

بررسی اثر مکمل ملاتونین بر شاخص‌های آسیب مرتبط با سپسیس در بخش مراقبت‌های ویژه

دکتر حسام الدین حسینجانی

دستیار فلوشیپ داروسازی بالینی در مراقبت‌های ویژه، گروه داروسازی بالینی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر آتابک نجفی

استاد گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر حمیدرضا شریفنیا

استادیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر آرزو احمدی

استادیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر مجتبی مجتهدزاده^۱

استاد گروه داروسازی بالینی دانشگاه علوم پزشکی تهران

Evaluation of the effect of melatonin supplement on sepsis associated damage indicators in intensive care unit

Hesamoddin Hosseinjani, Pharm. D.

Atabak Najafi, MD.

hamidreza sharifnia, MD.

Arezoo Ahmadi, MD.

Mojtaba Mojtahedzadeh, Pharm. D.

ABSTRACT

Introduction and scope: sepsis is a severe inflammatory response mediated by infection which is characterized by oxidative stress, cytokines release and impairment of mitochondrial function. Sepsis associated encephalopathy is a transient and reversible impairment of brain function which is affect approximately 30 percent of septic patients. Melatonin has an important physiologic role in sleep and circadian rhythm regulation, immunity system regulation, antioxidant and mitochondria protective functions, reproduction control and mood regulation. We done a double blind randomized clinical trial in order to evaluate effect of melatonin supplement on damage indicators in 28 patients with sepsis admitted to general intensive care unit.

Materials and methods: patients in melatonin receiving group, as soon as possible after the confirmation of the diagnosis of sepsis, was taken melatonin tablets with the dose of 51 milligrams 2 hours after the administration of night dietary gavage each night for the duration of 5 nights in addition to antibiotic regimen by the nurse. Patients in control group received antibiotic regimen without melatonin. Standard antibiotic protocol considered for the patients included in the study is similar and contains imipenem or meropenem plus vancomycin plus amikacin. Blood sample obtain from all patients included in the study in order to measure laboratory indicators associate with sepsis such as serum lactate, serum procalcitonin, CRP and also serum levels of S100B and NSE one time on arrival to the study and other time after receipt of the last dose of melatonin. Moreover, SOFA score and TISS 28 score were evaluated before and after intervention with melatonin.

^۱. نویسنده مسؤول: mojtahed@sina.tums.ac.ir

Results: in this study the mean \pm S.D. of SOFA score in melatonin receiving group after the end of intervention was significantly lower than the control group (5.71 ± 3.56 vs 7.14 ± 3.70 , $P=0.011$). Other clinically and laboratory findings did not show any significant difference between two groups after the end of study.

Conclusion: according to investigational aspect of melatonin administration for improvement of sepsis associated indicators and lack of comprehensive clinical guideline in order to determine optimal dose, route of administration and appropriate duration of treatment with melatonin in this indication, further investigations is necessary in this field to exactly determine the above mentioned points.

Altogether it is necessary to note that with consideration of the results of this study and few other studies in this field with small sample sizes, decision about melatonin supplement efficacy or not as additive therapy in patients with sepsis, require performance of more clinical trials with greater study populations.

Keywords: sepsis; melatonin; intensive care

چکیده

مقدمه: سپسیس یک پاسخ التهابی شدید به واسطه عفونت است که به وسیله استرس اکسیداتیو، آزادسازی سایتوکاین‌ها و اختلال عملکرد میتوکندریایی مشخص می‌گردد. انسفالوپاتی مرتبط با سپسیس یک اختلال عملکرد مغزی موقتی و برگشت‌پذیر بوده که تقریباً ۳۰ درصد بیماران سپتیک را متأثر می‌کند. ملاتونین نقش فیزیولوژیک مهمی در خواب و تنظیم ریتم سیرکادین، تنظیم سیستم ایمنی، عملکرد آنتی‌اکسیدانی و محافظت کنندگی میتوکندری، کنترل تولید مثل و تنظیم خلق ایفا می‌کند. ما یک کارآزمایی بالینی دوسویه کور تصادفی را به منظور ارزیابی اثر مکمل ملاتونین بر شاخص‌های آسیب در ۲۸ بیمار مبتلا به سپسیس بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، انجام دادیم.

مواد و روش‌ها: بیماران در گروه دریافت‌کننده مکمل ملاتونین، در کوتاه‌ترین زمان ممکن بعد از تأیید تشخیص سپسیس، قرص ملاتونین با دوز ۵۱ میلی‌گرم هر شب ۲ ساعت بعد از تجویز نوبت شبانه گلاوژ رژیم غذایی، به مدت ۵ شب همراه با رژیم آنتی‌بیوتیکی توسط پرستار دریافت کردند. بیماران در گروه کنترل، صرفاً رژیم آنتی‌بیوتیکی را دریافت نمودند. پروتکل آنتی‌بیوتیکی استاندارد در نظر گرفته شده برای بیماران وارد شده به مطالعه یکسان بوده و شامل وانکومایسین، ایمی‌پنم یا مروپنم و آمیکاسین بود. نمونه خون از تمام بیماران وارد شده به مطالعه به منظور اندازه‌گیری شاخص‌های آزمایشگاهی مرتبط با سپسیس از جمله لاکتات سرمی، پروکلسیتونین سرمی و CRP و نیز غلظت سرمی S100B و NSE یک بار در بدو ورود به مطالعه و بار دیگر بعد از دریافت آخرین دوز ملاتونین، گرفته شد. همچنین سیستم‌های نمره‌دهی SOFA و TISS 28 قبل و بعد از انجام مداخله با ملاتونین، ارزیابی شدند.

نتایج: در این مطالعه میانگین \pm انحراف معیار نمره SOFA در گروه دریافت‌کننده ملاتونین پس از پایان مداخله به صورت معنادار نسبت به گروه کنترل کمتر بود (3.7 ± 1.14 ، 7.14 ± 3.70 در برابر 5.71 ± 3.56 ، $P=0.011$). سایر یافته‌های آزمایشگاهی و بالینی، اختلاف معناداری را بین دو گروه پس از پایان مطالعه نشان ندادند.

