

## **Effects of melatonin on visual functioning of patients with multiple sclerosis**

Jamshidi Fard AR<sup>1\*</sup>, Rafipour H<sup>2</sup>, Faraji F<sup>3</sup>

1- Department of Physiology, Clinical Neurophysiology Research Lab, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

2- Department of Physiology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

3- Department of Neurology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Received: 29.Apr.2013, Accepted: 19.Jun.2012

### **Abstract**

**Background:** Several clinical studies suggest that melatonin is a neuroprotective molecule in neurodegenerative disorders and it showed to be reduced in Multiple Sclerosis (MS) patients. MS also results in blurred vision, papillitis and diplopia. The main objective of the study was to assess the influence of Melatonin supplementation on visual characteristics in patients with MS.

**Materials and Methods:** In a Quasi-experimental plan, approved by AUMS (Arak University of Medical Sciences) Ethical Committee (9-129-91, Grant No: 782), 34 patients (9 male and 25 female) with stable MS were asked to voluntarily participate in the study. All subjects (Mean EDSS; 3.14) were taking their routine medications. Visual functions were evaluated by Visual Functioning Questionnaire (VFO-25) and standard Pattern Reversal Visual Evoked Potentials (PR-VEP) records. Serum melatonin levels were also measured using an ELISA assay. Recordings were performed after a single dose and after taking one tablet every night for 14 days, at the day 16<sup>th</sup>.

**Results:** In all subjects, serum melatonin levels significantly enhanced. VFQ scores also showed significant improvements. Except for the change in N75 latencies of left eyes, VEP latencies of P100, N145 of both eyes, and N75 of right eyes significantly ( $P < 0.05$ ) decreased.

**Conclusion:** Our findings suggest significant improvements of visual symptoms of MS after daily intake of 3 mg melatonin. The results call for further studies and clinical trials before asking all MS patients to take melatonin supplement every night.

**Keywords:** Melatonin, multiple sclerosis, visual evoked response

### **\*Corresponding author:**

Address: Department of Physiology, Clinical Neurophysiology Research Lab, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

E-mail: dr.jamshidifard@arakmu.ac.ir

## تأثیرات ملاتونین بر عملکرد بینایی مبتلایان به مالتیپل اسکلروزیس

علیرضا جمشیدی فرد<sup>1\*</sup>، هاله رفیع پور<sup>2</sup>، فردین فرجی<sup>3</sup>

1. استادیار، گروه فیزیولوژی، آزمایشگاه تحقیقات نوروفیزیولوژی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
2. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
3. استادیار، گروه نورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

تاریخ دریافت: 92/2/9 تاریخ پذیرش: 92/3/29

### چکیده

**زمینه و هدف:** مطالعات بالینی متعددی ملاتونین را به عنوان یک عامل محافظ در بیماری‌های تخریب کننده نورونی معرفی کرده‌اند که مقدار آن در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس کاهش می‌یابد. بیماری باعث تاری دید، التهاب مردمک و دو بینی نیز می‌شود. هدف اصلی این مطالعه، بررسی تأثیر ملاتونین بر ویژگی‌های بینایی در مبتلایان به مالتیپل اسکلروزیس بوده است.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه مداخله‌ای شبه تجربی، از 34 بیمار (9 مرد و 25 زن داوطلب) مالتیپل اسکلروزیس تثبیت شده عضو انجمن ام اس برای شرکت در مطالعه دعوت شد. میانگین مقیاس گسترده وضعیت از کار افتادگی آنها 3/14 بود و درمان‌های متداول خود را ادامه می‌دادند. در مراحل مختلف برای ارزیابی بینایی از پرسش نامه استاندارد عملکرد بینایی و پتانسیل‌های برانگیخته بینایی استفاده شد و سطح سرمی ملاتونین نیز با روش الیزا اندازه گیری گردید. بررسی‌ها بعد از مصرف اولین قرص و پس از مصرف چهارده شب، در روز شانزدهم تکرار شدند.

**یافته‌ها:** افزایش سطح سرمی ملاتونین در همه بیماران معنی‌دار بود. همچنین نمرات پرسش نامه‌ها بهبود معنی‌دار عملکرد بینایی را نشان دادند و به جز تغییرات زمان تاخیر امواج N75 در چشم چپ، زمان تاخیر امواج P100 و N145 هر دو چشم و N75 چشم راست به صورت معنی‌داری کاهش یافت.

**نتیجه‌گیری:** نتایج ما بهبود مشخص علائم بینایی را بعد از مصرف روزانه 3 میلی‌گرم ملاتونین پیشنهاد می‌کند ولی بهتر است مطالعات بیشتر و کارآزمایی‌های بالینی کافی انجام شود قبل از این که از این بیماران خواسته شود که ملاتونین را روزانه مصرف کنند.

**واژگان کلیدی:** ملاتونین، مالتیپل اسکلروزیس، پاسخ‌های برانگیخته بینایی

\*مدیر مسئول: دانشگاه علوم پزشکی، اراک دانشکده پزشکی، آزمایشگاه تحقیقات نوروفیزیولوژی بالینی

Email: arjfarid@yahoo.com و dr.jamshidifard@arakmu.ac.ir

## مقدمه

التیپل اسکروزیس (Multiple Sclerosis- MS) بیماری ایدیوپاتیک دمیلینه‌کننده التهابی سیستم عصبی مرکزی است که با دمیلیناسیون چند ناحیه‌ای، کاهش الیگودندروسیت‌ها، آسیب آکسونی، دژنراسانس و کاهش نورونی همراه می‌باشد (1).

