Nursing* 2008; 21(55): 89-100. (Persian)
- Victor M. Ropper H. *Principles of Neurology*. 7th ed. Newyork: MC Graw Hill, 2001.
- Maytal J, Lipton R, young M. HIS Critevia and Childhood migraines. *Ann Nevrol* 1995; 38: 529530.
- Engstrom M, Hagen K, Bjork M, et al. Sleep related and non-sleep-related migraine: Interictal sleep quality, arousals and pain thresholds. *Journal of Headache Pain* 2013; 14(1): 68-76.
- Lance JW, Goodby PT. *Mechanism and Management of Headache*. 3rd ed. OxFord: Butterworth, 1998.
- Hershey AD, Migraine Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St Geme JW, Behrman RE. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th Edit. Saunders, Philadelphia, 2011.
- Hockenberry MJ, Wilson D, Wong DL. *Wong's Essentials of Pediatric Nursing*. 11nd Edit. Elsevier Health Sciences Co, United States, 2012.
- Khazaie T, Dehghani Firoozabadi M, Sharifzadeh G. Prevalence of migraine and its relationship to educational performance in adolescents of Brijand city. *Journal of Birjand University of Medical Sciences*. 2011; 18(2): 94-101. (Persian)
- Moayedi AR, Boroomand Sh. Causes of headache in patients referring to Bandar Abase Pediatric Hospital. *Journal of Hormozgan University of Medical Sciences* 2004; 2(1): 73-76. (Persian)
- Moreno MA. Advice for patients. Treating headaches in children and adolescents. *Journal of American Medical Association Pediatric* 2013; 167(3): 230-308.
- The International Classification of Headache Disorder: Second Edition. *Cephalalgia* 2004; 24(Supple1): 9-160.
- Ayatollah S. M. T, Darab Zand, Tosca, Bozorgi, Sheibani Monfared F. The prevalence of tension and migraine headaches in students of Shiraz University of Medical Sciences, *Journal of Kerman University of Medical Sciences*. 1999; 6(3): 148-141. (Persian)
- Fenichel Gerald M. Headache. In : Fenichel Gerald. *Clinical Pediatric Neurology*. 4th ed. Philadelphia : Saunders; 2001; P.77-9.
- Wasiewski warren. Preventive therapy in pediatric migraine. *J child Neurol* 2001 ;16 :71-8.
- Mathew NT, Saper JR, Silberstein SD, Rankin L et al. Migraine prophylaxis with Divalproex. *Arch of Neurology* 1995; 52: 281-6.
- Guidetti V, Dosi C, Bruni O. The relationship between sleep and headache in children: Implications for treatment. *Journal of International Headache Society* 2014; 34(10): 767-776.
- Wanga GH, Xu GX, Liu Z, Lu N, Mad R, Zhang E. Sleep patterns and sleep disturbances among Chinese school-aged children: Prevalence and associated factors. *Journal of Sleep Medicine* 2013; 14(2): 45-52.
- Ayatollah MT, Sahib L, True Argument A. Epidemiological and clinical features of migraine headaches and stress and their prevalence in Shiraz hospital staff. *Iranian Journal of Neuroscience*, 2008; 7(24): 313-304.
- Ayatollah M.T., Khosravi A. A case study of the factors affecting migraine and tension headache in primary school students in Shiraz. *Scientific Journal of Hamadan University of Medical Sciences and Health Services*. 2004; 11(2):37-42.
- Ramadan NM, Buchanan TM. New and future migraine therapy. *Pharmacol Ther*. 2006; 112(1): 199-212.
- Taghdiri M M, Razavi Z. A Comparison Between the Treatment and Side Effect of Sodium Valproate and Propranolol in Preventing Migraine Headaches. *Avicenna J Clin Med*. 2004; 11(2):38-42.
- Fayyazi A, Khajeh A, Ghazavi A, Sangestani M. Omega 3 in Childhood Migraines: a Double Blind Randomized Clinical Trial. *Iran J Child Neurol*. 2016;10(1):9-13.
- Long, Rujin, Zhu, Yousheng, Zhou, Shusheng. Therapeutic role of melatonin in migraine prophylaxis: A systematic review. 2019;98(3).
- Bruni O, Russo P.M, Ferri R, Novelli L, Galli F, Guideti V. Relationships between headache and sleep in a non-clinical population of children and adolescents. *The journal of sleep medicin* 2008; (9):542-548.
- Gonçalves AL, Martini Ferreira A, Ribeiro RT, et al. Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2016; 87:1127-1132.