

# JAMS

مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک

دوره بیست و یکم، شماره شش، آذر و دی ۱۳۹۷

journal homepage: <http://jams.arakmu.ac.ir>



مقاله پژوهشی

## بررسی اثر داروی ملاتونین بر روند خستگی در مبتلایان به مالتیپل اسکلروزیس

فرزانه فولادی طرقي<sup>۱\*</sup>، فردین فرجی<sup>۲</sup>، علی اکبر ملکی راد<sup>۳</sup>، کیوان قسامی<sup>۴</sup>، افسون طلائی<sup>۴</sup>

۱. دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

۲. گروه نورولوژی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

۳. دانشگاه پیام نور اراک، اراک، ایران.

۴. دانشگاه آزاد اراک، اراک، ایران.

### چکیده

**زمینه و هدف:** بیماری مولتیپل اسکلروزیس (ام اس) یک بیماری رایج دمیالینه کننده سیستم عصبی مرکزی است که التهاب و فرآیندهای استرس اکسیداتیو نقش مهمی در پیشرفت و علائم بالینی آن دارند. هدف اصلی مطالعه حاضر تخمین اثرات ضدالتهابی ملاتونین بر روی خستگی در بیماری مالتیپل اسکلروزیس است.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور بر روی ۶۲ بیمار مبتلا به ام اس عود کننده بهیود یابنده انجام شد که به طور تصادفی جهت دریافت داروی ملاتونین به صورت ۳ میلی گرم در روز یا به صورت پلاسبو برای ۸ هفته انتخاب شدند. شدت خستگی در ام اس توسط پرسشنامه FSS (Fatigue Severity Scale) در هفته ۱ و ۸ بررسی شد.

**یافته‌ها:** ۴۷ بیمار در گروه مداخله و ۱۵ بیمار در گروه پلاسبو مطالعه را تکمیل نمودند. در گروه مداخله درمان با ملاتونین کاهش چشمگیری در امتیاز FSS نسبت به گروه پلاسبو ایجاد کرد. میانگین نتایج پرسشنامه FSS قبل از مداخله در بیماران گروه مداخله و کنترل به ترتیب برابر  $32/04 \pm 13/97$  و  $35/86 \pm 15/44$  و همچنین بعد از مداخله در بیماران گروه مداخله و کنترل به ترتیب برابر  $30/42 \pm 12/40$  و  $41 \pm 12/66$  بود ( $p = 0/001$ ). امتیاز گروه کنترل  $35/86$  بود که بعد از مداخله به ۴۱ رسید. از آنجا که امتیاز گروه بیشتر یا مساوی ۳۶ بود، این مطالعه نشان داد ملاتونین اثر چشمگیری در بهبود و کاهش خستگی دارد.

**نتیجه گیری:** استفاده از ملاتونین در کنار داروهای خط اول مانند میتوکسانترون و اینترفرون بتا و گلاتیمر استات می تواند خستگی و ناتوانی در بیماران مبتلا به ام اس را بهبود بخشد.

### اطلاعات مقاله

تاریخ دریافت: ۹۷/۰۷/۰۹

تاریخ پذیرش: ۹۷/۰۸/۱۹

تاریخ انتشار: ۹۷/۱۰/۰۱

### واژگان کلیدی

خستگی

مالتیپل اسکلروزیس

ملاتونین

\*نویسنده مسئول:

فرزانه فولادی طرقي

آدرس پستی: ایران، اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک.

نمابر: +98 21 8834 1066

Email: [farzaneh.fuladi@yahoo.com](mailto:farzaneh.fuladi@yahoo.com)

