

Original Article

The Effect of Wet Cupping on Transforming Growth Factor- β 1 in Patients with Migraine

AbdolKarim Sheikhi^{1*}, Maryam Raoofinezhad², Seyed Masoud Ghotb³, Hamid Karimi⁴, Mehdi Sheikhi⁵, Razieh Sheikhi⁶, Seyed Nouraddin Moosavinasab⁷

1. Professor of Immunology, Department of Immunology & Microbiology, Faculty of Medicine, Dezful University of Medical Sciences, Dezful, Iran. (Corresponding Author) Email: sheikhi.a@dums.ac.ir
2. MSc of Biology, Faculty of Life Sciences, Islamic Azad University, Tehran North Branch, Tehran, Iran.
3. General Physician, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Dezful University of Medical Sciences, Dezful, Iran.
4. Assistant Professor of Internal Medicine, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Dezful University of Medical Sciences, Dezful, Iran.
5. Student of Medicine, Faculty of Medicine, Kazeroon Azad University, Kazeroon, Iran.
6. MSc of Environmental Health, Department of Environmental Health Engineering, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
7. Associate Professor of Social Medicine, Department of Social Medicine, Faculty of Medicine, Sari University of Medicine Sciences, Sari, Iran.

Received: 18 Feb 2018 Accepted: 20 May 2018

Abstract

Background and Aim: Bleeding and cupping or 'wet cupping' have been used in medicine since ancient times in the treatment of inflammatory disorders. Recent studies show its useful effects on migraine and sciatica. Some researches show TGF- β 1 involvement in immuno-regulation of inflammatory diseases. Aim of this study was to show if wet cupping have any effect on serum TGF- β 1 concentration of patients with migraine and sciatica.

Materials and Methods: To measure serum TGF- β 1 concentration, serum of thirty two (6 male and 26 female) patients and twenty two (4 male 18 female) healthy controls was taken and frozen before and one week after the 3rd treatment. The TGF- β 1 concentration was measured by ELISA method.

Findings: TGF- β 1 levels decreased significantly in the serum of patients after wet cupping ($p < 0.001$). TGF- β 1 levels in healthy subjects did not change significantly after wet cupping ($p = 0.776$). The rate of TGF- β 1 in patients was higher than healthy subjects ($p < 0.05$).

Conclusion: This study shows wet cupping has a significant effect on TGF- β 1 secretion in migraine patients. Given the key role of this cytokine in regulating inflammation in the central nervous system, it seems that wet cupping may help to relieve the disease.

Keywords: Wet Cupping; Migraine; Cytokine; Inflammation; Iranian Traditional Medicine; TGF- β 1

Please cite this article as: Sheikhi AK, Raoofinezhad M, Ghotb SM, Karimi H, Sheikhi M, Sheikhi R, Moosavinasab SN. The Effect of Wet Cupping on Transforming Growth Factor- β 1 in Patients with Migraine. *Med Hist J* 2018; 10(34): 85-94.

اثر حجامت بر میزان TGF- β 1 سرم در بیماران مبتلا به میگرن

عبدالکریم شیخی^{۱*}، مریم رئوفی نژاد^۲، سیدمسعود قطب^۳، حمید کریمی^۴، مهدی شیخی^۵، راضیه شیخی^۶، سیدنورالدین موسوی نسب^۷

۱. استاد، گروه ایمنولوژی و میکروبیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی دزفول، دزفول، ایران. (نویسنده مسؤول) Email: sheikhi.a@dums.ac.ir

۲. فوق لیسانس، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران - شمال، تهران، ایران.

۳. گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی دزفول، دزفول، ایران.

۴. استادیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی دزفول، دزفول، ایران.

۵. دانشجوی رشته پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد کازرون، کازرون، ایران.

۶. دانشجوی دکترای بهداشت محیط، گروه مهندسی بهداشت محیط، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۷. دانشیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ساری، ساری، ایران.

دریافت: ۱۳۹۶/۱۱/۲۹ پذیرش: ۱۳۹۷/۲/۳۰

چکیده

زمینه و هدف: استفاده از روش حجامت از زمان‌های قدیم برای درمان بیماری‌های التهابی رایج بوده است. مطالعات اخیر نشان‌دهنده اثرات سودمند حجامت بر بیماران میگرن می‌باشد. بعضی تحقیقات بیانگر دخالت TGF- β 1 در تنظیم پاسخ ایمنی در بیماری‌های التهابی است. هدف از این مطالعه بررسی اثر حجامت بر میزان ترشح TGF- β 1 در سرم بیماران مبتلا به میگرن است.

