

Evaluation of the Serum Melatonin Levels in the Treatment of Patients with Multiple Sclerosis

Abbas Alimoradian^{1*}, Mohsen Shamsi², Fardin Faraji³, Mehdi Ahmadi⁴, Sayyed Ebrahim Sayyedi⁵

1. Assistant Professor, Department of Pharmacology, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
2. Assistant Professor, Department of Public Health, School of Health, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.
3. Associate Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
4. Bachelor in laboratory Sciences, Al-Zahra Clinic Laboratory, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
5. Bachelor in Laboratory Sciences, Imam Sadegh Hospital laboratory of Delijan, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Received: 2 Dec 2017, Accepted: 9 Apr 2018

Abstract

Background: Multiple sclerosis (MS) is a myelinating inflammation and an impairment of neuronal cell regeneration in the central nervous system with unknown causes. The aim of this study was to evaluate serum melatonin levels in the treatment of patients with multiple sclerosis.

Materials and Methods: A prospective study and a Cohort were conducted on 40 MS patients with multiple sclerosis patients referring to institute MS in Arak city for one year. In this study, patients who were treated with interferon-moderating drugs and who had not been treated for more than one year were randomly selected. A questionnaire containing demographic information and clinical information and separation of interacting factors was completed and completed. Clinical information included MRI, VEP, EDSS (Expanded Disability Status Scale) score, and clinical symptoms. The patients also received peripheral blood samplers 3 times in 6 months intervals to measure melatonin and their melatonin levels, and then the relationship between the data obtained from the patient's clinical data, EDSS, serum melatonin levels using the software SPSS with ANOVA and Post-hoc statistical analyzed.

Results: In patients with MS, in spite of receiving drug treatment, the level of melatonin as an antioxidant decreased in second order sampling, which is consistent with the deterioration of the patient's clinical condition (EDSS test), and this is not observed in the control group.

Conclusion: According to the findings of this study, it can be argued that the level of melatonin is a measurable objective and measurable variable (with the help of ELISA) that can be used in the follow-up of these patients, along with clinical evaluations and questionnaires.

Keywords: Melatonin, Multiple sclerosis, Patients, Serum Evaluation

*Corresponding Author:

Address: Department of Pharmacology, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Email: alimoradian@arakmu.ac.ir

ارزیابی سطح ملاتونین سرمی در روند درمانی بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس

عباس علیمرادیان^{۱*}، محسن شمسی^۲، فردین فرجی^۳، مهدی احمدی^۴، سید ابراهیم سیدی^۵

۱. استادیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
۲. استادیار، گروه بهداشت عمومی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
۳. دانشیار، گروه نورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
۴. کارشناس علوم آزمایشگاهی، آزمایشگاه درمانگاه الزهرا، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
۵. کارشناس علوم آزمایشگاهی، آزمایشگاه بیمارستان امام صادق، دلیجان، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

تاریخ دریافت: ۹۶/۹/۱۱، تاریخ پذیرش: ۹۷/۱/۲۰

چکیده

زمینه و هدف: مالتیپل اسکلروز (MS) یک التهاب میلین‌زدای و اختلال در بازسازی سلول‌های عصبی در سیستم عصبی مرکزی با علت‌های ناشناخته است. مطالعه حاضر با هدف ارزیابی سطح ملاتونین سرمی در روند درمانی بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروز انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر از نوع آینده نگر و کوهورت بر روی ۴۰ نفر از بیماران مالتیپل اسکلروز MS شهر اراک به مدت یک سال انجام پذیرفت. بیمارانی که تحت درمان با داروهای تعدیل‌کننده از خانواده اینترفرون بوده و بیش از یک سال از درمان آن‌ها نگذشته بود به صورت تصادفی انتخاب شدند. پرسشنامه ای حاوی اطلاعات جمعیت شناختی و اطلاعات بالینی شامل وضعیت MRI، VEP، نمره EDSS (آزمون وضعیت گسترش ناتوانی) و علائم بالینی و عوامل تداخل‌گر تکمیل گردید. نمونه خون محیطی ۳ بار به فاصله ۶ ماه برای اندازه‌گیری ملاتونین از بیماران گرفته شد و سپس ارتباط بین اطلاعات بالینی، تست EDSS و میزان ملاتونین سرمی با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون‌های آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: در بیماران MS علیرغم گرفتن درمان دارویی میزان ملاتونین به عنوان یک آنتی اکسیدان در مرتبه دوم نمونه گیری کاهش یافت که این مساله با بدتر شدن وضعیت بالینی بیمار (آزمون EDSS) همخوانی داشت. این وضعیت در گروه کنترل مشاهده نگردید.

نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌های این مطالعه، سطح ملاتونین یک متغیر عینی و آزمایشگاهی قابل اندازه‌گیری (البته به کمک الیزا) است که می‌تواند در پیگیری این بیماران همراه با ارزیابی‌های کلینیکی و پرسشنامه‌ها کمک‌کننده باشد.