## ۱. مقدمه

مولتیپل اسکلروزیس (MS) یک بیماری مزمن با واسطه سیستم ایمنی در سیستم عصبی مرکزی است که معمولاً افراد جوان را درگیر می‌کند (۱). شیوع و بروز بیماری MS در کشورهای مختلف و مناطق مختلف جغرافیایی بسیار متفاوت است (۲، ۳). براساس نتایج مطالعات گسترده در آمریکا، اروپا، آسیا، آفریقا و استرالیا/نیوزلند تخمین زده می‌شود که میزان متوسط بروز سالیانه MS در سراسر جهان برابر  $5/2$  تا  $0/5$  تا  $20/6$  (شخص در ۱۰۰ هزار نفر است و میزان متوسط شیوع آن ۱۱۲ تا  $5/2$  تا  $335$ ) شخص در ۱۰۰ هزار نفر بوده است. همچنین مشاهده شده است که طول مدت متوسط بیماری  $20/2$  سال ( $7/6$  تا  $36/2$ ) می‌باشد (۴). با وجود پیشرفت‌های گسترده در کنترل بیماری MS طی دو دهه اخیر، ناتوانی برگشت‌ناپذیر در این بیماران همچنان یک چالش نامیدکننده است که درمان مناسبی برای آن در دسترس نیست (۵، ۶). خستگی یکی از شایع‌ترین علائم بیماری MS است که سبب ناتوانی در این بیماران می‌شود. خستگی، ۸۰ درصد از بیماران را درگیر می‌کند (۷، ۸). با وجود این‌که پاتوفیزیولوژی دقیق بیماری هنوز به طور کامل مشخص نشده است، اما برخی مطالعات اخیر بیان کرده‌اند که استرس اکسیداتیو می‌تواند نقشی اساسی در بروز بیماری داشته باشد (۹، ۱۰). مطالعات گسترده‌ای بر روی داروهای گوناگون در درمان بیماران مبتلا به MS صورت گرفته است، اما با این حال هنوز درمان مناسبی برای آن‌ها مشخص نشده است.

ملاتونین (N-acetyl-5-methoxytryptamine) یک هورمون طبیعی در بدن است که عمدتاً توسط غده پینه آل ترشح می‌شود. این هورمون ماهیت لیپوفیلیک و هیدروفیلیک دارد و به راحتی از سد خونی مغزی عبور می‌کند و وارد سلول‌ها می‌شود (۱۱). ملاتونین بر روی سیستم‌های آنتی اکسیداتیو دفاعی اثر می‌گذارد، بیان ژن‌ها را تنظیم می‌کند و فعالیت چندین آنزیم آنتی اکسیداتیو شامل گلوکوتاتیون پراکسیداز، سوپراکسید دسموتاز و کاتالاز را تحریک می‌کند (۱۲-۱۵). ملاتونین همچنین سبب بهبود وضعیت خواب

می‌شود که خود می‌تواند سبب بهبود وضعیت خستگی و بهبود کیفیت زندگی در بیماران شود (۱۶).

بیشترین بروز بیماری مولتیپل اسکلروزیس در گروه سنی ۲۰ تا ۵۰ سال است و بیشترین تعداد بیماران مبتلا به MS سی ساله هستند. مطالعات نشان داده که زنان با نسبت ۳ به ۱ نسبت به مردان بیشتر به این بیماری مبتلا می‌شوند. شایع‌ترین تظاهرات بیماری عبارت‌اند از پاراستزی یا بی حسی، ضعف موتور و حرکت، اختلال یک طرفه بینایی، دوبینی، ضعف و خستگی و سرگیجه. سایر علائم و نشانه‌های همراه عبارت‌اند از احتباس ادراری و یا بی اختیاری ادراری، ناتوانایی جنسی، نارسایی گفتاری، صرع، افسردگی، فلج اسپاستیک اندام‌ها، آتاکسی، نیستاگموس، علامت لرمیت، اختلالات شناختی و غیره (۱۷).

علت MS ناشناخته است، اما مطالعات نشان داده‌اند که ژنتیک، فاکتورهای ایمونولوژیک و فاکتورهای محیطی در بروز این بیماری مولتی فاکتوریال دخالت دارند. از جمله فاکتورهای محیطی مؤثر بر این بیماری می‌توان به سیگار، ویروس اپستین-بار (Epstein Barr Virus) و دریافت نور خورشید ناکافی (به علت کاهش ساخت ویتامین D) اشاره کرد (۱۸). داروهایی که تاکنون برای درمان MS استفاده شده‌اند شامل داروهای وابسته آنتی‌بادی و تعدیل‌کننده‌های ایمنی و ایمونوساپرسیوها هستند. اگرچه مطالعات بسیاری پیرامون بسیاری از داروها در درمان MS صورت گرفته است و کارایی آن‌ها در کارآزمایی‌ها به اثبات رسیده است، اما بسیاری از جنبه‌های آن داروها نظیر عوارض جانبی، تحمل‌پذیری، هزینه اثربخشی و سایر موارد هنوز آشکار نشده است (۱۹). از طرفی، در بیماران مبتلا به MS خستگی یکی از شایع‌ترین علائم گزارش شده و از دلایل اصلی ناتوانی به شمار می‌رود که علی‌رغم شیوع بالای آن، هنوز به خوبی شناخته نشده است. به نظر می‌رسد سیتوکین‌های دخیل در بیماری MS، از مدیاتورهای قوی ایجادکننده خستگی هستند. در این راستا مطالعات بسیاری بر روی  $TNF\_a$  و  $IFN\_y$  انجام شده است. همچنین اختلالات خواب و نقشی که در ایجاد خستگی در

## ۲. ملاحظات اخلاقی

این مطالعه با کد اخلاق IR.ARAKMU.REC.1394.51 به تصویب کمیته اخلاق معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک رسیده است.

