IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران
سال ۱۴۰۳، دوره ۸، پیاپی ۱۸، صفحه ۵۶-۴۲

مقاله مروری

در جستجوی اثرات ضد تشنجی سیستم ملاتونینرژیک: یک مقاله مروری بروزرسانی شده

علی ماندگاری[۱*]، فرزاد رفیعی[۲]، ساینا صادقی‌پور[۲]، سید محمد حسینی[۲]

۱. گروه فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکده دارو سازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران
۲. پردیس بین الملل، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

دریافت: ۱۹ اردیبهشت ۱۴۰۳ پذیرش: ۶ تیر ۱۴۰۳

چکیده

صرع یک بیماری مزمن عصبی است که با تشنج‌های مکرر همراه است. گرچه داروهای زیادی برای کنترل صرع وجود دارد ولی همچنان مقاومت دارویی و سمیت دارویی چالش‌های پیشرو برای کنترل این بیماری می‌باشد. درمان ترکیبی و هدف گیری مسیرهای مختلف درگیر در تشنج می‌تواند یکی از استراتژی‌های مناسب برای کاهش عوارض دارویی وافزایش پاسخ‌دهی داروهای موجود باشد. گزارشات متعددی درمورد ارتباط بین صرع و ملاتونین، یک هورمون عصبی ترشح شده توسط غده پینه‌ال و درگیر در تنظیم ریتم شبانه روزی، وجود دارد. در این مقاله مروری به پیشرفت‌های اخیر در ارتباط با تحریک مسیر ملاتونرژیک با ملاتونین و آگونیست‌های ملاتونین در درمان صرع اشاره خواهد شد. فهم کامل ارتباط بین مسیرهای ملاتونرژیک و تشنج میتواند چراغ راه مطالعات بعدی برای درمان اختلالات صرعی باشد .

واژه‌های کلیدی: تشنج، سیرکادین، صرع، ملاتونین

مقدمه

صرع به مجموعه‌ای از تشنجات مزمن و عودکننده گفته می‌شود که همراه با اختلالات روانپزشکی بوده و سالانه هزینه بالایی به جامعه تحمیل می‌کند [۱]. صرع زن و مرد در تمام سنین را درگیر می‌کند، گرچه میزان شیوع و بروز صرع در مردان کمی بیشتر از زنان است و در افراد مسن به اوج خود می‌رسد [۲]. شیوع جهانی صرع ۶۱.۴ نفر در ۱۰۰۰۰۰ نفر جمعیت می‌باشد [۳]. تشنج به‌عنوان تخلیه غیرطبیعی و کنترل‌نشده نورون‌ها در مغز تعریف می‌شود. ساختار شبکه عصبی نئوکورتکس[۱] انسان تحریک‌پذیر است و هر گونه تغییر در آن می‌تواند سبب بروز تشنج و در نهایت صرع شود [۴]. انتقال‌دهنده‌های عصبی مختلفی از جمله گلوتامات[۲] و گابا[۳] در پاتوفیزیولوژی صرع دخیل هستند. گلوتامات رایج‌ترین انتقال‌دهنده عصبی تحریکی است و گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) یک انتقال دهنده عصبی مهاری است و عدم تعادل بین میزان ناقلین عصبی تحریکی و مهاری می‌تواند منجر به تشنج شود [۵]. علی‌رغم معرفی داروهای مختلفی در درمان صرع همچنان در ۳۰ درصد بیماران مقاومت دارویی دیده می‌شود. مقاومت دارویی زمانی تعریف می‌شود که بیمار به دو دارو ضدتشنج با مکانیسم‌های متفاوت، چه به‌صورت تکی و چه به‌صورت درمان ترکیبی، پاسخ ندهد [۶].

طبق مطالعات بین چرخه شبانه‌روزی[۴] بدن و صرع ارتباطاتی وجود دارد. تشنج‌های عمومی در صبح بیش از عصر توسط الکتروانسفالوگرام[۵] (EEG) ثبت می‌شود و تشنج‌های کانونی دارای الگوی روزانه‌اند. همچنین تشنج‌ها در صرع‌های پارشیال

[1] Neocortex
[2] Glutamate
[3] Gamma aminobutyric acid (GABA)
[4] Circadian
[5] Electroencephalogram

* نویسنده مسئول مکاتبات: alimandegary@yahoo.com (ORCID: 0000-0002-1065-9349)

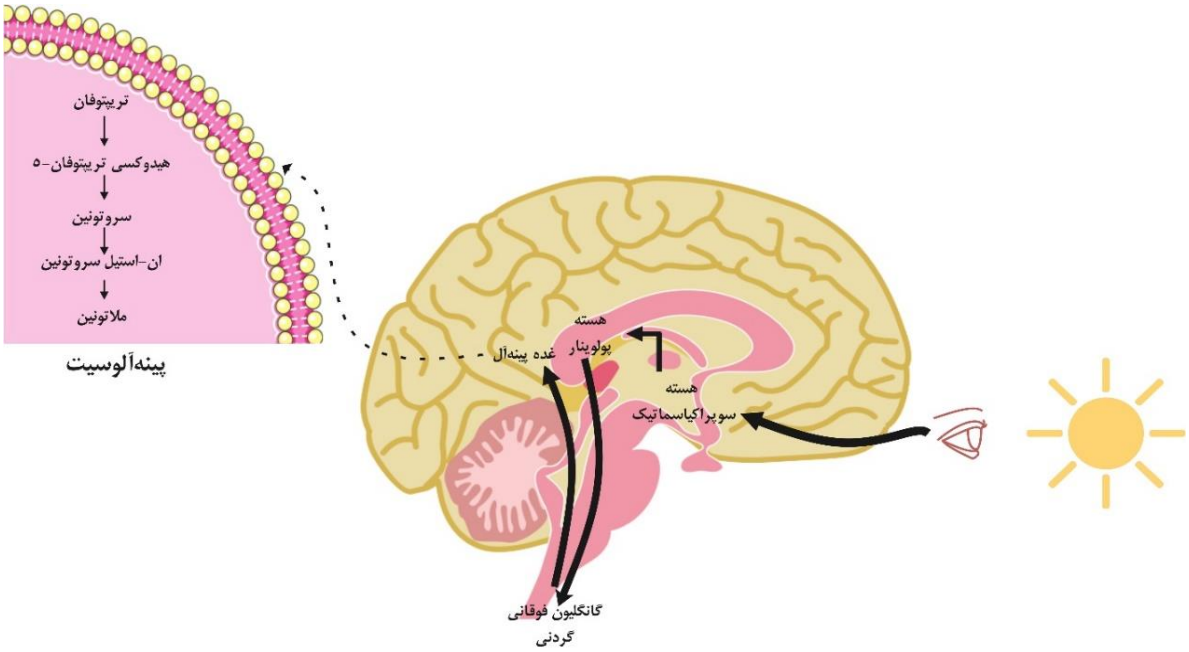
بیشتر در زمان اواخر خواب، در صبح نمایان می‌شوند. عملکرد ریتم‌های شبانه‌روزی محورهای هیپوتالاموس–هیپوفیز–آدرنال و هیپوتالاموس–هیپوفیز–گنادی در پاتوژنز صرع مشارکت دارد. سیستم تالاموسی–قشری نیز در تنظیم ریتم تشنج دخیل است. ژن‌های دخیل در ریتم‌های شبانه‌روزی می‌توانند مشخص کننده الگوهای تشنجی و حداکثر تشنج‌ها در یک روز باشند؛ اهمیت این تنظیم ریتم، در زمان‌بندی برای مصرف داروهای ضدتشنج کاربردی بوده به طوری که با مشخص‌کردن عملکرد ریتم سیرکادین در صرع می‌توان باعث افزایش اثربخشی و کاهش سمیت این داروها شد [۷].

ملاتونین هورمونی است که در شب توسط سلول‌های غده پینه‌آل تولید می‌شود. از مهمترین عوامل تاثیرگذار در میزان ترشح این هورمون، اطلاعات محرک‌های نوری دریافت‌شده از طریق مسیرهای رتینوهیپوتالاموس در طول روز می‌باشد [۸]. ملاتونین[۶] در درون پینه‌آلوسیت‌ها[۷] از تریپتوفان سنتز می‌شود که بیشتر در طول فاز تاریک شبانه‌روز رخ می‌دهد. در دوره تاریکی افزایش عمده‌ای در فعالیت آنزیم سروتونین–N–استیل ترانسفراز وجود دارد که مسئول تغییر شکل از ۵–هیدروکسی تریپتامین (سروتونین) به N-استیل سروتونین[۸] است. در نهایت، N-استیل سروتونین توسط آنزیم استیل سروتونین–o–متیل ترانسفراز به ملاتونین تبدیل می‌شود [۸] (شکل ۱). ملاتونین عمدتا دو گیرنده را فعال می‌کند: گیرنده MT1 که میل ترکیبی بالایی به ملاتونین دارد و بیشتر در هیپوفیز قدامی یافت می‌شود، درحالی‌که گیرنده MT2 میل ترکیبی پایین به ملاتونین داشته و در شبکیه چشم قرار دارد. ملاتونین نه تنها ریتم خواب و بیداری، بلکه ریتم شبانه‌روزی زیستی بافت‌های مختلف از جمله آدنوهیپوفیز، پانکراس و غده آدرنال را تنظیم می‌کند [۸]. اختلالات خواب در بیماران مبتلا به صرع یک همبودی شایع بوده و عدم کنترل کامل صرع همراه با بی‌خوابی و کیفیت پایین خواب می‌باشد [۹]. گرچه مطالعه اخیر نشان می‌دهد که کاهش یا افزایش طول مدت خواب تأثیر بسیار کمی بر تشنج دارد، تغییرات در زمان به خواب رفتن و بیدار شدن نقش مهم‌تری برای شناسایی خطر تشنج در روز بعد دارند [۱۰]. خوابNREM[۹] و صرع عمومی ایدیوپاتیک، شبکه‌های تالاموسی–قشری یکسانی دارند به‌طوری‌که شروع مرحله NREM یا القای آن می‌تواند بروز صرع عمومی ایدیوپاتیک[۱۰] را تحریک کند. بسیاری از انتقال‌دهنده‌های عصبی و تعدیل‌کننده‌های عصبی مانند آدنوزین، ملاتونین، پروستاگلاندین D2، سروتونین و هیستامین، رفتار خواب و بیداری را تنظیم می‌کنند و همچنین اثرات ضدصرع دارند. داروهای ضدصرع نیز به نوبه خود تأثیراتی بر خواب دارند. علاوه بر این، بسیاری از داروهایی که چرخه خواب و بیداری را تنظیم می‌کنند نیز می‌توانند به عنوان عوامل ضدتشنج بالقوه عمل کنند. مدیریت غیردارویی صرع از جمله رژیم کتوژنیک، جراحی صرع، تحریک عصبی نیز می‌تواند بر خواب تأثیر بگذارد [۱۱]. ملاتونین با مکانیسم‌های مختلف در سطح مولکولی به کنترل تشنج می‌پردازد. افزایش استرس اکسیداتیو از علل مهم بیماری‌های عصبی به‌شمار می‌رود. ملاتونین با افزایش سطح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی منجر به کاهش استرس اکسیداتیو می‌شود [۱۲]. همچنین التهاب نقش پررنگی در بسیاری از بیماری‌ها، ازجمله صرع، دارد [۱۳]. ملاتونین با القا NF-κB در تنظیم روند التهابی موثر است [۱۴]. به علاوه، ملاتونین می‌تواند با اثر بر گیرنده GABA، که نقش اثبات‌شده‌ای در پاتوفیزیولوژی صرع دارد، اثر ضدصرعی داشته باشد [۱۵].