مواد و روش‌ها: از سی و دو بیمار (۶ نفر مذکر و ۲۶ نفر مؤنث) مبتلا به میگرن و بیست و دو فرد سالم (۴ نفر مذکر و ۱۸ نفر مؤنث) قبل از حجامت و یک هفته بعد از سومین حجامت (فاصله بین نوبت‌های حجامت ۳۰ روز) خون‌گیری انجام شد و سپس سرم آن‌ها فریز شد. برای اندازه‌گیری میزان TGF- β 1 در سرم از روش الایزا استفاده شد.

یافته‌ها: میزان TGF- β 1 در سرم بیماران بعد از حجامت نسبت به قبل از حجامت به طور معنی‌داری کاهش یافت ($p < 0.001$). میزان TGF- β 1 در افراد سالم قبل و بعد از حجامت تغییر معنی‌داری نداشت ($p = 0.776$). میزان TGF- β 1 در بیماران نسبت افراد سالم بالاتر بود ($p < 0.05$).

نتیجه‌گیری: در این مطالعه مشخص شد که حجامت موجب افزایش معنی‌دار TGF- β 1 در سرم بیماران مبتلا به میگرن می‌شود. با توجه به نقش کلیدی این سایتوکاین در تنظیم التهاب در سیستم اعصاب مرکزی، لذا به نظر می‌رسد که حجامت ممکن است بتواند در بهبودی این بیماری مؤثر باشد.

واژگان کلیدی: حجامت؛ میگرن؛ سایتوکاین؛ طب سنتی ایران؛ TGF- β 1

مقدمه

مطالعات نشان داده که هرگونه التهابی که به بدن تحمیل شود، چه به طور فیزیکی و چه از طریق مواد بیولوژیکی می‌تواند آبخار سایتوکایینی را در گردش خون تغییر دهد. این تغییر می‌تواند اثرات سیستمیک بر روی بدن به جای بگذارد (۱-۳). حجامت یکی از روش‌های طب سنتی است که سابقه استفاده از آن به هزاران سال قبل می‌رسد که برای درمان انواع ناخوشی‌ها و بیماری‌ها بوده و احتمالاً بر این عقیده استوار بوده است که رنجوری آدمی در اثر به هم خوردن توازن چهار خلط «خون، بلغم، صفرا و سودا» می‌باشد. قدما بسیاری از عوارض را به زیادی خون یا پرخونی نسبت می‌دادند (۴). به علاوه معتقد بودند هرگاه یکی از آن‌ها از سه خلط دیگر جدا و منفصل شود، باز در مزاج انسان اختلال و ناخوشی پیش می‌آید. سعدی شاعر و نویسنده قرن هفتم قمری در همین باره اشعار دلچسب زیر را سروده است:

چهار طبع مخالف سرکش چندروزی شوند با هم خویش
ون یکی زان چهار شد غالب جان شیرین برآید از غالب

اخلاط اربعه و حجامت تا قرن گذشته دوام یافت تا آنکه اندک اندک از اعتبار افتاد، البته از همان دوران باستان طرفداران و مخالفان بسیار داشت، مثلاً بقراط (Hippocrates) (۵) از هواخواهان بزرگ و پسیکرسستوس (Psychresectus) پزشک نخست لئون دوتراس (Léon de Thrace) امپراتور روم، با فصد و حجامت میانه خوبی نداشت (این طبیب آنچنان نامدار بود که مردم می‌گفتند که روح اسقلیبوس، خدای پزشکی یونان باستان در او رسوخ کرده است). سرمدی در این روش درمانی، ابتدا بر روی پوست خلأ (Vacuum) و التهاب ایجاد می‌شود (با استفاده از بادکش کردن (Cupping)) و سپس با استفاده از تیغ‌های جراحی یک بار مصرف، خونروش سطحی ایجاد می‌شود. تأثیر احتمالی حجامت در بهبودی بعضی بیماری‌ها از جمله سردردهای شدید مانند میگرن و سینوزیت و ایجاد آرامش اعصاب مشاهده شده است (۴).

میگرن یکی از اختلالات شدید است که ویژگی آن سردردهای ملایم یا شدید پی در پی می‌باشد و غالباً با علائمی در سیستم عصبی اتونومس همراه است. پاتوژنز میگرن هنوز روشن نیست، ولی تحقیقات کنونی پیشنهاد می‌کند که التهاب می‌تواند روی تولید درد مؤثر باشد. التهابی که مد نظر محققین است، التهاب نروژنیک است که عبارت از التهاب بدون عامل عفونی است و عامل اصلی حمله‌های میگرنی است (۵-۶). این نوع التهاب در نتیجه ترشح انواعی از نروپپتیدهای وازواکتیو از نرون‌های پری واسکولار سه‌گانه و پاراسمپاتیک است که موجب گشادی عروق، افزایش نفوذپذیری عروق و ترشح مدیاتورهای پیش التهابی می‌شود.