بحث: با توجه به تحقیقاتی بودن تجویز ملاتونین در بهبود شاخص‌های مرتبط با سپسیس و فقدان راهنمای بالینی جامع جهت تعیین دوز بهینه، روش مصرف و طول دوره مناسب تجویز ملاتونین به این منظور، لازم است تحقیقات بیشتری در این حوزه جهت شناسایی دقیق‌تر موارد مذکور صورت گیرد. در مجموع لازم به ذکر است که با در نظر گرفتن نتایج حاصل از این مطالعه و موارد محدود مطالعات دیگر انجام شده در این رابطه با حجم نمونه کوچک، تصمیم‌گیری در مورد اثربخشی یا عدم اثربخشی مکمل ملاتونین به عنوان درمان کمکی در بیماران مبتلا به سپسیس نیازمند انجام کارآزمایی‌های بالینی بیشتر و با جمعیت مطالعه بزرگ‌تر است.

گل واژگان: سپسیس؛ ملاتونین؛ مراقبت‌های ویژه

مقدمه

سپسیس یک پاسخ التهابی شدید به واسطه عفونت است که به وسیله استرس اکسیداتیو، آزادسازی سایتوکاین‌ها و اختلال عملکرد میتوکندریایی مشخص می‌گردد (۱-۳). سپسیس به صورت بالینی به وسیله افت فشار خون شدید و فعالیت بیش از حد عوامل منقبض کننده عروق مشخص شده که اغلب منجر به نارسایی چند ارگانی می‌گردد (۴، ۵). سالانه ۸ میلیون نفر در سراسر جهان بر اثر سپسیس جانشان را از دست می‌دهند. میزان کلی مرگ و میر ۳۱ درصد بوده و بیش از ۷۰ درصد مربوط به بیمارانی است که دچار نارسایی چند ارگانی ناشی از سپسیس می‌شوند (۶).

ریتم سیرکادین ترشح ملاتونین و بیان ژن سیرکادین در مراحل اولیه سپسیس تغییر پیدا کرده که احتمالاً منجر به تغییر در آزادسازی سایتوکاین‌های پیش‌التهابی می‌شود (۷). این یافته از این فرضیه که بیماری عفونی با پاسخ التهابی سیستمیک قابل توجه، ترشح شبانه غده پینه‌آل را سرکوب می‌کند، حمایت می‌نماید (۸).

شواهد در حال افزایش از تجویز آنتی‌اکسیدان‌ها به عنوان مکمل طی سپسیس به منظور کاهش آسیب بافتی و اندامی حمایت می‌کند (۹-۱۱). بیماری بحرانی، تجویز پیوسته داروها و فقدان چرخه روشنایی و تاریکی محیط ممکن است موجب اختلال در ترشح ملاتونین با ریتم سیرکادین در بخش مراقبت‌های ویژه شده و بدین وسیله موجب تضعیف پاسخ ایمنی ناشی از استرس فیزیولوژیک گردد (۱۲، ۱۳).

ملاتونین یک آمینواسید لیپوفیلیک مشتق شده از تریپتوفان است که در ابتدا به عنوان هورمون مترشح از غده پینه‌آل شناخته شد ولی بعدها متوجه شدند که این هورمون توسط دیگر سلول‌ها و بافت‌های بدن مانند رتین، کلیه، آستروسیت‌ها و سلول‌های گلیا نیز ساخته می‌شود. میزان ترشح این هورمون طی چرخه شبانه روزی متغیر است. در انسان ترشح ملاتونین پس از شروع تاریکی، آغاز می‌گردد و در نیمه اول شب به بالاترین مقدار خود می‌رسد (مابین ساعت ۲ تا ۴ صبح) و سپس به طور تدریجی در نیمه دوم شب کاهش می‌یابد (۱۴، ۱۵). ملاتونین نقش فیزیولوژیک مهمی در خواب و تنظیم ریتم سیرکادین، تنظیم سیستم ایمنی، عملکرد

آنتی‌اکسیدانی و محافظت‌کنندگی میتوکندری، کنترل تولید مثل و تنظیم خلق ایفا می‌کند (۱۶). عملکردهای ملاتونین مرتبط با فیزیولوژی میتوکندری شامل (۱) مهار بیان و فعالیت نیتریک اکساید سنتاز میتوکندریایی القایی، (۲) اثر ضد گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن، (۳) بازیابی ذخایر گلوکاتایون میتوکندریایی، (۴) بستن منفذ نفوذپذیری میتوکندری و جلوگیری از مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی (آپوپتوزیز) و کاهش ورود کلسیم به میتوکندری، (۵) افزایش فعالیت کمپلکس‌های زنجیره تنفسی و نهایتاً، (۶) عمل به عنوان دهنده الکترون است (۱۷).

اثرات آنتی‌اکسیدانی ملاتونین، آن را به برداشت‌کننده قوی گونه‌های فعال اکسیژن تبدیل کرده و موجب افزایش بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی از جمله سوپراکسید دیسموتاز، گلوکاتایون پراکسیداز، گلوکاتایون ردوکتاز و غیره شده است. اثرات آنتی‌اکسیدانی ملاتونین همچنین موجب کاهش آپوپتوزیز می‌شود. علاوه بر آن، اثرات آنتی‌اکسیدانی ملاتونین کمپلکس آنزیمی تنفس سلولی و دئوکسی‌ریبونوکلئیک اسید DNA میتوکندریایی را در برابر گونه‌های فعال اکسیژن محافظت می‌کند (۱۸-۲۳).

