

# نکاتی در مورد نقش مثبت ملاتونین در درمان پاندمی کووید ۱۹

ترجمه: دکتر محمد عباسی نظری<sup>۱</sup>، دکتر پوریا ترکمن<sup>۲</sup>

۱ و ۲. دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

## ■ مقدمه

این قضیه ممکن است به واسطه سطح کمتر ملاتونین در پلاسمای افراد سالمند توجیه گردد. در یک مطالعه، سطح پلاسمایی ملاتونین در ۳۶۷ فرد با محدوده سنی ۹۰-۳ سال، ارزیابی گردید. بیشترین غلظت پلاسمایی ملاتونین که حدود  $42 \pm 329/5$  پیکوگرم در میلی لیتر بود در افراد ۳ ساله مشاهده گردید. براساس این مطالعه، با افزایش سن، کاهش قابل ملاحظه‌ای در غلظت ملاتونین مشاهده گردید و نهایتاً این کاهش به طور محسوسی از حدود ۲۰ سالگی تا ۹۰ سالگی رخ داد. ضمناً از نظر جنسیتی تفاوت معنی داری در میانگین غلظت پلاسمایی ملاتونین میان زنان و مردان مشاهده نگردید. این کاهش غلظت ملاتونین وابسته به سن، در برخی پستانداران دیگر نیز گزارش شده است. خفاش‌ها در مقایسه با انسان، سطوح پلاسمایی بالاتری از ملاتونین دارند. در حال حاضر، یکی

پاندمی کووید ۱۹ یکی از حوادث تلخ قرن حاضر است. ویروس عامل، در افراد جوان صدمات کمتری ایجاد می‌کند، حال آن که سالمندان و افراد مبتلا به بیماری‌های التهابی مزمن در خطر بیشتر مرگ و میر ناشی از کووید ۱۹ قرار دارند. ملاتونین (۵ متوکسی N استیل تریپتامین) مشتقی از اسید آمینه تریپتوفان است که عمدتاً در غده پینه‌آل تولید می‌شود. البته، بافت‌های دیگر بدن مانند دستگاه گوارش نیز قادر به تولید مقادیری ملاتونین هستند. شواهدی در دسترس است که حاکی از نقش احتمالی ملاتونین در درمان کووید ۱۹ می‌باشد. در این مقاله، به این شواهد مهم اشاره شده است. سالمندان، سطح کمتری از ملاتونین در مقایسه با افراد جوان دارند. اساساً مرگ و میر ناشی از کووید ۱۹ در سالمندان شایع‌تر است. بخشی از

از فرضیه‌ها این است که کووید ۱۹ یک ویروس با منشأ حیوانی است که به‌طور ناخواسته به بدن انسان وارد می‌شود. ناقل طبیعی این ویروس، خفاش‌های *Rhinolophus* مطرح شدند که فاقد هرگونه علائم بالینی ناشی از حضور این ویروس در بدن خود می‌باشند. مکانیسم این که چرا این خفاش‌ها به این ویروس مقاوم هستند، نیز به خوبی روشن نبوده و همه در حد فرضیه می‌باشند. در حال حاضر، مطالعه‌ای وجود ندارد که نقش ضد ویروسی ملاتونین را در خفاش‌ها مطرح نماید ولی این روشن است که تولید ملاتونین در بدن به‌واسطه نور تنظیم می‌شود که در این بین، گیرنده‌های وابسته به سیستم آدرنرژیک نیز نقش دارند به‌طوری که ملاتونین در حالت تاریکی بیشتر تولید می‌شود و بالعکس با ازدیاد نور، تولید آن کاهش می‌یابد. خفاش‌های *Rhinolophus* شکارچیان شب هستند. در طول روز در حفرات غارها و معادن مخفی می‌شوند و شب هنگام بیدار شده و به شکار می‌پردازند، بنابراین، این موجودات اساساً کمتر با نور در تماس می‌باشند و این باعث می‌شود که تولید ملاتونین در بدن آن‌ها افزایش یابد. برخی مطالعات گزارش کرده‌اند که سطح پلاسمایی ملاتونین در خفاش‌ها در هنگام شب بین ۶۰ تا ۵۰۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر و صبح‌ها در محدوده ۲۰ تا ۹۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر است که همه این غلظت‌ها در مقایسه با غلظت ملاتونین بدن انسان، اعداد بالاتری هستند. بنابراین، بالا بودن سطح پلاسمایی ملاتونین در خفاش‌ها می‌تواند تا حدودی توجیه‌گر مقاومت این موجودات در برابر ویروس کرونا باشد. یک تئوری دیگر در تقویت اثرات ضد کووید ۱۹ ملاتونین آن است که ملاتونین می‌تواند عفونت‌های