اثرات درمانی ملاتونین در بیماری مختلف

کاهش وابسته به سن سطح ملاتونین با اختلالات در هسته‌های سوپرکیاسماتیک (SCN)[۱۱] مرتبط است که ممکن است منجر به بروز بیشتر اختلالات نورودژنراتیو[۱۲] مانند آلزایمر، پارکینسون، هانتینگتون و اسکلروز جانبی آمیوتروفیک[۱۳] در جمعیت سالمند شود [۱۶]. درتلاش برای یافتن روش‌های درمانی موثر برای این بیماری‌ها، اثرات ملاتونین مورد توجه قرار گرفته شده است. ملاتونین اخیرا در تعدیل آپوپتوز و اتوفاژی در سلول‌های سرطانی، تخریب عصبی، و توسعه بیماری کبدی به‌خاطر اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و ضدتوموری مورد توجه قرار گرفته است. تحقیقات نشان می‌دهد که ملاتونین در پاسخ به استرس شبکه آندوپلاسمی، فرآیندهای اتوفاژیک و آپوپتوز را

[6] N-acetyl-5-methoxytryptamine
[7] Pinealocyte
[8] N-acetylserotonin
[9] Non-rapid eye movement
[10] Idiopathic generalized epilepsy
[11] Suprachiasmatic nucleus
[12] Neurodegenerative disease
[13] Amyotrophic lateral sclerosis



شکل ۱– نور مسیری از گیرنده‌های نوری به سمت هسته سوپراکیاسماتیک طی می‌کند و به‌ترتیب با تحریک هسته پولوینار و گانگلیون فوقانی گردنی، نهایتا در سلول‌های غده پینه‌آل سبب تبدیل تریپتوفان به ملاتونین می‌شود.

تنظیم می‌کند [۱۷]. این یافته‌ها نشان می‌دهد که ملاتونین ممکن است نقش محافظتی در بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی را با تأثیرگذاری بر فرآیندهای سلولی داشته باشد که در بقای نورون‌ها دخیل هستند. علاوه بر این، ملاتونین دارای ویژگی‌های ضدالتهابی و تعادل‌بخشی است و می‌تواند در موارد التهابی شدید مانند سپسیس، ایسکمی مغزی، و همچنین در موارد خفیف در طول پیری و بیماری‌های عصبی موثر باشد [۱۶].

اثرات ملاتونین در بیماری‌های غیرعصبی ازجمله سرطان مورد بررسی قرارگرفته شده است که این اثرات در مطالعه روزالس کورال مرور شده است؛ این مطالعه نشان می‌دهد که مصرف ملاتونین می‌تواند با اثر بر مراحل مختلف بیماری ازجمله شروع، پیشرفت و متاستاز در درمان سرطان موثر باشد. این ترکیب با استفاده از مکانیسم‌های مختلف، می‌تواند اثرات ضدسرطانی از خود نشان دهد و اعمال خود را هم به‌صورت وابسته به گیرنده و هم به‌صورت مستقل از گیرنده اعمال کند. مصرف ملاتونین می‌تواند فرآیندهای مولکولی مرتبط با متاستاز را کاهش داده و عواقب سمی داروهای ضدسرطان را نیز کاهش دهد و کارایی آن‌ها را افزایش دهد [۱۸]. یکی از جوانب مهم دیگر نقش ملاتونین در سرطان، توانایی آن در افزایش حساسیت سلول‌های سرطانی به داروهای شیمی‌درمانی است. همچنین ملاتونین باعث افزایش حساسیت سرطان‌های مقاوم به داروهای معمول باعث تأثیربخشی بهتر این درمان‌ها می‌شود [۱۸].

ملاتونین همچنین اثرات محافظتی در بیماری‌های دیگری دارد. به‌عنوان‌مثال، سو[۱۴] و همکاران مشاهده کردند که ملاتونین می‌تواند در مقابل آسیب ناشی از استرس اکسیداتیو[۱۵] و اختلال عملکرد میتوکندری در استئوآرتریت[۱۶] محافظت کند و نقش موثری در پیشگیری و درمان این بیماری داشته باشد. به‌علاوه، ملاتونین برای محافظت از آسیب خونرسانی مجدد میوکارد ازطریق کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب نیز موثر است. همچنین پژوهش‌ها نشان داده‌اند که ملاتونین با فعالسازی SIRT1 [۱۷] و مهار تولید سیتوکین‌های التهابی و کاهش آپوپتوز، در برابر آنسفالوپاتی سپتیک اثر محافظتی دارد [۱۹]، این یافته‌ها نشان می‌دهند که ملاتونین می‌تواند کاربردهای بیشتر و گسترده‌تری به‌جز داروهای سرطان داشته باشد.

[14] Su
[15] Oxidative stress
[16] Osteoarthritis
[17] Silent information regulator 1

اثر ملاتونین بر تشنج

مطالعات گسترده‌ای برای کشف ارتباط بین ملاتونین و تشنج بر روی مدل‌های حیوانی و در کارآزمایی‌های بالینی انجام‌شده است. اثرات متفاوتی گزارش شده است که در ادامه به تفصیل شرح داده می‌شود.

مطالعات حیوانی

اثرات آنتی‌اکسیدانی و محافظتی ملاتونین بر روی نورون‌ها در موش‌ها مشخص شده است [۲۰]. چندین مدل حیوانی برای القا تشنج وجود دارد که از بین آن‌ها می‌توان به استفاده از شوک الکتریکی ماکزیمم (MES)[۱۸] [۲۱] ، تزریق پنتیل تترازول (PTZ)[۱۹] و کاینیک اسید[۲۰] اشاره کرد [۲۲]. در سال ۱۹۹۶ مطالعه‌ای نشان داد که برداشت غده پینه‌آل در رت‌ها موجب کاهش ملاتونین، تشنج و تخریب بیشتر نورون‌ها می‌شود [۲۳]. پس از آن مطالعه دیگری با مدل تشنجی MES موش طراحی شد. نتایج نشان داد که ملاتونین به تنهایی و همراه با کاربامازپین[۲۱] و فنوباربیتال[۲۲]، موجب افزایش آستانه تشنج می‌شود و سمیت حرکتی نیز نمی‌دهد. اگرچه این اثر ضدتشنجی با اختلال در حافظه همراه است [۲۴]. با این حال، نتایج متناقضی نیز حاصل شده است. استوارت[۲۳] و همکاران در مطالعه‌ای نتیجه گرفتند که فعال شدن شبانه گیرنده‌های ملاتونین (Mel_{1b}) در هیپوکامپ عملکرد گیرنده $GABA_A$ در هیپوکامپ را کاهش و حساسیت به تشنج را در رت‌ها افزایش می‌دهد. همچنین تزریق داخل هیپوکامپ phenyl-2-propionamidotetralin-۴، که یک آنتاگونیست گیرنده ملاتونین است، شروع تشنج را در مدل پیلوکارپین[۲۴] به تاخیر انداخت [۲۵].

مطالعه دیگری در مدل تشنجی PTZ نشان داد که اثرات ضدتشنجی و تشنج‌زایی ملاتونین در مصرف همزمان این ترکیب با مورفین وابسته به دوز ملاتونین بوده است و نقش مسیر نیتریک اکسیدرژیک در ایجاد این اثرات متناقض پیشنهاد شده است [۲۶]. همچنین مطالعه‌ای نشان داد که مصرف روزانه راملتئون[۲۵] (آگونیست گیرنده ملاتونین) موجب کاهش تشنج‌های خودبخودی در موش‌ها می‌شود [۲۷]. همچنین دیگر آگونیست گیرنده ملاتونین به نام آگوملاتین[۲۶]، اثرات ضدصرعی بر روی مدل‌های تشنج القا شده با PTZ و پیلوکارپین نشان داده است. اما این اثر در مدل‌های تشنجی القا شده با استریکنین[۲۷] و پیکروتوکسین[۲۸] و همچنین مدل تشنجی MES حاصل نشد [۲۸]. ارتباط بین تجویز آگوملاتین و ایجاد استرس اکسیداتیو به‌عنوان یکی از مکانیسم‌های درگیر در ایجاد تشنج در مدل‌های تشنجی مختلف متناقض بوده است به‌طوری‌که در مدل‌های تشنج القا شده با پیلوکارپین و استریکنین، آگوملاتین موجب کاهش سطح پروکسیداسیون لیپیدها و مالون دی الدهید(MDA)[۲۹] شد ولی این اثر در مدل تشنج القا شده با PTZ دیده نشد [۲۹]. در یک مطالعه که بر روی مدل صرع غایب در موش‌های WAG/Rij با استفاده از الکتروانسفالوگرافی صورت گرفت، مشخص شد که هر دو ماده آگوملاتین و ملاتونین موجب کاهش تعداد و زمان اسپایک‌های صرع غایب می‌شوند. آگوملاتین، که بر گیرنده‌های ملاتونرژیک و سروتونرژیک اثر می‌گذارد، نویدبخش خواص ضدتشنجی است [۳۰].