واژگان کلیدی: ملاتونین، بیماران، ارزیابی سرمی، مالتیپل اسکلروز

*نویسنده مسئول: ایران، اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده پزشکی، گروه فارماکولوژی

Email: alimoradian@arakmu.ac.ir

مقدمه

مالتیپل اسکلروز (MS) یک التهاب میلین زدای و ایجادکننده اختلال در بازسازی سلول های عصبی در سیستم عصبی مرکزی با علت ناشناخته است (۱، ۲). سن اوج شروع این بیماری بین سن ۲۰ تا ۴۰ سال است (۳). شیوع MS در سراسر جهان بین ۱/۱ و ۲/۵ میلیون مورد برآورد می شود (۴) چند عامل عصبی و ایمنی از جمله سیتوکین ها و ملاتونین در شروع و عود و پیشرفت بیماری مالتیپل اسکلروزیس دخیل هستند (۵). اخیراً مشخص شده که غده پینه آل و ملاتونین در آسیب شناسی بیماری MS نقش دارد و ملاتونین (ان - استیل - ۵ - متوکسی تریپتامین) یک متابولیت تریپتوفان است که عمدتاً توسط غده پینه آل تولید می شود (۶).

ملاتونین عملکردهای فیزیولوژیکی زیادی دارد از جمله: تنظیم ریتم شبانه روزی، پاکسازی رادیکال های آزاد، بهبود ایمنی و به طور کلی مهار اکسیداسیون مولکول های زیستی. به طور کلی پذیرفته شده است که کمبود ملاتونین تا حدی با افزایش سن و بیماری های مربوط به سن ارتباط دارد (۷). نقش دقیق اثرات مهاری رادیکال آزاد توسط ملاتونین در پیری روشن نشده است، ولی ملاتونین به صورت مستقیم جمع کننده رادیکال های آزاد است و به طور غیر مستقیم آنتی اکسیدان است و کاهش آن با سن ممکن است عاملی برای افزایش آسیب اکسیداتیو در افراد مسن باشد (۸) ملاتونین می تواند در فرآیند پیری و بیماری های مربوط به سن نقش بازی کند که احتمالاً به کارآمدی فعالیت آنتی اکسیدانی مربوط است (۹).

ارتباط قوی بین محتوای ملاتونین صنوبری و سطح ملاتونین مایع مغزی نخاعی (۱۰) و هم چنین بین مایع مغزی نخاعی و ملاتونین پلاسما وجود دارد (۱۱). هم چنین گزارش شده است که سطح ملاتونین شبانه، در یک زیر گروه از بیماران مبتلا به MS کاهش می یابد (۱۲). مطالعات بالینی، بیوشیمیایی، ایمنیو رادیولوژیکی نشان می دهد که غده پینه آل ممکن است در پاتوفیزیولوژی بیماری مولتیپل اسکلروزیس

نقش داشته باشد (۱۳). بنابراین به نظر می رسد که شاید ارتباطی بین روند بیماری و تغییرات سطح یک آنتی اکسیدان هم چون ملاتونین برقرار باشد.

کلائوس جی و همکاران (۲۰۰۴) در مطالعه ای که بر روی تغییرات ملاتونین و سیتوکین ها در بیماری MS داشتند در یک گروه از بیماران جوان که در دوره خوش خیم بیماری بودند و ۱۶ درصد از آن ها بیش از ۷ سال بیماری را با پیشرفت خفیف نشان داده بودند، ابتدا تحت درمان با آزاتیوپری قرار گرفتند و مشخص شد که در مقایسه با بیماران درمان نشده به طور قابل توجهی کاهش ملاتونین سرم دارند و در طیف حاد، درمان با کورتیکواستروئیدها (CS) منجر به افزایش سطح نوع ۲ سیتوکین ها و هم چنین کاهش سطوح سیتوکین نوع ۱ می شود (۵). دیوموی و همکاران (۲۰۰۴) دریافتند که مکمل ملاتونین در رژیم غذایی ممکن است باعث تغییراتی در ارتباط با بازسازی سلول های عصبی مغز و پیری شود که کاهش ملاتونین در مغز موش ممکن است به پیری در این بخش منجر شود (۱۴). در مطالعه دیگری نشان داده شده است که سطح ملاتونین در افراد مبتلا به MS و افسردگی شدید به شدت کاهش می یابد و کمبود ملاتونین ممکن است از عوامل دخیل در بروز افسردگی در بیماران مبتلا به MS باشد (۱۵). در مطالعه ای بر روی نقش غده پینه آل بر روی بیماری MS مشخص شد که همه بیمارانی که در مرحله شروع پیشرفت MS بودند و تنها ۴۸ درصد از گروه شاهد دارای اختلال درونی بودند. بیماران شروع پیشرفت نیز به طور قابل توجهی سطح ملاتونین شبانه پایین و هم چنین بروز کمتر کلسیفیکاسیون پینه آل در سی تی اسکن مغزی داشتند. این یافته های فوق حمایت از این فرضیه که حاکی از دخالت غده پینه آل در زمان شروع MS است را تایید می کند (۱۶). در مطالعه ای حمایت از این فرضیه که MS ممکن است با عدم کارایی پینه آل در ارتباط باشد و علاوه بر این، تغییرات در ترشح آلفا MSH نیز در تشدید علائم بیماری دخیل است