التهاب‌های موضعی می‌توانند در مغز، نخاع، اعصاب اپتیک و شبکه رخ دهند و نشانه‌های بالینی معمولاً در اثر درگیری یک یا چند عملکرد نورولوژیک ظاهر می‌شوند (2). دمیلینه شدن اعصاب اپتیک در بیشتر از 50 درصد بیماران در درجات مختلف در طی دوره‌های بیماری رخ می‌دهد و تقریباً در 38 درصد از بیماران از نشانه‌های اولیه بیماری است (3). مشکلات چشمی نیز از تظاهرات بالینی شایع در MS است. نقص بینایی می‌تواند از یک تغییر جزئی تا از دست رفتن کامل بینایی متفاوت باشد. درد رترورایتال یا درد در حرکات چشم نیز شایع است. دو بینی نیز گاهی اوقات وجود دارد که بعد از بهبودی علائم چشمی ممکن است بر طرف شود (4).

بعداز حملات التهابی حاد در اعصاب اپتیک، تیز بینی و حساسیت به نور چشم‌ها معمولاً به حد طبیعی باز می‌گردد (3) آکسون‌های سلول‌های گانگلیونی (Retinal Ganglion Cells-RGC) که قسمتی از سیستم عصبی مرکزی محسوب می‌شوند به طور عادی در این بیماری تحت تأثیر قرار می‌گیرند، این اتفاق نه تنها در چشمانی که التهاب عصب اپتیک دارند بلکه در چشمانی که عصب آنها دست نخورده باقی مانده نیز مشاهده شده است (5).

در بیماران مبتلا به MS کاهش سطح ملاتونین در اثر رسوب کلسیم در غده پینال و اختلال عملکرد هیپوتالاموس دیده می‌شود (6). سنتز موضعی ملاتونین در چشم به عنوان یک ارگان محیطی نیز انجام می‌شود و نقش‌های مختلفی را در چشم ایفاء می‌کند از جمله یک آنتی‌اکسیدان موثر در شبکه بوده و به عنوان از بین برنده رادیکال‌های مستقیم و غیر مستقیم عمل می‌کند. ملاتونین گیرنده‌های نوری سیگمان خارجی را از حمله رادیکال‌های

آزادی که به وسیله نور ایجاد می‌شوند محافظت می‌کند (7). از آن جا که خیلی از اعمال هورمون ملاتونین می‌تواند به نوع گیرنده‌های آن نسبت داده شود آنالیزهای انجام شده در انسان حاکی از آن است که گیرنده‌های ملاتونین ( $MT_1$ ) (گیرنده‌های  $MT_2$ ) بیشتر در قرنیه، کورویید، صلبیه، گیرنده‌های نوری، RGC، عروق خونی (7) و شبکه، کیاسمای اپتیک و راه‌های بینایی و در مسیر شبکه-هیپوتالاموس توزیع شده‌اند (8).

بیان گیرنده‌های ملاتونین در نواحی چشمی پیشنهاد می‌کند که ملاتونین می‌تواند در رشد و بازسازی قسمت‌هایی از چشم نقش داشته باشد. تولید رادیکال‌های آزاد یکی از فاکتورهای عمده پاتولوژیکی در ایجاد بیماری‌های چشمی است و احتمال این که ملاتونین بتواند به عنوان یک آنتی‌اکسیدان در چشم عمل کند در مطالعه متعددی مطرح شده است (8).

پتانسیل‌های برانگیخته بینایی (Visual Evoked Potential -VEP) یک شاخص حساس برای ارزیابی کمی هدایت در مسیر آوران بینایی محسوب می‌شود (9). VEP برای نشان دادن تأخیر زمانی در هدایت عصب اپتیک در بیماران مبتلا به MS حتی بدون داشتن علائم بینایی یا توام با نوریت عصب اپتیک مورد استفاده قرار گرفته است. توانایی VEP برای تشخیص نقاط دمیلینه حتی آنها که غیر قابل تشخیص در MRI بوده‌اند اگر با با معاینات بالینی همراه شود می‌تواند در تشخیص MS و بررسی درمان و پیش‌روی بیماری بسیار مهم باشد (3). ثبت VEP با استفاده از تحریکات نورانی نمایشگر رایانه با تصویری شبیه صفحات شطرنجی سیاه و سفید متغییر (Pattern Reversal-PR-VEP) به عنوان روشی غیر تهاجمی برای تشخیص و پایش درگیری‌های مختلف سیستم بینایی در طی دوره‌های بیماری MS متداول است. تجزیه و تحلیل سیگنال VEP بیشتر امکان نتیجه‌گیری در مورد دو ویژگی عمده پاتولوژیک را فراهم می‌کند. کاهش دامنه پاسخ‌ها که دلالت بر وسعت ضایعه آکسونی دارد و تأخیر در زمان

پاسخ‌ها که معمولاً به علت دمی‌لیناسیون موضعی در عصب اپتیک است (10).