در مطالعه‌ای دیگر در سال ۲۰۱۳ پژوهشگران متوجه شدند که ملاتونین به‌طورقابل‌توجهی اثر ضدتشنجی فنوباربیتال را تقویت می‌کند اما به‌تنهایی اثرات ضدتشنجی ندارد به‌طوری‌که تجویز همزمان ۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم ملاتونین و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم فنوباربیتال اثری مشابه با تجویز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم فنوباربیتال به تنهایی دارد [۳۱].

پتکوا[۳۰] و همکاران نشان دادند که تجویز طولانی‌مدت ملاتونین به شکل رقیق شده در آب آشامیدنی و به مدت هشت هفته موجب بهبود صرع‌های تمپورال در مدل تشنج القا شده با کاینیک اسید در رت‌ها می شود [۳۲]. اما در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۹، محققین مشخص کردند که ملاتونین در تشنج ناشی از تب، شدت تشنج را کاهش می‌دهد اما تشنج را به تاخیر نمی‌اندازد. آن‌ها معتقد بودند که ملاتونین از طریق چند مکانیسم اثرات ضدصرعی را اعمال می‌کند [۳۳].

محمدی و همکاران در سال ۲۰۱۹ نشان دادند که

[18] maximal electroshock
[19] Pentylenetetrazol
[20] Kainic acid
[21] Carbamazepine
[22] Phenobarbital
[23] Stewart
[24] pilocarpine
[25] Ramelteon
[26] Agomelatine
[27] strychnine
[28] picrotoxin
[29] Malondialdehyde
[30] Petkova

گلی‌بن‌کلامید[31]، مهار کننده کانال‌های K_{ATP}، از اثر ضدصرعی ملاتونین جلوگیری کرده و در نتیجه ملاتونین می‌تواند در مدل PTZ به واسطه کانال‌های پتاسیمی وابسته به ATP آستانه تشنج را در موش‌ها افزایش دهد [۳۴].

پژوهشگران در مطالعه‌ای با بررسی اثرات ملاتونین و مشتقات آن (آریل هیدرازون[32]) روی موش‌ها دریافتند که این ترکیبات اثرات ضدصرعی خود را به واسطه گیرنده MT1 القاء می‌کنند و حتی آستانه تشنج را بیش از کاربامازپین افزایش می‌دهند [۳۵]. در سال ۲۰۲۳ اثر راملتئون و ملاتونین روی موش‌ها در مدل تشنج القا شده با کاینیک اسید مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که راملتئون نیز همانند ملاتونین اثرات محافظتی بر نورون‌ها دارد [۳۶].

مطالعات انسانی

گزارش موردی جالبی در سال ۱۹۹۷ از یک نوزاد ۱.۵ ماهه مبتلا به صرع میوکلونیک منتشر شد. رژیم درمانی آن کودک در آن زمان شامل فنوباربیتال (۴ میلی‌گرم) ، پیریمیدون[33] (۶۰ میلی‌گرم) و کلونازپام[34] (۳ میلی‌گرم) بود. اضافه‌کردن ملاتونین (با دوز ۲۰ میلی‌گرم در ساعت نه صبح و دوز ۱۰۰ میلی‌گرم در ساعت نه شب) به این داروها، تعداد تشنج‌ها از ۱۵ تا ۱۷ بار در روز به صفر رساند. پس از یک سال، پزشکان قادر به کاهش دوز داروهای ضدتشنج تا سطوح غیردرمانی شدند. جالب اینکه با کاهش دوز ملاتونین به ۴۰ میلی‌گرم در ساعت نه شب، کودک در روز بعد دچار تنشج تونیک-کلونیک جنرالیزه[35] شدید شد و دوز ملاتونین بلافاصله به سطح قبلی بازگردانده شد که باعث بهبود وضعیت کودک گردید [۳۷]. گرچه شلدون[36] در سال ۱۹۹۸ گزارشی درمورد شش کودک مبتلا به بیماری عصبی شدید ارائه کرد. کودکان برای اختلالات خواب ملاتونین (۵ میلی‌گرم) دریافت می‌کردند. بعد از دریافت ملاتونین، در چهار نفر از آن ها فراوانی تشنج بیشتر شد و با قطع ملاتونین، فراوانی تشنجات به حالت اولیه بازگشت [۳۸]. سه سال بعد در مطالعه‌ای دیگر، شش کودک (سنین ۲ تا ۱۵ سال) با صرع تونیک-کلونیک جنرالیزه تحت درمان ملاتونین (۳ میلی‌گرم ۳۰ دقیقه پیش از خواب) قرار گرفتند. نتایج نشان دهنده بهبود در تشنج و کاهش فعالیت‌های تشنجی مغز در زمان خواب و حتی بهبود رفتارها و توانایی‌های ارتباطی کودکان در طول روز داشت [۳۹]. مطالعه دیگری برای سنجش اثر ملاتونین (با دوز ۷/۵ و ۱۰ میلی‌گرم) بر روی اختلالات خواب در ۴۶ کودک مبتلا به اختلالات رشد عصبی انجام گردید. از بین آن ها ۲۶ نفر مبتلا به صرع بودند که کاهش در فراوانی تشنج در سه کودک گزارش گردید [۴۰]. مطالعه مشابه دیگری بر روی ده کودک مبتلا به صرع صورت گرفت که پژوهشگران معتقد بودند ملاتونین تنظیم‌کننده مناسبی برای چرخه خواب و بیداری در کودکان مبتلا به صرع و همچنین کنترل بهتر تشنج‌ها است [۴۱].

گوپتا[37] و همکاران در سال ۲۰۰۴ دو مطالعه تصادفی‌سازی شده، دوسو کور و کنترل شده با دارونما انجام دادند. یک مطالعه درمورد اثربخشی درمان ترکیبی ملاتونین (۳ تا ۶ میلی‌گرم در روز) و کاربامازپین و دیگری درمورد درمان ترکیبی ملاتونین (۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز) و والپروات (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز) بود. آنزیم‌های گلوتاتیون پراکسیداز[38] و گلوتاتیون ردوکتاز[39] در هر دو مطالعه مورد بررسی قرار داده شدند. در مطالعه اول، آنزیم گلوتاتیون ردوکتاز در گروه آزمایش (کاربامازپین و ملاتونین) در مقایسه با گروه کنترل (کاربامازپین و دارونما) افزایش یافته بود. افزودن ملاتونین به رژیم درمانی باعث بهبود کیفیت زندگی در کودکان مورد مطالعه گردید. با این حال تغییرات آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز در دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود [۴۲]. در مطالعه دوم، آنزیم گلوتاتیون ردوکتاز در گروهی که ملاتونین و والپروات[40] را دریافت کرده بودند، افزایش داشت درحالی که در گروه دیگر (والپروات و دارونما) این آنزیم کاهش یافته بود. مشابه مطاله اول، تفاوت در تغییرات آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز در دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود [۴۳].

در سال ۲۰۱۴ محققین فرضیه جالبی را مورد ترشح شبانه‌روزی ملاتونین در بزاق و غلظت آن پس از تشنج در بیماران جوان مبتلا به صرع مقاوم ارائه کردند. نمونه‌گیری بلافاصله پس از تشنج و دو ساعت پس از تشنج انجام شد.

31 glibenclamide
32 aryl hydrazone
33 primidone
34 clonazepam
35 Generalized tonic-clonic seizures
36 Sheldon
37 Gupta
38 glutathione peroxidase
39 glutathione reductase
40 valproate

داده‌های این مطالعه نشان داد که ترشح شبانه‌روزی ملاتونین در بیماران مبتلا به صرع تفاوت معنی داری با افراد سالم ندارد. اما در بیماران مبتلا به تشنج صبحگاهی، غلظت ملاتونین صبحگاهی بالاتر بود. پژوهشگران نتایج را مرتبط با اثر تشنجی ملاتونین دانستند. داده‌ها در مورد غلظت شبانه در بیماران مبتلا به تشنج در شب مشابه بود [۴۴]. مطالعه دیگری جهت سنجش غلظت ملاتونین پلاسما طراحی شد که در آن سطح ملاتونین پلاسما گروه‌ها یک ساعت، ۱۲ ساعت و ۲۴ ساعت پس از تشنج اندازه گیری شد. یک ساعت پس از تشنج، سطح ملاتونین پلاسمای بیماران بالاتر از گروه کنترل بود، اما ۱۲ ساعت و ۲۴ ساعت پس از تشنج غلظت ملاتونین در پلاسمای بیماران به طرز چشمگیری پایین‌تر از اعضای گروه کنترل بود. محققین باور داشتند که بالا رفتن سطح ملاتونین در ساعات اولیه پس از تشنج، پاسخ غده پینه‌آل برای کنترل تشنج به واسطه ملاتونین است و سطح پایین تر ملاتونین در بیماران نسبت به افراد سالم به علت پایین بودن سطح پایه این هورمون در افراد مبتلا به صرع می‌باشد. با این وجود محققین اظهار کردند که سطح ملاتونین در ۲۴ ساعت بعد از تشنج معیار مناسب و کافی برای تعیین سطح پایه هورمون نیست و مطالعات دقیق و گسترده‌تری نیاز است [۴۵].

در سال ۲۰۲۱ یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور و کنترل شده با دارونما بر روی ۱۰۴ بزرگسال مبتلا به صرع عمومی تحت درمان والپروات (۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) انجام گردید. کاهش تشنج در گروهی که والپروات دریافت کردند، نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری بیشتر بود. همچنین فراوانی تشنج در گروهی که ملاتونین (۳ میلی‌گرم در روز) را همراه با والپروات دریافت کرده بود، کمتر بود. افزودن ملاتونین، سطح آنزیم گلوتاتیون ردوکتاز سرم را به‌طور معنی‌داری افزایش داد اما تفاوت معنی‌داری بین گروه آزمایش و کنترل مشاهده نشد [۴۶].

در کارآزمایی بالینی تصادفی شده شامل ۶۰ کودک ۶ تا ۶۰ ماهه با تشنج ناشی از تب، کودکان به دو گروه تقسیم شدند: گروه اول ملاتونین خوراکی (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز) وگروه دیگر دیازپام[41] خوراکی (۰/۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم هر هشت ساعت) دریافت کردند. تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود نداشت و ملاتونین و دیازپام هر دو قادر به کاهش عود تشنج ناشی از تب بودند. درحالی که ملاتونین هیچ عارضه جدی را ایجاد نکرد، دیازپام عوارض بیشتری را نسبت به ملاتونین برای بیماران به وجود آورد [۴۷].