ملاتونین به دلیل داشتن اثرات ضد التهابی، سایتوکاین‌های پیش‌التهابی شامل IL-6، IL-8 و TNF- α را کاهش داده و نیز سایتوکاین‌های ضد التهابی از جمله IL-10 را افزایش می‌دهد. ملاتونین یک عامل ضد التهابی مؤثر در مدل‌های مختلف حیوانی التهاب و سپسیس بوده و عملکرد ضد التهابی آن مرتبط با مهار نیتریک اکساید سنتاز بوده که منجر به کاهش تشکیل پراکسی نیتریت می‌گردد (۱۶، ۱۸-۲۴).

اثرات مفید ملاتونین در عفونت‌های باکتریال و سپسیس:

(۱) کاهش سایتوکاین‌های التهابی IL-6، IL-8 و TNF- α ، (۲) مهار میلوپراکسیداز، (۳) حفظ کمپلکس آنزیمی تنفسی درون میتوکندری، (۴) کاهش پراکسیداسیون چربی، (۵) سرکوب آنیون‌های سوپراکسید، (۶) کاهش غلظت چربی و سایر سوبستراها در باکتری و کاهش رشد باکتری، (۷) تنظیم کاهشی نیتریک اکساید سنتاز، (۸) افزایش ترکیبات ضد التهابی مثل IL-10 (۲۵)

ملاتونین به دلیل دارا بودن خصوصیات ضد التهابی، اعمال آنتی‌اکسیدانی، عمل بر متابولیسم انرژی، تأثیر بر جریان الکترون میتوکندریایی، تنظیم منفذ نفوذپذیری میتوکندریایی و حفاظت میتوکندری علیه رادیکال‌های آزاد، در تنظیم سیستم ایمنی نقش دارد (۲۵-۲۸).

مدل‌های *in vitro* سپسیس نشان داد که ملاتونین و متابولیت هیدروکسیله اصلی آن، ۶-هیدروکسی ملاتونین هر دو در کاهش سایتوکاین‌های التهابی کلیدی، استرس اکسیداتیو و اختلال عملکرد میتوکندریایی مؤثر هستند (۲۹، ۳۰).

اکنون آشکار شده که ۶-هیدروکسی ملاتونین اثرات آنتی‌اکسیدانی مشابه ملاتونین داشته و بدن را علیه عوامل ایجاد کننده استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند (۳۱، ۳۲، ۳۳-۳۶). به این دلیل بعد از دریافت خوراکی ملاتونین، اثرات آنتی‌اکسیدانی ممکن است با واسطه ۶-هیدروکسی ملاتونین باشد (۳۷).

مطالعات نشان دادند که دوزهای بالای ملاتونین خوراکی خیلی خوب تحمل شده و نگرانی از بابت



کبدی بیش از سه برابر حد نرمال)، بیماران با سابقه تشنج تحت درمان با داروهای ضد تشنج، بارداری، بیماران مبتلا به HIV، سابقه پیوند عضو، بیماری روماتولوژیک و یا اتوایمیون فعال، بیماران تحت درمان سرکوب کننده سیستم ایمنی، بیماران تحت درمان با کورتیکواستروئیدها یا شروع تجویز داروهای این دسته در طول مدت مداخله درمانی با ملاتونین، رادیوتراپی (پرتودرمانی)، تومورهای جامد یا بدخیمی‌های خونی، تعداد گلبول‌های سفید خون کمتر از $1000/\mu\text{l}$ ، سابقه حساسیت به ملاتونین، دریافت همزمان هرگونه دارو یا مکمل با اثر آنتی‌اکسیدانی یا ضد التهابی یا تنظیم‌کنندگی سیستم ایمنی تأیید شده و بیماران فاقد لوله گوارشی دهانی/ بینی بود.

بعد از کسب رضایت‌نامه کتبی از قیم بیمار و تأیید طرح در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران، با همکاری سرپرستار بخش، بیماران به صورت تصادفی با کمک یک لیست از اعداد ۱ تا ۲۸ تهیه شده توسط همکار اپیدمیولوژیست طرح با روش Balanced Block Randomization در دو گروه دریافت کننده مکمل ملاتونین یا گروه کنترل به تعداد مساوی، وارد مطالعه شدند و به هر بیمار یک حرف A یا B تعلق گرفت.

بیماران در گروه دریافت کننده مکمل ملاتونین (قرص ملاتونین ۳ میلی‌گرم ساخت شرکت Webber Naturals کانادا)، در کوتاه‌ترین زمان ممکن بعد از تأیید تشخیص سپسیس، قرص ملاتونین را با دوز ۵۱ میلی‌گرم هر شب ۲ ساعت بعد از تجویز نوبت شبانه گاوژ رژیم غذایی، به مدت ۵ شب (بر اساس میانگین دوز و مدت زمان دریافت

بی‌خطری آن وجود ندارد (۳۸). در واقع ویژگی مهم ملاتونین، فقدان سمیت اثبات شده حتی در غلظت‌های فارماکولوژیک بالا است (۳۹).

بنابراین با توجه به عملکرد مطلوب تنظیمی سیستم ایمنی، آنتی‌اکسیدانی و ضد آپوپتوزیز مکمل ملاتونین در مطالعات قبلی، در این مطالعه به بررسی اثرات تجویز دوز بالای ملاتونین روی شاخص‌های آسیب اندازه‌گیری شده در بیماران مبتلا به سپسیس پرداخته شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دو سویه کور انجام گرفت. پس از دریافت مجوز کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران با کد IR.TUMS.VCR.REC.1396.3795، مطالعه در سایت www.irct.ir با شماره شناسه زیر ثبت شد:

IRCT20171104037228N1

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی دوسویه کور بود (مجری اصلی طرح و بیمار) که روی ۲۸ بیمار دچار سپسیس که در بخش مراقبت‌های ویژه جنرال بیمارستان سینا بستری بوده و شرایط ورود به مطالعه را داشتند، انجام شد. بیماران مبتلا به سپسیس طبق تعریف (افزایش حداقل ۲ امتیاز در SOFA^۲ در بیماران مشکوک به عفونت نسبت به امتیاز اولیه بیمار در بدو بستری در ICU (۴۰)) با محدوده سنی ۱۸ سال به بالا که در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) جنرال بیمارستان سینا بستری شده بودند، وارد مطالعه شدند.