## ۳. مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی دوسوکور بود. در این مطالعه، تعداد ۶۲ نفر از بیماران مبتلا به MS که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند انتخاب شدند و به صورت تصادفی به دو گروه مداخله و شاهد تقسیم شدند. در گروه مداخله تعداد ۴۷ بیمار و در گروه کنترل تعداد ۱۵ بیمار وارد مطالعه شدند. بیماران پس از تکمیل فرم رضایت آگاهانه به صورت تخصیص تصادفی به شیوه‌ی بلوکی به گروه‌های مداخله یا گروه کنترل وارد شدند. گروه اول علاوه بر دریافت داروی کنترل MS (اینترفرون) در طی مدت مداخله، به مدت ۸ هفته داروی ملاتونین با دوز ۳ میلی‌گرم شبانه را یک ساعت قبل از خواب دریافت کردند و گروه کنترل پلاسیبو نشاسته دریافت نمودند که طراحی آن براساس ملاتونین و توسط شرکت باریج اسانس انجام شده بود. جهت بررسی علائم خستگی از نمره آزمون FSS استفاده شد (۲۰) و بیماران در ابتدای مطالعه و هفته هشتم توسط پزشک متخصص نورولوژی مورد ارزیابی قرار گرفتند و طی این مدت نیز با پیگیری بیماران و تماس تلفنی با ایشان، مصرف دارو کنترل شد.

معیارهای ورود به مطالعه

- سن بین ۱۸ تا ۵۰ سال؛
- بیماران مبتلا به ام اس Relapsing-Remitting بر اساس معیارهای M.C. Donald (۲۱)؛
- EDSS بین صفر تا ۵/۵؛
- مبتلایان به MS تحت درمان با IFN\_B؛
- تکمیل فرم رضایت نامه.

معیارهای خروج از مطالعه

- حاملگی طی دوره مطالعه یا تصمیم به حاملگی در شروع مطالعه؛

MS ایفا می‌کنند، در سال‌های اخیر توجهات بسیاری را به خود جلب نموده است. بی‌خوابی و کیفیت خواب پایین در مبتلایان به وضوح با کیفیت زندگی آنان مرتبط است. خستگی مفرط به نوبه خود ممکن است موجب بروز فرآیندهای التهابی و آسیب سلولی شود. در این راستا، برخی از پروتئین‌ها و آنزیم‌های درون سلولی مانند CK، LDH و غیره به مایع خارج سلولی نشت می‌کنند که سبب فعالیت NFkB و به دنبال آن، افزایش برخی مدیاتورهای التهابی و CRP می‌شوند (۱۹).

شیوع بالای بیماری در ایران و استان مرکزی، وجود نتایج ضد و نقیض، عوارض جدی که ناتوانی و وابستگی را برای بیماران که اکثراً در سن تولید و باروری هستند و هزینه‌های کمرشکن برای خانواده و اجتماع را به همراه دارد و نقش استرس اکسیداتیو در ایجاد بیماری MS، لزوم انجام بررسی‌های گسترده در زمینه یافتن درمان‌های موثر جهت این بیماری را آشکار می‌سازد. با توجه به این که خستگی یکی از شایع‌ترین و ناتوان‌کننده‌ترین علائم بیماری MS است و نقش استرس اکسیداتیو در ایجاد بیماری‌های گوناگون به خصوص در افراد مبتلا به MS شناخته شده است، هم‌چنین با نظر به نقش آنتی اکسیدان‌ها در کاهش این اثرات، تأثیرات ضدالتهابی و تعدیل‌کنندگی ایمنی ملاتونین و نبود مطالعات کافی بر آن شدیم تا به بررسی اثر این دارو بر روند خستگی در بیماران مبتلا به MS بپردازیم و از آن‌جا که این مهم از اولویت‌های پژوهشی گروه نورولوژی دانشگاه علوم پزشکی اراک نیز می‌باشد، امید است گامی در جهت ارتقای سلامت و کیفیت زندگی بیماران برداشته شود. با توجه به نقش آنتی اکسیداتیو ملاتونین و هم‌چنین با توجه به تأثیر این هورمون در بهبود وضعیت خواب و خستگی بیماران، سوال اصلی این پژوهش این‌گونه مطرح می‌شود: آیا استفاده از داروی ملاتونین می‌تواند تأثیر مثبتی بر روی روند خستگی در بیماران مبتلا به MS داشته باشد؟

