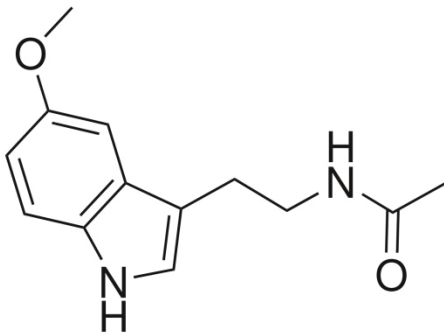


# ملاتونین

دکتر فراز مجاب

گروه فارماکوتوزی دانشکده داروسازی دانشگاه علو پزشکی شهید بهشتی



ملاتونین با توجه به شرایط محیطی (به ویژه دوره نور) به صورت نوعی پیام آور سیستم نورواندوکرین (مترشحه از غده پینه آل) عمل می کند. عملکرد فرضی ملاتونین درون ریز در این مورد شامل تنظیم چرخه خواب،

✿ **ملاتونین (Melatonin) (یا N- استیل 5- متوکسی تریپتامین)**، یک هورمون عصبی است که توسط غده پینه آل در ساعت های تاریکی چرخه روز- شب ایجاد می شود. غلظت سرمی ملاتونین در بیشتر ساعت های روز بسیار اندک است (به همین خاطر به ملاتونین هورمون تاریکی هم می گویند). ملاتونین در روند ایجاد خواب دخالت می کند و احتمالاً در هماهنگی ریتم خواب بیداری داخلی پستانداران نقش دارد. به علاوه، به عنوان شاخص ساعت بیولوژیک هم عمل می کند (۱).

✿ **اثرات درمانی:** گفته می شود که ملاتونین آنتی اکسیدان، تنظیم کننده ایمنی و خواب آور است.

که ملاتونین باعث اثرات مستقیم توقف رشد سلولی در برخی رده‌های سلول سرطانی انسانی، تحریک واکنش‌های ایمنی میزبان و نیز مهار آزادسازی سوماتومدین-C می‌شود. از ملاتونین به تنهایی یا همراه با انترلوکین-۲، به‌عنوان نوعی رژیم ایمنی برای مداوای سرطان استفاده می‌شود.



### کارآزمایی‌های بالینی

✿ **سرطان** - یافته‌های حاصل از چند کارآزمایی بالینی حاکی از آن می‌باشد که بین غلظت سرمی ملاتونین و خطر ابتلا به سرطان، رابطه معکوسی وجود دارد، دلیل این مساله قطع ریتم ۲۴ ساعته است. تعداد زیادی از مطالعات، اثر ملاتونین در درمان سرطان‌های پیشرفته را ارزیابی کرده‌اند. در یک مطالعه (کارآزمایی تصادفی کنترل شده با دارونما)، ۳۰ فرد مبتلا به سرطان کولورکتال به دو گروه تفکیک شدند و به آن‌ها ایرینوتکان (۱۶ نفر) یا ایرینوتکان همراه ۲۰ میلی‌گرم روزانه ملاتونین خوراکی داده شد. در گروه ملاتونین، ۴ درصد کنترل بیماری بیشتر مشاهده شد. در مجموع، بیشتر مطالعات صورت گرفته با استفاده از ملاتونین،

ریتم ترشح هورمون‌ها و دمای بدن است. به علاوه، ملاتونین ممکن است روی بلوغ و عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-غده‌ها و تعیین زمان شروع بلوغ هم اثر کند.

تولید ملاتونین توسط گیرنده‌های پس‌سیناپسی موجود در غده پینه‌آل تنظیم می‌شود. هسته‌های موجود در ناحیه رتینوهیپوتالامیک (در هیپوتالاموس که توسط چرخه روز و شب دنبال شده و به‌عنوان محل آناتومیکی چرخه بیولوژیک در نظر گرفته می‌شود)، توسط شبکه تحریک می‌گردد، در طول شب نیز این هسته‌ها موجب تحریک گیرنده‌های پس‌سیناپسی در غده پینه‌آل شده و ملاتونین ترشح می‌شود. این اثرات توسط نور (به ویژه نور درخشان) مهار می‌شوند. سنتز ملاتونین در سلول‌های غده پینه‌آل به تحریک نورآدرنژیک هم بستگی دارد. میزان طبیعی تولید هورمون ۲۸ تا ۳۰ میکروگرم در روز است، تولید هورمون در افراد مسن کاهش می‌یابد.