در مطالعه کارآزمایی بالینی متقاطعی که در زنجان-ایران انجام شد، ۶۰ بیمار (سنین ۱۸ تا ۶۰ سال) مبتلا به صرع تونیک-کلونیک جنرالیزه ایدیوپاتیک [42] انتخاب شدند. بیماران تحت درمان با سدیم والپروات (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز) بودند. یک گروه ملاتونین (۳ میلی‌گرم) وگروه دیگر دارونما دریافت کردند. بااین‌که ملاتونین در مقایسه با دارونما، اثری بر روی فراوانی تشنج نداشت، قادر به کاهش شدت تشنج بود. بر اساس پرسشنامه پیتسبرگ[43]، ملاتونین کیفیت خواب بیماران را به‌طرز معناداری بهبود بخشید [۴۸].

در مطالعه اخیر در سال ۲۰۲۴ که بر روی ۱۱۳ بیمار مبتلا به صرع صورت گرفت، یک گروه روزانه اس‌سیتالوپرام[44] با دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم و گروه دیگر روزانه آگوملاتین (آنتاگونیست گیرنده ملاتونین) با دوزهای ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم دریافت می‌کردند. گروه‌ها در مطالعه کوهورت گذشته‌نگر به‌مدت هشت هفته بررسی شدند. نتایج نشان داد که آگوملاتین انتخاب بهتری برای درمان اختلالات خواب و افسردگی در بیماران مبتلا به صرع است [۴۹].

مکانیسم‌های موثر ملاتونین در کنترل تشنج

مکانیسم‌های موثر ملاتونین در کنترل تشنج به‌تفصیل در مطالعه اکیوز[45] و همکاران مرور گردیده است. گیرنده‌های ملاتونین (MT1, MT2) که در هیپوکامپ، جسم سیاه و منطقه تگمنتوم شکمی بیان می‌شوند، شامل هفت منطقه غشایی مرتبط با پروتئین G هستند. سیگنال داخل سلولی این گیرنده‌ها به واسطه آدنیلات سیکلاز، فسفولیپازC، سیکلاز گوانیلات و فعال‌سازی کانال‌های کلسیم و پتاسیم واسطه می شود. بنابراین، فعال‌شدن این گیرنده‌ها توسط ملاتونین جریان یونی سلولی را تنظیم می‌کند و بنابراین ممکن است مسئول کنترل نورون باشد. فعالیت ملاتونین همچنین ممکن است با سایر گیرنده‌های هسته‌ای غشایی خاص مانند کالمودولین[46] و پروتئین‌های مرتبط

[41] Diazepam
[42] Idiopathic Generalized tonic-clonic seizures
[43] Pittsburg
[44] Escitalopram
[45] Akyuz
[46] calmodulin

با توبولین تعامل داشته باشد تا فعالیت آنتی‌اکسیدانی خود را نشان دهد. ملاتونین دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی قوی است که می‌تواند این اثرات آنتی‌اکسیدانی را با افزایش سطح سایر آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانتی از جمله سوپراکسید دیسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز و گلوتاتیون ردوکتاز اعمال کند. از آنجا که اختلال ریتم شبانه‌روزی و افزایش استرس اکسیداتیو ممکن است برخی از علل مهم پاتولوژیک بیماری‌های عصبی یا عصبی–شناختی باشد، ملاتونین می‌تواند به عنوان یک عامل درمانی کلیدی برای این بیماری‌ها باشد. یکی از اثرات احتمالی ملاتونین در بیماری‌های صرعی می‌تواند تغییر در عملکرد انتقال مسیرهای عصبی گلوتاماترژیک و گاباارژیک، فعالیت الکتریکی نورون‌ها باشد. به علاوه، مکانیسم عملکرد ملاتونین شامل سرکوب فعالیت نیتریک اکساید سینتاز (NOS) و کاهش ورود کلسیم به نورون‌ها از طریق بستن کانال Ca^{2+} می‌شود [۱۲]. مرگ سلولی و آپوپتوز رابطه دو سویه باهم دارند. به نظر می‌رسد تشنج می‌تواند از مسیر های خارجی و داخلی موجب القا آپوپتوز شود [۵۰]. ازطرف‌دیگر، آپوپتوز در نورون‌ها و الیگودندروسیت‌ها به‌واسطه التهاب و سایتوکاین‌ها می‌تواند نقش مهمی در ایجاد صرع و مقاومت به درمان آن داشته باشد [۵۱]. به‌طورخلاصه مکانیسم‌های ضدتشنجی ملاتونین در شکل ۲ نشان داده شده است.

نقش‌های موثر آنتی‌اکسیدانی ملاتونین

اختلال در سیگنالینگ و کنترل واکنش‌های ردوکس[۴۷] را استرس اکسیداتیو می‌نامند [۵۲]. گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن (ROS, RNS) و واکنش‌های دخیل در فسفوریلاسیون اکسیداتیو در میتوکندری از عوامل موثر در استرس اکسیداتیواند. ازطرف‌دیگر، بدن برای مقابله با این مسئله آنزیم‌ها و مولکول‌های آنتی‌اکسیدان را ایجاد می‌کند. یکی از این مولکول‌ها ملاتونین و متابولیت‌های آن است [۵۳].

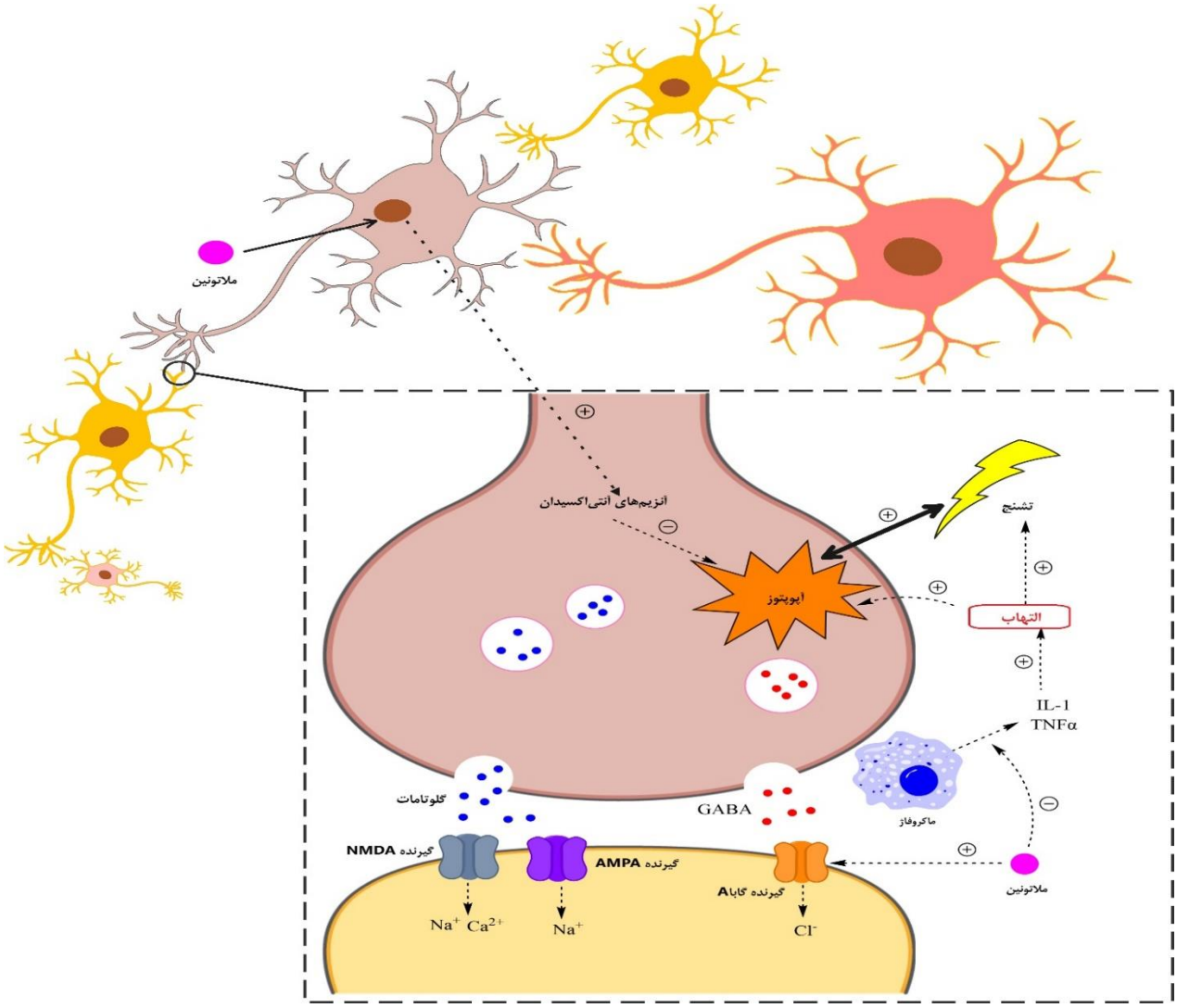
نقش ملاتونین در عملکرد Nrf2[۴۸]

Nrf2 جزئی از سیستم طبیعی محافظتی در برابر استرس اکسیداتیو می‌باشد که از تنظیم‌کننده‌های اصلی ژن‌های دخیل در واکنش‌های آنتی‌اکسیدانی است [۵۴]. Nrf2 می‌تواند موجب افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان در هنگام وجود عامل استرس‌محیطی گردد [۵۵]. (شکل ۳) ملاتونین نیز می‌تواند موجب افزایش فعالیت Nrf2 از طریق مسیر SIRT1 و اثرات ضدپیری گردد [۵۶]. پروتئین‌های Sirtuin، دی آسیلازهای وابسته به نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید (NAD^+) هستند. یکی از اعضای آن ها SIRT1 می‌باشد که با فرایندهای مختلف مانند متابولیسم و پیری، حافظه، عملکردهای هیپوتالاموس و در بیماری‌هایی مثل آلزایمر و پارکینسون در پستانداران مرتبط است [۵۷]. ملاتونین از طریق مسیر Nrf2 باعث افزایش آنزیم SOD در نورون‌های موش‌ها شده است [۵۸]. در مدل PTZ، Genistein به واسطه JAK2-STAT3[۴۹] همچنین از مسیر Keap1/Nrf2[۵۰] تعداد سلول‌های عصبی زنده را افزایش داده است، بنابراین اثر محافظتی بر آسیب مغزی ناشی از صرع توسط Nrf2 را می‌تواند توجیه نماید [۵۹]. ملاتونین و راملتئون در مدل تشنج کاینیک اسید سبب کاهش استرس اکسیداتیو به واسطه Nrf2 شده و میزان گلوتاتیون را نیز متعادل کرده‌اند [۳۶] (شکل ۴).

