



نگاهی تازه به ملاتونین

دکتر عباس پوستی

استاد فارماکولوژی

■ مقدمه

شده و نشان داده‌اند که غلظت پلاسمایی آن در شب ۱۰ برابر بیشتر از روز است و به‌طور کلی، این هورمون به‌عنوان یک درمان تکمیلی برای بی‌خوابی، اختلاف خواب ناشی از پرواز (Jet lag) یا مربوط به تغییر فصل، کمک به خواب افراد شب‌کار، گیجی و منگی بعد از اعمال جراحی و سردردهای طولانی و مزمن به کار رفته است (۱) ولی امروزه موارد درمانی جدیدی برای ملاتونین گزارش شده است که در این مقاله به آن اشاره می‌شود.

ملاتونین یک هورمون غددی - عصبی است که در غده صنوبری (Pineal) مغز ساخته و وارد جریان خون و مایع مغزی نخاعی می‌شود. عمل مهم آن کنترل سیکل خواب و بیداری است. میزان افزایش ملاتونین از غروب شروع می‌شود و با ادامه شب افزایش می‌یابد و در ساعت‌های شروع صبح که هوا روشن می‌شود، کاهش می‌یابد. بدین ترتیب روشنایی در تولید بدن اثر فاحشی دارد به‌طوری که در روزهای کوتاه زمستان مقدار ترشح ملاتونین با وضعیت روشنایی تغییر می‌کند. با افزایش سن میزان آن به آهستگی کاهش می‌یابد و حتی در برخی افراد سالمند ممکن است ترشح آن قطع گردد. البته، این اثرهای ملاتونین مدت کوتاهی کشف شده است، به‌طوری که در سال ۱۹۷۵ تولید ملاتونین در انسان به‌طور مشخص گزارش

■ سنتز و متابولیسم ملاتونین

تقریباً تمام ملاتونین تولید شده در پستانداران در غده صنوبری از آمینو اسید تریپتوفان ساخته می‌شود. این ماده ابتدا توسط آنزیم تریپتوفان هیدروکسیلاز هیدروکسید شده و سپس با آنزیم آروماتیک - ال - دکربوکسیلاز دکربوکسیله شده

و به شکل ۵- هیدروکسی تریپتامین یا سروتونین در می‌آید. چنانچه غده صنوبری را از مغز خارج کنند اثرات مربوط به ملاتونین پلاسما در روی ریتم شبانه روزی خواب و بیداری از بین می‌رود (۲). ملاتونین به عنوان داروی خواب شناخته شده ولی اثرات مفید دیگری هم دارد که امروزه در سلامتی انسان قابل توجه است این فواید شامل اثر آنتی‌اکسیدان، ضدافسردگی، بیماری‌های قلبی - عروقی، بیماری‌های گوارشی (رفلاکس مری)، تأثیر روی برخی سرطان‌ها، مؤثر روی اختلالاتی که در بیماران تحت درمان با استاتین‌ها، جلوگیری از نکروز سلول‌های کبدی، افزایش فعالیت سیستم ایمنی بدن، میگرن، مقابله با سمیت مواد شیمیایی و پرتودرمانی، دخالت در متابولیسم قند و چربی می‌باشد که در این مقاله برخی از این اثرات آمده است.

■ ملاتونین و افسردگی

وقوع بیماری افسردگی پس از ابتلا به سندروم کرونری حاد یک مسأله جدی و ناراحت‌کننده است که ۲۰ درصد بیماران قلبی را با شدت کم یا زیاد دچار می‌سازد و موارد زیادی هم با اضطراب، هیجان و اختلال خواب و بیداری همراه است. با توجه به اثر ملاتونین در کاهش این عوارض این فکر پیش آمد که آیا درمان پیشگیری با ملاتونین می‌تواند از این اختلال‌ها جلوگیری کند یا خیر. آزمایش‌های بالینی برای تحقق این عمل دارو در دو گروه بیماران افسرده انجام گرفت، بدین ترتیب که با تجویز ملاتونین با مقدار ۲۵ میلی‌گرم در روز به مدت ۱۲ هفته در یک گروه و

در گروه دیگر با دادن یک داروی ضدافسردگی دیگر از نوع مهارکننده‌های انتخابی جذب مجدد سروتونین (SSRI) در همان مدت، معلوم شد که داروی ضدافسردگی SSRI با عوارض متعددی همراه است. ولی در بیمارانی که ملاتونین دریافت کرده بودند، در عین حال جلوگیری از افسردگی، حداقل عوارض دارویی را نشان دادند. بدین ترتیب می‌توان نتیجه گرفت که ملاتونین با سمیت کمتری می‌تواند از افسردگی، اضطراب و نامنظمی خواب جلوگیری کند (۳).