✿ **اثرات تنظیم‌کننده خواب** - گزارش شده که مصرف دراز مدت ملاتونین خوراکی موجب اثرات تنظیم چرخه ۲۴ ساعته، از قبیل چرخه بیداری- خواب و چرخه استراحت- فعالیت می‌شود. مشخص شده که ملاتونین باعث تنظیم مجدد توالی ریتم ۲۴ ساعته پس از تغییر منطقه زمانی و نیز تنظیم ریتم خواب- بیداری (که تحت تأثیر عوامل محیطی قرار نمی‌گیرد)، در نایبانیان می‌گردد.

**اثرات ضدتومور** - یافته‌های حاصل از مطالعات حیوانی و برون‌تنی، بیانگر آن است

درمان با ملاتونین (و رادیوترپایی) نسبت به گروه شاهد (فقط رادیوترپایی)، زمان کلی بقای بیماران افزایش یافت. در گروه ملاتونین پس از یک سال، میزان بقای افراد نسبت به گروه رادیوترپایی بیشتر گزارش شد. تعداد دفعات ابتلا به عفونت در گروه رادیوترپایی، نسبت به گروه ملاتونین و رادیوترپایی به مراتب بیشتر بود. در یک کارآزمایی دیگر، مصرف تاموکسیفن و ملاتونین توسط ۲۵ بیمار مبتلا به تومورهای متاستاتیک موجب بروز اثرات مفیدی در کنترل میزان تکثیر سلول‌های سرطانی یا بهبود وضعیت این افراد شد.



سایر مطالعات حاکی از آن است که مصرف ملاتونین خوراکی همراه با درمان حمایتی نسبت به فقط درمان حمایتی در بیماران مبتلا به سرطان ریه non-small cell و بیماران مبتلا به متاستاز مغزی ناشی از تومورهای جامد باعث افزایش قابل توجه بقای بیماران و نیز بهبود وضعیت عملکرد این افراد می‌شود.

#### ❖ مسمومیت ناشی از شیمی درمانی -

مصرف ملاتونین هنگام غروب و طی شیمی درمانی و نیز استفاده از آن هر روز پس از شیمی درمانی، باعث کاهش معنی‌دار عوارض

بیانگر افزایش نرخ بقای بیماران و وجود دست کم پاسخ نسبی به درمان می‌باشد. یک بازنگری سیستماتیک روی ۱۰ کارآزمایی تصادفی انجام شده در مجموع با ۶۴۳ فرد مبتلا به تومورهای بدخیم، انجام شده است. در این بازنگری، اثرات ملاتونین هنگام خواب و اثر آن در درمان سرطان یا اثرات حمایتی آن و کاهش زنده ماندن در یک سال ارزیابی شد. مقدار ملاتونین در همه این کارآزمایی‌ها، ۱۰ تا ۴۰ میکروگرم در روز بود. نتایج این بازنگری این بود که ملاتونین به خوبی توسط بیماران تحمل شد، باعث کاهش خطر مرگومیر طی یک سال بدون هیچ عارضه شدید گردید.

یافته‌های حاصل از یک کارآزمایی که به مدت ۵ سال روی تعدادی فرد مبتلا به سرطان ریه non-small cell متاستاتیک انجام شد، نشان داد که مصرف ملاتونین همزمان با شیمی درمانی موجب افزایش نرخ بقا و کاهش پیشرفت بیماری می‌شود.