تست عصبی چشمی است که برای اندازه گیری میزان سلامت انتقال عصبی در بیماران MS انجام می‌شود و منظور از EDSS شاخص ترین ابزار اندازه گیری ناتوانی بیماران MS است که از صفر تا ۱۰ درجه بندی می‌شود.

در این مطالعه، روش نمونه گیری به صورت تصادفی ساده بوده است که بر اساس مطالعه اوزکانکایا (۱۸) که بر روی استرس اکسیداتیو در بیماران آلزایمری و MS انجام داد در نهایت تعداد نمونه ها ۴۰ نفر در هر گروه به دست آمد.

معیارهای ورود و انتخاب نمونه‌ها شامل انتخاب تصادفی تعداد ۴۰ بیمار تحت درمان با داروهای تعدیل کننده از خانواده اینترفرون بود که بیش از یک سال از درمان آن‌ها نگذشته باشد. هم چنین برای گسترده تر شدن مطالعه و امکان تجزیه و تحلیل بیشتر به طور تصادفی و به نسبت فراوانی هر ۴ سطح بیماری در بررسی وجود داشت. بیماران پس از ارائه رضایت‌نامه آگاهانه و با رعایت معیارهای ورود و خروج (شامل مواردی از قبیل مصرف داروهای درمانی غیر از اینترفرون و داروهای مداخله گر در مقدار ملاتونین سرمی و هم چنین عوامل تداخل گر در مقدار ملاتونین مثل اختلالات خواب، فعالیت های سنگین و مصرف مشروبات الکلی) وارد مطالعه شدند.

گروه کنترل این مطالعه ۴۰ نفر و شامل افرادی است که فاقد بیماری های تخریب عصبی و هم چنین فاقد عوامل مداخله گر در سطح ملاتونین هستند و به دلیل این که افراد MS اکثراً افراد جوان هستند، از این رو، بعد از خارج کردن عوامل مداخله گر، گروه کنترل به دلیل هم سن بودن به صورت تصادفی از بین دانشجویان دانشگاه علوم پزشکی اراک انتخاب گردید.

پرسشنامه شامل اطلاعات جمعیت شناختی و اطلاعات بالینی و عوامل مداخله گر بود و به دلیل استفاده از اصطلاحات غیرعام و تخصصی توسط مجریان طرح و با استفاده از پرونده مریض و مصاحبه مستقیم با بیمار تکمیل شد.

و ارتباط این یافته ها با آسیب شناسی بیماری MS بررسی شده است (۱۷).

ارزیابی دقیق با شاخص‌های عینی همواره یک گام ارزشمند در پیش بینی روند بیماری و درمان می باشد. از این رو با اندازه گیری و مقایسه تغییرات ملاتونین در بیماران MS می توان از آن به عنوان یک شاخص کمی و قابل ارزیابی نسبتاً دقیق و عینی برای ارزیابی شدت یا وضعیت بیماری و روند درمانی بیماران استفاده کرد. با توجه به این که ملاتونین یک ماده اندوژن و یک آنتی اکسیدان است و استرس-اکسیداتیو در آسیب شناسی بیماری MS دخالت دارد، هدف این است که آیا روند درمان بیمار تاثیری بر سطح این ماده دارد و آیا هماهنگی بین تغییرات الگوی علائم بیمار و تغییرات این ماده ی آنتی اکسیدانی وجود دارد؟ به علاوه سطوح ملاتونین در این بیماران کاهش را نشان می‌دهد.

از این رو مطالعه حاضر با هدف اندازه گیری تکراری سطح سرمی ملاتونین در بیماران MS صورت گرفته که بدیهی است در صورت پیروی از یک روند منطقی می توان از آن در ارزیابی شدت و سطح این بیماری استفاده کرد.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع هم گروهی و به صورت آینده نگر انجام شد که در آن جامعه آماری شامل کلیه بیماران مبتلا به بیمار MS و جامعه هدف آن شامل ۴۰ نفر از بیماران مبتلا به MS تحت نظر انجمن MS بود که به مدت یک سال مورد مطالعه قرار گرفتند. در این مطالعه، ملاتونین به عنوان متغیر وابسته و بر حسب پیکوگرم بر میلی لیتر مورد سنجش قرار گرفته است و مدت درمان، داروهای مصرفی و نمره آزمون وضعیت گسترش ناتوانی (EDSS: Expanded Disability Status Scale) به عنوان متغیرهای مستقل در نظر گرفته شده اند.