- بیمارانی که طی سه ماه اخیر حمله حاد داشتند؛
- عدم پیگیری منظم درمانی بیمار؛
- بیماران مبتلا به افسردگی؛
- بیماران مبتلا به ام اس که سایر داروها مانند داروهای آنتی کولینرژیک و آنتی دپرسانت مصرف می‌کردند.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ و با استفاده از آزمون تی کوواریانس و یا آزمون‌های ناپارامتری معادل آن‌ها استفاده شد. این مطالعه در مرکز ثبت مطالعات کارآزمایی بالینی با کد irct 2017030120258N35 ثبت شد.

#### ۴. یافته‌ها

از بین ۱۵ بیمار مورد مطالعه در گروه کنترل، ۴ بیمار مرد و ۱۱ بیمار زن بودند و از بین ۴۷ بیمار گروه کنترل، ۷ بیمار مرد و ۴۰ بیمار زن بودند ( $p = ۰/۵۳۷$ ). هم‌چنین میانگین

سنی بیماران گروه کنترل برابر  $۳۸/۸۶ \pm ۸/۷۴$  سال و میانگین سنی بیماران گروه مداخله برابر  $۳۷/۸۷ \pm ۸/۹۶$  سال بود (جدول ۱).

بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه مشاهده شد که میانگین FSS قبل از مداخله در بیماران گروه مداخله برابر  $۳۲/۰۴ \pm ۱۳/۹۷$  و در بیماران گروه کنترل برابر  $۳۵/۸۶ \pm ۱۵/۴۴$  بوده است. هم‌چنین بعد از مداخله مشاهده شد که میانگین FSS در بیماران گروه مداخله برابر  $۴۱ \pm ۱۲/۶۶$  و در بیماران گروه کنترل برابر  $۳۰/۱۲ \pm ۴۲/۴۰$  بوده است (نمودار ۱). به منظور بررسی اثرات داروی ملاتونین بر FSS بیماران به علت داشتن یک متغیر وابسته (FSS) از تحلیل کوواریانس تک متغیره استفاده شد. بر اساس نتایج تحلیل داده‌ها مشاهده شد که بین میانگین‌های دو گروه مداخله و کنترل تفاوت معنی‌داری در FSS بعد از مداخله وجود دارد ( $p = ۰/۰۰۱$ ) (جدول ۲).

جدول ۱. مشخصات عمومی بیماران

| متغیر                           | شاهد (درصد)      | کنترل (درصد)     | p     |
|---------------------------------|------------------|------------------|-------|
| جنسیت                           | مرد ۷ (۱۴/۹)     | ۴ (۲۶/۷)         | ۰/۵۳۷ |
|                                 | زن ۴۰ (۸۵/۱)     | ۱۱ (۷۳/۳)        |       |
| سن (میانگین $\pm$ انحراف معیار) | $۳۷/۸۷ \pm ۸/۹۶$ | $۳۸/۸۶ \pm ۸/۷۴$ | ۰/۷۰۸ |

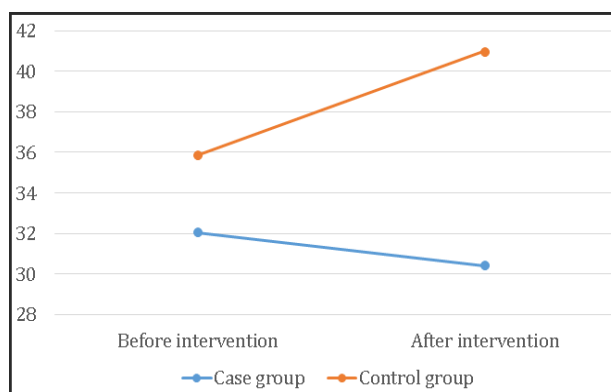
#### ۵. بحث

مطالعه اخیر با هدف بررسی اثر داروی ملاتونین بر روند خستگی بیماران مبتلا به MS انجام شد. در این مطالعه، بیمارانی که علاوه بر داروی اینترفرون از داروی ملاتونین با دوز ۳ میلی‌گرم شبانه یک ساعت قبل از خواب به مدت ۸ هفته استفاده کرده بودند، نسبت به بیمارانی که تنها داروی اینترفرون استفاده کرده بودند، نمره آزمون FSS کمتری داشتند و در پایان هفته هشتم تفاوت آماری معنی‌داری بین آن‌ها وجود داشت که نشان‌دهنده تأثیر مثبت ملاتونین در کاهش خستگی در بیماران مبتلا به MS می‌باشد.

