

یافته های نو در روان شناسی

سال پنجم. شماره ۲۰. پائیز ۱۳۹۰

صفحات مقاله: ۱۲۹-۱۱۹

تاریخ وصول: ۱۳۸۹/۱۲/۱ - تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۹/۱

## مقایسه سطح ملاتونین سرم خون شب و روز بیماران افسرده و افراد عادی در دو جنس

شهناز خالقی پور\*  
دکتر حسن احدی\*\*  
دکتر میرصلاح الدین عنایتی\*\*\*  
دکتر غلام رضا پاشا\*\*\*  
دکتر فرح نادری\*\*\*  
دکتر محسن مسجدی\*\*\*\*

### چکیده

غده پینه آل به عنوان ارگانی تطابق گر با تنظیم دقیق ریتم های بیولوژیکی از جمله ملاتونین هموستاز مغزی را تنظیم می کند. از آن جایی که تغییر در نظم ریتم ملاتونین می تواند عامل احتمالی برای اختلال افسردگی باشد جهت تعیین سطح ملاتونین سرم خون بیماران مبتلا به افسردگی اساسی و مقایسه آن ها با افراد سالم این بررسی انجام شد. این پژوهش مقایسه ای از نوع مورد - شاهدهی است. سطح ملاتونین صبح و شب ۴۲ بیمار مبتلا به اختلال افسردگی اساسی و ۵۰ آزمودنی سالم با روش استاندارد الیزا اندازه گیری شد. داده ها به وسیله آزمون تحلیل واریانس عاملی انجام شد. نتایج نشان داد بین سطح ملاتونین صبح و شب گروه افسرده و کنترل تفاوت وجود دارد. اثر جنس بر سطح ملاتونین شب معنادار است و ملاتونین شب سرم زنان افسرده کمتر از مردان افسرده بوده است. یافته های این مطالعه پایین بودن سطح ملاتونین شب و بالا بودن سطح ملاتونین صبح در بیماران افسرده در مقایسه با گروه سالم را نشان داده است؛ این یافته ها نمایانگر این است که اوج زمان ملاتونین در گروه افسرده با تاخیر همراه بوده است.

واژه های کلیدی: افسردگی، ملاتونین، ریتم شبانه روزی، سرم

\* دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات خوزستان، دانشجوی دکتری روان شناسی عمومی، اهواز، ایران (نویسنده مسئول)

\*\* دانشگاه علامه طباطبائی، استاد گروه روان شناسی، تهران، ایران

\*\*\* دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات خوزستان، استادیار گروه روان شناسی، اهواز، ایران

\*\*\*\* دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اهواز، استادیار گروه روان شناسی، اهواز، ایران

## مقدمه

افسردگی اساسی<sup>۱</sup> شدیدترین نوع افسردگی است که با اختلال آشکار در خلق مشخص می گردد که با نشانه های متعدد جسمانی، هیجانی، شناختی و انگیزشی همراه است. با وجود تحقیقات زیادی که در رابطه با سبب شناسی این اختلال انجام شده علت آن تاکنون نامعلوم باقی مانده است و برای تشخیص آن از علائم بالینی استفاده می شود (کاپلان و سادوک<sup>۲</sup>، ۱۹۹۸)، با این وجود تحقیقات بیولوژیکی<sup>۳</sup> در دهه های اخیر تغییر در ریتم های بیولوژیکی، سطح نوروترانسمیترها در مناطق خاصی از مغز و نابهنجاری های نوروآندوکرینی<sup>۴</sup> را از مهم ترین عوامل در بروز اختلال افسردگی دانسته است. یکی از موضوعات اساسی در رویکردهای بیولوژیکی، ریتم شبانه روزی<sup>۵</sup> و اختلال در این چرخه است که در شکل گیری و ایجاد اختلالات خلقی<sup>۶</sup> موثر می باشد و بی نظمی در این ساعت زیستی<sup>۷</sup> می تواند فرد را درگیر افسردگی نماید (فرانک<sup>۸</sup>، ۲۰۰۵). غده پینه آل به عنوان ارگانی تطابق گر با تنظیم دقیق ریتم شبانه روزی ماده ۵- متوکسی ان - استیل تریپتامین<sup>۹</sup> که همان هورمون ملاتونین است هموستاز مغزی را تنظیم می نماید که عملکرد غیر طبیعی این غده می تواند باعث بروز اختلالات روانی گردد (کاسپی، سادن و موفیت<sup>۱۰</sup>، ۲۰۰۳). ملاتونین در غده اپی فیز از اسید آمینه تریپتوفان<sup>۱۱</sup> تولید و به درون گردش خون و مایع مغزی نخاعی<sup>۱۲</sup> تراوش می گردد (ارنت<sup>۱۳</sup>، ۱۹۹۵). ریتم سنتز و تراوش ملاتونین از سیگنال های ۲۴ ساعته درون زاد واقع در هسته های سوپراکیاسماتیک<sup>۱۴</sup> مغز ایجاد می شود (چالت<sup>۱۵</sup>، ۲۰۰۷) و به نوعی نقش یک زمان نمای درونی<sup>۱۶</sup> را ایفا می کند. (کاردینالی، گولومبک، روزن استین، کاتررا، اسکویفینو<sup>۱۷</sup>، ۱۹۹۷، ریتر<sup>۱۸</sup>، ۱۹۹۷) و در بعضی بافت های بدن از جمله دستگاه گوارش از سروتونین<sup>۱۹</sup> سنتز می شود؛ سروتونین توسط دو آنزیم سروتونین - ان استیل ترانسفر و هیدروکسی ایندول - ۱- متیل ترانسفراز<sup>۲۰</sup> فعال می شود که توسط دومین آنزیم، سروتونین به ملاتونین تبدیل می شود. ملاتونین به