اثر ملاتونین بر گلوتاتیون

افزایش GSH (گلوتاتیون احیا شده) در قسمت‌های مختلف CNS مانند هیپوکمپ، استریاتوم با تزریق ملاتونین گزارش شده است [۶۰]. GSH فراوان ترین آنتی‌اکسیدان در سلول‌ها است. در مغز، GSH برای دفاع در برابر رادیکال‌های آزاد حیاتی است و غلظت GSH آن تقریباً ۱ الی ۳ میلی‌مولار می‌باشد. مصرف GSH برای خنثی‌کردن رادیکال‌های آزاد اکسیژن (ROS) باعث افزایش GSSG (گلوتاتیون اکسیدشده) و در نتیجه کاهش نسبت GSH/GSSG می‌شود که با دژنراسیون عصبی و پیشرفت آن در اختلالاتی مانند پارکینسون، هانتینگتون و آلزایمر و در دژنراسیون مخچه ارتباط دارد [۶۱]. همچنین در مغز، اثرات آنتی‌اکسیدانی ملاتونین می‌تواند مسیرهای انتقال سیگنال MAPK[۵۱] یا Akt[۵۲] را تحریک کند، که به‌طور بالقوه منجر به تنظیم (γ-GCL[53]) می‌شود و درنهایت GSH را افزایش می‌دهد [۶۲] (شکل ۴).

[47] Redox
[48] Nuclear factor erythroid 2-related factor 2
[49] Janus kinase 2/signal transducer and activator of trans
[50] Kelch-like ECH-associated protein 1
[51] Mitogen-activated protein kinase
[52] Protein kinase B
[53] Gamma-glutamate cysteine ligase



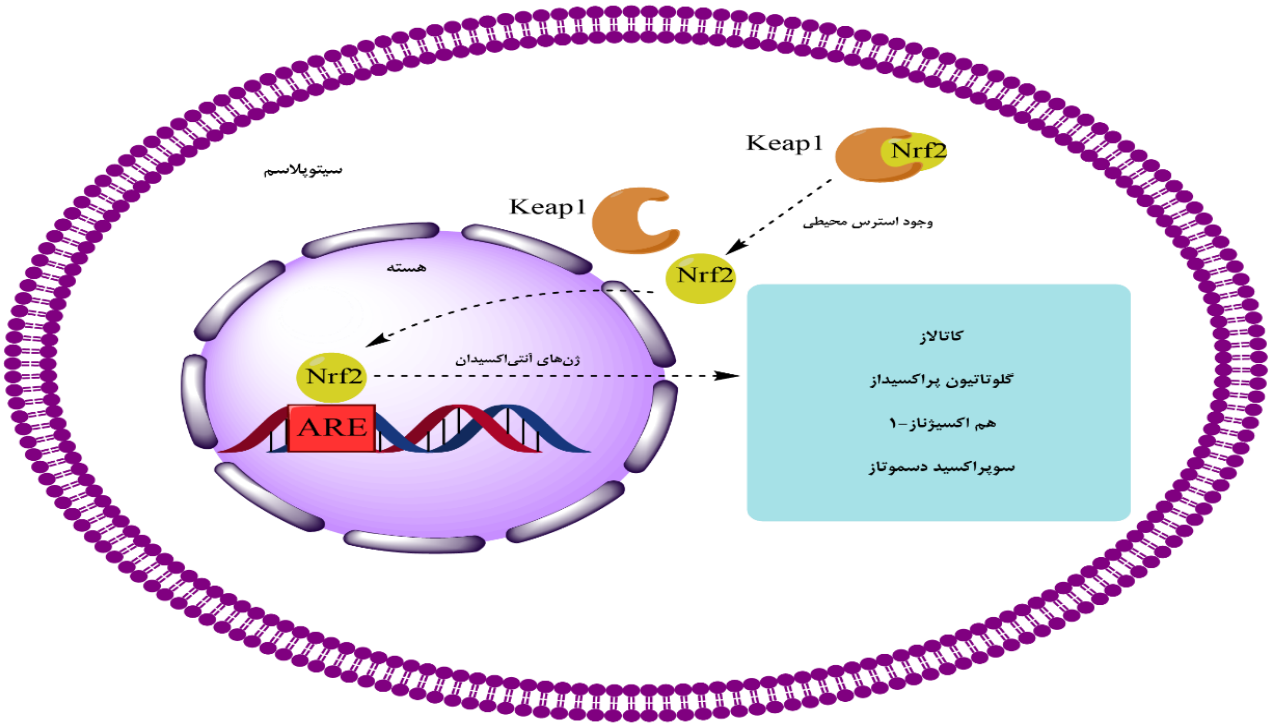
شکل ۲- ملاتونین از طریق مهار گیرنده $GABA_A$، فعالیت آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی نقش ضدتشجی خود را ایفا می‌کند. TNFα: فاکتور نکروزدهنده تومور آلفا، IL-1: اینترلوکین۱، NMDA: ان-متیل دی آسپارتات، AMPA: آلفا آمینو-۳-هیدروکسی-۵-متیل-۴-ایزوکسازولپروپیونیک اسید.

اثر ملاتونین در اختلال عملکرد میتوکندری

اختلال عملکرد میتوکندری نقش مهمی در فرآیند صرع دارد. ملاتونین ممکن است در زنجیره انتقال الکترون باعث محدود شدن نشت الکترون و تشکیل رادیکال‌های آزاد شود. ملاتونین همچنین ممکن است نقش محافظتی عصبی خود را با کاهش تشکیل اکسید نیتریک (NO) در میتوکندری ایفا کند [۱۲]. گونه‌های فعال اکسیژن از جمله رادیکال هیدروکسیل ($OH^{\cdot}$) ممکن است در آسیب به DNA میتوکندری نورون‌ها و تشنج‌های ناشی از کاینیک اسید نقش داشته باشند. اثر پیشگیرانه ملاتونین درتشنج ناشی از کاینیک اسید ممکن است به دلیل از بین بردن گونه‌های فعال اکسیژن باشد [۶۳].

نقش های ضد التهابی ملاتونین

نقش التهاب در بیماری‌های عصبی از جمله صرع اثبات شده است. منشا فرآیندهای التهابی در مغز می‌تواند خود مغز بوده یا عواملی از گردش خون سیستمیک بوده که از طریق شکستن سد خونی-مغزی به مغز دسترسی پیدا کرده‌اند. در مطالعات مختلفی به نقش سایتوکاین‌ها، کموکاین‌ها، پروستاگلندین‌ها در فرایندهای التهابی صرع اشاره شده است [۱۳].

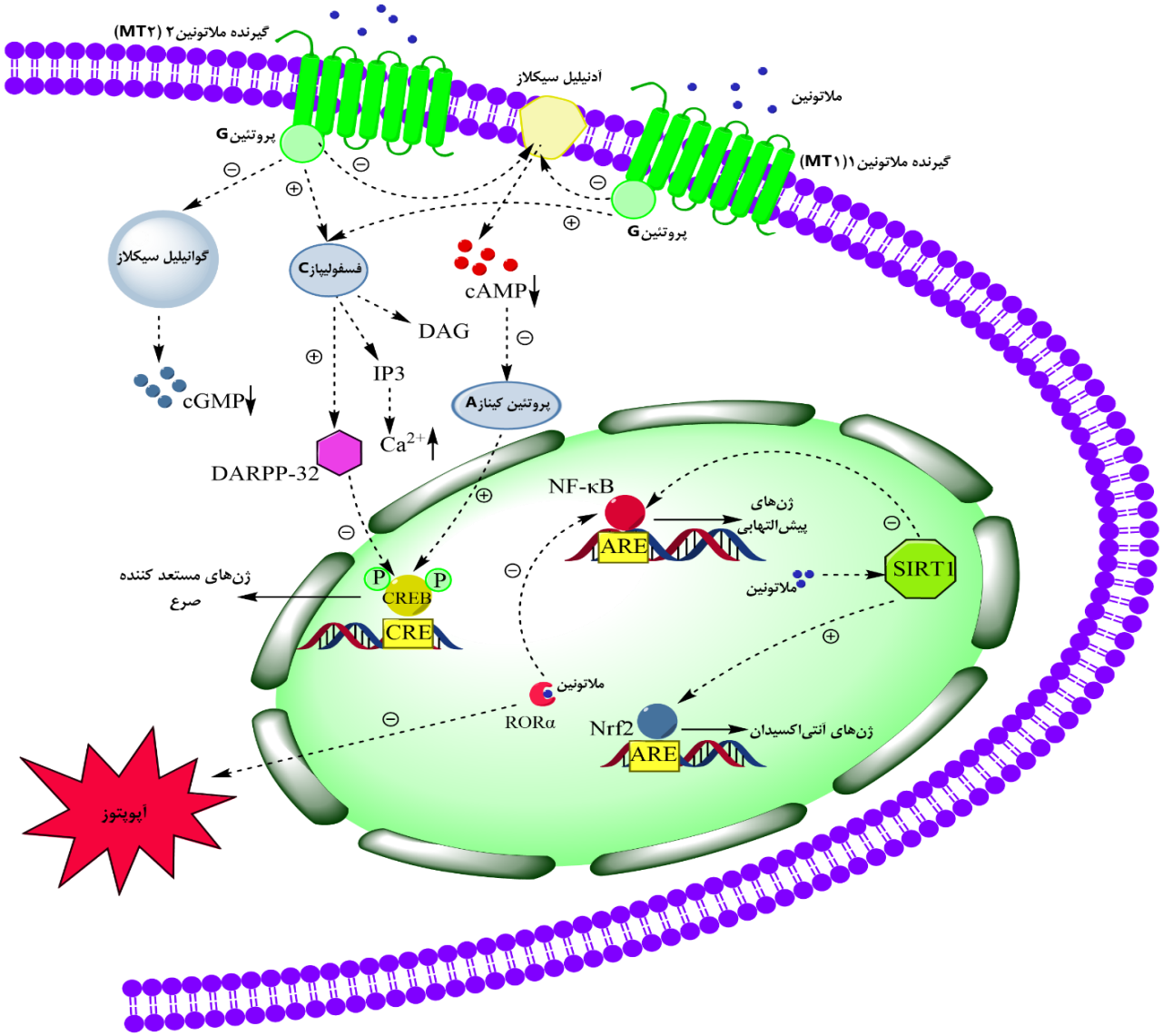


شکل ۳- مسیر Nrf2 و بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان وابسته به آن، Nrf2: عامل هسته‌ای اریتروئید، ARE : عنصر واکنشگر آنتی‌اکسیدانی، Keap1: پروتئین مرتبط با گیرنده‌های ECH شبیه کلچ ۱.