یکی از مکانیسم‌های اساسی که نقش بسیار مهمی در بیماری MS دارد، استرس اکسیداتیو است که در برخی مطالعات به

جدول ۲. وضعیت FSS قبل و بعد از مداخله

| گروه  | FSS قبل از مداخله | FSS بعد از مداخله | p     |
|-------|-------------------|-------------------|-------|
| شاهد  | $۳۲/۰۴ \pm ۱۳/۹۷$ | $۳۰/۴۲ \pm ۱۲/۴۰$ | ۰/۰۰۱ |
| کنترل | $۳۵/۸۶ \pm ۱۵/۴۴$ | $۴۱ \pm ۱۲/۶۶$    |       |



شکل ۱. وضعیت FSS قبل و بعد از مداخله

آن اشاره شده است (۹، ۱۰). از طرفی، هورمون ملاتونین سبب تحریک فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیداتیو می‌شود (۱۲-۱۵) که از این طریق می‌تواند در بهبود روند بیماری MS نقش مهمی داشته باشد. در مطالعه‌ای که توسط فرهادی و همکاران انجام گرفت، سطح ملاتونین در بیماران مبتلا به MS بسیار کمتر از افراد سالم بود (۲۲). در مطالعه سووا و همکاران مشاهده شد که استفاده از ملاتونین می‌تواند با اثر آنتی‌اکسیدانی خود سبب بهبود وضعیت خواب بیماران مبتلا به MS شود (۱۶). در مطالعه‌ی دیگری نیز مشاهده شد که استفاده از ملاتونین در بیماران مبتلا به MS می‌تواند سبب بهبود کیفیت زندگی این بیماران گردد (۲۳).

از جمله محدودیت‌های مطالعه اخیر می‌توان به تعداد کم حجم نمونه اشاره کرد. همچنین عدم همکاری کامل بیماران با مجریان طرح از دیگر محدودیت‌های این مطالعه بود که پیشنهاد می‌شود این محدودیت‌ها در مطالعات آینده برطرف شوند. در مطالعات گذشته مانند مطالعه آدامزکی که بر روی بیماران مبتلا به MS صورت گرفته بود که داروی مختلفی جهت درمان استفاده می‌کردند، ولی برخی از آن‌ها مصرف‌کننده ملاتونین بودند، مشاهده شد که سطح اکسیدان‌های سرم پس از درمان با ملاتونین به‌طور چشمگیری کاهش یافته و همچنین کیفیت خواب بیماران پس از دریافت ملاتونین بهبود پیدا کرده که این موضوع می‌تواند علت بهبود خستگی و ناتوانی حاصل از آن در بیماران مطالعه ما پس از اخذ ملاتونین را توجیه کند (۲۴).

یکی از علل پاسخ مناسب درمانی در گروه بیماران می‌تواند دریافت اینترفرون بتا باشد، چرا که مطالعه ملامود و همکاران اثبات کرده بود که این دارو سبب افزایش متابولیت فعال ملاتونین بنام 6SMT می‌شود که به‌نوبه خود خستگی و اختلالات ریتم شبانه‌روزی و خواب بیماران را بهبود می‌بخشد. ملامود و همکاران در سال ۲۰۱۱ در مقاله‌ای تحت عنوان «دیس‌رگولیشن ملاتونین و اختلال خواب و خستگی در بیماران MS» بیان می‌کنند که ملاتونین یکی از تنظیم‌کننده‌های اصلی سیکل خواب و بیداری است و هدف

اصلی پژوهش آن‌ها بررسی اثر درمان با IFN\_B بر ترشح ملاتونین، خستگی و مشخصات خواب بیماران است. بدین منظور، ۱۳ نفر مبتلا به MS و ۱۲ نفر سالم (گروه کنترل) انتخاب می‌شوند. FIS (Fatigue Impact Scale)، معیار ارزیابی خستگی می‌باشد. خواب نیز توسط actigraphy و اندازه‌گیری میزان شبانه‌روزی 6SMT (متابولیت ملاتونین) در ادرار به روش ELAISA تخمین زده می‌شود. در نهایت، مشخص شد که بیماران MS کاهش چشمگیری در میزان 6SMT و اختلال تنظیم ترشح شبانه‌روزی نشان دادند که با درمان توسط IFN\_B افزایش پیدا کرد و خستگی آنان نیز بهبود یافت (۲۵).