1. Major Depressive
2. Kaplan & Sadock
3. Biological
4. Neuro endocrine
5. Circadian rhythm
6. Mood disorder
7. Circadian clock
8. Frank
9. N- acetyl - 5 Methoxy tryptamine
10. Caspi, Sugden & Moffitt
11. Amino acid tryptophan
12. Cerebro spinal fluid (CSF)
13. Arendt
14. Supra - chiasmatic nuclei of the hypothalamus (SCN)
15. Challet
16. Zeitgeber
17. Cardinali, Golombek, Rosenstein, Cutrera & Esquifi
18. Reiter
19. Serotonin
20. Hydroxy - indol- o - methyl transferase (HIOMT)

عنوان تنظیم کننده سیکل خواب و بیداری، رفع سندرم خواب تاخیریافته، کاهش آسب های بافتی ناشی از ایسکمی مغز، درمان میگرن های عصبی (زمانیان اردکانی، کاکویی، آیت اللهی، چوبینه، نسل سراجی<sup>۱</sup>، ۲۰۰۸، مونک و همکاران<sup>۲</sup>، ۱۹۹۷)، حفاظت کننده در برابر اکسیدکننده های آندروژن<sup>۳</sup>، پیشگیری از بی نظمی های قلبی و جلوگیری از پیری مطرح شده است (لاگنیوکوس<sup>۴</sup>، ۲۰۰۰، ثمنی، دهپور و بابازاده خامنه، ۱۳۸۲). در سال ۱۹۷۵ کشف شد غلظت های ملاتونین پلازما در طول شب ۱۰ برابر بیش از غلظت این ماده در طول روز است (اکسل رد، شین، ورتمن<sup>۵</sup>، ۱۹۶۹) و بین ساعات ۱۱ شب تا ۳ بامداد به اوج خود می رسد (لینچ، ورتمن و موسکوویچ<sup>۶</sup>، ۱۹۷۵). لرنر (۱۹۵۸) اولین فردی بود که آثار فیزیولوژیک ملاتونین را بررسی کرد و با تزریق ۲۰۰ میلی گرم ملاتونین به خود به مدت ۵ روز متوالی احساس آرامش

نمود (به نقل از ورتمن، اکسل رد و چو<sup>۷</sup>، ۱۹۶۳). این عامل موجب شد که مکانیسم ساختاری ملاتونین به عنوان یک موضوع مهم تلقی گردد و در بررسی برخی از اختلالات روانی با اثر مثبت به آن نگرسته شود. غلظت های متافیزیولوژیک ملاتونین می تواند آثار بیولوژیک مانند خواب آلودگی در طول روز، آشفتگی عملکرد روانی - جسمی (اتکینسون، جونز، ادواردز و واترهاوس<sup>۸</sup>، ۲۰۰۵) و کاهش دمای بدن را در پی داشته باشد (کلاسترا، براون و چازوت<sup>۹</sup>، ۲۰۰۵). آزاد شدن ملاتونین در اثر تاریکی تحریک و تحت تاثیر نور کاهش می یابد لذا در افراد مختلف از لحاظ واکنش به روشنایی متاثر از عوامل ژنتیکی و محیطی تفاوت وجود دارد که این ناهمگونی ها می تواند بر سطح ترشح ملاتونین تاثیر گذار باشد و اختلالات روانی را در افراد ایجاد نماید (ارنت، ۱۹۹۵). افزایش تراوش ملاتونین با کاهش هوشیاری و عملکرد، افزایش فعالیت امواج تتا در مغز، خواب آلودگی و خستگی مفرط در شب همراه می باشد (ارنت، ۲۰۰۳). در صورتی که کاهش تراوش آن با افزایش دمای بدن، کاهش فعالیت امواج تتای مغز و کاهش میل به خواب رم در روز همراه است (مونت<sup>۱۰</sup> و کاردینالی<sup>۱۱</sup>، ۲۰۰۰). مکانیزم های روانی مرتبط با افسردگی که از بیش انگیزختگی محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال ناشی می گردد با غده اپی فیز ارتباط دارد که علاوه بر تغییر در اوج فاز ملاتونین و کاهش سطح آن (کراسون<sup>۱۲</sup> و همکاران، ۲۰۰۴) می تواند بر عملکرد سیستم ایمنی افراد افسرده تاثیر گذارد و فرایند شکل گیری سلول های سرطانی و رشد