با واسطه استرس اکسیداتیو را کاهش دهد. عفونت‌های تنفسی ویروسی با استرس اکسیداتیو همراه هستند که با افزایش سطح اکسیژن رآکتیو (ROS) و مواد نیتروژنی (RNS) بروز می‌کند. ژن‌های حساس به استرس اکسیداتیو در سلول‌های منونوکلئوئر محیطی به واسطه ورود کروناویروس، القا می‌گردند. عفونت ویروسی که سبب آسیب شدید ریوی می‌شود یک فیدبک مثبت ایجاد می‌کند، بدین شکل که ویروس کرونا سبب القای استرس اکسیداتیو می‌باشد و استرس اکسیداتیو سبب القای فسفولیپازی با عنوان «PLA2G2D» می‌گردد. القای این فسفولیپاز سبب کاهش ایمنی ضدویروسی می‌شود و ویروس را کشنده‌تر می‌سازد. واقعیت این است که با افزایش سن، القای این فسفولیپاز هم افزایش می‌یابد. مشاهده شده که در مدل‌های تجربی حیوانات، حذف فعال شدن سیستم استرس اکسیداتیو سبب مقاومت در برابر ویروس‌های تنفسی می‌گردد. ملاتونین، خواص آنتی‌اکسیدانی قابل توجهی دارد. ملاتونین، قدرت اتصال هم‌زمان به ده مولکول رادیکال آزاد را دارد، در حالی که آنتی‌اکسیدان‌های دیگری مانند ویتامین C و ویتامین E فقط به یک مولکول متصل می‌شوند. یک ویژگی مطلوب دیگر مولکول ملاتونین نیز قابلیت نفوذپذیری بالا از غشاهایی مانند سد خونی - مغزی و جفت است. مشخص شده که افزایش سطوح ملاتونین سبب افزایش فعالیت سوپراکسیداز دسموتاز، گلوکاتایون پراکسیداز و کاتالاز گردیده که همگی در بهبود فرآیندهای آنتی‌اکسیدانی نقش مهمی دارند. کروناویروس، مسیرهای التهابی را فعال می‌سازد که ملاتونین می‌تواند سبب کاهش روند التهابی گردد.

ایمنی ناشی از استرس مزمن و محرومیت از خواب را کاهش دهد. بحران اجتماعی ناشی از کووید ۱۹ سبب مشکلاتی مانند استرس، اضطراب و مشکلات خواب شده است. مجموع این عوامل می‌توانند نقش منفی مهمی بر سیستم ایمنی و توانایی افراد در مواجهه با عوامل عفونی از جمله کووید ۱۹ داشته باشند. استرس و خواب نامناسب ممکن است اثر دوگانه‌ای بر سیستم ایمنی داشته باشند. استرس در کوتاه مدت نقش تعدیل‌کنندگی سیستم ایمنی دارد، در حالی که در دراز مدت سبب مهار سیستم ایمنی می‌شود. استرس مزمن، تعداد و فعالیت سلول‌های ایمنی را کاهش می‌دهد. خواب نامناسب نیز به تنهایی چنین آثار نامطلوبی دارد. سیستم ایمنی نیز تا حدودی حالت ریتمیک دارد. مثلاً آزادسازی ملاتونین در طول شب افزایش می‌یابد که همزمان با تبدیل سلول‌های پیش ساز به رده گرانولوسیتی و ماکروفاژی می‌باشد. فعالیت فاگوسیتی ماکروفاژها همزمان با پیک شبانه ملاتونین افزایش می‌یابد. هم‌چنین تعداد سلول‌های Natural killer و نیز فعالیت آن‌ها، در شب کاهش می‌یابد که همزمان شاهد افزایش واسطه‌های التهابی انترلوکین ۱۰ هستیم. در صورتی که فرد خواب کافی نداشته باشد، شاهد وقوع پدیده‌هایی مانند کاهش سطح انترلوکین ۱۰ و افزایش واسطه‌هایی مانند انترلوکین ۶ و TNF-Alpha هستیم. مشکلات دیگری مانند کاهش قدرت فاگوسیتی و کاهش تمایز لنفوسیت‌ها نیز با خواب نامناسب در ارتباط هستند. در افراد داوطلب سالم گزارش شده که خواب کمتر از ۶ ساعت در شبانه‌روز به مدت یک هفته سبب کاهش قدرت فاگوسیتی نوتروفیل‌ها و کاهش سطح NADPH