در این مطالعه منظور از VEP (Visual Evoked Potentials) پتانسیل برانگیختگی بینایی و یک

از این رو، بیماران با معیارهای ورود و خروج مذکور وارد مطالعه شده و سپس ارتباط بین داده‌های به دست آمده از اطلاعات بالینی بیمار، آزمون EDSS، میزان ملاتونین سرمی با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

در این مطالعه به منظور کاهش خطاهای تصادفی و سیستماتیک سعی شد با توجه به این که غلظت ملاتونین سرمی در ساعات مختلف شبانه روز و مقدار مختلف نور متفاوت می باشد، برای داشتن یک غلظت نسبتا یکسان در همه افراد تمام نمونه‌گیری‌ها در یک ساعت مشخص از شبانه روز و تحت یک نور یکسان انجام شود و هم‌چنین از یک نوع کیت الیزا از یک شرکت سازنده جهت پایین آوردن خطا در انجام آزمایشات استفاده گردد.

در این مطالعه جهت تجزیه و تحلیل اطلاعات از آزمون‌های تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی مناسب (در مواردی که داده‌ها نرمال بودند) و از آزمون‌های معادل ناپارامتریک (کروسکال والیس و فریدمن، به ترتیب برای داده‌های بین‌موردی و درون‌موردی تکراری) در صورت عدم نرمال بودن داده‌ها استفاده شد. جهت رعایت ملاحظات اخلاقی در این مطالعه تمام اطلاعات بیماران به صورت محرمانه نزد محقق باقی ماند و قبل از خون‌گیری، اقدامات لازم جهت اخذ رضایت‌نامه صورت گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه نمونه‌ها بین سنین ۲۰ تا ۵۰ سال و متشکل از بیماران زن و مرد بودند که مشخصات جمعیت شناختی آن‌ها در جدول ۱ ارائه شده است. در مطالعه حاضر، نتایج تست‌های آن‌ووا و کروسکال والیس و کای اسکوئر در زیر هر کدام از نمودارهای مربوطه ارائه گردیده است. به نظر می‌رسد در بیماران MS، علیرغم گرفتن درمان دارویی، میزان ملاتونین به عنوان یک آنتی‌اکسیدان در مرتبه دوم نمونه‌گیری کاهش یافته که این مسئله با بدتر شدن وضعیت بالینی

اطلاعات بالینی شامل وضعیت MRI، VEP، آزمون EDSS و علائم بالینی وی بود. ضمناً در این مطالعه وضعیت MRI و آزمون VEP بیمار فقط در ابتدای طرح و برای ورود به مطالعه در پرسشنامه درج گردید و در دفعات دوم و سوم نمونه‌گیری، این دو مورد لحاظ نشد.

سپس با توجه به بیماران برای حذف عوامل مداخله‌گر موقتی در سطح ملاتونین سرمی، برای دادن نمونه خون محیطی در ساعت ۸ تا ۹ صبح به انجمن MS فراخوانده شدند. سپس آزمون EDSS توسط پرسنل آموزش دیده و زیر نظر پزشک متخصص به منظور ارزیابی دقیق‌تر وضعیت بیمار و ارتباط احتمالی آن با مقدار ملاتونین از این بیماران گرفته شد. نمونه خون بیمار در انجمن MS و زیر نور معمولی اتاق گرفته و سپس در جعبه خنک نگهدارنده مخصوص به آزمایشگاه تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی اراک منتقل گردید و پس از جدا کردن سرم آن تا زمان انجام تست در یخچال منفی ۲۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. این روند دو بار دیگر هر ۶ ماه یک‌بار در طی سال تکرار شد که در مجموع ۳ بار نمونه‌گیری خون محیطی همراه با آزمون EDSS و پرسشنامه به عمل آمد. مقدار ملاتونین سرمی این بیماران به روش الیزا و بر اساس واکنش آنتی‌بادی-آنتی ژن توسط کیت‌های تجاری موجود در بازار اندازه‌گیری شد.

تست‌ها و نمونه‌های آزمایشگاهی مورد استفاده به

شرح ذیل بود:

۱. نمونه خون محیطی بیماران همگی در ساعات ۸ تا ۹ صبح و در نور معمولی اتاق گرفته شد که این نمونه‌ها برای جداسازی سرم به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۳۰۰۰ سانتریفیوژ شده و برای نگهداری نمونه‌ها تا زمان انجام تست از یخچال معمولی با دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد استفاده شد.

۲. پرسشنامه کامل برای جداسازی عوامل مداخله‌گر و ثبت مدارک و اطلاعات بالینی بیمار.

۳. تست EDSS به منظور ارزیابی وضعیت بیمار و روند درمانی او طی مصرف دارو.

و پرسشنامه ها کمک کننده باشد. در نمودار ۱ میانگین غلظت سرمی ملاتونین برحسب پیکوگرم در میلی لیتر سرم در دو گروه کنترل (سالم) و بیمار در دو نوبت نمونه گیری ارایه شده است.