این عوامل موجب تحریک نوسیسپتورها (نرون‌های حسی پاسخ‌دهنده به محرک‌های تخریب‌کننده) شده و با فعال‌سازی سلول‌های ایمنی به خصوص ماست سل‌های مغز (که احتمالاً عامل اصلی التهاب باشند)، موجب القای التهاب می‌شوند (۶). سلول‌های ایمنی فعال‌شده مقادیر زیادی سایتوکاین ترشح می‌کنند که موجب فعال‌سازی نرون‌های سه‌گانه و در نتیجه ترشح پپتیدهای وازواکتیو و دیگر مدیاتورهای بیوشیمیایی و در نهایت التهاب نروژنیک را تشدید می‌کند (۸-۱۱).

سایتوکاین‌ها جزء مدیاتورهای مهم مسیر التهابی هستند (۱۲-۱۴). مطالعات اخیر بر روی ارتباط بین سطح ترشح سایتوکاین‌ها و پاتوژنز میگرن متمرکز شده‌اند. TGF- β 1 یک سایتوکاین با عملکردهای متعدد است که توسط انواعی از سلول‌ها از جمله مونونوکلئار سل‌ها، ماکروفاژها، پلاکت‌ها، سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های ماهیچه‌ای صاف عروق، میوفیبروبلاست‌ها و سلول‌های کلیوی ترشح می‌شود. TGF- β 1 تکثیر، تمایز و فرایندهای التهابی را در بسیاری از سلول‌ها تنظیم می‌کند. به علاوه در تنظیم التهاب در سیستم اعصاب مرکزی نقش کلیدی به عهده دارد (۱۵-۱۷).

اگرچه مشاهداتی در خصوص تأثیر احتمالی حجامت بر بهبودی بیمارهای مختلف از جمله میگرن وجود دارد، لیکن اثبات این مشاهدات نیاز به بررسی علمی مکانیسم احتمالی چگونگی تأثیر آن دارد، لذا با توجه به این که TGF- β 1 به عنوان یکی از سایتوکاین‌های کلیدی دخیل در بروز میگرن

معرفی شده، در این مطالعه تأثیر حجامت بر میزان این سایتوکاین در سرم بیماران مبتلا به میگرن مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مورد - شاهدی با روش نمونه‌گیری غیر احتمالی آسان (در دسترس)، تعداد ۳۲ بیمار (۶ نفر مذکر و ۲۶ نفر مؤنث) مبتلا به میگرن از مهرماه ۱۳۹۲ تا مهرماه ۱۳۹۵ در این مطالعه شرکت کردند. همچنین تعداد ۲۲ فرد سالم (۴ نفر مذکر و ۱۸ نفر مؤنث) به عنوان کنترل در این مطالعه شرکت کردند. تمام افراد شرکت‌کننده (مراجعه‌کننده به کلینیک حجامت خیابان آزادی دزفول) در مطالعه فرم رضایت‌نامه کتبی آگاهانه را امضا کرده بودند. این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی دزفول در شهریورماه ۱۳۹۱ با کد DUR 104 1391 تصویب شد.

تمام بیماران توسط پزشک معاینه شدند و تشخیص میگرن بر اساس معیارهای انجمن سردرد بین‌المللی (the International Headache Society یا IHS) به شرح زیر صورت گرفت. بیمارانی که حداقل چهار حمله میگرنی که معیارهای زیر را داشتند وارد مطالعه شدند:

- حمله‌های سردرد بین ۴ تا ۷۲ ساعت طول می‌کشد (اگر درمان انجام نشود).

- سردرد دست کم دوتا از ویژگی‌های زیر را داشته باشد:

- ۱- یک طرف سر باشد؛ ۲- نبض دارد؛ ۳- شدت درد متوسط یا شدید باشد؛ ۴- فعالیت بدنی معمول موجب تشدید درد شود، به طوری که مانع ادامه فعالیت گردد (مثل قدم‌زدن یا رفتن بالا از پله‌ها).

- درحین سردرد، دست کم یکی از علائم زیر را دارد:

- ۱- تهوع و یا استفراغ؛ ۲- فتوفوبیا و فونوفوبیا.