1. Zamanian Ardakani, Kakooei, Ayattollahi, Choobineh, Nasle Seraji

2. Monk

3. Androgen

4. Lagneux

5. Axelrod, Shein & Wurtman

6. Lynch, Wurtman, Moskowitz,

7. Wurtman, Axelrod & Chu

8. Atkinson, Jones, Edwards & Waterhouse

9. Claustrat, Brun & Chazot

10. Monti

11. Hypothalamic- pituitary Adermal axis

12. Crasson

تومور رادر آن ها تسهیل نماید (کاراسک<sup>۱</sup>، ۲۰۰۶، اسپیکل و جیس دیویس<sup>۲</sup> ۲۰۰۳). در سنین جوانی و اوایل میانسالی به علت برخی از شرایط محیطی پراسترس و به تبع آن تغییرات بیوشیمیایی و اختلال در ریتم های زیستی از جمله ملاتونین شیوع افسردگی بیشتر است. همچنین در افراد مسن به علت بی نظمی در برخی از ریتم های شبانه روزی و در نهایت کاهش هسته سوپرا کیاسماتیک در هیپوتالاموس می توان بازداری ترشح ملاتونین را مشاهده نمود (الرز، کوپر<sup>۳</sup>، فرانک و مونک، ۲۰۰۳، فرانک<sup>۴</sup> ۲۰۰۵). براساس تحقیق سکولا، لوکی، هیست، کمبل و رابین<sup>۴</sup> (۱۹۹۷) افزایش ریتم ملاتونین می تواند ایجاد کننده اختلال افسردگی باشد. ولیکن یافته های دالبرگ، هیرشمن و گرانهوس<sup>۵</sup> (۱۹۹۸) نشان می دهد که "سندرم ملاتونین کم" صرفا می تواند بر کاهش کیفیت خواب تاثیر گذار باشد و نمی تواند افسردگی را پیش بینی نماید. مطالعه بر روی افراد افسرده مبتلا به بیماری مولتیپل اسکلروزیس<sup>۶</sup> آشکار نمود اوج زمان ملاتونین در این بیماران ۷۷ دقیقه دیرتر آغاز می گردد (اکپینار<sup>۷</sup> و همکاران، ۲۰۰۸). لذا با توجه به اهمیت نقش هورمون ملاتونین در ایجاد اختلال افسردگی و به تبع آن نقش افسردگی در تسهیل اختلالات جسمانی این مطالعه به بررسی سطح ملاتونین صبح و شب بیماران مبتلا به افسردگی اساسی می پردازد با این هدف که مشخص گردد آیا بین سطح ملاتونین صبح و شب گروه های افسرده و غیر افسرده زن و مرد تفاوت وجود دارد.

### روش پژوهش

این بررسی از نوع تحقیقات علی - مقایسه ای است. جامعه آماری کلیه افراد مراجعه کننده به واحد طب صنعتی و نظارت بر بهداشت و اکولوژی یکی از مجتمع های صنعتی اصفهان از مهر لغایت آذرماه ۸۸ بوده اند. روش نمونه گیری تصادفی ساده بود، به این صورت که از کل افراد مراجعه کننده براساس لیست کامپیوتری ارائه شده به طور تصادفی تعداد ۳۸۴ نفر انتخاب گردیدند و به پرسشنامه افسردگی بک پاسخ دادند افرادی که نمره افسردگی بالاتر از ۲۰ گرفتند به طور تصادفی ۵۰ نفر (۲۸ زن، ۱۴ مرد) انتخاب شدند و در گروه افسرده قرار گرفتند، همچنین تعداد ۵۰ نفر از آن هایی که نمره افسردگی کمتر از ۹ گرفتند در گروه کنترل وارد شدند. گروه کنترل از نظر موقعیت اجتماعی، آموزشی، شغلی و اقتصادی با گروه افسرده مشابه بود. نمونه مورد نظر در هر دو گروه سابقه مصرف هیچگونه ماده مخدر، بیماری های جسمانی و روانی و اختلالات سایکوسوماتیک، استرس های حاد و نارسایی در اختلال غده تیروئید رانداشته اند. بعد از گزینش، کل آزمودنی ها از نظر بالینی مصاحبه شدند و اختلال افسردگی آن ها توسط روانپزشک براساس معیارهای DSM مورد تایید قرار گرفت. ۸ نفر از افراد گروه افسرده به علت اختلالات توام با افسردگی از مطالعه خارج شدند.

1. Karasek
2. Spiegel & Gies- Davis
3. Ehlers, Kupfer
4. Sekula, Lucke, Heist, Czambel, Rubin
5. Dolberg, Hirschmann & Grunhaus
6. Multiple sclerosis
7. Akpinar