بیمار (آزمون EDSS) همخوانی دارد، اما این حالت در گروه کنترل مشاهده نمی شود. این خود می تواند یک یافته در این بیماران باشد که دست کم سطح ملاتونین یک متغیر عینی و آزمایشگاهی قابل اندازه گیری (البته به کمک الیزا) است که می تواند در پیگیری این بیماران همراه با ارزیابی های کلینیکی

جدول ۱. مشخصات جمعیت شناختی افراد تحت مطالعه

مرد	زن	سن (سال)	EDSS	مصرف داروهای تعدیل کننده اینترفرون	علائم ضمیمه ای بیماری MS
۳	۳۷	۲۰-۵۰	صفر	نداشته است	ندارد
۲	۳۸	۲۰-۵۰	۲/۵۷۱۴۲۹	آوانکس (اینترفرون بتا- یک)، بتافرون	مشکلات بینایی، خستگی و کوفتگی، سرگیجه
۳	۳۷	۲۰-۵۰	صفر	نداشته است	ندارد
۲	۳۸	۲۰-۵۰	۳/۲۸۵۷۱۴	آوانکس (اینترفرون بتا- یک)، سینوکس، بتافرون، تزریق به صورت هفتگی	حساسیت به گرما، مشکلات بینایی، سرگیجه، لرز و رعشه

± معنادار در گروه بیمار در دومین مرتبه نمونه گیری نسبت به گروه کنترل در اولین مرتبه نمونه گیری [۴/۶۶ = p (۲۰) = T ، $p = ۰/۰۰۰۲$]

عدم معناداری اختلاف غلظت ملاتونین در گروه کنترل و بیمار در اولین مرتبه نمونه گیری [۰/۲۹۶۲ = T (۲۰) = T ، $p = ۰/۸۷۰۱$]

عدم معناداری اختلاف غلظت ملاتونین در گروه کنترل در دومین مرتبه نمونه گیری نسبت به گروه بیمار در اولین مرتبه نمونه گیری [۰/۰۸۵۱ = T (۲۰) = T ، $p = ۱/۸۱۱$]

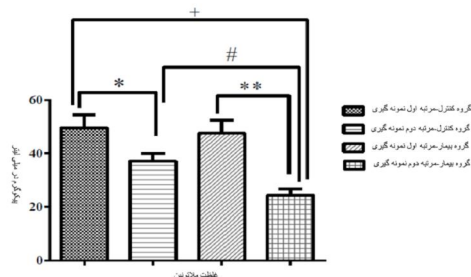
جدول ۲ میانگین ± انحراف معیار غلظت ملاتونین در دو گروه کنترل و بیمار در دو نوبت نمونه گیری و درصد تغییر غلظت در هر گروه را نشان می دهد.

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار غلظت ملاتونین در بین دو گروه کنترل (سالم) و بیمار در دو نوبت اول و دوم

گروه	غلظت ملاتونین - مرتبه اول نمونه گیری	غلظت ملاتونین - مرتبه دوم نمونه گیری	درصد تغییر غلظت
گروه کنترل	۴۹/۶۲ ± ۴/۸۷	۳۷/۱۷ ± ۲/۸۲۶	* ۲۵/۰۹۰۶۹
گروه بیمار	۴۷/۵۶ ± ۴/۹۸۷	۲۴/۲۷ ± ۲/۴۲۵	** ۴۸/۹۶۹۷۲

*: معنادار نسبت به اولین مرتبه نمونه گیری در گروه کنترل ($p < ۰/۰۵$)

** : معنادار نسبت به دومین مرتبه نمونه گیری در گروه بیمار ($p = ۰/۰۰۱$)



نمودار ۱. میانگین غلظت سرمی ملاتونین برحسب پیکوگرم در میلی لیتر سرم در دو گروه کنترل (سالم) و بیمار در دو نوبت نمونه گیری

در نمودار ۱ میانگین ± انحراف معیار غلظت سرمی ملاتونین برحسب پیکوگرم در میلی لیتر سرم در دو گروه کنترل (سالم) و بیمار در دو نوبت نمونه گیری به شرح ذیل است:

تعداد نمونه در هر گروه = ۴۰

*: معنادار نسبت به اولین مرتبه نمونه گیری در گروه کنترل [۳۸/۲ = T (۱۰) = T ، $p = ۰/۰۳۸۶$]

** : معنادار نسبت به دومین مرتبه نمونه گیری در گروه بیمار [۴/۶۱۹ = T (۱۰) = T ، $p = ۰/۰۰۱$]

: معنادار در دومین مرتبه نمونه گیری در گروه بیمار نسبت به گروه کنترل [۳/۴۵۵ = T (۲۰) = T ، $p = ۰/۰۰۲۵$]

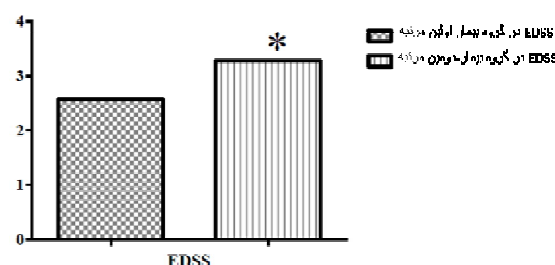
(EDSS) همخوانی دارد، اما این حالت در گروه کنترل مشاهده نمی شود.