بیماران میگرنی بیماری دیگری نداشتند و افراد سالم شرکت‌کننده به عنوان کنترل، سردرد و بیماری دیگری نداشتند و هیچ دارویی مصرف نمی‌کردند. سلامت افراد با معاینه بالینی و نرمال‌بودن آزمایش‌های روتین خون تأیید شد. خانم‌های شرکت‌کننده در این مطالعه در دوره عادت ماهیانه

نبودند، حامله و در حال شیردهی به فرزند نبودند. تمام بیماران مورد مطالعه به دستور پزشک و به منظور درمان مکمل، حجامت نمودند. همچنین افراد سالم به طور آگاهانه و به منظور تقویت بدن، بهبود کیفیت زندگی و پیشگیری از ابتلا به بیماری و زیر نظر پزشک اقدام به حجامت نمودند. در هر بار حجامت حداکثر ۳۰ میلی‌لیتر خون از محل حجامت دفع می‌شد.

حجامت از بین دو کتف بیماران و افراد کنترل انجام شد. از بیماران و افراد کنترل قبل از حجامت و یک هفته پس از بار سوم حجامت خون‌گیری وریدی به میزان ۵ سی‌سی انجام شد و سرم آن جدا شد و در دمای منفی ۷۰ درجه سانتی‌گراد فریز گردید. فاصله بین دفعات حجامت یک ماه $\pm$ یک هفته بود. اندازه‌گیری میزان TGF- β 1 در سرم همانطوری که قبلاً گزارش کردیم (۲۲-۱۸)، با استفاده از روش ساندویچ الایزا و طبق دستورالعمل کیت (Quantikine, R&D Systems, Minneapolis, MN) انجام گرفت.

در این مطالعه برای ارزیابی نرمال‌بودن مقادیر TGF- β 1 قبل و بعد از حجامت، از آزمون شاپیرو - ویلک (Shapiro Wilk) و برای ارزیابی همگنی واریانس‌ها از آزمون لون (Levene Test) استفاده شد. برای مقایسه مقادیر TGF- β 1 قبل و بعد از حجامت از آزمون تی زوجی Paired T Test استفاده شد. برای مقایسه مقادیر TGF- β 1 در گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس ANOVA استفاده شد. برای مقایسه دو به دو گروه‌ها آزمون بون فرونی (Bonferroni) به کار برده شد.

یافته‌ها

میانگین سنی بیماران $31 \pm 8/3$ و میانگین سنی افراد سالم $32 \pm 7/9$ سال بود.

همانطوری که در جدول ۱ نشان داده شده است، حدود یک‌سوم بیماران دارای علائم پیش‌درآمدی (Aura) بودند که این علائم ماهیتا دیداری، حسی یا حرکتی می‌باشند.

میزان TGF- β 1 در بیماران میگرنی با علائم و بدون علائم پیش‌درآمدی به طور معنی‌داری بالاتر ($p < 0.05$) از افراد سالم

(چه قبل از حجامت و چه بعد از بار سوم حجامت) است (شکل ۲-۱).

میزان TGF- β 1 در بیماران میگرنی بدون علائم پیش درآمدی تفاوت معنی‌داری با بیماران با علائم پیش‌درآمدی (چه قبل از حجامت و چه بعد از بار سوم حجامت) ندارد (شکل ۲-۱).

میزان TGF- β 1 بعد از حجامت نسبت به قبل از حجامت در سرم بیماران میگرنی اعم از میگرن با علائم ($p < 0.001$) یا بدون علائم پیش‌درآمدی ($p < 0.003$) به طور معنی‌داری کاهش یافته است، درحالی که در افراد سالم ($p = 0.776$) تغییر معنی‌داری نیافته است (شکل ۳).

بحث

در این مطالعه مشخص شد که میزان TGF- β 1 سرم در بیماران مبتلا به میگرن پس از حجامت به طور چشم‌گیری نسبت به قبل از حجامت کاهش پیدا می‌کند، در حالی که در افراد کنترل تغییری در TGF- β 1 سرم پس از حجامت به وجود نیامد، اگرچه TGF- β 1 یک سایتوکاین با عملکردهای متعدد است، ولی با توجه به ارتباط TGF- β 1 در فرایندهای التهابی، لذا برای بررسی اثر طولانی‌مدت حجامت بر میزان این سایتوکاین در سرم، به منظور پرهیز از اثر التهابی کوتاه‌مدت حجامت، یک هفته بعد از سومین حجامت، از بیماران خون‌گیری به عمل آمد. همچنین فاصله بین نوبت اول و دوم و سوم حجامت یک ماه $\pm$ یک هفته بود که نسبت به مطالعات دیگر فاصله زمانی مساوی و یا بیشتر است (۴، ۲۳).