## ابزار اندازه گیری

مقیاس افسردگی بک<sup>۱</sup> BDI-II

مقیاس افسردگی بک در سال (۱۹۶۱) تدوین شده و دارای ۲۱ سوال است که هر سوال حوزه های خاصی را در مورد غمگینی، بدبینی، احساس شکست، نارضایتی، احساس گناه، انتظار برای تنبیه شدن، بیزاری از خود، اتهام بستن به خود، افکار خودکشی، گریه کردن، تحریک پذیری، انزوای اجتماعی، تردید در تصمیم گیری، تغییر در تصویر بدنی، تاخیر در انجام دادن کار، بی خوابی، خستگی پذیری، بی اشتها، کاهش وزن، اشتغال ذهنی درباره بدن و افت تمایلات جنسی را مورد سنجش قرار می دهد (گنجی ۱۳۸۴). هر کدام از سوالات این مقیاس دارای ۴ گزینه است که توسط آزمودنی ها یکی از گزینه ها انتخاب می گردد. براساس پاسخ آزمودنی ها نمره کل سطح افسردگی به دست می آید. برای هر سوال اگر آزمودنی حداکثر نمره سه را به دست آورد در آن حیطه دچار مشکل است و نمره صفر بهترین حالت را در این پرسشنامه برای هر سوال نشان می دهد که از جمع کل نمرات پرسشنامه می توان سطح افسردگی را مورد بررسی قرار داد. براساس مقیاس افسردگی بک آزمودنی هایی که نمره بالاتر از ۲۰ کسب می کنند در این مقیاس دارای افسردگی شدید هستند و افرادی که در نقطه برش نمره کمتر از ۹ کسب می کنند فاقد افسردگی هستند و جهت ورود به مطالعه مورد بررسی قرار می گیرند. نسخه بازنگری این پرسشنامه (BDI-II) در مقایسه با نسخه اول آن بیشتر با DSM همخوانی دارد و تمام عناصر افسردگی براساس نظریه شناختی را پوشش می دهد (استیر، کلارک و رنیر<sup>۲</sup> ۱۹۹۹). بررسی استیر، بک و گاربین<sup>۳</sup> (۱۹۸۸ به نقل از غرائی، ۱۳۸۲) ضریب ثبات درونی این نسخه را ۰.۷۲ تا ۰.۹۲ با میانگین ۰.۸۶ و ضریب آلفا را برای بیماران ۰.۸۶ و برای غیر بیماران ۰.۸۱ گزارش نمودند. در این مطالعه از نسخه دوم پرسشنامه افسردگی بک استفاده شد.

سنجش ملاتونین با کیت الیزا<sup>۴</sup>

جهت سنجش سطح ملاتونین آزمودنی ها پس از گزینش آزمودنی ها و اخذ موافقت کتبی برای شرکت در آزمایش در زمان مورد نظر و توضیح کوتاهی مبنی بر بعد علمی و کاربردی پروژه تحقیقی و درخواست از آن ها که یک هفته قبل از آزمایش هیچگونه دارویی مصرف نکنند در یک مکان آزمایشگاهی مشخص شده از آزمودنی های هر دو گروه در ساعت ۸ صبح روز مشخص در آزمایشگاه مورد نظر به میزان نیم سی سی نمونه گیری از سرم خون انجام شد. در پایان همان روز و در ساعت ۱۲ شب که معمولاً اوج ملاتونین شروع می شود از هر آزمودنی زیر نور کم مجدداً نمونه گیری انجام گردید. بعد از نمونه گیری توسط سانتریفوژ در ۴۰۰۰ دور در دقیقه سرم نمونه های جمع آوری شده جدا شد و در ۲۰- درجه سانتی گراد فریز گردید. جهت سنجش سطح ملاتونین سرم خون با استفاده از کیت الیزا به شماره (RE۵۴۰۲۱) ساخت شرکت هامبورگ آلمان اندازه گیری انجام شد و با دستگاه الیزا با طول موج ۴۰۵ نانومتر پلید خوانده شد.

1. Beck Depression Inventoyr-II

2. Steer, clark &amp; Renier

3. Beck &amp; Garbin

4. ELISA

## روش تجزیه و تحلیل داده ها

داده ها به کمک نرم افزار SPSS ۱۶ از طریق آزمون های کای اسکوئر، آزمون T و تحلیل واریانس عاملی جهت بررسی اثر ملاتونین بر گروه و جنسیت در سطح معنی داری  $p \leq 0/05$  تحلیل گردید.

## یافته های پژوهش

آزمودنی هایی که در این پژوهش شرکت داشتند گروه مورد با میانگین سنی (۳۷/۸۳) و انحراف معیار (۷/۷۰) و نمره افسردگی با (میانگین ۲۷/۵۷ و انحراف معیار ۷/۱۵) و گروه شاهد با میانگین سنی (۳۶/۶۴) و انحراف معیار (۶/۸۲) و نمره افسردگی (با میانگین ۲/۴۶ و انحراف معیار ۲/۳۸) بودند که در گروه شاهد تعداد (۲۶ زن و ۲۴ مرد) و در گروه مورد (۲۸ زن و ۱۴ مرد) گزینش شدند. یافته های جدول ۱ نشان داد بین نمره افسردگی گروه افسرده و سالم تفاوت وجود دارد ( $p \leq 0/05$ ).

## جدول ۱. ویژگی های دموگرافیک دو گروه افسرده و سالم

متغیرهای دموگرافیک	گروه افسرده	گروه کنترل	p-value
زن	۲۸	۲۶	$\chi^2 = 0/113$
مرد	۱۴	۲۴	
کل	۴۲	۵۰	
سن	$37/83 \pm 7/70$ (۲۲-۴۷)	$36/64 \pm 6/82$ (۲۲-۴۸)	$T = 0/787$
نمره افسردگی	$27/57 \pm 7/15$	$2/46 \pm 2/38$	$T = 4/037^*$

\* تفاوت بین گروه ها در سطح ۰/۰۵ معنی دار است.