معیارهای خروج از مطالعه شامل بیماران با سن کمتر از ۱۸ سال، اختلال عملکرد کبدی (آنزیم

². Sequential Organ Failure Assessment score

ملاتونین در مطالعات قبلی (۳۸، ۴۱) و طرح قبلی اجرا شده در بخش مراقبت‌های ویژه جنرال بیمارستان سینا در بیماران دچار سکته مغزی خونریزی دهنده) به صورت محلول گاوژ در آب با حداقل حجم لازم جهت انحلال قرص‌های ملاتونین (۴۲) همراه با رژیم آنتی‌بیوتیکی توسط پرستار دریافت کردند. بیماران در گروه کنترل، صرفاً رژیم آنتی‌بیوتیکی را دریافت نمودند. پروتکل آنتی‌بیوتیکی استاندارد در نظر گرفته شده برای بیماران وارد شده به مطالعه یکسان بوده و شامل وانکومايسين، ایمی‌پنم یا مروپنم و آمیکاسین بود. نمونه خون به مقدار ۵ میلی‌لیتر در تمام بیماران مورد مطالعه به منظور اندازه‌گیری شاخص‌های آزمایشگاهی مرتبط با سپسیس از جمله لاکتات سرمی، پروکلسیتونین سرمی و پروتئین واکنشی C (CRP) یک بار در بدو ورود به مطالعه و بار دیگر بعد از دریافت آخرین دوز ملاتونین، گرفته شد. سایر شاخص‌های مورد مطالعه در بیماران عبارت بودند از: سن، جنس، شاخص توده بدنی (BMI)، تعداد گلبول‌های سفید خون (روزانه) و نسبت درصد نوتروفیل به درصد لنفوسیت خون (روزانه). معیارهایی که به منظور ارزیابی شدت سپسیس، حجم کار انجام گرفته توسط کادر درمان برای بیمار، پیش‌آگاهی بیمار و تخمین میزان مرگ و میر در ICU مورد پایش قرار خواهند گرفت عبارتند از:

- 1) SOFA score
 - 2) Therapeutic Intervention Scoring System (TISS) 28
- شاخص‌های مزبور یک‌بار در بدو ورود بیمار به مطالعه و بار دیگر بعد از دریافت آخرین دوز ملاتونین، ارزیابی شدند.

نتایج

اطلاعات دموگرافیک بیماران: مرحله بیمارگیری مطالعه از تاریخ اول شهریور ۱۳۹۶ تا اول اسفند ۱۳۹۶ به طول انجامید. تعداد ۲۸ بیمار واجد شرایط در طول این زمان به مطالعه وارد شدند و تا انتهای مطالعه باقی ماندند (۱۴ نفر در هر بازوی مطالعه).

مشخصات اولیه بیماران شرکت کننده در مطالعه از نظر سن، جنس و شاخص توده بدنی در جدول ۱ دیده می‌شود. از افراد شرکت کننده تعداد ۱۸ نفر (۶۴٫۳٪) مذکر و ۱۰ نفر (۳۵٫۷٪) مؤنث بودند. بر اساس آزمون کای ۲، شاخص‌های دموگرافیک بیماران هر دو گروه با یکدیگر قابل مقایسه بود و اختلاف معنادار نداشتند.

مقایسه تعداد گلبول‌های سفید بین گروه مداخله و کنترل: همان‌طور که در جدول ۲ نشان داده شده است، میانگین \pm انحراف معیار تعداد گلبول‌های سفید پس از پایان مطالعه در گروه دریافت کننده ملاتونین نسبت به گروه کنترل به لحاظ آماری تفاوت معناداری نداشت.

مقایسه نسبت درصد نوتروفیل به درصد لنفوسیت خون در گروه ملاتونین و گروه کنترل: مقدار P-value محاسبه شده در جدول ۳ بیانگر عدم وجود اختلاف معنادار میانگین \pm انحراف معیار نسبت درصد نوتروفیل به درصد لنفوسیت خون بین گروه‌های مداخله و کنترل پس از پایان مطالعه است.

مقایسه شاخص پروکلسیتونین بین گروه‌های مطالعه: نتایج حاصل از آنالیز کواریانس بیانگر آن است که علی‌رغم کاهش قابل توجه پروکلسیتونین در گروه دریافت کننده ملاتونین نسبت به گروه کنترل پس از پایان مطالعه، این کاهش در مقدار



به لحاظ میزان کاهش در CRP، اختلاف معناداری از نظر آماری نداشتند.

مقایسه نمره SOFA بین گروه‌های مطالعه: همان طور که در جدول ۷ نشان داده شده است، میانگین \pm انحراف معیار نمره SOFA در گروه دریافت کننده ملاتونین پس از پایان مداخله به صورت معنادار نسبت به گروه کنترل کمتر بود.

مقایسه نمره TISS بین گروه‌های مداخله و کنترل: نتایج حاصل از آنالیز آماری میانگین \pm انحراف معیار نمره TISS بین دو گروه مطالعه با در نظر گرفتن مقدار P-value، بیانگر عدم وجود اختلاف معنادار پس از پایان مداخله بود (جدول ۸).

پروکلسیتونین به لحاظ آماری معنادار نبود (جدول ۴).

مقایسه مقدار لاکتات بین گروه دریافت کننده ملاتونین و گروه کنترل: نتایج حاصل از تست آماری کواریانس بیانگر آن بود که بین گروه دریافت کننده ملاتونین و گروه کنترل به لحاظ کاهش مقدار لاکتات سرمی پس از پایان مطالعه که به صورت میانگین \pm انحراف معیار نشان داده شده بود، اختلاف معناداری وجود نداشت (جدول ۵).