در سایر مطالعات دیگر نیز به نقش دقیق اثرات مهارتی رادیکال آزاد از ملاتونین در پیری اشاره نشده است، ولی ملاتونین به صورت مستقیم جمع کننده رادیکال های آزاد است و به طور غیر مستقیم آنتی اکسیدان بوده و کاهش آن با سن ممکن است عاملی برای افزایش آسیب اکسیداتیو در افراد مسن باشد (۸، ۹).

در بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر، کاهش سطح ملاتونین در سرم و در مایع مغزی نخاعی و از دست دادن ریتم روزانه ملاتونین مشاهده شده است (۱۰، ۲۳-۱۹) جالب توجه است که کاهش سطح ملاتونین در مایع مغزی نخاعی با پیشرفت نوروپاتولوژی آلزایمر به عنوان تعیین کننده مراحل آن است (۲۳). یک ارتباط قوی بین محتوای ملاتونین صنوبری و سطح ملاتونین مایع مغزی نخاعی (۱۰) و همچنین بین مایع مغزی نخاعی و ملاتونین پلاسما موجود است (۱۱) که نشان می دهد کاهش سطح ملاتونین مایع مغزی نخاعی و پلاسما ممکن است به عنوان یک نشانگر اولیه برای تشخیص مرحله اول آلزایمر کمک کند. اگر چه غده پینه آل بیماران آلزایمری از نظر مولکولی تغییر می کند، اما هیچ تغییری در وزن پینه آل، کلسیفیکاسیون یا مقدار پروتئین کل مشاهده نشده است (۱۰، ۲۳).

اوزکانکایا و همکاران (۲۰۰۲) در مطالعه ای که در دانشگاه Suleyman Demirel بر روی بیماران آلزایمری انجام دادند به این نتیجه رسیدند که در این افراد غلظت ملاتونین خون به طور معنی داری کاهش و منگنز و آهن و سطح MDA افزایش می یابد و بر این باور هستند که سطح پایین ملاتونین، به ویژه اگر افزایش همزمان در سطح آهن وجود داشته باشد، با توسعه بیماری آلزایمر در ارتباط است (۱۸). هم چنین جیانگ-نینگ ژو و همکاران (۲۰۰۳) در مطالعه ای که در بیمارستان دانشگاه علوم پزشکی Anhui در چین بر روی تغییرات اولیه آسیب عصبی در بیماران آلزایمری

در نمودار ۲ نمره آزمون وضعیت گسترش ناتوانی (EDSS) در گروه بیمار در دو نوبت ارزیابی افراد بررسی شده است. در این نمودار وضعیت گسترش ناتوانی (EDSS) در گروه بیمار در دومین نوبت ارزیابی نسبت به اولین مرتبه ارزیابی معنی دار مشاهده شد ($p=0/0195$ ، $p=2/5$).



نمودار ۲. نمره آزمون وضعیت گسترش ناتوانی (EDSS) در گروه بیمار در دو نوبت ارزیابی

بر طبق جدول ۳، درصد تغییرات همزمان نمره آزمون وضعیت گسترش ناتوانی و میانگین غلظت ملاتونین در گروه بیمار در دو نوبت نمونه گیری با یکدیگر اختلاف معنی داری داشته اند ($p < 0/05$).

جدول ۳. مقایسه‌ی درصد تغییرات همزمان نمره آزمون وضعیت گسترش ناتوانی (EDSS) و میانگین غلظت ملاتونین در گروه بیمار در دو نوبت نمونه گیری

غلظت ملاتونین	EDSS	
$47/56 \pm 4/987$	$2/571429$	اولین نمونه گیری-گروه بیمار
$24/27 \pm 2/425$	$3/285714$	دومین نمونه گیری-گروه بیمار
$48/96972^{**}$	$37/7778^*$	درصد تغییرات
$p = 0/001$	$p = 0/0195$	مقایسه اولین و دومین نمونه گیری

$p = 0/001^{***}$ ، $p = 0/0195^{**}$

بحث

با توجه به مطالعه حاضر به نظر می رسد در بیماران MS، علی رغم گرفتن درمان دارویی، میزان ملاتونین به عنوان یک آنتی اکسیدانت در مرتبه دوم نمونه گیری کاهش یافته که این مسئله با بدتر شدن وضعیت بالینی بیمار (آزمون

است باعث تغییراتی در ارتباط با بازسازی سلول های عصبی مغز و پیری شود که کاهش ملاتونین در مغز موش ممکن است به پیری در این بخش منجر شود (۱۴).