■ ملاتونین و بیماری‌های قلبی - عروقی

مطالعه‌های جدید نشان می‌دهد که ملاتونین یک گزینه تازه برای درمان بیماری‌های قلبی است. زیرا به‌طور مشخص ثابت شده است که ملاتونین در کاهش ضایعه‌های ایسکمی و پرفروزیون، ضایعه هیپوکسی متناوب میوکارد، افزایش فشار خون ریوی، بیماری‌های دریچه قلبی، افزایش فشار خون عروقی و متابولیسم چربی‌ها مؤثر است. به علاوه، در گزارش دیگری از اثر کاهش بالا رفتن فشار خون شبانه، اندکس ضربان شریان کاروتید داخلی، تجمع پلاکت‌ها و میزان کاتکولامین سرم توسط ملاتونین خبر داده‌اند. هم‌چنین خاطر نشان کرده‌اند که در بیماری‌های اختلال جریان عروق کرونر و نارسایی احتقانی قلب میزان غلظت خونی ملاتونین پایین بوده است (۴).

■ ملاتونین و رفلاکس مری

از چند سال قبل مصرف ملاتونین برای درمان رفلاکس اسید معده گزارش گردیده و ناگفته نماند

تحت مطالعه قرار گرفته، به خصوص در مورد سرطان‌های وابسته به هورمون در بدن مانند سرطان پستان، تخمدان، پروستات، دهان، معده، روده و رکتوم است. به علاوه، این ماده قادر به افزایش اثرات داروهای ضدسرطان نیز هست. در مورد مکانیسم اثر ملاتونین در کمک به بهبود برخی سرطان‌ها پیشنهاد شده که این ماده از راه فعالیت آنتی‌اکسیدان، تنظیم گیرنده‌های M1 و M2 ملاتونین، تحریک آپوپتوزیس، مهار آنژیوژنیزیس، اتوفاژی و متوفاژی اثرهای خود را اعمال می‌کند. به علاوه، نشان داده‌اند که ملاتونین از رشد سلول‌های سرطانی جلوگیری و موجب کاهش تومور سرطانی می‌شود. در یک گزارش دیگر ادعا شده که ملاتونین در ۷۵ درصد موارد توسعه سرطان پروستات را مهار می‌کند و در تأثیر پرتودرمانی و شیمی درمانی کمک می‌کند. علاوه بر این، نشان داده‌اند که ملاتونین در مواظبت و مراقبت از بیماران سرطانی مانند جلوگیری از کم شدن وزن، ضعف عمومی، افسردگی، تهوع، استفراغ، کاهش اشتها، افزایش درد اثرات مفیدی را بروز داده است (۶).

■ ملاتونین و تغییر آنزیم‌های کبدی در طول درمان با استاتین‌ها

با مصرف استاتین‌ها در بیماران با افزایش چربی‌های بدن میزان آسپاراتات و آلانین آمینوترانسفراز کبد افزایش می‌یابد و ملاتونین با این عارضه کبدی مقابله می‌کند. در مصرف استاتین‌ها در بیماران با کلسترول بالا عوارض زیان آوری مانند درد عضلانی که شایع‌تر است، درد مفصلی، اختلال گوارشی، سردرد و به ندرت