روندی تحت عنوان Pyroptosis در سیر ابتلا به کرونا رخ می‌دهد که سبب آسیب شدید سلول‌های ریوی می‌گردد. این پدیده که در ماکروفاژها و سایر سلول‌های ایمنی رخ می‌دهد منجر به بروز علایمی مانند لنفوپنی می‌شود که سبب کاهش کارایی سیستم ایمنی در مواجهه با ویروس می‌گردد. یک پروتئین ویروسی که توسط ORF85C کد می‌شود مستقیم با عامل التهابی تحت عنوان NLRP3 واکنش می‌دهد. NLRP3 مخفف NACHT, LRR and PYD domains-containing protein3 می‌باشد. این پروتئین در بدن توسط ژنی به نام NALP3 کد می‌شود که روی بازوی بلند کروموزوم ۱ قرار گرفته است. این پروتئین عمدتاً در ماکروفاژها ساخته می‌شود و معتقد هستند جهش در آن در بروز برخی بیماری‌های خودایمن مؤثر است. عامل التهابی مذکور، سبب فعال شدن موادی مانند کاپساز ۴، ۵ و ۱۱ می‌گردد. فعال شدن واسطه‌های اخیر سبب به هم ریختگی غشای سلولی می‌گردد. همزمان، واسطه‌های پیش التهابی مانند انترلوکین ۱ - بتا و ۱۸ نیز القا می‌شوند. بنابراین، اگر عاملی بتواند مهارکننده NLRP3 باشد، می‌تواند در مهار روند التهابی مخرب ناشی از کرونا مؤثر واقع شود. ملاتونین در محیط برون تنی اثر مهاری NLRP3 از خود نشان داده است. هم‌چنین در مدل حیوانی موش، تجویز ملاتونین سبب مهار پنومونی به واسطه مهار همین NLRP3 شده، بنابراین، بدین واسطه به‌عنوان مولکول احتمالی مؤثر در مهار روند التهاب ناشی از کرونا مطرح است. مکانیسم دیگر اثرات مثبت ملاتونین بر کووید ۱۹ این است که ملاتونین می‌تواند سرکوب سیستم

داروها سبب افزایش آثار درمانی گردیده است. مثلاً در مورد ریباویرین و رمدسیویر دیده شده که با افزودن ملاتونین قدرت مهارکنندگی RNA پلیمراز افزایش می‌یابد. مطالعه دیگری خواص ضد ادم در مورد ملاتونین در حد متیل پردنیزولون را گزارش نموده است. متیل پرونیزولون، در رفع ادم ناشی از کووید ۱۹ که در اختلال عملکرد ریوی مؤثر است، به کار می‌رود. مطالعه‌ای حیوانی نشان داده که توأم‌سازی ملاتونین و متیل پردنیزولون اثرات بهتری در رفع ادم از تک درمانی با متیل پردنیزولون داشته است. در هر حال، مطالعات بالینی بیشتری لازم است تا نقش هم افزایی ملاتونین به داروهای متداول ضد کووید ۱۹ مشخص شود. یکی از مهم‌ترین مشکلات دراز مدت عفونت کووید ۱۹، فیبروز ریوی است. در اپیدمی قبلی ناشی از SARS نیز این مشکل بعدها در افراد مبتلا مشاهده گردید. شایان ذکر است که انجام ونتیلاسیون مکانیکی نیز می‌تواند از عوامل ایجادکننده فیبروز ریوی باشد چرا که سبب استرس مکانیکال به سلول‌های مزانشیمال اپی تلیال می‌گردد. استرس اکسیداتیو نیز یک خطر عامل دیگر ایجاد فیبروز ریوی است. مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که با کنترل استرس اکسیداتیو جلوی پیشرفت به فیبروز گرفته می‌شود. در خصوص ملاتونین اثرات حمایتی در برابر فیبروز ریوی به واسطه مسیری به نام Hippo/YAP گزارش شده است. مسیر مزبور که به اسم Salvador-Warts-Hippo Pathway یا SWH هم خوانده می‌شود، کنترل اندازه اعضا را در حیوانات با تنظیم تکثیر سلولی و آپوپتوزیس کنترل می‌نماید. در واقع، مرحله کلیدی این مسیر