مقایسه مقدار CRP بین دو گروه مطالعه: طبق جدول ۶، مقدار P-value حاصل از مقایسه میانگین \pm انحراف معیار CRP بین گروه دریافت کننده ملاتونین و گروه کنترل بیانگر آن است که دو گروه

جدول ۱. مشخصات اولیه شرکت کنندگان در مطالعه

مشخصات اولیه	گروه کنترل (تعداد=۱۴)	گروه ملاتونین (تعداد=۱۴)	P-value
جنس مذکر، تعداد (درصد)	۱۱ (۷۸٫۶٪)	۷ (۵۰٪)	۰٫۱۱۵
سن، (سال)	۷۱٫۷۱ \pm ۱۴٫۴	۶۷ \pm ۱۷٫۶۶	۰٫۷۳
شاخص توده بدنی، (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۷٫۳۲ \pm ۳٫۶۷	۲۶٫۷۷ \pm ۴٫۷۷	۰٫۲۱۴

جدول ۲. مقایسه تعداد گلبول‌های سفید بین گروه مداخله و کنترل

شاخص	گروه کنترل (تعداد=۱۴)	گروه ملاتونین (تعداد=۱۴)	P-value
گلبول‌های سفید خون	۱۲۶۶۴ \pm ۶۴۵۰	۱۱۴۳۴ \pm ۳۰۹۲	۰٫۳۶۱

جدول ۳. مقایسه نسبت درصد نوتروفیل به درصد لنفوسیت خون در گروه ملاتونین و گروه کنترل

شاخص	گروه کنترل (تعداد=۱۴)	گروه ملاتونین (تعداد=۱۴)	P-value
نسبت درصد نوتروفیل به درصد لنفوسیت خون	۸٫۸۶ \pm ۶٫۰۴	۷٫۳۱ \pm ۲	۰٫۳۸۳

جدول ۴. مقایسه شاخص پروکلسیتونین بین گروه‌های مطالعه

شاخص	گروه کنترل (تعداد=۱۴)	گروه ملاتونین (تعداد=۱۴)	P-value
پروکلسیتونین سرمی	۲٫۹ \pm ۴٫۸	۰٫۶۴ \pm ۰٫۵۹	۰٫۴۲۸

جدول ۵. مقایسه مقدار لاکتات بین گروه دریافت کننده ملاتونین و گروه کنترل

شاخص	گروه ملاتونین (تعداد=۱۴)	گروه کنترل (تعداد=۱۴)	P-value
لاکتات سرمی	۲۴,۳۶ ± ۱۰,۱۸	۲۵,۶۴ ± ۱۹,۴۹	۰,۹۳۴

جدول ۶. مقایسه مقدار CRP بین دو گروه مطالعه

شاخص	گروه ملاتونین (تعداد=۱۴)	گروه کنترل (تعداد=۱۴)	P-value
CRP	۷۶,۶۵ ± ۵۷,۲	۹۳,۱۱ ± ۵۸,۱۶	۰,۵۵۲

جدول ۷. مقایسه نمره SOFA بین گروه های مطالعه

شاخص	گروه ملاتونین (تعداد=۱۴)	گروه کنترل (تعداد=۱۴)	P-value
نمره SOFA	۵,۷۱ ± ۳,۵۶	۷,۱۴ ± ۳,۷	۰,۰۱۱

جدول ۸. مقایسه نمره TISS بین گروه های مداخله و کنترل

شاخص	گروه ملاتونین (تعداد=۱۴)	گروه کنترل (تعداد=۱۴)	P-value
نمره TISS	۲۹,۱۴ ± ۶,۷۹	۲۸,۱۴ ± ۷,۷	۰,۸۰۸

بحث

سپسیس یک پاسخ التهابی شدید با واسطه عفونت است که به وسیله استرس اکسیداتیو، آزادسازی سایتوکاین‌ها و اختلال عملکرد میتوکندریایی مشخص می‌گردد (۱-۳). ملاتونین به دلیل دارا بودن خصوصیات ضد التهابی، اعمال آنتی‌اکسیدانی، عمل بر متابولیسم انرژی، تأثیر بر جریان الکترون میتوکندریایی، تنظیم منفذ نفوذپذیری میتوکندریایی و حفاظت میتوکندری علیه رادیکال‌های آزاد، در تنظیم سیستم ایمنی نقش دارد.

ملاتونین همچنین در مبارزه با عفونت‌های ویروسی و باکتریایی مختلف مؤثر است. مکانیسم مولکولی پیشنهادی عملکرد ضد میکروبی ملاتونین می‌تواند به دلیل اثرات آن بر تشکیل رادیکال‌های آزاد، تنظیم مستقیم تقسیم باکتری، کاهش پیش

ماده‌های داخل سلولی مثل آهن و غیره باشد (۲۵-۲۸).

در مطالعه انجام شده توسط موندیگلر^۳ و همکاران با در نظر گرفتن این موضوع که ابتلا به بیماری حاد، تجویز پیوسته داروها و فقدان زمان بندی شب و روز ممکن است موجب اختلال در ریتم شبانه‌روزی (سیرکادین) ترشح ملاتونین در بخش مراقبت‌های ویژه شده و به دنبال آن پاسخ سیستم ایمنی القاء شده توسط استرس فیزیولوژیک سرکوب گردد، غلظت ادراری ۶-سولفا متوکسی ملاتونین به عنوان متابولیت اصلی ملاتونین با فواصل هر ۴ ساعت یک بار طی یک بازه زمانی ۲۴ ساعته از بیماران سپتیک و غیر سپتیک بستری در ICU و نیز بیماران غیر بستری در بیمارستان سنجش گردید.