اثر ملاتونین بر NF-κB[54]

NF-κB القا کننده اصلی سایتوکاین‌های التهابی می‌باشد که در شرایط تخریب یا آسیب نورون‌ها مانند سکته یا در بیماری‌هایی مثل آلزایمر فعال می‌گردد [۱۴]. گزارشات مختلف و گاه متناقضی در مورد نقش NF-κB در صرع وجود دارد. ووتسینوس-پورچه[55] و همکاران [۶۴] نشان دادند که بیان پروتئین NF-κB به مدت ۱۲ ساعت پس از تزریق ماده تشنج‌زای لیتیم[56]-پیلوکارپین به رت، شروع به افزایش کرده و طی سه و شش روز به سطح پایه بازگشته است. در مقابل، وانگ[57] و همکاران دریافتند که بیان NF-κB در هیپوکامپ موش‌های صرعی در روز چهاردهم بالاترین میزان بوده و حتی در روز ۶۰ بیان NF-κB در گروه صرع بیشتر از گروه شاهد بود [۶۵]. شواهدی بر اثرات متفاوت فعال شدن NF-κB در محافظت نورون‌ها در مدل‌های تشنجی وجود دارد. کای و لین نشان دادند در زمان‌های کوتاه پس از تشنج، فعال شدن NF-κB با افزایش بیان پروتئین‌های موثر در بقای نورون‌ها ازجمله BCL-2[58] باعث محافظت نورون‌ها می‌شود. اما در حالت مزمن صرع، ژن‌های هدف NF-κB شامل سیتوکاین‌ها، آنزیم‌ها و گیرنده‌ها و غیره اثرات تشنج‌زا و تخریب‌کننده عصبی خواهند داشت [۶۶]. فعال‌شدن مسیر NF-κB باعث افزایش بیان سایتوکاین‌های پیش‌التهابی بعد از تشنج‌ها می‌گردد که می‌توانند تحریک‌پذیری عصبی را افزایش داده و باعث پیشرفت صرع شود، در نتیجه، مهار مسیر NF-κB می‌تواند باعث محافظت در برابر صرع شود [۶۷]. نوپارات و همکارانش[۶۸] نشان دادند که ملاتونین می‌تواند از طریق مسیر SIRT1 در نهایت موجب مهار NF-κB شده و اثرات ضدپیری در سلولهای SH-SY5Y نشان دهد. در مدل تشنج کاینیک اسید تزریق ملاتونین و راملتئون با مهار NF-κB کاهش واکنش‌های التهابی در هیپوکامپ موش‌ها را به‌دنبال داشت [۳۶] (شکل ۴).

[54] Nuclear factor kappa B
[55] Voutsinos-Porche
[56] Lithium
[57] Wang
[58] B-cell lymphoma 2



شکل ۴– عملکرد ضدتشنجی ملاتونین شامل: مسیر Nrf2 و تولید آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان، مهار NF-κB و در نتیجه کاهش آسیب نورونی ناشی از التهاب، مهار آپوپتوز و NF-κB از طریق RORα، تحریک فعالیت Nrf2 و مهار NF-κB توسط SIRT1 و مهار ژن‌های مستعدکننده صرع از طریق CREB. cAMP: آدنوزین مونوفسفات حقوی،DAG: دی اسیل گلیسرول، IP3: اینوزیتول تری فسفات، cGMP: گوانوزین مونوفسفات حلقوی، DARPP-32: پروتئین فسفوپروتئینی با وزن مولکولی ۳۲،۰۰۰، که تحت تأثیر دوپامین و سایکلیک–AMP قرار دارد. CREB: پروتئین متصل‌شونده به المان واکنش‌داده AMP حلقوی، NF-κB: عامل هسته‌ای کاپا بی، SIRT1: سیترولین ۱، Nrf۲: عامل هسته‌ای اریتروئید ۲– مرتبط–۲، ARE: عنصر واکنشگر آنتی‌اکسیدانی، RORα: ارفان رسپتور مرتبط با رتینوئیک اسید.

اثر ملاتونین بر CREB[59]

CREB با فسفوریله‌شدن درنهایت می‌تواند موجب بیان ژن‌هایی در نورون‌ها شود که پاسخ نورون را به تحریک‌ها افزایش داده، باعث synaptic plasticity و مرگ سلولی می‌گردد که مستعدکننده شرایط برای صرع است. ملاتونین ازطریق گیرنده خود می‌تواند از طریق مهار پروتئین کینازA (PKA) باعث مهار CREB شود. گیرنده‌ی 5HT2 سروتونین نیز از مسیر فسفولیپاز C (PLC) در نهایت موجب مهار CREB می‌شود. این مکانیسم مشابه اثر ملاتونین می‌باشد و می‌تواند در مکانیسم ضدصرعی ملاتونین موثر باشد [۶۹، ۷۰] (شکل ۴).

[59] cAMP response element binding protein

ملاتونین و ROR

ملاتونین دارای گیرنده هسته‌ای در خانواده پروتئین ROR[60] می‌باشد. پروتئین‌های ROR فاکتورهای رونویسی از نوع zinc-finger با زیرگروه‌های α، β و γ هستند که در زمینه‌های مختلف از جمله تنظیم ریتم شبانه‌روزی نقش دارند [۷۱]. ملاتونین به زیرگروه‌های αوβ متصل می‌شود و اثرات ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی و همچنین مهارکننده واکنش‌های خودایمنی نشان داده است [۷۲]. در سپسیس ملاتونین از طریق گیرنده‌ی RORα سبب مهار NF-κB شده و بیان NLRP3[61] و همچنین IL-1β را در سلول‌های قلب موش کاهش داده است[۶۱]. در مطالعه دیگری اثرات محافظت کنندگی نورونی مهار RORα در آسیب‌های ischemia–reperfusion در موش‌هایی نشان داده شده است. ملاتونین در این شرایط از مسیر RORα با مهار NF-κB سبب محافظت از نورون‌ها و کاهش آپوپتوز شده است اما در موش‌هایی که RORα آن ها مهار شده بود این اثرات را ایجاد نکرده است. این داده‌ها نشان می‌دهد که محافظت عصبی به واسطه ملاتونین با مکانیسم وابسته به RORα مرتبط می‌باشد [۷۳] (شکل ۴).

اثر ملاتونین بر گیرنده $GABA_A$

گاما آمینو بوتیریک اسید (GABA)، انتقال‌دهنده عصبی مهاری اصلی در مغز بوده و باعث مهار برانگیختگی عصبی می‌گردد. گابا در پایانه‌های آکسون نورون‌های گاباارژیک تشکیل می‌شود و به داخل فضای سیناپسی رها می‌شود، جایی که بر یکی از دو نوع گیرنده عمل می‌کند: $GABA_A$ که ورود Cl^- به سلول پس‌سیناپسی کنترل می‌کند و $GABA_B$ که هدایت پتاسیم را افزایش می‌دهد، ورود کلسیم را کاهش می‌دهد و نورون پیش‌سیناپسی را مهار می‌کند [۷۴]. در مطالعه‌ای اثر آرامبخشی ملاتونین از طریق گیرنده $GABA_A$ در موش‌ها سنجیده شد بر طبق آن فلومازنیل[62] و پیکروتوکسین (آنتاگونیست بنزودیازپینی) اثر خواب‌آوری ملاتونین را کاهش دادند اما بیکوکولین[63] (آنتاگونیست گابا) نتوانست به‌طورکامل اثر ملاتونین را مهار کند. از این مشاهدات می‌توان نتیجه گرفت که اثر مهارکننده نورونی و خواب‌آوری ملاتونین می‌تواند به‌واسطه اتصال آن به سایت بنزودیازپینی گیرنده $GABA_A$ ایجاد شود [۷۵]. در مطالعه چنگ[64] و همکاران نیز ملاتونین توانست موجب افزایش فرکانس و دامنه جریان ایجاد شده توسط گیرنده $GABA_A$ گردد که این اثر در حضور همزمان ملاتونین و GABA چشمگیر بود. همچنین لوزیندول به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های ملاتونین نتوانست اثر ملاتونین را بر گیرنده $GABA_A$ مهار کند. در این مطالعه نیز فلومازنیل سبب مهار اثر ملاتونین بر این گیرنده شده است [۱۵]. در مدل PTZ روی موش‌های نوزاد اثر درمان ترکیبی ملاتونین و فنوباربیتال به عنوان داروی ضدصرع موثر بر گیرنده $GABA_A$ بررسی شد. و نتایج نشان داد ملاتونین می‌تواند اثر ضدصرعی فنوباربیتال را افزایش دهد اما ملاتونین به تنهایی اثر چشمگیری بر زمان ظهور تشنج نگذاشته است [۳۱]. طبق این مقالات ملاتونین میتواند از طریق گیرنده $GABA_A$ و کاهش پتانسیل داخل سلولی اثر ضدصرعی داشته باشد (شکل ۵).

نتیجه‌گیری

درمان ترکیبی با استفاده از مسیرهای مختلف درگیر در تشنج می‌تواند یکی از راهکارهای بهبود دارودرمانی در صرع باشد. با توجه به اینکه مطالعات مختلف حیوانی و انسانی به نقش ملاتونین و گیرنده‌های آن در درمان صرع اشاره کرده‌اند، تحریک این مسیر با استفاده از ملاتونین و یا آگونیست‌های انتخابی میتواند مورد توجه قرار گیرد. فهم دقیق‌تر مکانیسم‌های درگیر در ریتم شبانه‌روزی و تشنج می‌تواند نقشه راهی برای درمان موثرتر صرع، به خصوص برای بیمارانی که اختلالات خواب همراه دارند، باشد.