اکسیداز و تعداد سلول‌های T-Helper حاوی CD4 می‌گردد. همه موارد اخیر از الزامات یک دفاع مناسب و پاسخ‌دهی خوب به واکنش‌های می‌باشند. جالب است که دیده شده افراد با خواب مناسب در برابر افراد با خواب ناکافی بهتر به واکنش‌های علیه آنفلوآنزای تیپ A جواب می‌دهند. همچنین واکنش‌های علیه ویروس هپاتیت A سبب تولید آنتی‌بادی کمتر در افراد دچار خواب نامناسب می‌گردد. خواب نامناسب در واکنش‌های استرس اکسیداتیو و کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان هم نقش به‌سزایی دارد. تولید ملاتونین بدن در افراد دچار مشکلات خواب کاهش می‌یابد و هر چه فرد مدت طولانی‌تری از بی‌خوابی مزمن رنج ببرد، سطح ملاتونین نیز بیشتر کاهش می‌یابد. جالب آن که در مراحل شروع استرس‌های روحی-روانی، ترشح ملاتونین در ابتدا افزایش می‌یابد تا با اثرات حمایتی ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی بتواند فرد را حمایت نماید ولی متأسفانه، بعد از مدتی این ترشح کاهش می‌یابد. در حال حاضر، به نظر می‌رسد ملاتونین به واسطه دارا بودن آثار مناسب بر بهبود خواب و کاهش استرس می‌تواند نقش مهمی در تعدیل علائم کووید ۱۹ داشته باشد.

از سوی دیگر، مطالعاتی وجود دارند که حاکی از افزایش آثار مثبت افزودن ملاتونین به داروهای متداولی است که در درمان کووید ۱۹ پیشنهاد شده‌اند. گرچه استفاده از داروهای ضدویروسی مانند رمدسیویر، هیدروکسی کلروکین، ریباویرین و کلترا در درمان کووید ۱۹ همچنان مورد تردید است، ولی واقعیت آن است که در برخی مطالعات برون‌تن و درون‌تن، افزودن ملاتونین به این

نداریم. این امکان هست که اگر بخواهیم در این جمعیت نیز از مقادیر مصرف ملاتونین بالا استفاده کنیم، ایمنی مشابه جمعیت بالغان مشاهده نکنیم، ولی تصور می‌گردد در همه افراد، مصرف مقادیر مصرف ملاتونین در محدوده ۱ تا ۳ میلی گرم در شبانه روز، به‌عنوان پروفیلاکسی در پاندمی کووید ۱۹، کاملاً ایمن باشد. در انتها اضافه می‌شود که محققان در حال حاضر، در چندین مطالعه به بررسی اثرات بالینی ملاتونین در درمان کووید مشغول هستند. در یکی از این مطالعات که در سامانه ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران ثبت شده است، هدف بررسی تأثیر افزودن ملاتونین با مقدار مصرف ۵۰ میلی گرم روزانه به درمان‌های استاندارد است. حتی مطالعاتی به منظور بررسی اثرات تجویز پروفیلاکسی ملاتونین در برابر کووید ۱۹ نیز در حال انجام است که به‌زودی نتایج آن‌ها مشخص می‌گردند.

#### منبع

Shneider A. Kudriavtsev A. Vakhrusheva. Can melatonin reduce the severity of COVID-19 pandemic? *Inte Rev Immunology* 2020; 39: 153-162.

توسط پروتئین کیناز Hippo کنترل می‌گردد. جهش در ژن مربوط به این عامل، سبب رشد بیش از حد سلولی می‌گردد. ملاتونین با اثر روی GPCR که در واقع یک نوع G پروتئین کوپل شده با گیرنده ملاتونین M2 می‌باشد، سبب تأثیر بر سیستم Hippo/YAP می‌گردد و آن را فعال می‌نماید. بنابراین، حداقل از نظر تئوری، امکان در نظرگیری نقش ممانعت از فیبروز ریوی در خصوص ملاتونین وجود دارد. تا این‌جا به مکانیسم‌های احتمالی مؤثر ملاتونین در برابر کووید ۱۹ اشاره شد. حال سؤال این‌جا است که ملاتونین تا چه حد ایمن است. بروز مسمومیت حاد با ملاتونین نادر است. مقادیر مصرف بالای ملاتونین در حد ۱/۶ تا ۶ گرم در روز که به مدت ۳۰ تا ۴۵ روز مصرف شده‌اند نیز، سمیتی نشان نداده‌اند. حتی مسمومیت مزمن ناشی از ملاتونین نیز در منابع علمی گزارش نگردیده است. در یک مطالعه بالینی با مصرف ۷۵ میلی گرم ملاتونین روزانه در جمع ۱۴۰۰ خانم به مدت ۴ سال، سمیتی گزارش نشده است. البته، مطالعات عموماً در جمعیت افراد بالغ انجام شده و در اطفال و نوجوانان که خود سطوح بالاتری از ملاتونین در بدنشان ترشح می‌شود، داده زیادی