3. Mundigler



مطالعه با هدف اصلی بررسی اثرات تجویز دوز بالای ملاتونین روی شاخص‌های آسیب اندازه‌گیری شده شامل لاکتات سرمی، پروکلسیتونین سرمی و CRP در بیماران دچار سپسیس بستری در ICU انجام گرفت.

شایان ذکر است که مطالعه مزبور به جهت مقدار ملاتونین تجویز شده در هر نوبت، مجموع دوز ملاتونین مورد استفاده در طول مدت مطالعه، تعداد روزهای تجویز ملاتونین در بیماران و سنجش نشانگرهای زیستی انسفالوپاتی مرتبط با سپسیس شامل S100B و NSE نسبت به کارهای قبلی انجام شده در این حوزه منحصر به فرد بود.

نتایج حاصل از این مطالعه بیانگر آن بود که در مورد شاخص‌های میانگین تعداد گلبول‌های سفید خون و میانگین نسبت درصد نوتروفیل به درصد لنفوسیت خون علی‌رغم بهبود بیشتر یافته‌های بالینی مزبور در گروه دریافت‌کننده ملاتونین نسبت به گروه کنترل بعد از انجام مداخله درمانی، تفاوت ایجاد شده بین دو گروه در حدی نبود که به لحاظ آماری معنادار باشد.

از این نظر، این مطالعه در تضاد با مطالعه انجام شده توسط جیتو^۷ و همکاران بوده که در آن ملاتونین با مجموع دوز ۲۰ میلی‌گرم به صورت خوراکی در دو دوز منقسم ۱۰ میلی‌گرمی با فاصله یک ساعت به ۱۰ نوزاد سپتیک تجویز شده بود و میانگین تعداد گلبول‌های سفید در گروه دریافت‌کننده ملاتونین در مقایسه با گروه نوزادان سپتیک درمان نشده با ملاتونین بعد از گذشت ۲۴ و ۴۸

نتایج حاصل از مطالعه بیانگر الگوی غیر طبیعی ترشح ادراری ۶-سولفاتوکسی ملاتونین در بیماران سپتیک بستری در ICU بود در حالی که ریتم سیرکادین ترشح ادراری متابولیت مذکور در بیماران غیر سپتیک بستری در ICU حفظ شده بود که این موضوع بیانگر آن است که اختلال در الگوی ترشح شبانه‌روزی ملاتونین در بیماران سپتیک به طور عمده مرتبط با وجود سپسیس شدید و یا داروهای مصرفی بیمار به صورت همزمان است (۴۳).

همچنین در دیگر مطالعه انجام شده توسط پیراس^۴ و همکاران نشان داده شد که در زیرگروه بیماران مبتلا به سپسیس شدید، غلظت سرمی شبانه ملاتونین با APACHE^۵ و نمره TISS رابطه عکس دارد. این مطالعه از این فرضیه حمایت می‌کرد که بیماری عفونی با پاسخ التهابی سیستمیک زیاد موجب سرکوب ترشح شبانه غده اپی‌فیز می‌گردد (۴۴).

علاوه بر این لی^۶ و همکاران در مقاله خود به تغییر ریتم سیرکادین ترشح ملاتونین در مراحل اولیه سپسیس علاوه بر مراحل بعدی اشاره نمودند و خود این موضوع به نظر می‌رسد که موجب تغییر در ترشح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی شامل TNF- α و IL-6 گردد (۷).

لذا با توجه به اینکه ملاتونین در بیماران سپتیک به ندرت مورد ارزیابی قرار گرفته و آن هم صرفاً در مطالعات با حجم نمونه کم (حداکثر ۲۰ بیمار) بوده (۴۵) و از طرف دیگر با در نظر گرفتن عملکرد مطلوب تنظیمی سیستم ایمنی، آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی مکمل ملاتونین در مطالعات قبلی، این

6 . Li
7 . Gitto

4 . Perras
5 . Acute Physiology And Chronic Health Evaluation

ساعت نسبت به میانگین مقادیر پایه به صورت معنادار کاهش پیدا کرده بود (۴۶).

همچنین به لحاظ شاخص‌های اصلی آسیب مرتبط با سپسیس شامل میانگین لاکتات سرمی، میانگین پروکلسیتونین سرمی و میانگین CRP، تجویز ملاتونین نتوانست کاهش معناداری را در مقایسه با گروه کنترل پس از پایان مطالعه ایجاد کند. با این حال در مطالعه انجام شده توسط جیتو و همکاران، شاخص میانگین CRP در گروه نوزادان سپتیک دریافت کننده ملاتونین در مقایسه با گروه کنترل بعد از گذشت ۲۴ و ۴۸ ساعت نسبت به میانگین مقدار پایه به صورت معنادار کاهش پیدا کرده بود (۴۶).

همچنین در مطالعه‌ای دیگر که توسط فرارجی^۸ و همکاران انجام شده بود، ۲۵ نوزاد مبتلا به سپسیس دریافت کننده ۲۰ میلی‌گرم ملاتونین به صورت تک‌دوز خوراکی همراه با رژیم آنتی‌بیوتیکی استاندارد شامل آمپی‌سیلین و جنتامایسین در گروه مداخله با ۲۵ نوزاد مبتلا به سپسیس دریافت کننده رژیم آنتی‌بیوتیکی استاندارد مشابه در گروه کنترل مورد مقایسه قرار گرفتند. نتایج حاصل از این مطالعه که در آن از شاخص CRP با حساسیت بالا (hs-CRP) استفاده شده بود، بیانگر آن بود که میانگین مقدار hs-CRP در گروه دریافت کننده ملاتونین نسبت به گروه کنترل بعد از گذشت ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت به صورت معنادار کاهش پیدا کرده است (۴۲).

نکته قابل توجه در این مطالعه، کاهش معنادار میانگین نمره SOFA در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل پس از پایان مطالعه علاوه بر عدم وجود

تغییرات معنادار در هیچکدام از شاخص‌های زیرمجموعه نمره SOFA شامل PaO₂/FiO₂، تعداد پلاکت، بیلی‌روبین تام، میانگین فشار خون شریانی، GCS و غلظت سرمی کراتینین بین دو گروه بود.