ملاحظات مالی

این پژوهش بدون حمایت مالی انجام شد.

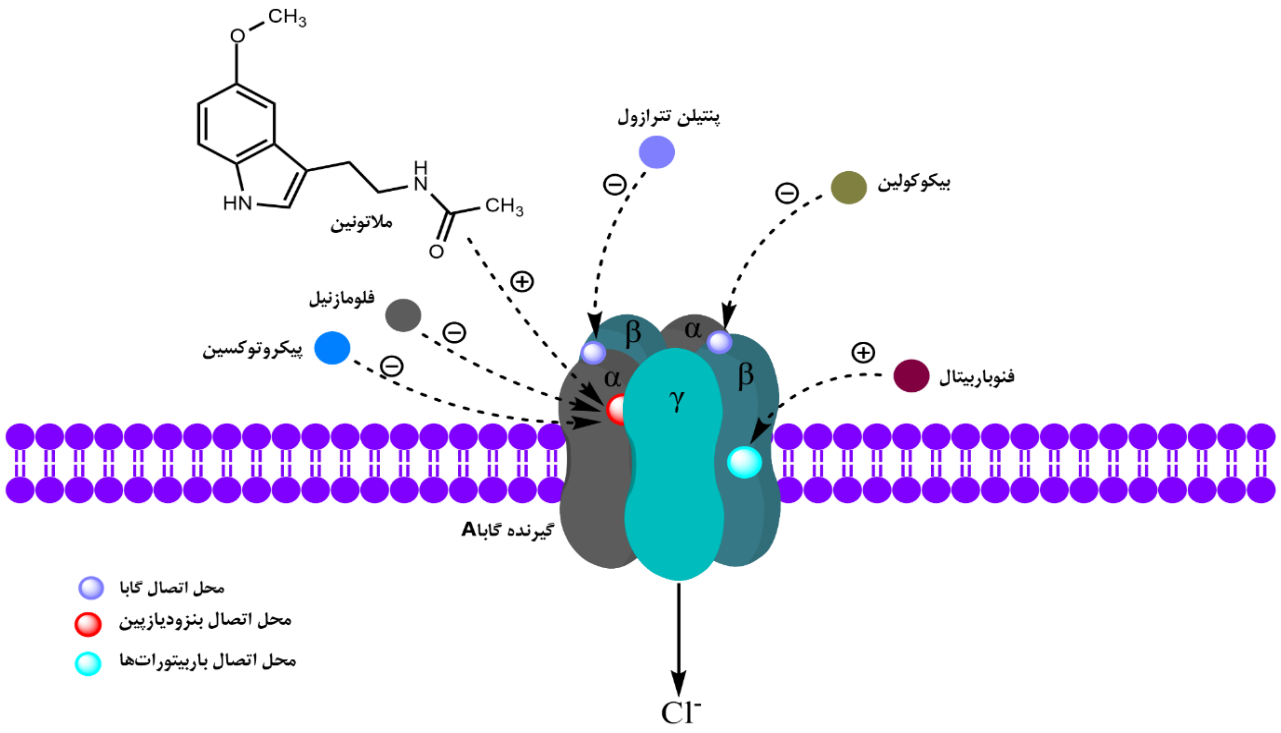
تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

ع.م: ایده، طراحی و نظارت بر مطالعه ؛ ف.ر: نگارش و انجام مطالعه و طراحی شکل ؛ س.ص: نگارش و انجام مطالعه ؛ م.ح: نگارش و انجام مطالعه

[60] Retinoic acid-related orphan receptor
[61] Nucleotide-binding domain, leucine-rich–containing family, pyrin domain–containing-3
[62] Flumazenil
[63] Bicuculline
[64] Cheng



شکل ۵– محل اتصال و اثر مولکول‌های مختلف از جمله ملاتونین بر گیرنده $GABA_A$.

فهرست منابع

[1] Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S, Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. ***Epilepsia*** 48 (2007) 2336-2344.

[2] GBD 2016 Epilepsy Collaborators, Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. ***Lancet Neurol*** 18 (2019) 357-375.

[3] Beghi E, The epidemiology of epilepsy. ***Neuroepidemiology*** 54 (2020) 185-191.

[4] Asadi-Pooya AA, Brigo F, Lattanzi S, Blumcke I, Adult epilepsy. ***Lancet*** 402 (2023) 412-424.

[5] Huff JS, Fountain NB, Pathophysiology and definitions of seizures and status epilepticus. ***Emerg Med Clin North Am*** 29 (2011) 1-13.

[6] Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A, Drug resistance in epilepsy: Clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options. ***Pharmacol Rev*** 72 (2020) 606-638.

[7] Sun S, Wang H, Clocking epilepsies: A chronomodulated strategy-based therapy for rhythmic seizures. ***Int J Mol Sci*** 24 (2023) 4223.

[8] Tordjman S, Chokron S, Delorme R, Charrier A, Bellissant E, Jaafari N, Fougerou C, Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits. ***Curr Neuropharmacol*** 15 (2017) 434-443.

[9] Planas-Ballvé A, Grau-López L, Jiménez M, Ciurans J, Fumanal A, Becerra JL, Insomnia and poor sleep quality are associated with poor seizure control in patients with epilepsy. ***Neurologia (Engl Ed)*** 37 (2022) 639-646.

[10] Stirling RE, Hidajat CM, Grayden DB, D'Souza WJ, Naim-Feil J, Dell KL, Schneider LD, Nurse E, Freestone D, Cook MJ, Karoly PJ, Sleep and seizure risk in epilepsy: bed and wake times are more important than sleep duration. ***Brain*** 146 (2023) 2803-2813.

[11] Wang YQ, Zhang MQ, Li R, Qu WM, Huang ZL, The mutual interaction between sleep and epilepsy on the neurobiological basis and therapy. ***Curr Neuropharmacol*** 16 (2018) 5-16.

[12] Akyuz E, Kullu I, Arulsamy A, Shaikh MF, Melatonin as an antiepileptic molecule: Therapeutic implications via neuroprotective and inflammatory mechanisms. ***ACS Chem Neurosci*** 12 (2021) 1281-1292.

[13] Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ, The role of inflammation in epilepsy. ***Nat Rev Neurol*** 7 (2011) 31-40.

[14] Mattson MP, NF-kappaB in the survival and plasticity of neurons. ***Neurochem Res*** 30 (2005) 883-893.

[15] Cheng XP, Sun H, Ye ZY, Zhou JN, Melatonin modulates the GABAergic response in cultured rat hippocampal neurons. ***Pharmacol Sci*** 119 (2012) 177-185.

[16] Hardeland R, Melatonin and inflammation-Story of a double-edged blade. ***J Pineal Res*** 65 (2018) e12525.

[17] Fernández A, Ordóñez R, Reiter RJ, González-Gallego J, Mauriz JL, Melatonin and endoplasmic reticulum stress: relation to autophagy and apoptosis. ***J Pineal Res*** 59 (2015) 292-307.

[18] Reiter RJ, Rosales-Corral S, Tan DX, Jou MJ, Galano A, Xu B, Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas. ***Cell Mol Life Sci*** 74 (2017) 3863-3881.