مطالعات نشان داده که TGF- β 1 یکی از سایتوکاین‌های کلیدی در تنظیم التهاب در سیستم اعصاب مرکزی است، ولی دخالت احتمالی آن در بروز میگرن هنوز روشن نشده است.

Inoue و همکاران پیشنهاد کرد که افزایش TGF- β در مغز موجب احساس خستگی و کاهش فعالیت حرکتی می‌شود. بیماران مبتلا به میگرن اغلب از خستگی یا عدم توانایی در حین وقایع میگرنی شکایت دارند. این علائم ممکن است به علت افزایش TGF- β 1 باشد (۲۴).

در مطالعه‌ای که Kumiko Ishizaki و همکاران (۲۰۰۵) م. انجام داد، مشخص شد که میزان TGF- β 1 در بیماران میگرنی نسبت به افراد سالم فوق‌العاده بالاتر است (۲۵)، گرچه نتایج حاصل از اندازه‌گیری TGF- β 1 در سرم بیماران میگرنی با نتایج مطالعه فوق مطابقت دارد، لیکن مطالعه‌ای در خصوص اثر حجامت بر میزان TGF- β 1 در بیماران میگرنی حداقل نویسندگان این مقاله سراغ ندارند و این مطالعه برای اولین بار انجام شده است.

عمل Bloodletting به وسیله تقریباً تمامی فرهنگ‌ها و جوامع در بخشی از تاریخچه پزشکی‌شان مورد استفاده قرار گرفته است. بحث و جدل در مورد مفیدبودن آن از قرن پنجم قبل از میلاد وجود داشته است.

Bloodletting به سه روش اصلی انجام می‌شده که عبارت بوده است از:

۱- Phlebotomy یا فصد که عبارت از بریدن یک ورید و خون‌روش از آن ورید بوده و هم‌اکنون در سازمان انتقال خون به وسیله سرنگ انجام می‌گیرد؛

۲- Leeching که عبارت از استفاده از زالو برای مکیدن خون از سطح پوست بدن می‌باشد.

۳- Cupping و Bleeding همان حجامت است که با ایجاد خلأ بر روی پوست و خراش در اپیدرم و درم و با عمل مکش خون‌گیری انجام می‌شود (۲۳).

زکریای رازی در کتاب الحاوی جلد یک فصد را پیشگیری از سکتة مغزی و حجامت را پیشگیری از سکتة قلبی اعلام می‌دارد.

نتیجه‌گیری

اگرچه مشاهداتی در خصوص تأثیر احتمالی حجامت بر بهبودی بیمارهای مختلف از جمله میگرن وجود دارد، لیکن اثبات این مشاهدات نیاز به بررسی علمی مکانیسم احتمالی چگونگی تأثیر آن دارد. در این مطالعه برای اولین بار مشخص شد که حجامت موجب کاهش TGF- β 1 در سرم بیماران مبتلا به میگرن می‌شود.

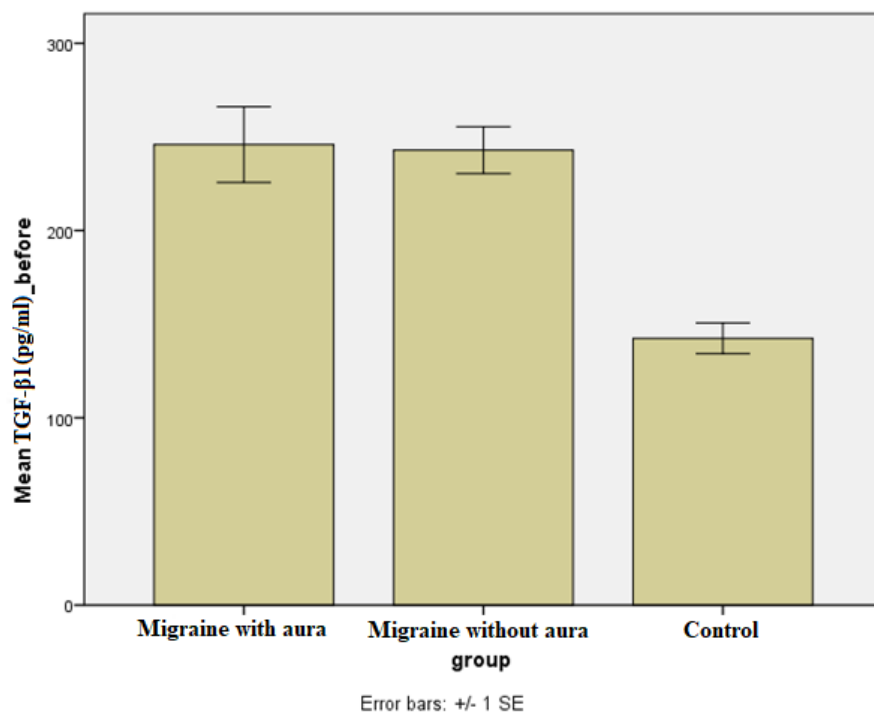
یکی از محدودیت‌های این مطالعه عدم دسترسی به بیماران برای پیگیری اثرات حجامت بر علائم بیماری آن‌ها می‌باشد و به همین جهت پیشنهاد می‌شود در یک مطالعه تکمیلی و فراگیرتر این موضوع در مطالعه منظور شود.