از سوی دیگر، یک کارآزمایی که روی ۳۰ بیمار مبتلا به گلیوبلاستوما (نوعی تومور مغزی) انجام شد، نشان داد که در گروه تحت



## ✪ پرواززدگی [Jet lag] یک وضعیت

فیزیولوژیک است که در تغییرات ریتم شبانه‌روزی بدن اتفاق می‌افتد و ناشی از مسافرت‌های طولانی است که در آن تنظیم



خواب فرد به علت اختلاف ساعت مبدأ با مقصد پرواز به هم می‌ریزد.]- یافته‌های حاصل از یک متاآنالیز در مورد اثربخشی ملاتونین برون‌زاد روی فاصله زمانی به خواب رفتن بیماران مبتلا به پرواززدگی، بیانگر آن می‌باشد که مکمل مزبور هیچ تأثیری روی خواب این افراد نداشته است. در این متاآنالیز (فرابرسی)، ۹ کارآزمایی شامل جمعاً ۴۲۷ بیمار ارزیابی شد. اگرچه در دو مطالعه آن مصرف ملاتونین را برای jet lag مفید در نظر گرفتند که بیشتر خستگی روزانه را کاهش داده بود. یافته‌های حاصل از برخی کارآزمایی‌های ابتدایی صورت گرفته با ملاتونین بیانگر آن است که این مکمل هیچ تفاوت معنی‌داری نسبت به دارونما در پرواززدگی ندارد. در یکی از این کارآزمایی‌ها، تغییر قابل توجهی در خلق و خو، کیفیت خواب و خواب صبحگاهی افراد مشاهده نشد. مقدار ملاتونین مصرف شده در این مطالعات، روزانه ۵ میلی‌گرم

ناشی از مسمومیت با شیمی درمانی می‌شود. این یافته‌ها برگرفته از یک کارآزمایی بالینی روی ۸۰ بیمار است که طی آن افراد به دو گروه تقسیم شدند. یکی از این گروه‌ها فقط شیمی درمانی می‌شد و گروه دیگر علاوه بر شیمی درمانی روزانه ۲۰ میلی‌گرم ملاتونین دریافت می‌کرد. میزان ترومبوسیتوپنی در گروه ملاتونین به شکل معنی‌داری پایین بود. به علاوه، تعداد دفعات لوکوپنی و کم خونی، نیز کمتر گزارش شد و میزان سستی و ناخوشی در گروه ملاتونین هم کاهش یافت. همچنین التهاب دهان، نورپاتی و مشکلات قلبی، نسبت به گروه شاهد، به مراتب کمتر گزارش شد. بین دو گروه، تفاوتی از نظر تعداد دفعات بروز آلپسی، تهوع و استفراغ یا اسهال مشاهده نشد.

✪ سردرد- مصرف ملاتونین باعث کاهش تعداد حملات روزانه سردردهای خوشه‌ای و نیز کاهش مصرف داروهای ضد درد می‌شود. این یافته‌ها از یک کارآزمایی دوسو کور روی ۲۰ فرد مبتلا به سردرد خوشه‌ای به دست آمد. به این افراد در زمان سردرد به مدت دو هفته، هر غروب ۱۰ میلی‌گرم ملاتونین یا دارونما داده شد. ۵۰ درصد بیماران گروه ملاتونین، به درمان پاسخ دادند. بهبود بیماری ۳ روز پس از شروع درمان آغاز شد و افراد پس از ۵ روز از سردرد رهایی یافتند. در گروه شاهد هیچ اثر درمانی مشاهده نشد. قطع مصرف دارو موجب بازگشت تدریجی حملات خوشه‌ای و نیاز دوباره به درمان گردید.

تأثیری در کاهش اضطراب پیش از جراحی نداشتند است. به افراد تحت بررسی در این کارآزمایی به صورت تصادفی ۱۰ میلی گرم ملاتونین یا دارونما داده شد. نتیجه این که میزان اضطراب پیش از عمل جراحی، در گروه ملاتونین به میزان ۳۳ درصد و در گروه شاهد ۲۱ درصد کاهش یافت که این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود.