این موضوع بیانگر این مهم است که علی‌رغم بهبود همه شاخص‌های بالا در گروه دریافت کننده ملاتونین نسبت به گروه کنترل، میزان این تغییرات در حدی نبوده که به تنهایی موجب معنادار شدن اختلاف آن شاخص به لحاظ آماری گردد. ولی با در نظر گرفتن مجموع تغییرات شاخص‌ها در محاسبه نمره SOFA، این اختلاف بین دو گروه معنادار شده است.

با این حال میانگین نمره TISS 28 در دو گروه در پایان مطالعه تفاوت معناداری نداشت که بیانگر عدم تأثیر تجویز ملاتونین بر این شاخص است.

با توجه به تحقیقاتی بودن تجویز ملاتونین در بهبود شاخص‌های مرتبط با سپسیس و فقدان راهنمای بالینی جامع جهت تعیین دوز بهینه، روش مصرف و طول دوره مناسب تجویز ملاتونین به این منظور، لازم است تحقیقات بیشتری در این حوزه جهت شناسایی دقیق تر موارد مذکور صورت گیرد.

در مجموع لازم به ذکر است که با در نظر گرفتن نتایج حاصل از این مطالعه و موارد محدود مطالعات انجام شده در این رابطه با حجم نمونه کوچک، تصمیم‌گیری در مورد اثربخشی یا عدم اثربخشی مکمل ملاتونین به عنوان درمان کمکی در بیماران مبتلا به سپسیس نیازمند انجام کارآزمایی‌های بالینی بیشتر و با جمعیت مطالعه بزرگ‌تر است.

۸. Fragy



REFERENCES

1. Crouser ED. Mitochondrial dysfunction in septic shock and multiple organ dysfunction syndrome. *Mitochondrion*. 2004;4(5-6):729-41.
2. Victor VM, Espulgues JV, Hernandez-Mijares A, Rocha M. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis: a potential therapy with mitochondria-targeted antioxidants. *Infect Disord Drug Targets*. 2009;9(4):376-89.
3. Galley HF. Bench-to-bedside review: Targeting antioxidants to mitochondria in sepsis. *Crit Care*. 2010;14(4):230.
4. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet*. 2005;365(9453):63-78.
5. Calandra T, Cohen J, International Sepsis Forum Definition of Infection in the ICUCC. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2005;33(7):1538-48.
6. Marshall JC, Vincent JL, Guyatt G, Angus DC, Abraham E, Bernard G, et al. Outcome measures for clinical research in sepsis: a report of the 2nd Cambridge Colloquium of the International Sepsis Forum. *Crit Care Med*. 2005;33(8):1708-16.
7. Li CX, Liang DD, Xie GH, Cheng BL, Chen QX, Wu SJ, et al. Altered melatonin secretion and circadian gene expression with increased proinflammatory cytokine expression in early-stage sepsis patients. *Mol Med Rep*. 2013;7(4):1117-22.
8. Perras B, Kurowski V, Dodt C. Nocturnal melatonin concentration is correlated with illness severity in patients with septic disease. *Intensive Care Med*. 2006;32(4):624-5.
9. Angstwurm MW, Engelmann L, Zimmermann T, Lehmann C, Spes CH, Abel P, et al. Selenium in Intensive Care (SIC): results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med*. 2007;35(1):118-26.
10. Griffiths RD, Jones C, Palmer TE. Six-month outcome of critically ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Nutrition*. 1997;13(4):295-302.
11. Wernerman J. Clinical use of glutamine supplementation. *J Nutr*. 2008; 138(10):2040S-4S.
12. Fourrier F, Jallot A, Leclerc L, Jourdain M, Racadot A, Chagnon JL, et al. Sex steroid hormones in circulatory shock, sepsis syndrome, and septic shock. *Circ Shock*. 1994;43(4):171-8.
13. Van den Berghe G, de Zegher F. Anterior pituitary function during critical illness and dopamine treatment. *Crit Care Med*. 1996; 24(9):1580-90.
14. Buendia I, Gomez-Rangel V, Gonzalez-Lafuente L, Parada E, Leon R, Gameiro I, et al. Neuroprotective mechanism of the novel melatonin derivative Neu-P11 in brain ischemia related models. *Neuropharmacology*. 2015;99:187-95.
15. Cagnacci A. Melatonin in relation to physiology in adult humans. *J Pineal Res*. 1996;21(4):200-13.
16. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Spence DW, Kato H, Cardinali DP. Melatonin in septic shock: some recent concepts. *J Crit Care*. 2010;25(4):656 e1-6.
17. Reiter RJ, Tan DX, Sainz RM, Mayo JC, Lopez-Burillo S. Melatonin: reducing the toxicity and increasing the efficacy of drugs. *J Pharm Pharmacol*. 2002;54(10):1299-321.
18. Carrillo-Vico A, Lardone PJ, Naji L, Fernandez-Santos JM, Martin-Lacave I, Guerrero JM, et al. Beneficial pleiotropic actions of melatonin in an experimental model of septic shock in mice: regulation of pro-/anti-inflammatory cytokine network, protection against oxidative damage and anti-apoptotic effects. *J Pineal Res*. 2005;39(4):400-8.
19. Fink T, Glas M, Wolf A, Kleber A, Reus E, Wolff M, et al. Melatonin receptors mediate improvements of survival in a model of polymicrobial sepsis. *Crit Care Med*. 2014;42(1):e22-31.
20. Lowes DA, Webster NR, Murphy MP, Galley HF. Antioxidants that protect mitochondria reduce interleukin-6 and oxidative stress, improve mitochondrial function, and reduce biochemical markers of organ dysfunction in a rat model of acute sepsis. *Br J Anaesth*. 2013;110(3):472-80.
21. Paskaloglu K, Sener G, Kapucu C, Ayanoglu-Dulger G. Melatonin treatment protects against sepsis-induced functional and biochemical changes in rat ileum and urinary bladder. *Life Sci*. 2004;74(9):1093-104.
22. Sener G, Toklu H, Kapucu C, Ercan F, Erkanli G, Kacmaz A, et al. Melatonin protects against oxidative organ injury in a rat model of sepsis. *Surg Today*. 2005;35(1):52-9.
23. Wu JY, Tsou MY, Chen TH, Chen SJ, Tsao CM, Wu CC. Therapeutic effects of melatonin on peritonitis-induced septic shock with multiple organ dysfunction syndrome in rats. *J Pineal Res*. 2008;45(1):106-16.
24. Xing HY, Ling YL, Meng AH, Zhao XY, Huang XL. [Melatonin improves vascular reactivity of endotoxemia rats]. *Sheng Li Xue Bao*. 2005;57(3):367-72.
25. Srinivasan V, Mohamed M, Kato H. Melatonin in bacterial and viral infections with focus on sepsis: a review. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*. 2012;6(1):30-9.
26. Acuna Castroviejo D, Lopez LC, Escames G, Lopez A, Garcia JA, Reiter RJ. Melatonin-mitochondria interplay in health and disease. *Curr Top Med Chem*. 2011;11(2):221-40.