## جدول ۲. میانگین و انحراف معیار گروه افسرده و کنترل

متغیرها	گروه افسرده		گروه کنترل
	انحراف معیار $\pm$ میانگین		انحراف معیار $\pm$ میانگین
سطح ملاتونین سرم صبح	زنان	$14/28 \pm 3/28$	$10/62 \pm 2/52$
	مردان	$18/81 \pm 2/69$	$11/27 \pm 4/34$
	کل	$16/45 \pm 3/13$	$10/13 \pm 3/24$
سطح ملاتونین سرم شب	زنان	$37/48 \pm 7/11$	$62/29 \pm 4/10$
	مردان	$48/85 \pm 11/66$	$73/39 \pm 9/96$
	کل	$41/27 \pm 10/29$	$67/42 \pm 16/17$

نتایج تحلیل واریانس نشان داد اثر گروه بر سطح ملاتونین صبح معنی دار است و بین سطح ملاتونین سرم صبح گروههای افسرده و سالم تفاوت وجود دارد ( $F = 23/93, P \leq 0/05, df = 1$ ). جدول ۲ نشان می دهد که میانگین سطح ملاتونین صبح در گروه های افسرده بالاتر از گروه کنترل می باشد. نتایج مشخص نمود که اثر جنسیت بر سطح ملاتونین صبح معنی دار نبود و بین سطح ملاتونین صبح زنان و مردان هیچ تفاوت معنی داری وجود نداشت (جدول ۲). یافته های تحلیل واریانس نشان داد اثر گروه بر سطح ملاتونین شب معنی دار است و بین سطح ملاتونین سرم شب گروههای افسرده و غیر افسرده



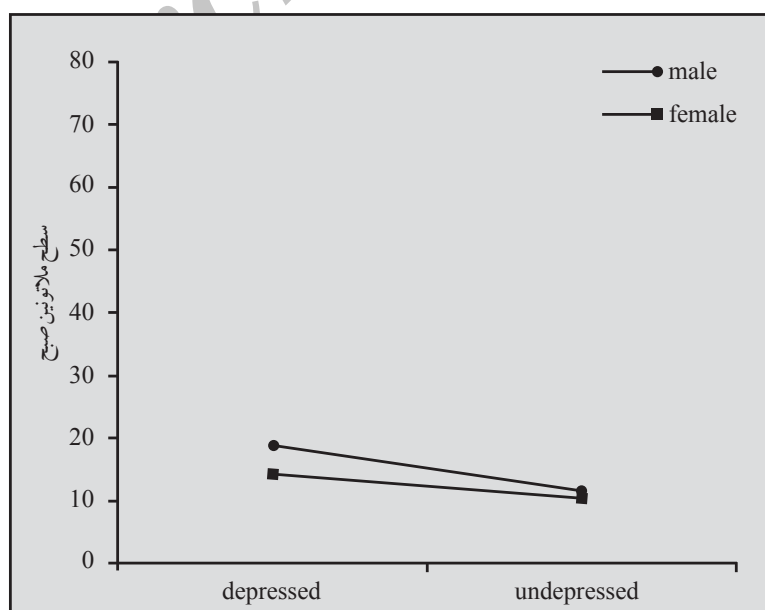
تفاوت وجود دارد ( $F=۶۰/۹۲, P\leq ۰/۰۵, df=۱$ ). جدول ۲ نشان می دهد سطح ملاتونین گروه افسرده کمتر از گروه کنترل می باشد. همچنین اثر جنس بر سطح ملاتونین سرم شب معنادار بوده است و بین سطح ملاتونین زنان و مردان تفاوت وجود دارد ( $F= ۲۲/۵۱, P\leq ۰/۰۵, df=۱$ ). یافته های جدول ۲ نشان می دهد سطح ملاتونین شب زنان کمتر از مردان می باشد. نتایج نشان می دهد اثر متقابل جنس و گروه بر سطح ملاتونین سرم صبح و شب معنی دار نبود (دیاگرام ۱-۲).

جدول ۳. نتایج تحلیل واریانس سطح ملاتونین صبح در گروه افسرده و کنترل

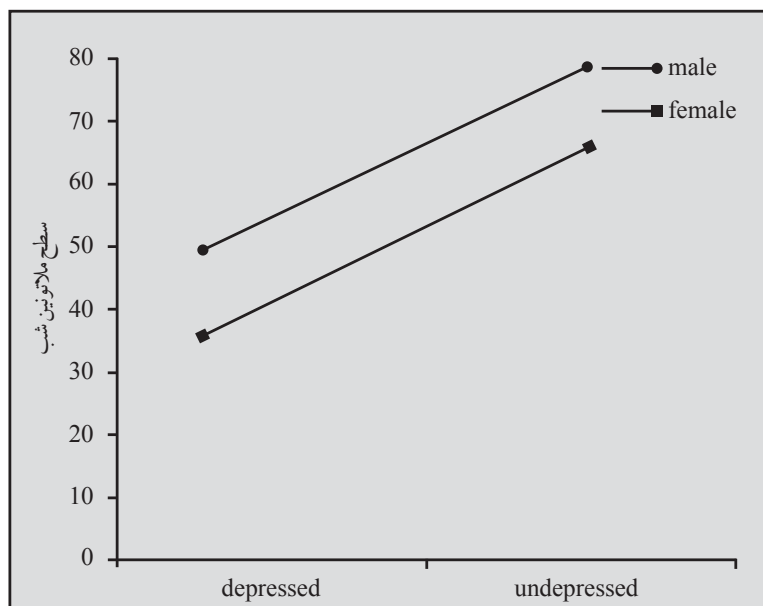
منبع تغییرات	مجموع مجذورات	درجه آزادی	میانگین مجذورات	F	سطح معنی داری	ضریب اتا	توان آماری
گروه	۳۶۶۸/۷۴۱	۱	۳۶۶۸/۷۴۱	۲۳/۹۳۸	۰/۰۰۱	۰/۴۲۰	۰/۹۹۷
جنس	۲۳۰/۹۸۲	۱	۲۳۰/۹۸۲	۱/۵۰۷	۰/۲۲۸	۰/۰۴۴	۰/۲۲۲
گروه × جنس	۶۸/۹۷۶	۱	۶۸/۹۷۶	۰/۴۵۰	۰/۵۴۷	۰/۰۱۳	۰/۱۰۰
خطا	۵۰۵۷/۵۰۹	۸۸	۱۵۳/۲۵۸				
جمع	۲۴۶۳۶۸/۰۶۰	۹۲					