در یک کارآزمایی تصادفی دوسو کور دیگر با استفاده از دوزهای مختلف ملاتونین، مشخص شد که ملاتونین به اندازه میدازولام و به مراتب بیش از دارونما در ایجاد حس



آرامش در افراد پیش از جراحی موثر است. در این کارآزمایی برای تعدادی زن بالغ آماده جراحی لاپاروسکوپی، ملاتونین یا دارونما به صورت زیرزبانی تجویز گردید.

#### اختلالات خواب (دیر به خواب رفتن)-

در یک کارآزمایی گذشته نگر، اثربخشی ناشی از مصرف درازمدت ملاتونین (۳ تا ۵ میلی گرم روزانه) در نوجوانان دچار سندروم

(در زمان‌های مختلف) به مدت سه روز پیش از پرواز و سپس استفاده از همین دوز به مدت ۴ روز دیگر، یا ۸ میلی گرم یک روز پیش از پرواز و سه روز پس از پرواز بود. اثربخشی رژیم دارویی اول، به مراتب بیشتر بود.

#### هپیرتانسیون شبانه- دیده شده که

مصرف نوعی فرمولاسیون آهسته رهش ملاتونین (۲ میلی گرم)، باعث کاهش فشار خون سیستولی و دیاستولی شبانه بیماران مبتلا به هپیرتانسیون شبانه می‌شود. در این کارآزمایی تصادفی دوسو کور، به بیماران به مدت ۴ هفته، دو ساعت پیش از خواب ملاتونین یا دارونما داده شد. تجویز ملاتونین باعث کاهش معنی دار فشار خون شبانه از ۱۳۶ به ۱۳۰ میلی متر جیوه و نیز کاهش فشار خون دیاستولی شبانه از ۷۲ به ۶۹ میلی متر جیوه شد. مصرف دارونما هیچ اثری روی این نوع هپیرتانسیون خون نداشت. نتایج به دست آمده از یک کارآزمایی متقاطع تصادفی دوسو کور کنترل شده با دارونما نشان داد که مصرف ملاتونین باعث کاهش فشار خون دیاستولی و سیستولی در افراد مبتلا به هپیرتانسیون کم یا متوسطی می‌شود که بیماری آن‌ها درمان نشده است.

**اثرات آرامبخشی و ضد اضطراب- بر خلاف نتایج حاصل از مطالعات قدیمی تر روی افراد جوان، یافته‌های حاصل از یک کارآزمایی تصادفی دوسو کور آینده نگر روی افراد بالای ۶۵ سال، حاکی از آن می‌باشد که مصرف ملاتونین در مقایسه با دارونما، هیچ**

یافته‌ها بیانگر کاهش معنی‌دار پارامترهای مرتبط با اختلالات حرکتی و دوره‌ای اعضای بدن بود. پژوهشگران دریافتند که تنظیم دوباره ریتم ۲۴ ساعته، باعث افزایش خواب REM می‌شود.

در یک کارآزمایی متقاطع تصادفی دوسو کور و تحت کنترل با دارونما، مصرف ملاتونین توسط بیماران مبتلا به شیذوفرنی دچار کم‌خوابی، باعث بهبود پارامترهای خواب شد.

یافته‌های حاصل از یک کارآزمایی دوسو کور تحت کنترل با دارونما روی ۲۴ بیمار سرپایی نشان داده که مصرف ملاتونین در بهبود کیفیت خواب بیماران مبتلا به افسردگی ماژور، مفید است. مکمل مزبور هیچ تأثیری در درمان علائم ناشی از افسردگی نداشت.