با توجه به اینکه بررسی‌های گزارش شده روی تأثیرات ملاتونین در مالتیپل اسکلروزیس بسیار اندک است و در محدوده بررسی‌های موجود نیز از روش‌های کمی اندازه‌گیری چون ثبت پتانسیل‌های برانگیخته بینایی تأثیرات یا تغییرات بالینی استفاده نشده است. در این بررسی تأثیر مصرف ملاتونین در کاهش عوارض بینایی ناشی از MS با استفاده از روش‌های کمی مذکور انجام شد ولی از آنجا که VEP تنها ویژگی‌های کمی انتشار پتانسیل‌های آوران در مسیر بینایی بیماران را ارزیابی می‌نماید و گویای عملکرد کیفی بینایی نیست لذا با استفاده از پرسش‌نامه استاندارد عملکرد بینایی (Visual Function Questionnaire 25) VFQ-25 - به بررسی تغییرات کیفی بینایی بیماران نیز پرداخته شده است.

### مواد و روش‌ها

در یک طرح مداخله‌ای شبه تجربی (Interventional, Quasi- Exerimental)، 34 بیمار داوطلب (25 زن و 9 مرد) عضو انجمن ام اس اراک که بیماری آنها به طور قطعی تشخیص داده شده بود به این مطالعه دعوت شدند. میانگین سنی این بیماران 34/05 سال بود (محدوده سنی بین 21 تا 56 سال) و میانگین مقیاس گسترده وضعیت از کار افتادگی (Expanded Disability Status Scale-EDSS) آنها 3/14 بود.

اطلاعات جمع‌آوری شده از بیماران قبل از شرکت در مطالعه شامل طول مدت بیماری، مقیاس از کار افتادگی EDSS، سابقه قبلی نوریت اپتیک و یا درگیری فعلی آن عصب بود که توسط نورولوژیست تشخیص داده شده و یا توسط خود بیماران بیان می‌گردید. براساس گزارش مکتوب رادیولوژیست که با تصاویر آخرین MRI نیز تطبیق داده می‌شد محل آناتومیک نقاط دمی‌لینه بیماران درج می‌شد.

از آنجا که بیشتر بیماران مبتلا به MS از فنوتیپ عودکننده - فروکش یا بنده Relapsing-Remitting می‌باشند مطالعه ما در این گروه از بیماران انجام شد. بیمارانی که در کمتر از 6 ماه گذشته سابقه نوریت عصب اپتیک را داشتند و یا شدت بینایی آنها در هر دو چشم 20/200 یا کمتر بود، از مطالعه حذف می‌شدند. هیچ یک از این افراد به بیماری خود ایمنی دیگری و یا بیماری‌هایی که حرکت چشم را تحت تأثیر قرار داده باشد و یا سایر بیماری‌های چشمی مبتلا نبوده و در طی مدت مطالعه دارای عملکرد پایدار و ثابت در سیستم بینایی خود بودند.

پس از توضیح مراحل بررسی برای داوطلبان و اخذ موافقت نامه کتبی از کلیه بیماران بررسی عملکرد بینایی در این مطالعه با استفاده از ثبت PR-VEP و تکمیل پرسش‌نامه عملکرد بینایی (VFQ-25) قبل و پس از مصرف یک قرص 3 میلی‌گرمی ملاتونین (Schiff, USA) صورت گرفت. از بیماران در ساعت 9 صبح، 2 ساعت پس از بیدار شدن از خواب، جهت اندازه‌گیری سطح سرمی ملاتونین نمونه خون گرفته شد و پس از انجام ثبت اولیه VEP، اولین پرسش‌نامه VFQ-25 برای تعیین عملکرد بینایی قبل از مداخله دارویی تکمیل شد.

ثبت پتانسیل‌های برانگیخته بینایی با PR-VEP با استفاده از دستگاه الکتروود یا گنوستیک دیژیتال مدل NTS2000-4Ch در یک اتاق نسبتاً تاریک انجام شد. هر کدام از این بیماران قبل از انجام تست به مدت 10 دقیقه برای ایجاد تطابق در محیط و موقعیت ثبت قرار گرفتند (5) و در صورت نیاز به علت عیوب انکساری چشم‌ها، از عینک یا لنز چشمی استفاده کردند. الکترودهای ثبت از جنس طلا (Golden Cup) با مقاومت اهمی کمتر از 5 کیلو اهم بودند که بر اساس اندازه‌های سر طبق سیستم الکتروودگذاری بین المللی 10/20 در روی نقاط مشخص شده روی سطح پوست جمع‌جمه به ترتیب زیر قرار می‌گرفت: الکتروود اکتیو روی نقطه Oz در پس سر، الکتروود رفرانس روی Fz جلوی پشانی و الکتروود اتصال به زمین (Ground) روی مچ دست چپ بسته می‌شد (11).

سیگنال‌های بیوالکتریک خارج از 1 تا 100 هرتز با ویژگی از پیش تنظیم شده دستگاه، فیلتر می‌شدند.