اگرچه هنوز پاتوژنز میگرن روشن نیست، لیکن شواهد زیادی در خصوص دخالت سیستم ایمنی در بروز میگرن وجود دارد که از این میان ارتباط سایتوکاین‌ها با بروز میگرن بسیار مورد توجه محققین بوده است، به خصوص که گیرنده‌های آن‌ها به طور گسترده‌ای در سیستم عصبی مرکزی (CNS) توسط تمام انواع سلول‌ها، از جمله نورون‌ها بیان می‌شود که می‌توانند بر گیرنده‌های عصبی عمل کنند. سایتوکاین‌ها و به خصوص $TGF-\beta 1$ در حال حاضر به عنوان واسطه‌های درد در التهاب عصبی عضلانی در نظر گرفته می‌شوند (۲۶). با توجه به دخالت احتمالی $TGF-\beta 1$ در بروز التهاب و ارتباط آن با بیماری میگرن، لذا این نتایج نشان می‌دهد که حجامت ممکن است بتواند در بهبود این بیماری مؤثر باشد.

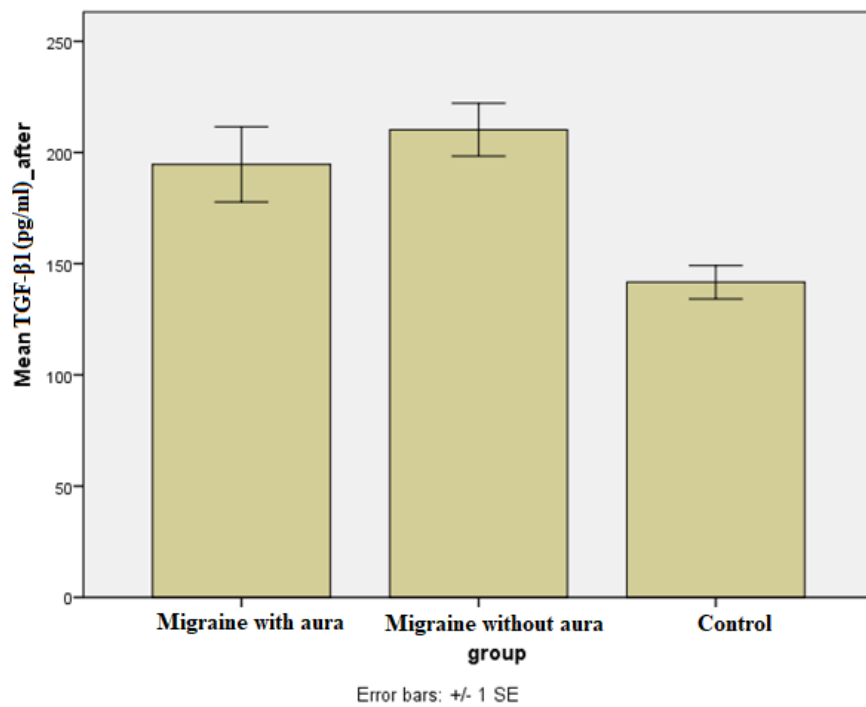
تمامی نویسندگان در طراحی مطالعه و تحلیل و تفسیر نتایج نقش داشته و پاسخگو هستند. نویسندگان اول و مسؤول مقاله نقش بیشتری نسبت به سایرین داشته است.