از جمله اثرات ملاتونین که همواره در پژوهش‌ها مورد توجه قرار گرفته است، نقش این هورمون در کاهش التهابات و اثرات آنتی‌اکسیدانی آن بوده است. به‌طوری‌که لین و عده‌ای از همکاران در مطالعه خود تحت عنوان «تعدیل‌سازی بیماری‌های اتوایمیون با ملاتونین» بیان می‌دارند که ملاتونین قادر است با ایجاد بالانس بین سلول‌های T helper و سیتوکین‌های تولیدی، پاسخ ایمنی را (از طریق کاهش تولید TNF $\alpha$  و IL1B و تنظیم سیستم NOS) متعادل سازد. در کارآزمایی بالینی انجام شده بر روی مدل‌های حیوانی EAE که از نظر علائم کلینیکال بسیار شبیه MS می‌باشد، درمان با ملاتونین با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم برای مدت ۱۵ روز حمله بیماری را مهار کرد و شدت علائم بالینی را کاهش داد (۱۴).

یکی از نکات قابل توجه، تاثیر خستگی بر روند استرس اکسیداتیو و افزایش سیتوکین‌های التهابی است که سبب ایجاد سیکل معیوب و تشدید ناتوانی در مبتلایان MS می‌شود. هسن سی میزان سیتوکین‌های پیش‌التهابی (TNF\_a و IFN\_y) و ضدالتهابی (IL\_10) خون به علاوه عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال را در ۱۵ بیمار MS که براساس معیار FSS دارای خستگی تعریف شده بودند با ۱۵ بیمار بدون خستگی مقایسه نمود. میزان سیتوکین‌های پیش‌التهابی به‌طور چشمگیری در مبتلایان دارای خستگی

دارد می‌تواند در خط مقدم داروهای کمکی جهت درمان MS قرار گیرد. هم‌چنین به‌علت دارا بودن اثرات چند جانبه داروی ملاتونین، این دارو می‌تواند سبب بهبود فاکتورهای متعدد دخیل در ناتوانی ناشی از MS به صورت همزمان باشد که به نوبه خود، بیمار را از مصرف چندین دارو جهت رفع علائم بی‌نیاز می‌کند و به‌خوبی نیز توسط بیمار مورد پذیرش و تحمل قرار می‌گیرد.

#### ۷. تقدیر و تشکر

بدین وسیله نویسندگان از انجمن ام اس شهر اراک، معاونت پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اراک، جناب آقای دکتر علیرضا کمالی مدیریت امور پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک، جناب آقای دکتر علی قضاوی و سرکار خانم فتحی صمیمانه تشکر می‌نمایند و هم‌چنین بر خود لازم می‌دانند از شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک بابت کمک‌های مالی تشکر به عمل آورند. این تحقیق در راستای اخذ مدرک دکترای حرفه‌ای برای دانشجوی دانشگاه علوم پزشکی اراک به‌نام فرزانه فولادی طرقی انجام گرفته است.

#### ۸. سهم نویسندگان

تمامی نویسندگان معیارهای استاندارد نویسندگی بر اساس پیشنهادات کمیته بین‌المللی ناشران مجلات پزشکی را دارا بودند.

#### ۹. تضاد منافع

بدین‌وسیله نویسندگان تصریح می‌نمایند که هیچ‌گونه تضاد منافی در خصوص پژوهش حاضر وجود ندارد.

بیشتر بود. اگرچه فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال با میزان خستگی مرتبط نبود، ولی به‌میزان کمی با اختلال شناختی ارتباط داشت. این کارآزمایی بالینی اظهار می‌کند که خستگی در MS به طور نسبی با میزان فعالیت سیتوکین‌های پیش‌التهابی رابطه دارد (۱۶).

اگرچه بیماری مالتیپل اسکلروزیس کشنده نیست اما عوارض مزمن ناشی از آن بسیار ناتوان‌کننده بوده و بر کیفیت زندگی مبتلایان تأثیرات به‌سزایی دارد. علت انتخاب خستگی به‌عنوان متغیر وابسته در این مطالعه این است که خستگی جزو شایع‌ترین علامت و شکایات اصلی بیماران است که تاکنون دلایل آن به‌خوبی شناخته نشده است. اما تصور می‌شود با توجه به شیوع اختلالات خواب در بیماران MS ثانویه، کاهش هورمون ملاتونین و متابولیت‌های آن در این مبتلایان از جمله علل اصلی ایجاد مشکلات ذکرشده باشد و ناتوانی‌های ناشی از آن، عدم توازن میان ترشح ملاتونین است که در نتیجه حذف اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی و تعدیل‌کنندگی سیستم ایمنی متابولیت‌های آن، موجب تشدید تخریب سیستم عصبی، کاهش محافظت مغز و نخاع در برابر رادیکال‌های آزاد و به‌هم‌خوردن ریتم شبانه‌روزی و خواب و ایجاد خستگی می‌گردد. بنابراین این‌گونه برداشت می‌شود که با تجویز ملاتونین به‌عنوان داروی کمکی در درمان MS در کنار داروی اصلی (اینترفرون بتا)، می‌توان تا حد زیادی از مشکلات عمده بیماران کاست و کیفیت زندگی آنان را بهبود بخشید.