زمان آنالیز پاسخ‌ها نیز 250 هزارم ثانیه بود. فرکانس تحریکات یا تغییر تصویر شطرجی نمایشگر 2 و در فاصله بین هر پنجره زمانی 250 هزارم ثانیه‌ای از ثبت، وقایع 250 هزارم ثانیه (زمان وقفه) ثبت نمی‌شد. برای هر مرحله از هر چشم حداقل از 100 تکرار تحریک/ثبت، توسط (Averager) دستگاه انجام و میانگین گرفته شده به عنوان پاسخ VEP ضبط می‌شد.

تحریکات هر چشم به صورت مجزا و با استفاده از صفحه شطرنجی متغییر و با فاصله‌ای بر اساس زاویه بینایی 30 دقیقه‌ای (Cheker size: 30 min of visual angel) با کنتراست 90 درصد و با روشنایی 93 شمع در مترمربع (Luminance: 93 cd/m<sup>2</sup>) با استفاده از نمایشگر دیزیتال سیستم صورت می‌گرفت که کنتراست و روشنایی آن در مرکز و اطراف صفحه یکسان بود (5). معکوس شدن رنگ صفحات محرک (فرکانس تحریک) 2 بار در ثانیه با تغییر پذیری 10 درصد صورت می‌گرفت (12). میانگین زمان تاخیر پاسخ برای امواج ثبت شده N75, N145, P100 برای هر دو چشم در هر فرد بر حسب هزارم ثانیه اندازه‌گیری و برای آنالیزهای آماری مورد استفاده قرار گرفت.

پرسش نامه استاندارد عملکرد بینایی یا 25-VFQ به نحوی طراحی شده است که اثرات نقائص بینایی را بر روی فاکتورهایی مثل عملکردهای اجتماعی و انجام کارهای روزانه بررسی می‌نماید و مقیاس‌های آن عبارتند از: سلامتی عمومی، دید عمومی، فعالیت‌های بینایی دور و نزدیک، درد چشمی، عملکردهای اجتماعی مرتبط با بینایی، مشکلات رانندگی، دید رنگی، دید محیطی و مواردی از این قبیل را بررسی می‌نمایند. هر مقیاس حداکثر 6 مورد را شامل می‌شود و از یک الگوریتم استاندارد برای محاسبه امتیاز هر مقیاس استفاده گردیده است که دامنه امتیاز آن از 1 تا 100 می‌شود و البته امتیاز بالاتر نشان‌دهنده عملکرد بهتر بینایی است (13).

پس از انجام مراحل فوق 3 میلی‌گرم ملاتونین به صورت قرص به بیمار داده می‌شد (14) و پس از گذشت 50 دقیقه از زمان مصرف قرص (17-15) مجدداً نمونه خون دوم از بیمار گرفته و ثبت VEP از چشم‌ها تکرار گردید. سپس از بیماران خواسته شد که قرص ملاتونین را هر شب یک ساعت قبل از خواب به مدت 14 شب استفاده نمایند. در روز شانزدهم یعنی 24 ساعت پس از شستشوی آخرین قرص ملاتونین از بدن (18، 16) سومین نمونه خون گرفته شد و ثبت مجدد VEP و تکمیل پرسش نامه 25-VFQ جدید برای بار دوم صورت گرفت.

5 میلی‌لیتر نمونه خون وریدی که توسط سرنگ هپارینه از بیماران گرفته می‌شد پس از سانتریفیوژ کردن تا زمان اندازه‌گیری در دمای 80- درجه سانتی‌گراد نگه داری شد (19).

سطح سرمی ملاتونین با استفاده از کیت الیزا ساخت شرکت IBL آلمان و دستگاه Rayto ELIZA Reader-RT2100, Germany هم زمان در تمام نمونه‌ها اندازه‌گیری شد.

برای استفاده از آزمون‌های پارامتریک لازم بود اطلاعات به دست آمده دارای توزیع احتمال نرمال باشند لذا پارامترهای اندازه‌گیری شده پاسخ‌های VEP و نتایج پرسش نامه‌ها ابتدا به کمک آزمون کلوموگروف - اسمیرنوف (Kolmogorov-Smirnov test) و در سطح خطای  $\alpha = 0/05$  برای تعداد نمونه  $n=34$  بررسی شدند.

سپس در مورد پارامترهای VEP که در 3 مرحله تکرار شده بودند از یکی از آزمون‌های متداول بررسی واریانس چند متغییره یا Multi Variant Analysis Of Variance-MANOVA یعنی آزمون پیلایی (Pillai's Trace) استفاده شد. پاسخ پرسش نامه‌های 25-VFQ نیز که به صورت نمرات عملکرد بینایی قبل و بعد از مداخله دارویی در دو نوبت اندازه‌گیری شده بود از آزمون تی زوج Paired t-test استفاده گردید.

از مصرف چهارده قرص ملاتونین به  $105/31 \pm 54/54$  افزایش یافته بود.

در بررسی VEP سه پارامتر زمانی N145 و P100 و N75 اندازه گیری و با آزمون چند متغیره پیلای مقایسه شدند. میانگین زمان تاخیر این امواج در هر دو چشم در سه مرحله: شروع بررسی، پس از مصرف اولین قرص و در پایان 14 شب مداخله دارویی، اندازه گیری شد که یافته های فوق در جدول شماره یک خلاصه شده است.