جدول ۱: مشخصات بیماران و افراد سالم (کنترل)

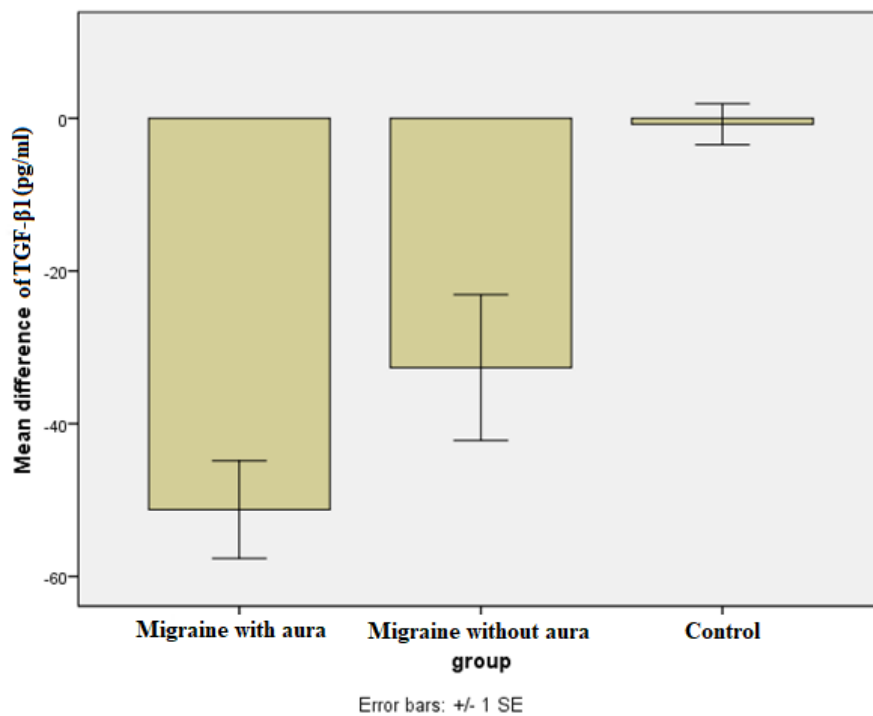
بیماران و افراد کنترل	تعداد	سن (سال)	مؤنت: مذکر
میگرن با علائم پیش درآمدی	۱۲	$34 \pm 11/7$	۳ : ۹
میگرن بدون علائم پیش درآمدی	۲۰	$30 \pm 7/6$	۳ : ۱۷
سالم (کنترل)	۲۲	$32 \pm 7/9$	۴ : ۱۸



شکل ۱: متوسط میزان $TGF-\beta 1$ در سرم بیماران میگرنی و افراد سالم قبل از حجامت. برای اندازه گیری از روش ساندویچ الایزا استفاده شده است
SE=Standard Error



شکل ۲: متوسط میزان TGF-β1 در سرم بیماران میگرنی و افراد سالم یک هفته بعد از بار سوم حجامت. برای اندازه‌گیری از روش ساندویچ الایزا استفاده شده است SE=Standard Error.



شکل ۳: متوسط تفاوت میزان TGF-β1 در سرم بیماران میگرنی و افراد سالم قبل از حجامت و یک هفته بعد از بار سوم حجامت. برای اندازه‌گیری از روش ساندویچ الایزا استفاده شده است SE=Standard Error.