#### ۶. نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این پژوهش در راستای مطالعات انجام شده مشابه قبلی، اثبات می‌کند که ملاتونین با توجه به اثرات گسترده و متفاوت در بهبود علائم بالینی و افزایش فعالیت اکسیدان‌های خونی، کیفیت خواب، کاهش خستگی و ارتقای کیفیت زندگی و هم‌چنین با توجه به اثرات جانبی کمی که



## References

1. Marrie RA, Horwitz RI. Emerging effects of comorbidities on multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2010; 9(8):820-8.
2. Kurtzke JF. Epidemiologic contributions to multiple sclerosis an overview. *Neurology*. 1980; 30(7 Part 2):61-79.
3. Eskandarieh S, Heydarpour P, Minagar A, Pourmand S, Sahraian MA. Multiple sclerosis epidemiology in East Asia, South East Asia and South Asia: a systematic review. *Neuroepidemiology*. 2016; 46(3):209-21.
4. Melcon MO, Correale J, Melcon CM. Is it time for a new global classification of multiple sclerosis? *Journal of the neurological sciences*. 2014; 344(1):171-81.
5. Khan F, Pallant J, Brand C. Caregiver strain and factors associated with caregiver self-efficacy and quality of life in a community cohort with multiple sclerosis. *Disability and rehabilitation*. 2007; 29(16):1241-50.
6. Younus Z, Vaughn CB, Sanai SA, Kavak KS, Gupta S, Nadeem M, et al. Fatigue and Mood States in Nursing Home and Nonambulatory Home-Based Patients with Multiple Sclerosis. *International journal of MS care*. 2017; 19(6):297-302.
7. Minden S, Frankel D, Hadden L, Perloff J, Srinath K, Hoaglin D. The Sonya Slifka longitudinal multiple sclerosis study: methods and sample characteristics. *Multiple Sclerosis Journal*. 2006; 12(1):24-38.
8. Rosti-Otajärvi E, Hämäläinen P, Wiksten A, Hakkarainen T, Ruutiainen J. Validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Finnish multiple sclerosis patients. *Brain and behavior*. 2017;7(7): e00743.
9. Gilgun-Sherki Y, Melamed E, Offen D. The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: the need for effective antioxidant therapy. *Journal of neurology*. 2004; 251(3):261-8.
10. Haider L, Fischer MT, Frischer JM, Bauer J, Höftberger R, Botond G, et al. Oxidative damage in multiple sclerosis lesions. *Brain*. 2014; 344(1):171-81.
11. Reiter RJ, Tan D-X, Manchester L, Terron MP, Flores L, Koppisepe S. Medical implications of melatonin: receptor-mediated and receptor-independent actions. *Advances in Medical Sciences (De Gruyter Open)*. 2007; 52.
12. Korkmaz A, Reiter RJ, Topal T, Manchester LC, Oter S, Tan D-X. Melatonin: an established antioxidant worthy of use in clinical trials. *Molecular Medicine*. 2009; 15(1-2):43.
13. Adamczyk-Sowa M, Sowa P, Pierzchala K, Polaniak R, Labuz-Roszak B. Antioxidative enzymes activity and malondialdehyde concentration during mitoxantrone therapy in multiple sclerosis patients. *J Physiol Pharmacol*. 2012; 63(6):683-90.
14. Tan DX, Manchester LC, Terron MP, Flores LJ, Reiter RJ. One molecule, many derivatives: A never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? *Journal of pineal research*. 2007; 42(1):28-42.
15. Tomás-Zapico C, Coto-Montes A. A proposed mechanism to explain the stimulatory effect of melatonin on antioxidative enzymes. *Journal of pineal research*. 2005; 39(2):99-104.
16. Adamczyk-Sowa M, Pierzchala K, Sowa P, Mucha S, Sadowska-Bartosz I, Adamczyk J, et al. Melatonin acts as antioxidant and improves sleep in MS patients. *Neurochemical research*. 2014; 39(8):1585-93.
17. Cullen O'Gorman RL, Bruce Taylor. Environmental Risk Factors for Multiple Sclerosis: A Review with a Focus on Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2012; 13:11718-52.
18. Jan Dörr SO, Horst Skarabis, Friedemann Paul. Efficacy of Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis (EVIDIMS Trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2012; 13(15):1-6.
19. Braley TJ, Chervin RD. Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms, evaluation, and treatment. *Sleep*. 2010; 33(8):1061-7.
20. Shahvaroughi-Farahani Az, A'zimiyan M, Fallah-Pour M, Karimlou M. Fatigue Severity Scale (FSS): Evaluation of Reliability of the Persian Version among Persons with Multiple Sclerosis. *Journal of Rehabilitation*. 2010; 10(4):0-.
21. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*. 2017.
22. Farhadi N, Oryan S, Nabiuni M. Serum levels of melatonin and cytokines in multiple sclerosis. *Biomedical journal*. 2014; 37(2):90.