تمام پارامترهای زمانی در این سه مرحله تغییرات معنی دار آماری داشتند به جز در مورد زمان تاخیر موج N75 در چشم چپ بیماران که معنی دار نبود ( $p=0/4$ ). زمان تاخیر امواج P100 که در اکثر مطالعات VEP به عنوان پاسخ پایدارتری نسبت به دو سیگنال دیگر گزارش می شود، با مصرف ملاتونین کاهش معنی داری در هر دو چشم را نشان دادند (جدول 1).

جدول 1. میانگین و نتایج آزمون چند متغیره Pillai's Trace در پارامترهای زمانی پاسخ های برانگیخته بینایی در بیماران، (1) قبل از مداخله، (2) پس از مصرف یک قرص ملاتونین و (3) پس از دو هفته مصرف ملاتونین، (\*) تفاوت معنی دار آماری.

پتانسیل برانگیخته بینایی	مراحل ثبت	چشم راست		چشم چپ	
		میانگین $\pm$ انحراف معیار	p	میانگین $\pm$ انحراف معیار	p
		16/5 $\pm$ 78/63		14/98 $\pm$ 74/97	
75 N	2	16/5 $\pm$ 80/42	$p= /008^*$	13/83 $\pm$ 76/08	$p=0/0002^*$
	3	16/75 $\pm$ 77/07		13/73 $\pm$ 73/77	
	1	15/9 $\pm$ 111/96		12/84 $\pm$ 107/21	
100 P	2	15/98 $\pm$ 108/68	$p= /0006^*$	12/75 $\pm$ 104	$p= /005^*$
	3	15/21 $\pm$ 106/49		12/13 $\pm$ 103/33	
	1	17/34 $\pm$ 145/03		14/49 $\pm$ 144	
145 N	2	17/47 $\pm$ 144/24	$p=0/04^*$	14/19 $\pm$ 142/01	$p= /4$
	3	15/09 $\pm$ 141/84		11/66 $\pm$ 141/1	

این طرح پس از تصویب در کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی اراک با کد: 91-129-9- مورخه 1391/5/2 به اجرا درآمده است.

## یافته ها

با استفاده از آزمون کلوموگراف - اسمیرنوف همه متغیرهای اندازه گیری شده شامل: پارامترهای VEP و نمرات

پرسش نامه ها در سطح خطای  $\alpha=0/05$  و تعداد نمونه  $n=34$  دارای توزیع نرمال بودند بنابر این تحلیل داده ها با استفاده از آزمون های پارامتریک میسر بود.

میانگین سطح سرمی ملاتونین در بیماران  $56/43 \pm 93/6$  در اندازه گیری صبحگاهی قبل از هر گونه مداخله و  $94/71 \pm 56/40$  پس از مصرف اولین دوز خوراکی، 3 میلی گرم ملاتونین بود. این مقدار در روز شانزدهم و پس

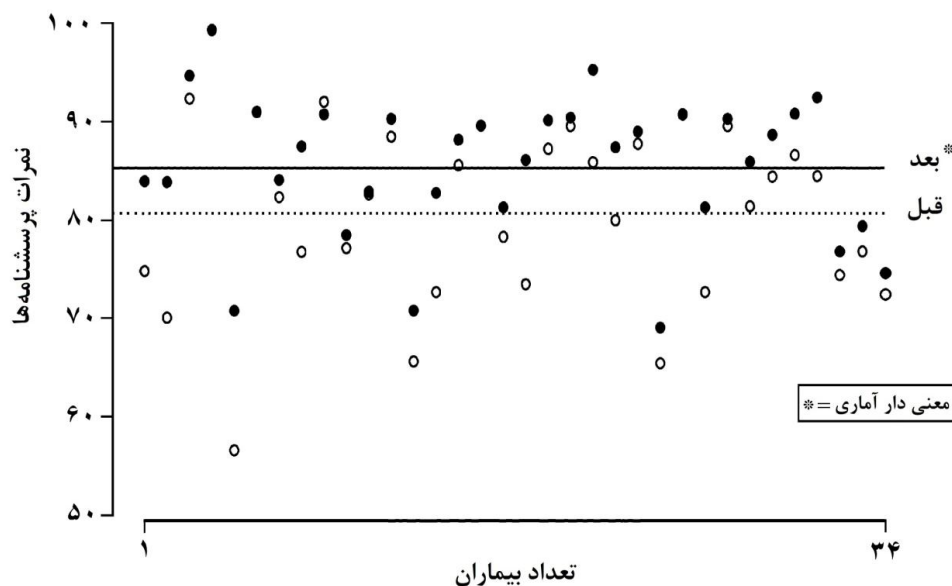
با توجه به تعداد نمونه از آزمون تی زوج (paired-t-test) استفاده شد که نتایج آن در جدول 2 خلاصه شده است.

بیماران همچنین از بهبود وضعیت خواب شبانه خود راضی بودند و هنگام مصرف ملاتونین هیچ گونه عارضه جانبی را گزارش نکردند.

جدول 2. میانگین نمرات و نتایج آزمون Paired t-Test پاسخ بیماران به پرسش نامه عملکرد بینایی، (1) قبل از مداخله، (2) پس از دو هفته مصرف ملاتونین.