نتیجه گیری

با توجه به یافته های این مطالعه می توان بیان نمود که در بیماران MS علی رغم گرفتن درمان دارویی میزان ملاتونین به عنوان یک آنتی اکسیدان در مرتبه دوم نمونه گیری کاهش یافته که این مسئله با بدتر شدن وضعیت بالینی بیمار (آزمون EDSS) همخوانی دارد، اما این حالت در گروه کنترل مشاهده نمی شود. از این رو سطح ملاتونین یک متغیر عینی و آزمایشگاهی قابل اندازه گیری (البته به کمک الیزا) است که می تواند در پیگیری این بیماران همراه با ارزیابی های کلینیکی و پرسشنامه ها کمک کننده باشد.

از جمله محدودیت های پژوهش حاضر این است که این مطالعه بر روی نمونه های انسانی بوده است و بسیاری از پارامترها می تواند بر روی سطح ملاتونین تاثیر بگذارد. مصرف داروهای گوناگون توسط افراد در این بازه ی زمانی نسبتاً طولانی و متفاوت بودن شرایط بالینی افراد همگی می تواند به عنوان شرایط مخدوش کننده محسوب شود. از این رو، برای رفع این مشکلات، تا حد امکان معیارهای ورود و خروج افراد در مطالعه رعایت شد و از بیماران با شرایط بالینی تقریباً مشابه که تحت نظارت انجمن MS هستند در مطالعه استفاده گردید.

تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر با کد ۷۶۰ و کد اخلاقی ۱۶-۱۲۷-۹۱ به تصویب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک رسیده است. بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک و تمامی عزیزانی که در این مطالعه مساعدت نمودند تشکر و قدردانی می گردد.

در افراد مسن انجام دادند به نتیجه رسیدند که کاهش سطح ملاتونین مایع مغزی نخاعی ممکن است زودتر از پیشرفت بیماری آلزایمر یا حتی زودتر از علائم بالینی این بیماری اتفاق بیفتد (۲۴).

در مطالعه دیگری نشان داده شد که ملاتونین می تواند به عنوان یک پیش آگهی مفید در درمان بیماری آلزایمر به کار رود (۲۵).

به طور مشابه، پژوهشی که بر روی نقش ملاتونین در بیماری های تخریب عصبی انجام شد نشان داد که آزمایش های درمانی با ملاتونین در کند کردن پیشرفت بیماری آلزایمر موثر است نه در بیماری پارکینسون، از این رو اثر ملاتونین در مبارزه با آسیب رادیکال های آزاد در مغز نشان داد که ممکن است یک عامل درمانی ارزشمند در درمان ادم مغزی پس از آسیب مغزی بعد از سانحه باشد (۲۶). جیان-ژی وانگ و همکاران (۲۰۰۶) در مطالعه ای که بر روی نقش ملاتونین در بیماری آلزایمر داشتند به این نتیجه رسیدند که ملاتونین نقش مهمی در حفاظت اعصاب کولینرژیک و فعالیت ضد التهابی دارد و ظرفیت ملاتونین برای جلوگیری یا بهبود آسیب زایی بسیار افزایش می یابد که این می تواند در پیش گیری و درمان این بیماری مفید باشد (۲۷). کلاوس جی و همکاران (۲۰۰۴) در مطالعه ای بر روی تغییرات ملاتونین و سیتوکین ها در بیماری مالتیپل اسکلروزیس نشان دادند که در دوره MS خوش خیم، یک گروه از بیماران جوان که پیشرفت خفیف بیماری داشتند و ۱۶ درصد از آنها بیش از ۷ سال بیماری را داشتند، در ابتدا تحت درمان با آزاتیوپرین قرار گرفتند و مشخص شد که در مقایسه با بیماران درمان نشده به طور قابل توجهی کاهش ملاتونین سرم دارند؛ در طیف حاد، درمان با کورتیکواستروئیدها (CS) منجر به افزایش سطح نوع ۲ سیتوکین ها و هم چنین کاهش سطوح سیتوکین نوع ۱ شد (۵). دوبومو و همکاران (۲۰۰۴) در مطالعه ای در زمینه نقش ملاتونین و فلزات و بیان ژن در تخریب عصبی مغز بر روی موش دریافتند که مکمل ملاتونین در رژیم غذایی ممکن

cholesterol in patients with multiple sclerosis. *Int J Neurosci*. 1994 May; 76(1-2):81-6.

13. Maharaj DS, Anoopkumar S, Glass BD, Lack B. et al. (2002). The identification of the UV degradants of melatonin and their ability to scavenge free radicals. *J. Pineal. Res.* 2002; 32(4): 257-263.

14. Lahiri DK, Chen D, Lahiri P, Rogers JT, Greig NH, Bondy S. Melatonin, metals, and gene expression: implications in aging and neurodegenerative disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004; 1035(1):216-30.