نتایج محدود در دسترس، حاکی از اثرات مفید مصرف خوراکی ملاتونین در درمان بزرگسالان نابینای مبتلا به ریتم‌های بیداری-خواب (که تحت تأثیر عوامل محیطی قرار نمی‌گیرد) است. درمان با ملاتونین توسط این افراد، خواب طبیعی در آن‌ها ایجاد کرد که این مساله ناشی از تنظیم دوباره چرخه فعالیت خواب-بیداری می‌باشد. مقدار مصرف ملاتونین، هر شب ۵ میلی‌گرم در زمان عادی خواب بود.

یک کارآزمایی، روی ۱۰۰ بیمار ۳ ماهه تا ۲۱ ساله مبتلا به اختلالات مزمن خواب انجام شد. ۸۵ درصد آن‌ها مبتلا به ناتوانی‌های تکاملی عصبی چندگانه (از قبیل دید کم،

خواب تأخیری ارزیابی شد. به منظور بررسی تغییرات مشاهده شده در پارامترهای خواب، این افراد حدود ۶ ماه تحت درمان قرار داشتند و سپس اثر ملاتونین روی رفتار و کردار آن‌ها در مدرسه ارزیابی گردید. ۳۳ نفر از آن‌ها ملاتونین را ۲ ساعت پیش از خواب مصرف می‌کردند که نتیجه آن از بین رفتن مشکلات خواب در همه آن‌ها بود. در این گروه بیماران، درمان با ملاتونین باعث بهبود الگوی خواب و بیداری، کاهش نشانه‌های مرتبط با خواب و نیز کاهش تعداد افرادی بود که در مدرسه بدرفتاری می‌کردند. این یافته‌ها مشابه نتایج حاصل از یک کارآزمایی قدیمی‌تر بود که طی آن مصرف ملاتونین باعث افزایش خواب افراد مبتلا به سندروم فاز تأخیری خواب می‌گردد. مصرف ۵ میلی‌گرم ملاتونین، ۵ ساعت قبل از ترشح طبیعی و درون‌زاد آن موجب افزایش خواب و بهبود کیفیت زندگی ۱۶ نفر شد.

یافته‌های حاصل از یک کارآزمایی بیانگر آن است که مصرف ملاتونین نسبت به دارونما باعث کاهش بالینی و معنی‌دار بیخوابی اولیه که در ADHD رایج است، می‌شود. از سوی دیگر، در یک کارآزمایی بالینی باز، روی ۹ بیمار مبتلا به اختلالات حرکتی و دوره‌ای اندام‌ها، به مدت ۶ هفته به آن‌ها ملاتونین (۳ میلی‌گرم) داده شد. نتیجه این که در ۷ بیمار احساس نشانه‌های ناشی از خستگی روزانه کاهش و میزان خواب در ۷ روز پس از شروع درمان افزایش یافت.

عملکردی روزانه بیماران سرطانی قبل و پس از مصرف ملاتونین تفاوت معناداری وجود داشت. براساس نتایج این مطالعه، تجویز ملاتونین به منظور ارتقای کیفیت خواب بیماران مبتلا به سرطان موثر بود (۲).

**وزوز گوش** - در یک کارآزمایی متقاطع تصادفی، مصرف ملاتونین نسبت به دارونما باعث بهبود بیشتر وزوز گوش شد. در این کارآزمایی، به ۲۳ بیمار به مدت ۳۰ روز و ۱-۲ ساعت پیش از استراحت، ۳ میلی گرم ملاتونین یا دارونما تجویز گردید. سپس، بعد از یک دوره ۷ روز وقفه (شستشو)، بیماران ۳۰ روز دیگر تحت درمان با داروی گروه دیگر قرار گرفتند. نتیجه این که بهبود نسبی (بر اساس مقادیر پرسشنامه ارزیابی میزان اذیت بیمار به خاطر وزوز گوش) بین دو گروه تحت درمان با ملاتونین و دارونما معنی دار و مشابه بود. در مجموع، در ۳۵ درصد افراد تحت درمان با ملاتونین و در ۱۳ درصد افراد گروه دارونما، شدت صدای وزوز کاهش یافت. تنها عارضه مشاهده شده در این کارآزمایی که در هر دو گروه تحت مطالعه به طور یکسان دیده شد، دیدن کابوس بود.