27. Jou MJ, Peng TI, Hsu LF, Jou SB, Reiter RJ, Yang CM, et al. Visualization of melatonin's multiple mitochondrial levels of protection against mitochondrial Ca(2+)-mediated permeability transition and beyond in rat brain astrocytes. *J Pineal Res.* 2010;48(1):20-38.
28. Jou MJ, Peng TI, Yu PZ, Jou SB, Reiter RJ, Chen JY, et al. Melatonin protects against common deletion of mitochondrial DNA-augmented mitochondrial oxidative stress and apoptosis. *J Pineal Res.* 2007;43(4):389-403.
29. Galano A, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin as a natural ally against oxidative stress: a physicochemical examination. *J Pineal Res.* 2011;51(1):1-16.
30. Reiter RJ, Tan DX, Rosales-Corral S, Manchester LC. The universal nature, unequal distribution and antioxidant functions of melatonin and its derivatives. *Mini Rev Med Chem.* 2013;13(3):373-84.
31. Lopez-Burillo S, Tan DX, Mayo JC, Sainz RM, Manchester LC, Reiter RJ. Melatonin, xanthurenic acid, resveratrol, EGCG, vitamin C and alpha-lipoic acid differentially reduce oxidative DNA damage induced by Fenton reagents: a study of their individual and synergistic actions. *J Pineal Res.* 2003;34(4):269-77.
32. Lowes DA, Almawash AM, Webster NR, Reid VL, Galley HF. Melatonin and structurally similar compounds have differing effects on inflammation and mitochondrial function in endothelial cells under conditions mimicking sepsis. *Br J Anaesth.* 2011;107(2):193-201.
33. Calvo JR, Reiter RJ, Garcia JJ, Ortiz GG, Tan DX, Karbownik M. Characterization of the protective effects of melatonin and related indoles against alpha-naphthylisothiocyanate-induced liver injury in rats. *J Cell Biochem.* 2001;80(4):461-70.
34. Duan Q, Wang Z, Lu T, Chen J, Wang X. Comparison of 6-hydroxymelatonin or melatonin in protecting neurons against ischemia/reperfusion-mediated injury. *J Pineal Res.* 2006;41(4):351-7.
35. Maharaj DS, Walker RB, Glass BD, Daya S. 6-Hydroxymelatonin protects against cyanide induced oxidative stress in rat brain homogenates. *J Chem Neuroanat.* 2003;26(2):103-7.
36. Young IM, Leone RM, Francis P, Stovell P, Silman RE. Melatonin is metabolized to N-acetyl serotonin and 6-hydroxymelatonin in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60(1):114-9.
37. Benloucif S, Burgess HJ, Klerman EB, Lewy AJ, Middleton B, Murphy PJ, et al. Measuring melatonin in humans. *J Clin Sleep Med.* 2008;4(1):66-9.
38. Galley HF, Lowes DA, Allen L, Cameron G, Aucott LS, Webster NR. Melatonin as a potential therapy for sepsis: a phase I dose escalation study and an ex vivo whole blood model under conditions of sepsis. *J Pineal Res.* 2014;56(4):427-38.
39. Andersen LP, Werner MU, Rosenkilde MM, Fenger AQ, Petersen MC, Rosenberg J, et al. Pharmacokinetics of high-dose intravenous melatonin in humans. *J Clin Pharmacol.* 2016; 56(3):324-9.
40. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-10.
41. Rinaldi S, Landucci F, De Gaudio AR. Antioxidant therapy in critically septic patients. *Curr Drug Targets.* 2009;10(9):872-80.
42. El Fragy M, El-Sharkawy HM, Attia GF. Use of melatonin as an adjuvant therapy in neonatal sepsis. *J Neonatal Perinatal Med.* 2015;8(3):227-32.
43. Mundigler G, Delle-Karth G, Koreny M, et al. Impaired circadian rhythm of melatonin secretion in sedated critically ill patients with severe sepsis. *Crit Care Med.* 2002;30(3):536-40.
44. Perras B, Kurowski V, Dodt C. Nocturnal melatonin concentration is correlated with illness severity in patients with septic disease. *Intensive Care Med.* 2006; 32:624-25.
45. Lorente L, M. Martín M, Abreu-González P, et al. Serum melatonin levels are associated with mortality in severe septic patients. *J Crit Care.* 2015; 30: 860.e1-860.e6.
46. Gitto E, Karbownik M, Reiter RJ, Tan DX, Cuzzocrea S, Chiurazzi P, et al. Effects of melatonin treatment in septic newborns. *Pediatr Res.* 2001; 50(6):756-60.