جدول ۴- نتایج تحلیل واریانس سطح ملاتونین شب در گروه افسرده و کنترل

منبع تغییرات	مجموع مجذورات	درجه آزادی	میانگین مجذورات	F	سطح معنی داری	ضریب اتا	توان آماری
گروه	۶۷۵۰/۹۹۷	۱	۶۷۵۰/۹۹۷	۶۰/۹۲۴	۰/۰۰۱	۰/۶۴۹	۱
جنس	۲۴۹۴/۲۸۴	۱	۲۴۹۴/۲۸۴	۲۲/۵۱۰	۰/۰۰۱	۰/۴۰۶	۰/۹۹۶
گروه × جنس	۹۲/۱۸۶	۱	۹۲/۱۸۶	۰/۸۳۲	۰/۳۶۸	۰/۰۲۵	۰/۱۴۴
خطا	۳۶۵۶/۷۲۷	۸۸	۴۱/۵۵۳				
جمع	۳۵۰۹۷۰/۸۰۰	۹۲					



دیاگرام ۱- اثر بین گروهی  $p\text{-value}=۰/۰۴۷$



دیاگرام-۲ اثر بین گروهی  $p\text{-value}=۳۸/۰$

### بحث و نتیجه گیری

هدف کلی این پژوهش بررسی سطح ملاتونین صبح و شب بیماران افسرده در مقایسه با افراد سالم بود. یافته های این مطالعه نشان داد سطح ملاتونین سرم شبانه گروههای افسرده و غیرافسرده متفاوت است و سطح ملاتونین شب گروه افسرده در مقایسه با گروه غیر افسرده کمتر بوده است. یافته های این تحقیق با نتایج کراسون و همکاران (۲۰۰۴) مطابقت دارد ولی با یافته های سکولا و همکاران (۱۹۹۷) که در یافته اند سطح ملاتونین در افراد افسرده افزایش می یابد متناقض است. همچنین نتایج این پژوهش با یافته های کندی و براون<sup>۱</sup> (۱۹۹۲) که هیچ تفاوتی را بین ریتم ملاتونین گروههای افسرده و غیر افسرده نیافته اند متناقض می باشد. اختلاف بین مطالعات می تواند ناشی از شدت افسردگی، استفاده از داروهای ضد افسردگی، مهار کننده های گیرنده های بتا آدرنرژیک و یا داروهای هورمونی و زمان نمونه گیری باشد. در مطالعه انجام یافته آزمودنی ها هیچ نوع دارویی مصرف نکرده اند در صورتیکه در مطالعات قبلی گروه افسرده از بیماران بستری بوده اند که تحت درمان های دارویی قرار داشته اند. همچنین عوامل دیگر همانند متغیر سن، روشنایی و فصول سال احتمالاً نتایج تحقیقات را تحت تاثیر قرار داده است. سطح ترشح ملاتونین با توجه به فصل نمونه گیری و براساس شرایط جوی در فصول بهار و پاییز تغییر می یابد (لئوشر و همکاران<sup>۲</sup>، ۲۰۰۵). یافته های مطالعه حاضر در سطح ملاتونین صبح نشان داد که ملاتونین صبح گروههای افسرده و سالم متفاوت است ولی برخلاف انتظار سطح ملاتونین صبح افسرده ها بیشتر از غیر افسرده ها می باشد. نتایج این مطالعه با یافته های اکیپنار و همکاران (۲۰۰۸) که هیچ اختلافی را در سطح ملاتونین گروه های افسرده و غیر افسرده نیافته اند همسو نمی باشد. هنوز دلیل آکروفاز در سطح ملاتونین صبح مشخص نیست؛ با این وجود احتمال می رود اختلال در ناحیه تمپورال مغز که در کنترل زمان نقش دارد می تواند با آکروفاز ملاتونین رابطه داشته باشد، این ناحیه از مغز موجب تغییر در خواب