ملاتونین نقش مهمی هم در تعدیل و تنظیم دمای روزانه بدن و تنظیم دستگاه قلبی-عروقی دارد و کاهش ملاتونین با افزایش تنگی رگ و در نهایت، افزایش فشار خون و ضربان قلب همراه است. در یک پژوهش تاثیر مصرف ملاتونین بر شاخص های قلبی-تنفسی دختران ورزشکار

ناشنوایی، نایبایی، عقب افتادگی ذهنی، فلج مغزی، صرع، آنورمالی های کروموزومی، آسیب سر، اختلالات دژنراتیو دستگاه عصبی مرکزی، اوتیسم و تومور مغزی) بودند. استفاده از ۲/۵ تا ۱۰ میلی گرم ملاتونین خوراکی باعث بهبود خواب ۸۲ درصد این بیماران شد. در ۲ کودک مبتلا به اختلالات پینه آل که بیماری آنها ناشی از آسیب یا تومور مغزی بود، به ۲۵ میلی گرم ملاتونین خوراکی برای بهبود کیفیت خواب نیاز شد. فایده دیگر ملاتونین آن بود که بهبود خواب بیماران این امکان را به پرستاران می داد که آنها نیز خواب راحتی داشته باشند (۱).

مطالعه ای هم با هدف تعیین تاثیر داروی ملاتونین در کیفیت خواب بیماران مبتلا به سرطان از شهریور ۱۳۹۵ تا اسفند ۱۳۹۶ در بیمارستان امام رضا (ع) شهر کرمانشاه انجام شد. بیماران با اختلالات خواب و مبتلا به سرطان که به درمانگاه انکولوژی مراجعه کرده بودند، تحت درمان ملاتونین (3mg/d) به مدت یک ماه قرار گرفتند. کیفیت خواب بیماران براساس پرسشنامه پینتبرگ (PSQI) قبل و پس از مصرف ملاتونین ارزیابی شد. پیش از مصرف ملاتونین، کیفیت خواب هیچ کدام از بیماران مطلوب نبود، در صورتی که پس از مصرف ملاتونین، کیفیت خواب ۵۲ درصد از بیماران مطلوب گزارش شد. بین مقیاس های کیفیت ذهنی خواب، تاخیر در به خواب رفتن، مدت زمان خواب، میزان بازدهی خواب، اختلالات خواب و اختلالات



استقامتی، به خصوص در محیط‌های گرم می‌شود. بنابراین، می‌توان از مکمل ملاتونین به‌عنوان یک روش از پیش‌خنک‌سازی (pre-cooling) در تعدیل فشارهای وارده بر دستگاه قلبی-تنفسی به‌هنگام فعالیت ورزشی در محیط‌های گرم و افزایش استقامت استفاده کرد (۳).

یک مطالعه کارآزمایی بالینی، با هدف مقایسه اثرات میدازولام و ریدید، ملاتونین خوراکی و دارونما در کنترل آژیتاسیون اورژانسی ناشی از کتامین در بیماران بالغ که تحت عمل جراحی کوچک در اورژانس قرار گرفته بودند، انجام شد. ۹۶ بیمار کاندیدای اعمال جراحی کوچک، در بخش اورژانس با کتامین تحت آرام‌بخشی قرار گرفتند. بیماران به روش تخصیص تصادفی، در سه گروه ۳۲ نفره تقسیم شدند. گروه اول، تحت تزریق میدازولام و ریدید همراه با دارونمای خوراکی، گروه دوم تحت تجویز دارونمای و ریدید همراه با ملاتونین خوراکی و گروه سوم تحت تجویز دارونمای خوراکی همراه با دارونمای و ریدید قرار گرفتند. زمان برگشت هوشیاری و ریکاوری در سه گروه، تعیین و مقایسه شد. میانگین نمره بی‌قراری معنی‌دار در گروه‌های میدازولام و ملاتونین، نسبت به گروه شاهد، پایین‌تر بود. همچنین، میزان بی‌قراری در گروه شاهد نسبت به گروه میدازولام و ملاتونین بالاتر بود، اما تفاوتی بین دو گروه میدازولام و ملاتونین وجود نداشت. به نظر می‌رسد