مراحل ثبت	میانگین $\pm$ انحراف معیار	p
پرسش نامه عملکرد بینایی	81/13 $\pm$ 9/29	p=0/0002
25 -VFQ	85/55 $\pm$ 7/22	

نمودار 1. نمرات تمام داوطلبان و میانگین سطح نمرات پاسخ بیماران به پرسش نامه عملکرد بینایی، قبل و پس از دو هفته مصرف ملاتونین



## بحث

استفاده از پتانسیل برانگیخته بینایی خصوصاً با استفاده از صفحه شطرنجی متغیر یا PR-VEP در تشخیص MS تقریباً روش ثبت شده و متداولی است. ولی جایگزینی پارامترهای آن به عنوان شاخصی از عملکرد بینایی هنوز جای بحث دارد و توافق جامعی روی یافته‌ها موجود نیست. در این بررسی برای تأثیر ملاتونین بر بینایی علاوه بر VEP از پرسش نامه استاندارد عملکرد بینایی VFQ-25 نیز استفاده گردید تا تغییرات کیفی بینایی از دیدگاه و حس خود بیمار هم منعکس شده باشد.

تأثیر مصرف 3 میلی‌گرم ملاتونین برای ایجاد تغییر فیزیولوژیک و تأثیر بر سیکل خواب در طی مصرف 5 روزه در 27 داوطلب سالم به اثبات رسیده است (15). این بررسی ملاک تعیین مقدار مصرف در بررسی ما قرار گرفت. بررسی VEP و Pattern Electoretinography برای بررسی راه‌های اپتیک در بیماری MS بسیار به کار رفته است. کارایی VEP در ارزیابی این بیماری خصوصاً به صورت افزایش زمان تأخیر و کاهش آمپلیتود موج P100 در مطالعات فراوانی تأیید شده است (5).

بیماری MS با ایجاد اختلال در سیستم ایمنی موجب دمیلینه شدن آکسون‌ها و دژنره شدن بعضی نورون‌ها می‌شود. در مدل‌های اخیر این بیماری بیشتر دو پدیده مرتبط به هم یعنی التهاب و نورودژنرانس در ایجاد پاتولوژی MS مکرر گزارش شده است. ملاتونین در غده پینتال سنتز می‌شود و در تنظیم ریتم شبانه روزی خواب بر اساس الگوی نور- تاریکی و تغییرات فصلی خواب نقش اساسی دارد. ترشح آن از طریق هسته سوپراکیاسماتیک هیپوتالاموس و گیرنده‌های شبکه تنظیم می‌شود. ملاتونین علاوه بر تنظیم ریتم خواب، بر عملکرد سیستم ایمنی نیز تأثیر داشته و دارای نقش آنتی‌اکسیدانی در سیستم عصبی مرکزی و بسیاری ارگان‌های دیگر مثل چشم‌ها و قلب است. با تکنیک نشان‌دار کردن ملاتونین با یک رادیو لیگاند (ید 125) توزیع

ملاتونین و گیرنده‌های آن در پستانداران مورد بررسی قرار گرفته است (20).

سه نوع گیرنده ملاتونین MT2 - MT3 - MT1 گزارش شده است که دارای تفاوت‌های فارماکوکینتیک و توزیع‌های متفاوت هستند. نوع MT1 به دو زیر گروه MT1 (ML1A) و MT2 (ML1B) تقسیم شده‌اند و در مجموعه هفت گانه گیرنده‌های پروتئین‌های جی قرار گرفته‌اند (21).

گیرنده نوترکیب MT1 با مهار آدنیلات سیکلاز همراه می‌شوند و mRNA گیرنده MT1 نیز در هسته سوپراکیاسماتیک، پارس توبرالیس، هیپوتالاموس و مخچه شناسایی شده است (22).

گیرنده نوترکیب MT2 نیز سنتز cAMP را مهار می‌کند. به طور کلی از آن جا که گیرنده‌های ملاتونین در غشاء پلاسمایی نورون‌ها واقع شده‌اند تأثیر خود را در عملکرد نورونی از طریق پیام رسان‌های ثانویه و بر روی مکانیسم‌های داخل سلولی نشان می‌دهد. تأثیر آن بر غلظت cAMP, Ca, cGMP پروتئین کیناز سی و اسید آراشیدونیک در هیپوفیز و هسته سوپراکیاسماتیک گزارش شده است (21).

این گونه تأثیرات ملاتونین در مکانیسم‌های انتقال سیگنال با تغییر در جریان یونی و کانال‌های گوناگون یونی نقش تعدیل کننده نیز دارد از سوی دیگر ملاتونین در بلوغ و ترمیم ماده سفید صدمه دیده (راه‌های میلین‌دار) در رت نقش حفاظتی ایجاد می‌کند. فعالیت میکروگلیال و بلوغ الیگو دندروگلیال را کاهش می‌دهد و از این طریق به میلینه شدن و ترمیم آکسونی کمک می‌کند (22). این گونه گزارشات پیش فرضیه ما را در تأثیرات مثبت ملاتونین در بهبود هدایت عصبی در مسیرهای بینایی حمایت می‌کنند.