1. Kennedy&Brown

2. Leo sher



رم افراد افسرده می گردد و خواب شبانه آن ها را تحت تاثیر قرار میدهد (لام و همکاران، ۲۰۰۶). بنابراین تفاوت های فردی، خواب شبانه ناکافی و منقطع (انجمن روانپزشکان آمریکا، ۱۹۹۴) و بیداری شبانه می تواند در افزایش سطح ملاتونین صبح تاثیر داشته باشد؛ زیرا اغلب افرادی که بیداری شبانه دارند از افسردگی رنج می برند و عملکرد آنها در صبح ضعیف (حسینی، ۱۳۸۴)، و در اواخر شب عالی است. آن ها هنگام صبح نسبت به شب از سطح بالاتری از ملاتونین برخوردارند زیرا ریتم سیرکادین کورتیزول، ملاتونین و درجه حرارت برای آن ۳-۱ ساعت دیرتر به نقطه اوج می رسد (ویتمن، دنیش، مرو و روئبرگ، ۲۰۰۶). چون در هنگام شب برای اغلب افراد افسرده اوج فاز ملاتونین دیرتر اتفاق می افتد به همان نسبت هنگام صبح دیرتر کاهش می یابد. در این مطالعه همچنین مشخص شد بین سطح ملاتونین صبح زنان و مردان هیچ تفاوتی وجود ندارد ولی در سطح ملاتونین شب این تفاوت معنی دار بود و میانگین سطح ملاتونین زنان کمتر از مردان بوده است. مشخص است که زنان به علت عوامل زیستی - روانی - اجتماعی جهت افسردگی مستعدتر هستند. آن ها همچنین به علت پذیرا بودن تجارب عاطفی مختلف آسیب پذیری شان در برابر افسردگی ناشی از رویداد های منفی بیشتر است آن ها همچنین عواطف منفی را شدیدتر تجربه می کنند. یافته های این مطالعه نشان داد که نوسان ناشی از اختلال در ریتم شبانه روزی ملاتونین در بیماران افسرده نسبت به گروه های غیر افسرده مشهود می باشد و اوج فاز ملاتونین برای گروه افسرده نسبت به گروه غیر افسرده با تاخیر همراه است. با این وجود اگرچه درمان با ملاتونین و داروهای وابسته به آن به عنوان یک ماده موثر از دیدگاه روانپزشکان می تواند در درمان افسردگی مفید به نظر برسد ولیکن اختلاف در نتایج به دست آمده مطالعات دیگری را لازم می بیند تا بتوان برنامه های درمانی مناسب تری برای بیماران افسرده با توجه به ریتم ملاتونین اتخاذ نمود. بنابراین پیشنهاد می گردد سطح مونوآمین اکسیداز، گلوکو کورتیکوئیدها، نسبت کورتیزول به ملاتونین و ویژگی های شخصیتی شامل کورنوتایپ خواب، نوع علائم تشخیصی و ژنوتیپ افراد قبل از هرگونه درمان مورد بررسی قرار گیرد.

1. Lam

2. Wittmann, Dinich, Merrow &amp; Roenneberg,

## منابع

- ثمینی، مرتضی؛ احمد رضا دهپور و الهام بابازاده خامنه. (۱۳۸۶)، بررسی اثر ملاتونین بر زخم معده ناشی از استرس در موش صحرائی. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران سال شصت و یک، شماره ۳، صص ۱۷۸ تا ۱۸۱.
- حسینی، سید ابراهیم. (۱۳۸۴)، پسیکوفیزیولوژی. ارسنجان: انتشارات ارسنجان.
- غرایبی، بنفشه. (۱۳۸۲)، تعیین وضعیت های هویتی و ارتباط آن با سبک های هویتی و افسردگی در نوجوانان تهرانی، پایان نامه دکترای روانشناسی بالینی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران.
- گنجی، حمزه. (۱۳۸۴)، ارزشیابی شخصیت (پرسشنامه ها)، چاپ سوم، تهران: انتشارات سالوان.
- American Psychiatric Association. (1994), Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th. ed.) Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Akpinar, Z., Tokgoz, S., Gokbel, H., Okudan, N., Uguz, F., & Yilmaz, G. (2008). The association of nocturnal serum melatonin levels with major depression in patients with acute multiple sclerosis. Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com). Journal Psychiatry Research, vol. 161, PP.253–257.
- Arendt, J. (1995). Melatonin and the mammalian pineal gland. London: Chapman & Hall.
- Arendt, J. (2003). Importance and relevance of melatonin to human biological rhythms. Journal Neuroendocrinol, vol. 15, PP: 427-431.
- Atkinson, G., Jones, H., Edwards, B.J., & Waterhouse, J.M. (2005). Effect of day time ingestion of melatonin on short term athletic performance. Journal Ergonomics, vol, 48:1512.
- Axelrod, J., Shein, H.M., & Wurtman, R.J. (1969). Stimulation of c14 – melatonin synthesis from c14- tryptophan by noradrenaline in rat pineal in organ culture. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol, 62: 544.
- Cardinali, D.P., Golombek, D.A., Rosenstein, R.E., Cutrera, R.A., Esquifino, A.I. (1997). Melatonin site and mechanism of action: Single or multiple? Journal of Pineal Research; vol, 23: PP.32–39.
- Caspi, A., Sugden, K & Moffitt, T.E. (2003). Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. Science; vol, 301 (5631): PP. 386–89.
- Challet, E. (2007). Minireview: Entrainment of the suprachiasmatic clockwork in diurnal and nocturnal mammals. Endocrinology; vol, 148 (12): PP. 5648–55.
- Claustrat, B., Brun, J., & Chazot, G., (2005). The basic physiology and athophysiology of melatonin. Sleep Medicine Reviews; vol, 9: PP. 11–24.
- Crasson, M., Kjiri, S., Colin, A., Kjiri, K., L'Hermite-Baleriaux, M., Ansseau, M., Legros, J.J., (2004). Serum melatonin and urinary 6-sulfatoxymelatonin in major depression. Journal Psychoneuroendocrinology; vol, 29: PP. 1–12.
- Dolberg, O.T., Hirschmann, S., & Grunhaus, L. (1998). Melatonin for the treatment of sleep disturbance in major depressive disorder. American Journal Psychiatry; vol, 155: PP. 1119-1121.
- Ehlers, C.L., Kupfer, D.J., Frank, E., & Monk, T.H. (1993). Biological Rhythms and depression: The role of zeitstorerers. Journal Depression; vol, 1: PP. 285-293.
- Frank, E. (2005). treating Bipolar Disorder, A Clinician's Guide to interpersonal and Social Rhythm