در مرحله لوئتینی سیکل عادت ماهیانه و در هنگام فعالیت ورزشی بررسی شد. در این مطالعه، از نوع تجربی، عوامل ضربان قلب، فشار خون و حداکثر اکسیژن مصرفی در دو مرحله قبل و بعد از مصرف ملاتونین در هنگام فعالیت ورزشی اندازه‌گیری شد. ۱۰ نفر از دختران بسکتبالیست لیگ برتر شهر شیراز (سن ۲۱/۸۰ سال، قد ۱۷۱/۱۰ سانتی‌متر و وزن ۶۱/۳۰ کیلوگرم) بر اساس منظم بودن سیکل عادت ماهیانه در ۳ ماه گذشته، برای شرکت در پژوهش انتخاب شدند. آزمون اصلی در مرحله لوئتینی سیکل عادت ماهیانه هر آزمودنی در دو روز متفاوت و به فاصله ۷۲ ساعت اجرا شد. در روز اول عوامل ضربان قلب، فشار خون و دمای استراحتی بدن اندازه‌گیری شد. برای بررسی عوامل مذکور در حین فعالیت ورزشی و اندازه‌گیری حداکثر اکسیژن مصرفی، آزمودنی‌ها آزمون بروس را تا سر حد واماندگی انجام دادند. عوامل مورد نظر در هنگام آزمون بروس نیز اندازه‌گیری و ثبت شدند. در مرحله دوم، یعنی ۷۲ ساعت بعد، آزمودنی‌ها ۱۰ میلی‌گرم ملاتونین مصرف کردند و ۳۰ دقیقه بعد همانند مرحله اول آزمون را انجام دادند و عوامل مورد نظر اندازه‌گیری شدند. ضربان قلب و فشار خون فعالیت ورزشی پس از مصرف ملاتونین در حد معناداری کاهش یافت. همچنین مصرف ملاتونین باعث افزایش معناداری در حداکثر اکسیژن مصرفی هر شد. به نظر می‌رسد، مصرف ملاتونین باعث بهبود عملکرد ورزشی



بیهوشی در اعمال جراحی کوچک در اورژانس  
موثر باشد (۴).

ملاتونین خوراکی به اندازه میدازولام وریدی  
در کاهش بی‌قراری ناشی از کتامین جهت

## منابع:

۱. امامی ا. فصیحی ش. مهرگان ا. کتاب مرجع گیاهان دارویی. تهران: موسسه مطالعات تاریخ پزشکی، طب اسلامی و مکمل؛ ۱۳۹۲؛ ۱۱۴۶-۱۱۳۷.
۲. فرشچیان ن. شیرزادی م. فرشچیان ف. تنهایی س. حیدر حیدری س. امیری فرد ن. بررسی تاثیر داروی ملاتونین در کیفیت خواب بیماران مبتلا به سرطان. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران ۱۳۹۹؛ ۸ (۱): ۳۸-۴۲.
۳. سیوف چهرمی م. گایینی ع. چوبینه س. رحیمی م. مزرعه ا. نظری ش. تاثیر مصرف ملاتونین بر شاخص‌های قلبی-تنفسی هنگام فعالیت ورزشی. مجله دانشگاه علوم پزشکی ارتش جمهوری اسلامی ایران ۱۳۹۰؛ ۹ (۱): ۶-۱۱.
۴. مجیدی نژاد س. حیدری ف. بت شکن م. تاثیر میدازولام وریدی و ملاتونین خوراکی در کنترل آژیتاسیون ناشی از کتامین در بخش اورژانس: یک مطالعه کارآزمایی بالینی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۵۸۰): ۴۲۷-۴۲۲.