23. Adamczyk-Sowa M, Pierzchala K, Sowa P, Polaniak R, Kukla M, Hartel M. Influence of melatonin supplementation on serum antioxidative properties and impact of the quality of life in multiple sclerosis patients. *J Physiol Pharmacol*. 2014; 65(4):543-50.
24. Adamczyk-Sowa M, Pierzchala K, Sowa P, Mucha S, Sadowska-Bartosz I, Adamczyk J, et al. Melatonin acts as antioxidant and improves sleep in MS patients. *Neurochemical research*. 2014; 39(8):1585-93.
25. Melamud L, Golan D, Luboshitzky R, Lavi I, Miller A. Melatonin dysregulation, sleep disturbances and fatigue in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 2012; 314(1-2):37-40.





# JAMS

Journal of Arak University of Medical Sciences  
2018; 21(6)

Journal Homepage: <http://jams.arakmu.ac.ir>



## ORIGINAL RESEARCH

### Study the Effect of Melatonin on Fatigue in Patients with Multiple Sclerosis

Farzaneh Fuladi Targhi<sup>1\*</sup>, Fardin Faraji<sup>2</sup>, Ali Akbar Maleki Rad<sup>3</sup>, Keyvan Ghassami<sup>2</sup>, Afsoon Talaei<sup>4</sup>

1. Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

2. Department of Clinical Neurology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

3. Payame-Noor University of Arak, Arak, Iran.

4. Azad University of Arak, Arak, Iran.

#### ARTICLE INFORMATION

##### Article history

**Received:** 01 October 2018

**Accepted:** 10 November 2018

**Published online:** 22 December 2018

##### Keywords

Fatigue

Melatonin

Multiple sclerosis

##### \* Corresponding Author:

Farzaneh Fuladi Targhi; Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

Fax: +98 21 8834 1066

Email: [farzaneh.fuladi@yahoo.com](mailto:farzaneh.fuladi@yahoo.com)

#### ABSTRACT

**Background and Aim:** Multiple Sclerosis is (MS) is a common demyelinating disease of CNS that inflammation and stress oxidative processes have an important role in clinical courses and progression of it. The aim of the present study was to determine the anti-inflammatory effects of Melatonin on fatigue in MS.

**Materials and Methods:** In a double-blind clinical trials study, 62 patients with relapsing remitting MS were randomized to oral Melatonin 3 mg or placebo daily for 8 weeks. Scale of Fatigue in MS was studied by assessing FSS (Fatigue Severity Scale) on weeks 1 and 8.

**Findings:** 47 patients in intervention group and 15 patients in placebo group completed the study. In intervention group, treatment with Melatonin produced a significant decrease in FSS vs placebo group (before intervention: the average of FSS in patient group was  $32.04 \pm 13.97$  and in control group was  $35.86 \pm 15.44$ ; after intervention: the average of FSS in patient group was  $30.42 \pm 12.40$  and in control group was  $41 \pm 12.66$ ). Although in control group, the average of FSS was 35.866 and it was 41 after intervention. Because the score of placebo patient is near or upper than 36, this study suggested that Melatonin has a significant effect on improving and decreasing fatigue in MS.

**Conclusion:** The use of melatonin alongside of First-line drugs such as mitoxantrone, IFN – B or glatimer acetate can improve fatigue and disability in patient with MS.

© Copyright (2018) Arak University of Medical Sciences

**Cite this article as:** Fuladi Targhi F., Faraji F., Maleki Rad AA., et al. Study the Effect of Melatonin on Fatigue in Patients with Multiple Sclerosis. J Arak Uni Med Sci. 2018; 21(6): 67-75.