- Therapy; The Guilford press Newyork Londen .Jacqueline B.Persons ;Series Editor. PP:18-19.
- Kaplan H.I., Sadock B.J. (1998). Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry. Behavioral sciences/ clinical psychiatry. 8th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins Pub; PP. 634-7.
- Karasek, M. (2006). Melatonin in human physiology and pathology. In *Frontiers in Chronobiology Research*, F Columbus (ed). Hauppauge, NY, Nova Science. PP.1-43.
- Kennedy, S.H., Brown, G.M. (1992). Effect of chronic antidepressant with adinazolam and desipramine on melatonin output. *Journal psychiatry reaserch*; 43:177-185.
- Lagneux, C. (2000). Protective effects of melatonin against ischemia reperfusion injury in isolated rat heart. *Journal Life Science*; vol, 66(6) : PP. 503-509.
- Lam, R.W., Berkowitz, A.L., Berga, S.L., Clark, C.M., Kripke, D.F., Gillin, J.C. (1990). Melatonin suppression in bipolar and unipolar mood disorders. *Journal Psychiatry Research* ; vol, 33: PP.129-134.
- Leo Sher, T. M. A., Oquendo, H. C., Galfalvy, G. Z., Thomas, B. Cooper, J., John, M. (2005). Higher cortisol levels in spring and fall in patients with major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, vol, 29.529- 534. [www.elsevier.com/locate/pnpbp](http://www.elsevier.com/locate/pnpbp) Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com).
- Lynch, H.J., Wurtman, R.J., Moskowitz, M.A. (1975). Daily rhythm in human urinary melatonin. *Journal science*; vol, 187 : 169.
- Monk, T.H., Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Berga, S. L., Jarrett, D. B., Begley, A. E., Kupfer, D. J. (1997). Circadian rhythms in human performance and mood under constant conditions. *Journal Sleep Research*; vol, 6: PP. 9-18.
- Monti, J.M., Cardinali, D.P. (2000). A critical assessment of the melatonin effect on sleep in humans. *Biological Signals* ; vol, 9: PP.328-339.
- Reiter, R.J. (1997). Antioxidant actions of melatonin. *Adv Pharmacol Journal*; vol, 38: PP.103-117.
- Sekula, L.K., Lucke, J.F., Heist, E.K., Czambel, R.K., Rubin, R.T. (1997). Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. XV: mathematical modeling of nocturnal melatonin secretion in major depressives and normal controls. *Journal Psychiatry Research*; vol, 24: PP. 143-153.
- Spiegel, D & Giese-Davis, J. (2003). Depression and Cancer: Mechanisms and Disease Progression. *Biological Psychiatr* ; vol; 54: PP. 269-282.
- Steer, R.A., Clark, A.T., & Renier, W.F. (1999). Common and specific dimension of self-reported anxiety and depression: the BDI-II versus the BDI. *behavior research and therapy*; vol, 37: PP.189-191.
- Wittmann, M., Dinich, J., Merrow, M., & Roenneberg, T. (2006). Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiology International*; vol, 23: PP. 497-509. 302 C. Randler.
- Wurtman, R. J., Axelrod, J., Chu, E.W. (1963). Melatonin, a pineal substance: Effect on the rat ovary. *Science* ; vol, 141( 277).
- Zamanian Ardakani, Z., Kakooei, H., Ayattollahi, S.M.T., Choobineh, A., Nasle Seraji, G. (2008). Prevalence of mental disorders among shift work hospital nurses in Shiraz. *Pakistan Journal Biological Science*. vol, 11: PP.1605-9.

## Morning and Nocturnal Serum Melatonin Levels in the Patients with Major Depressive Disorder and Healthy Controls

\* S. Khaleghipour

\*\*H. Ahade

\*\*\*M. Enayate

\*\*\*\*G. Pasha

\*\*\* F. Nadery

\*\*\*\*M. Masjedi

### Abstract

The pineal gland is an adaptive organ, which produces melatonin. Melatonin regulates the biological rhythms precisely, and in turn, biological rhythms regulate the brain haemostasis. Since deregulation in the melatonin rhythm is a probable cause for depression disorder, this thesis aimed to measure the serum melatonin levels in the patients with major depression disorder (MDD) and healthy controls. This study of causal-comparative was a type of case-control. The sample consisted of 42 patients with MDD and 50 healthy controls. Blood samples were drawn to measure the morning and nocturnal serum melatonin levels, using the ELISA method. Morning serum melatonin levels of the patients with MDD were significantly higher than those of controls. Nocturnal serum melatonin levels of the patients with MDD were lower than those of the controls. Nocturnal melatonin levels of the females were lower than those of the males. The findings suggest that the peak time of melatonin in the patients with MDD is accompanied by delay.

**Keywords:** major depressive disorder, Melatonin, Serum, Circadian rhythm

\* Student of PhD. Department of Psychology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Khuzestan, Iran

\*\* PhD. Full Professor, Department of Psychology, Science and Research Branch, Islamic Azad University Tehran, Iran.

\*\*\* PhD. Assistant Professor, Department of Psychology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Khuzestan, Iran.

\*\*\*\* PhD. Assistant Professor, Department of Immunology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.