15. Zehra Akpınara, Serhat Tokgöza, Hakkı Gökbelb, Nilsel Okudanb, Faruk Uğuzc, Gülsüm Yılmazd. The association of nocturnal serum melatonin levels with major depression in patients with acute multiple sclerosis. *J Psychiatry Research*. 2008; 161: 253-257.

16. Vijayalaxmi T, Charles R, Reiter R.. Melatonin: From basic research to cancer treatment clinics. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20:2575-2603.

17. Peres MFP, Rozen TD. Melatonin in the preventive treatment of chronic headache. *Cephalalgia*. 2001; 21(10): 993-995.

18. Ozcankaya R, Namik D. Malondialdehyde, Superoxide Dismutase, Melatonin, Iron, Copper, and Zinc Blood Concentrations in Patients with Alzheimer Disease: Cross-sectional Study. 2002; 43(1):28-32.

19. Ferrari E, Arcaini A, Gornati R, Pelanconi L, Cravello L, Fioravanti M, et al. Pineal and pituitary-adrenocortical function in physiological aging and in senile dementia. *Exp Gerontol* 2000; 35:1239-50.

20. Burgess HJ, Revell VL, Eastman CI. A three pulse phase response curve to three milligrams of melatonin in humans. *The Journal of physiology*. 2008; 586(2):639-47.

21. Liu RY, Zhou JN, van Heerikhuizen J, Hofman MA, Swaab DF. Decreased melatonin levels in postmortem cerebrospinal fluid in relation to aging, Alzheimer's disease, and apolipoprotein Eepsilon4 genotype. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 323-7.

منابع

1. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343:938-52.

2. Noseworthy J, Lucchinetti C, Rodriguez. multiple sclerosis. *Neurol Sci* September 28, 2000;104:182-9.

3. Liguori M, Marrosu MG, Pugliatti M, Giuliani F, De Robertis F, Cocco E, Zimatore GB, Livrea P, Trojano M. Age at onset in multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2000; 21:S825-9.

4. Pugliatti M, Sotgiu S, Rosati G. The worldwide prevalence of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2002; 104:182-9.

5. Claus G, Haasea, Pedro M. Faustmann Benign Multiple Sclerosis Is Characterized by a Stable Neuroimmunologic Network: Neuroimmunomodulation 2004;11:273-277.

6. Pakseresht M, Shobeyri S, Rafiei A, Amjadi O, Abedini M. The Role of Infectious Agents on Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2015; 24 (122): 456-474.

7. Wu YH, Swaab DF. The human pineal gland and melatonin in aging and Alzheimer's disease. *J Pineal Res* 2005; 38: 145-52.

8. Altun A, Ugur-Altun B. Melatonin: therapeutic and clinical utilization. *Int J Clin Pract* 2007;61:835-45.

9. Van der Walt A, Butzkueven H, Kolbe S, Marriott M, Alexandrou E, Gresle M, et al. Neuroprotection in multiple sclerosis: a therapeutic challenge for the next decade. *Pharmacology & therapeutics*. 2010;126(1):82-93.

10. Wu YH, Feenstra MG, Zhou JN, Liu RY, Torano JS, van Kan HJ, et al. Molecular changes underlying reduced pineal melatonin levels in Alzheimer disease: alterations in preclinical and clinical stages. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5898-906.

11. Karadottir R, Axelsson J. Melatonin secretion in SAD patients and healthy subjects matched with respect to age and sex. *Int J Circumpolar Health* 2001; 60:548-51.

12. Sandyk R, Awerbuch GI The relationship between melatonin secretion and serum

- 22.Zhou JN, Liu RY, Kamphorst W, Hofman MA, Swaab DF. Early neuropathological Alzheimer's changes in aged individuals are accompanied by decreased cerebrospinal fluid melatonin levels. *J Pineal Res* 2003; 35: 125–30.
- 23.Friedland RP, Luxenberg JS, Koss E. A quantitative study of intracranial calcification in dementia of the Alzheimer type. *Int Psychogeriatr* 1990; 2: 36–43.
- 24.Jiang-Ning Zhou, Rong-Yu Liu, Wouter Kamphorst⁴, Michel A. Hofman² and Dick F Swaab. Early neuropathological Alzheimer's changes in aged individuals are accompanied by decreased cerebrospinal fluid melatonin levels. *J Pineal Res*. 2003; 35:125–130.
- 25.Daniel P. Cardinali, Analía M. Furio and Luis I Brusco. Clinical Aspects of Melatonin Intervention in Alzheimer's Disease Progression. 2010, 8, 218-227.
- 26.Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Maestroni GJ, Esquifino AI, Hardeland R, Cardinali DP. Role of melatonin in neurodegenerative diseases. *Neurotox Res*. 2005;7(4):293-318.
- 27.Jian-zhi WANG, Ze-fen WANG. Role of melatonin in Alzheimer-like neurodegeneration. *Acta Pharmacologica Sinica* 2006; 27 (1): 41–49.