References

- Kerridge IH, Lowe M. Bloodletting: the story of a therapeutic technique. *Med J Aust* 1995; 163(11-12): 631-633.
- Arend WP. Inhibiting the effects of cytokines in human diseases. *Adv Intern Med* 1995; 40: 365-694.
- Cavaillon JM. Contribution of cytokines to inflammatory mechanisms. *Pathol Biol* 1993; 41(8 Pt 2): 799-811.
- Kaki A, Sawsan R, Samiha M, Al-Jaouni S, Elalah MA, Ibrahim N. Wet Cupping Reduces Pain and Improves Health-related Quality of Life Among Patients with Migraine: A Prospective Observational Study. *Oman Med J* 2019; 34(2): 105-109.
- Longoni M, Ferrarese C. Inflammation and excitotoxicity: Role in migraine pathogenesis. *Neurol Sci* 2006; 27(Suppl 2): 107-110.
- Goadsby PJ. The vascular theory of migraine a great story wrecked by the facts. *Brain* 2009; 132(Pt 1): 6-7.
- Theoharides TC, Donelan J, Kandere-Grzybowska K, Konstantinidou A. The role of mast cells in migraine pathophysiology. *Brain Res Brain Res Rev* 2005; 49(1): 65-76.
- Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 2002; 8(2): 136-142.
- Waeber C, Moskowitz MA. Migraine as an inflammatory disorder. *Neurology* 2005; 64(10 Suppl 2): 9-15.
- Kemper RH, Meijler WJ, Korf J, Ter Horst GJ. Migraine and function of the immune system: A meta-analysis of clinical literature published between 1966 and 1999. *Cephalalgia* 2001; 21(5): 549-557.
- Cseh A, Farkas KM, Derzbach L, Muller K, Vasarhelyi B, Szalay B, et al. Lymphocyte subsets in pediatric migraine. *Neurol Sci* 2013; 34(7): 1151-1155.
- Sheikhi A, Giti H, Heibor MR, Jafarzadeh A, Shakerian M, Baharifar N, et al. Lactobacillus Delbrueckii subsp. Bulgaricus Modulates the Secretion of Th1/Th2 and Treg Cell-Related Cytokines by PBMCs from Patients with Atopic Dermatitis. *Drug Res (Stuttg)* 2017; 67(12): 724-729.
- Sheikhi A, Shakerian M, Giti H, Baghaeifar M, Jafarzadeh A, Ghaed V, et al. Probiotic Yogurt Culture Bifidobacterium Animalis Subsp. Lactis BB-12 and Lactobacillus Acidophilus LA-5 Modulate the Cytokine Secretion by Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients with Ulcerative Colitis. *Drug Res (Stuttg)* 2016; 66(6): 300-305.
- Sheikhi A, Azarbeig M, Karimi H. Autohemotherapy in chronic urticaria: what could be the autoreactive factors and curative mechanisms? *Ann Dermatol* 2014; 26(4): 526-527.
- Yilmaz IA, Ozge A, Erdal ME, Edgünlü TG, Cakmak SE, Yalin OO. Cytokine polymorphism in patients with migraine: some suggestive clues of migraine and inflammation. *Pain Med* 2010; 11(4): 492-497.
- Lu Y, Boer J, Barsova RM, Favorova O, Goel A, Müller M, et al. Procardis Cardiogram Consortium. TGF β 1 genetic polymorphisms and coronary heart disease risk: A meta-analysis. *BMC Med Genet* 2012; 13(2012): 39.
- Yan X, Liu Z, Chen Y. Regulation of TGF-beta signaling by Smad7. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2009; 41(4): 263-272.
- Sheikhi A, Saadati K, Salmani R, Yahaghi N, Sheikhi A, Siemens DR. In vitro modulation of natural killer activity of human peripheral blood mononuclear cells against prostate tumor cell line. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2011; 33(4): 700-708.
- Sharifi F, Sheikhi A, Behdad M, Mousavinasab N. Effect of garlic on serum adiponectin and interleukin levels in women with metabolic syndrome. *Int J Endocrinol Metab* 2010; 8(2): 68-72.
- Sheikhi A, Nazarian M, Khadem Al-Melleh A, Nasab NM, Esmaeilzadeh A, Yahaghi N, et al. In-vitro effects of Mycobacterium bovis BCG-lysate and its derived heat shock proteins on cytokines secretion by blood mononuclear cells of rheumatoid arthritis patients in comparison with healthy controls. *Int Immunopharmacol* 2008; 8(6): 887-892.
- Sheikhi AK, Tayade C, Paffaro VA, Croy BA. Are natural killer cells distributed in relationship to nerve fibers in the pregnant mouse uterus? *Pak J Biol Sci* 2007; 10(17): 2885-2889.
- Sheikhi AK, Yahya Jaber Y, Khani M, Moosaefard M, Shafaqat M. The effect of cardiovascular drugs on pro-inflammatory cytokine secretion and natural killer activity of peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic heart failure in vitro. *Pak J Biol Sci* 2007; 10(10): 1580-1587.
- Benli AR, Sunay D. Changing Efficacy of Wet Cupping Therapy in Migraine with Lunar Phase: A

Self-Controlled Interventional Study. *Med Sci Monit* 2017; 23): 6162-6167.

24. Inoue K, Yamazaki H, Manabe Y, Fukuda C, Hanai K, Fushiki T. Transforming growth factor-beta activated during exercise in brain depresses spontaneous motor activity of animals. Relevance to central fatigue. *Brain Res* 1999; 846(2): 145153.

25. Ishizaki K, Takeshima T, Fukuhara Y, Araki H, Nakaso K, Kusumi M, et al. Increased plasma transforming growth factor-beta1 in migraine. *Headache* 2005; 45(9): 1224-1228.

26. Bruno PP, Carpino F, Carpino G, Zicari A. An overview on immune system and migraine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2007; 11(4): 245-248.