که ملاتونین در سلول‌های غددی جدار روده دستگاه گوارش شناسایی شده است. اگر غده صنوبری را از مغز خارج کنند، میزان سیکل تاریک روشن ناشی از ملاتونین در پلاسما ناپدید می‌شود ولی چنانچه غلظت خونی روزانه این ماده کاهش یابد ترشح آن از دستگاه گوارش باقی می‌ماند و به این ترتیب می‌توان ادعا کرد که قسمتی از ملاتونین خون از دستگاه گوارش، به خصوص در روز، تأمین می‌شود و حتی نشان داده‌اند که ترشح ملاتونین توسط معده چند برابر غده صنوبری در مغز است و با توجه به این اثرها تأیید کرده‌اند که این هورمون در سلامت معده و روده‌ها نقش مهمی داشته و برای بهبود رفلاکس معده به مری و زخم معده کاربرد دارد. حتی با مصرف طولانی مدت آن عوارض مهمی دیده نشده است مگر با مقادیر زیاد چون تریپتوفان یک پیشساز ملاتونین است، به همین جهت تجویز توام ملاتونین با تریپتوفان در کاهش رفلاکس معده به مری و عوارض آن مانند سوزش سردل و درد معده بسیار مؤثر است. به طوری که در یک آزمایش بالینی در دو دسته بیمار مبتلا به رفلاکس که تعداد بیماران ۶۷۵ نفر بود و به مدت ۴۰ روز از داروی توام ملاتونین + تریپتوفان استفاده کردند و در گروه دیگر تنها یک داروی مهارکننده پمپ پروتون داده شد، نتیجه به دست آمده نشان داد که کلیه بیماران گروه اول بهبود یافتند ولی فقط ۶۰ درصد از گروه دوم شفا یافتند (۵).

■ ملاتونین و اثر ضدسرطانی

اثر ضدسرطانی ملاتونین با وسعت زیادی

- ۳- داروهای درمان سیستم ایمنی
- ۴- داروهای گیاهی
- ۵- نیفدیپین
- ۶- داروهای ضد تشنج
- ۷- قرص ضد بارداری
- ۸- داروهای ضد افزایش فشار خون

■ غذاهای حاوی ملاتونین

موز، ذرت شیرین، برنج، زنجبیل، تربچه، گوجه فرنگی

منابع

1. <http://www.Webmed.com/sleep-dissorders/tc/melatonin-overview>.
2. <https://www.Uptodate.com/contents/physiology-and-available-preparations-of-melatonin>. 2017
3. Madsen MT, Isbrand A, Overgaard A. <http://trialsjournal.biomedcentral.com/sf/10.1186/s13063-017-1806-x>. 2017
4. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). 2016. Web site
5. Kandil SK, Mauss AA, El-gendy AA. The potential Therapeutic Effect of Melatonin in Gastroesophageal Reflux Disease. *BMC Gastroenterol*. 2010;10: 7
6. <http://www.Circadin.com/news-views/melatonin-effects-cancer>. 2017
7. Chojnacki C. The effects of melatonin on elevated liver enzymes during Statin treatment. <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2017/3204504/>

افزایش قند خون (دیابت نوع ۲) و اختلال عصبی به وجود می آید که این عوارض در بیماران مسن، الکلی، مبتلا به ضایعه های کبدی و کلیوی و خانمها بیشتر دیده می شوند. ملاتونین به علت اثر متابولیک خاصی که در کبد دارد می تواند با بسیاری از این عوارض مقابله کند. به علاوه، ملاتونین باعث کم کردن پیش التهاب سیتوکین ها و مهار فیبروز و کاهش آپوپتوزیس و نکروز سلول های کبد شود. ملاتونین به طور صناعی نیز ساخته شده که شاید بیشتر به عنوان خواب آور مطرح می شود ولی هنوز مورد تأیید FDA قرار نگرفته است و آن را نمی توان بدون تجویز پزشک مصرف کرد (۷).

■ موارد عدم استعمال ملاتونین

- ۱- آلرژی
- ۲- بیماری که داروی ضدایمنی (سیکلوسپورین) استفاده می کنند.
- ۳- کورتیکواستروئیدها
- ۴- بیماران با سابقه سکنه مغزی
- ۵- بیماری های کبدی و سیستم ایمنی
- ۶- حاملگی و شیردهی

■ تداخل ملاتونین با سایر داروها

- ۱- داروهای ضد انعقاد
- ۲- داروهای ضد دیابت