ملاتونین همچنین در مدل‌های تجربی مختلف نقش محافظتی نورونی داشته و در درمان بیماری‌های دژنراتیو عصبی مثل آلزایمر و بیماران پارکینسونی نیز موجب بهبود علائم بالینی شده است. ملاتونین به عنوان یک آنتی‌اکسیدان موثر در شبکه و همچنین یک مهارکننده



روش الیزا در اندازه‌گیری ملاتونین سرم بود که متاسفانه امکانات لازم برای اجرای آن در دانشکده نبود و از یکی از آزمایشگاه‌های بخش خصوصی استفاده شد. از محدودیت دیگر اجزایی عدم تمایل بیماران به مراجعه مکرر و انتقال و جابجایی بیماران محترم به محل بررسی در حاشیه شهر و محل آزمایشگاه در طبقه سوم دانشکده پزشکی بود که با کمک همراهان بیمار و دانشجویان همکار و پیگیری مجریان طرح انجام می‌شد. شاید بتوان گفت که با توجه به مزمن بودن ابتلا و روحیات بیماران بهتر است امکانات تحقیقاتی لازم در حاشیه انجمن‌های ام اس فراهم شوند.

### نتیجه‌گیری

یافته‌های این بررسی بهبود معنی‌داری را در علائم و نشانه‌های بینایی در بیماران مبتلا به MS را پس از مصرف روزانه ملاتونین نشان داد. بر این اساس مطالعات مشابه در دیگر جوامع مبتلایان و بررسی با طراحی کارآزمایی بالینی (Randomized Clinical Trail – RTC) بایستی انجام شود قبل از آن که به بیماران توصیه شود که برای بهبود وضع بینایی از یک مکمل خوراکی ملاتونین هر شب استفاده کنند.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از همکاری بیماران محترم عضو انجمن ام اس اراک به ویژه شرکت‌کنندگان در این تحقیق را که با وجود وقت‌گیر بودن و سختی‌های ناشی از مراجعات مکرر با ما همکاری صمیمانه داشتند و بدون حضورشان انجام این طرح ممکن نمی‌شد، سپاس‌گزاری می‌نماییم. از آقای دکتر علیمرادیان به لحاظ مشاوره‌های فارماکولوژی و ارائه تجربیاتشان در مورد ملاتونین و آقای دکتر رفیعی مشاور گران قدر ما در آمار حیاتی قدردانی می‌شود. همچنین از همکاری‌ها و مشاوره آقایان دکتر دانشمند و دکتر رضایی متخصصین محترم پاتولوژی بالینی و آقای سعیدی کارشناس گران قدر ایمونولوژی آزمایشگاه سینای اراک که نهایت همکاری را با ما در اجرای این طرح

احتمالی در راه نیتریدرژیک عمل می‌کند (23). اثر ملاتونین همچنین در کاهش صدمات اکسیداتیو ناشی از نیتریک اکساید هم در هر دو محیط بالینی و آزمایشگاهی گزارش شده است (24). لذا به نظر می‌رسد تأثیرات مثبتی نیز در بهبود علائم بالینی بیماران MS نیز که از بیماری‌های دژنراتیو نورونی محسوب می‌شود داشته است.

المارسگوی و همکاران (5) بین زمان تأخیر P100 و ضخامت (Retinal Nerve Fiber Layer - RNFL) همبستگی اعلام کرده‌اند در حالی که تغییر در زمان‌های تأخیر VEP در MS معمولاً به علت دمیلینه شدن مسیر اعصاب اپتیک توجیه می‌شود اما هم‌چنان درباره ارتباط پارامترهای VEP و عملکرد بینایی بحث ادامه دارد.

اکیپنار و همکارانش در روش یکسان با روش بررسی این مطالعه سطح سرمی ملاتونین شبانه را با کیت IBL توسط دستگاه الیزا اندازه‌گیری کردند و تغییرات آن را با بیماران افسرده مبتلا به MS مقایسه کردند. آنها میانگین  $21/2 \pm 17/1$  پیکوگرم در میلی‌لیتر را در 25 بیمار به دست آوردند (6).

این مقدار در اولین اندازه‌گیری بیماران ما قبل از بررسی VEP اولیه در صبح  $93/60 \pm 56/43$  پیکوگرم در میلی‌لیتر بود. به عبارت دیگر خواب شبانه در بیماران MS سطح ملاتونین سرمی را حدود چهار برابر افزایش داده است. با توجه به مطالعات سایر همکاران ملاتونین در شبکیه نیز سنتز می‌شود و تقریباً در تمام سلول‌های مختلف بافت چشم گیرنده‌های ملاتونین پراکنده هستند که با عنایت به خواص آنتی‌اکسیدانی می‌تواند نقش مهمی برای سلامت قسمت‌های مختلف چشم ایفا کند این نقش محافظتی در کاتاراکت، گلوکوما و دژنره شدن ماکولا در پیری و موارد دیگر نیز گزارش شده است (7). لذا به نظر می‌رسد بهبود علائم بالینی و رضایت عملکرد بینایی بیماران شرکت‌کننده در این بررسی صرفاً به هدایت بهتر در مسیرهای آوران بینایی ختم نمی‌شود و ملاتونین در عملکرد و بهبود شرایط شبکیه تأثیر مثبتی داشته است. از جمله محدودیت‌های اصلی این مطالعه تأمین کیت با عنایت به بی‌ثباتی واردات و انجام

7. Lundmark PO, Pandi-Perumal S, Srinivasan V, Cardinali D, Rosenstein R. Melatonin in the eye: implications for glaucoma. *Experimental eye research*. 2007;84(6):1021-30.
8. Guido ME, Garbarino-Pico E, Contin MA, Valdez DJ, Nieto PS, Verra DM, et al. Inner retinal circadian clocks and non-visual photoreceptors: novel players in the circadian system. *Progress in neurobiology*. 2010;92(4):484-504.
9. Walsh P, Kane N, Butler S. The clinical role of evoked potentials. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2005;76(suppl 2):ii16-ii22.
10. Diem R, Tschirne A, Bähr M. Decreased amplitudes in multiple sclerosis patients with normal visual acuity: a VEP study. *Journal of clinical neuroscience*. 2003;10(1):67-70.
11. Odom JV, Bach M, Brigell M, Holder GE, McCulloch DL, Tormene AP. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update). *Documenta ophthalmologica*. 2010;120(1):111-9.
12. Gregori B, Pro S, Bombelli F, Riccia ML, Accornero N. Vep latency: Sex and head size. *Clinical neurophysiology*. 2006;117(5):1154-7.
13. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD. Development of the 25-item national eye institute visual function questionnaire. *Archives of ophthalmology*. 2001;119(7):1050-8.
14. 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.
15. Webb SM, Puig-Domingo M. Role of melatonin in health and disease. *Clinical endocrinology*. 1995;42(3):221-34.
16. Generali J. Keeping up: Melatonin. *Facts, & Comparisons Drug Newsletter*. 1996;15:3-4.

داشتند صمیمانه سپاسگزاری می‌نماییم. این مقاله قسمتی از روش‌ها، اطلاعات و یافته‌های پایان نامه خانم رفیع پور در مقطع کارشناسی ارشد فیزیولوژی است که با تصویب و حمایت مالی و پشتیبانی دانشگاه علوم پزشکی اراک (طرح تحقیقاتی مصوب شماره: 782) به سرپرستی نویسنده مسئول این مقاله اجرا شده است. بدین وسیله از زحمات معاونت و مدیریت پژوهشی و اعضای شوراها و کارشناسان مرتبط سپاسگزاری می‌شود.

### منابع

1. 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.
2. Patel SJ, Lundy DC. Ocular manifestations of autoimmune disease. *American family physician*. 2002;66(6):991-8.
3. Laron M, Cheng H, Zhang B, Schiffman JS, Tang RA, Frishman LJ. Assessing visual pathway function in multiple sclerosis patients with multifocal visual evoked potentials. *Multiple sclerosis*. 2009;15(12):1431-41.
4. Fox RJ, Bethoux F, Goldman MD, Cohen JA. Multiple sclerosis: advances in understanding, diagnosing, and treating the underlying disease. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2006;73(1):91-102.
5. Almarcegui C, Dolz I, Pueyo V, García E, Fernández F, Martín J, et al. Correlation between functional and structural assessments of the optic nerve and retina in multiple sclerosis patients. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. 2010;40(3):129-35.
6. Akpınar Z, Tokgöz S, Gökbel H, Okudan N, Uğuz F, Yılmaz G. The association of nocturnal serum melatonin levels with major depression in patients with acute multiple sclerosis. *Psychiatry research*. 2008;161(2):253-7.

- protein-coupled melatonin receptors. *Pharmacological reviews*. 2010;62(3):343-80.
22. Sugden D, Davidson K, Hough KA, Teh MT. Melatonin, melatonin receptors and melanophores: a moving story. *Pigment cell research*. 2004;17(5):454-60.
23. Srinivasan V, Pandi-Perumal S, Cardinali D, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Behav Brain Funct*. 2006;2(1):15-6.
24. Siu AW, Maldonado M, Sanchez-Hidalgo M, Tan DX, Reiter RJ. Protective effects of melatonin in experimental free radical-related ocular diseases. *Journal of pineal research*. 2006;40(2):101-9.
17. Aldhous M, Franey C, Wright J, Arendt J. Plasma concentrations of melatonin in man following oral absorption of different preparations. *British journal of clinical pharmacology*. 1985;19(4):517-21.
18. Sack RL, Lewy AJ, Blood ML, Stevenson J, Keith LD. Melatonin administration to blind people: phase advances and entrainment. *Journal of Biological Rhythms*. 1991;6(3):249-61.
19. Watanabe H, Kobayashi T, Tomii M, Sekiguchi Y, Uchida K, Aoki T, et al. Effects of Kampo herbal medicine on plasma melatonin concentration in patients. *The American journal of Chinese medicine*. 2002;30(01):65-71.
20. Molinari EJ, North PC, Dubocovich ML. 2-[125 I] Iodo-5-methoxycarbonylamino-N-acetyltryptamine: a selective radioligand for the characterization of melatonin ML 2 binding sites. *European journal of pharmacology*. 1996;301(1):159-68.
21. Dubocovich ML, Delagrange P, Krause DN, Sugden D, Cardinali DP, Olcese J. *International Union of Basic and Clinical Pharmacology*. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G