[19] Su SC, Hsieh MJ, Yang WE, Chung WH, Reiter RJ,

Yang SF, Cancer metastasis: Mechanisms of inhibition by melatonin. ***J Pineal Res*** 62 (2017) e12370.
[20] Reiter RJ, Functional pleiotropy of the neurohormone melatonin: antioxidant protection and neuroendocrine regulation. ***Front Neuroendocrinol*** 16 (1995) 383-415.
[21] Ahmadiani A, Mandgary A, Sayyah M, Anticonvulsant effect of flutamide on seizures induced by pentylenetetrazole: involvement of benzodiazepine receptors. ***Epilepsia*** 44 (2003) 629-635.
[22] Sayyah M, Mandgary A, Anticonvulsant effect of Ferula gummosa root extract against experimental seizures. ***Iran Biomed J*** 7 (2003) 139-144.
[23] Manev H, Uz T, Kharlamov A, Joo JY, Increased brain damage after stroke or excitotoxic seizures in melatonin-deficient rats. ***FASEB J*** 10 (1996) 1546-1551.
[24] Borowicz KK, Kamiński R, Gasior M, Kleinrok Z, Czuczwar SJ, Influence of melatonin upon the protective action of conventional anti-epileptic drugs against maximal electroshock in mice. ***Eur Neuropsychopharmacol*** 9 (1999) 185-190.
[25] Stewart LS, Leung LS, Hippocampal melatonin receptors modulate seizure threshold. ***Epilepsia*** 46 (2005) 473-480.
[26] Yahyavi-Firouz-Abadi N, Tahsili-Fahadan P, Riazi K, Ghahremani MH, Dehpour AR, Melatonin enhances the anticonvulsant and proconvulsant effects of morphine in mice: role for nitric oxide signaling pathway. ***Epilepsy Res*** 75 (2007) 138-144.
[27] Fenoglio-Simeone K, Mazarati A, Sefidvash-Hockley S, Shin D, Wilke J, Milligan H, Sankar R, Rho JM, Maganti R, Anticonvulsant effects of the selective melatonin receptor agonist ramelteon. ***Epilepsy Behav*** 16 (2009) 52-57.
[28] Aguiar CC, Almeida AB, Araújo PV, Vasconcelos GS, Chaves EM, do Vale OC, Macêdo DS, de Sousa FC, Viana GS, Vasconcelos SM, Anticonvulsant effects of agomelatine in mice. ***Epilepsy Behav*** 24 (2012) 8-24.
[29] Aguiar CCT, Almeida AB, Araújo PVP, Vasconcelos GS, Chaves EMC, do Vale OC, Macêdo DS, Leal LK, de Barros Viana GS, Vasconcelos SM, Effects of agomelatine on oxidative stress in the brain of mice after chemically induced seizures. ***Cell Mol Neurobiol*** 33 (2013) 825-835.
[30] Aygün H, Aydin D, İnanir S, Ekici F, Ayyildiz M, Ağar E, The effects of agomelatine and melatonin on ECoG activity of absenceepilepsy model in WAG/Rij rats. ***Turk J Biol*** 39 (2015) 904-910.
[31] Forcelli PA, Soper C, Duckles A, Gale K, Kondratyev A, Melatonin potentiates the anticonvulsant action of phenobarbital in neonatal rats. ***Epilepsy Res*** 107 (2013) 217-223.
[32] Petkova Z, Tchekalarova J, Pechlivanova D, Moyanova S, Kortenska L, Mitreva R, Popov D, Markova P, Lozanov V, Atanasova D, Lazarov N, Stoynev A, Treatment with melatonin after status epilepticus attenuates seizure activity and neuronal damage but does not prevent the disturbance in diurnal rhythms and behavioral alterations in spontaneously hypertensive rats in kainate model of temporal lobe epilepsy. ***Epilepsy Behav*** 31 (2014) 198-208.
[33] Mogulkoc R, Baltaci AK, Aydin L, Role of melatonin receptors in hyperthermia-induced acute seizure model of rats. ***J Mol Neurosci*** 69 (2019) 636-642.
[34] Mohammadi F, Shakiba S, Mehrzadi S, Afshari K, Rahimnia AH, Dehpour AR, Anticonvulsant effect of melatonin through ATP-sensitive channels in mice. ***Fundam Clin Pharmacol*** 34 (2020) 148-155.
[35] Tchekalarova J, Angelova VT, Todorova N, Andreeva-Gateva P, Rangelov M, Evaluation of the anticonvulsant effect of novel melatonin derivatives in the intravenous pentylenetetrazol seizure test in mice. ***Eur J Pharmacol*** 863 (2019) 172684.
[36] Park JH, Hwang Y, Nguyen YND, Kim HC, Shin EJ, Ramelteon attenuates hippocampal neuronal loss and memory impairment following kainate-induced seizures. ***J Pineal Res*** (2023) el2921.
[37] Molina-Carballo A, Muñoz-Hoyos A, Reiter RJ, Sánchez-Forte M, Moreno-Madrid F, Rufo-Campos M, Molina-Font JA, Acuña-Castroviejo D, Utility of high doses of melatonin as adjunctive anticonvulsant therapy in a child with severe myoclonic epilepsy: two years' experience. ***J Pineal Res*** 23 (1997) 97-105.
[38] Sheldon SH, Pro-convulsant effects of oral melatonin in neurologically disabled children. ***Lancet*** 351 (1998) 1254.
[39] Peled N, Shorer Z, Peled E, Pillar G, Melatonin effect on seizures in children with severe neurologic deficit disorders. ***Epilepsia*** 42 (2001) 1208-1210.
[40] Ross C, Davies P, Whitehouse W, Melatonin treatment for sleep disorders in children with neurodevelopmental disorders: an observational study. ***Dev Med Child Neurol*** 44 (2002) :339-344.
[41] Uberos J, Augustin-Morales MC, Molina Carballo A, Florido J, Narbona E, Muñoz-Hoyos A, Normalization of the sleep-wake pattern and melatonin and 6-sulphatoxy-melatonin levels after a therapeutic trial with melatonin in children with severe epilepsy. ***J Pineal Res*** 50 (2011) 192-196.
[42] Gupta M, Gupta YK, Agarwal S, Aneja S, Kalaivani M, Kohli K, Effects of add-on melatonin administration on antioxidant enzymes in children with epilepsy taking carbamazepine monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. ***Epilepsia*** 45 (2004) 1636-1639.
[43] Gupta M, Gupta YK, Agarwal S, Aneja S, Kohli K, A randomized, double-blind, placebo controlled trial of melatonin add-on therapy in epileptic children on valproate monotherapy: effect on glutathione peroxidase and glutathione reductase enzymes. ***Br J Clin Pharmacol*** 58 (2004) 542-547.
[44] Motta E, Czuczwar SJ, Ostrowska Z, Gołba A, Sołtyk J, Norman R, Woźnik G, Circadian profile of salivary melatonin secretion and its concentration after epileptic seizure in patients with drug-resistant epilepsy-preliminary report. ***Pharmacol Rep*** 66 (2014) 492-498.
[45] Dabak O, Altun D, Arslan M, Yaman H, Vurucu S, Yesilkaya E, Unay B, Evaluation of plasma melatonin levels in children with afebrile and febrile seizures. ***Pediatr Neurol*** 57 (2016) 51-55.
[46] Verma N, Maiti R, Mishra BR, Jha M, Jena M, Mishra A, Effect of add-on melatonin on seizure outcome, neuronal damage, oxidative stress, and quality of life in generalized epilepsy with generalized onset motor seizures in adults :A randomized controlled trial. ***J Neurosci Res*** 99 (2021) 1618-1631.
[47] Barghout MS, Al-Shahawy AK, El Amrousy DM, Darwish AH, Comparison between efficacy of melatonin and diazepam for prevention of recurrent simple febrile seizures: A randomized clinical trial.

Pediatr Neurol 101 (2019) 33-38.

[48] Maghbooli M, Alyan NajafAbadi S, MalekMahmoudi G, Molseghi MH, Effect of add-on melatonin on seizure outcomes and quality of sleep in epilepsy with idiopathic generalized tonic-clonic seizures alone in adult patients: Cross-sectional, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. ***Brain Behav*** 13 (2023) e2860.

[49] Jiang J, Wu YJ, Yan CH, Jin Y, Yang TT, Han T, Liu XW, Efficacy and safety of agomelatine in epilepsy patients with sleep and mood disorders: An observational, retrospective cohort study. ***Epilepsy Behav*** 152 (2024) 109641.

[50] Henshall DC, Apoptosis signalling pathways in seizure-induced neuronal death and epilepsy. ***Biochem Soc Trans*** 35 (2007) 421-423.

[51] Sokolova TV, Zabrodskaya YM, Litovchenko AV, Paramonova NM, Kasumov VR, Kravtsova SV, Skiteva EN, Sitovskaya DA, Bazhanova ED, Relationship between neuroglial apoptosis and neuroinflammation in the epileptic focus of the brain and in the blood of patients with drug-resistant epilepsy. ***Int J Mol Sci*** 23 (2022) 12561.

[52] Jones DP, Redefining oxidative stress. ***Antioxid Redox Signal*** 8 (2006) 1865-1879.

[53] Chitimus DM, Popescu MR, Voiculescu SE, Panaitescu AM, Pavel B, Zagrean L, Zagrean AM, Melatonin's impact on antioxidative and anti-inflammatory reprogramming in homeostasis and disease. ***Biomolecules*** 10 (2020) 1211.

[54] Mitsuishi Y, Motohashi H, Yamamoto M, The Keap1-Nrf2 system in cancers: stress response and anabolic metabolism. ***Front Oncol*** 2 (2012) 200.

[55] Landis-Piwowar KR, Iyer NR, Cancer chemoprevention: current state of the art. ***Cancer Growth Metastasis*** 7 (2014) 19-25.

[56] Ma L, Liu Q, Tian M, Tian X, Gao L, Mechanisms of melatonin in anti-aging and its regulation effects in radiation-induced premature senescence. ***Radiation Med Protec*** 2 (2021) 33-37.

[57] Herskovits AZ, Guarente L, SIRT1 in neurodevelopment and brain senescence. ***Neuron*** 81 (2014) 471-483.

[58] García-Macia M, Vega-Naredo I, De Gonzalo-Calvo D, Rodríguez-González SM, Camello PJ, Camello-Almaraz C, Martín-Cano FE, Rodríguez-Colunga MJ, Pozo MJ, Coto-Montes AM, Melatonin induces neural SOD2 expression independent of the NF-kappaB pathway and improves the mitochondrial population and function in old mice. ***J Pineal Res*** 50 (2011) 54-63.

[59] Hu QP, Yan HX, Peng F, Feng W, Chen FF, Huang XY, Zhang X, Zhou YY, Chen YS, Genistein protects epilepsy-induced brain injury through regulating the JAK2/STAT3 and Keap1/Nrf2 signaling pathways in the developing rats. ***Eur J Pharmacol*** 912 (2021) 174620.

[60] El-Sokkary GH, Kamel ES, Reiter RJ, Prophylactic effect of melatonin in reducing lead-induced neurotoxicity in the rat. ***Cell Mol Biol Lett*** 8 (2003) 461-470.

[61] García JA, Volt H, Venegas C, Doerrier C, Escames G, López LC, Acuña-Castroviejo D, Disruption of the NF-κB/NLRP3 connection by melatonin requires retinoid-related orphan receptor-α and blocks the septic response in mice. ***FASEB J*** 29 (2015) 3863-3875.

[62] Limón-Pacheco JH, Gonsebatt ME, The glutathione system and its regulation by neurohormone melatonin in the central nervous system. ***Cent Nerv Syst Agents Med Chem*** 10 (2010) 287-297.

[63] Yamamoto HA, Mohanan PV, Ganglioside GT1B and melatonin inhibit brain mitochondrial DNA damage and seizures induced by kainic acid in mice. ***Brain Res*** 964 (2003) 100-106.

[64] Voutsinos-Porche B, Koning E, Kaplan H, Ferrandon A, Guenounou M, Nehlig A, Motte J, Temporal patterns of the cerebral inflammatory response in the rat lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. ***Neurobiol Dis*** 17 (2004) 385-402.

[65] Wang HK, Yan H, Wang K, Wang J, Dynamic regulation effect of long non-coding RNA-UCA1 on NF-kB in hippocampus of epilepsy rats. ***Eur Rev Med Pharmacol Sci*** 21 (2017) 3113-3119.

[66] Cai M, Lin W, The function of NF-Kappa B during epilepsy, a potential therapeutic target. ***Front Neurosci*** 16 (2022) 851394.

[67] Huang XY, Hu QP, Shi HY, Zheng YY, Hu RR, Guo Q, Everolimus inhibits PI3K/Akt/mTOR and NF-kB/IL-6 signaling and protects seizure-induced brain injury in rats. ***J Chem Neuroanat*** 114 (2021) 101960.

[68] Nopparat C, Sinjanakhom P, Govitrapong P, Melatonin reverses H(2)O(2)-induced senescence in SH-SY5Y cells by enhancing autophagy via sirtuin 1 deacetylation of the RelA/p65 subunit of NF-κB. ***J Pineal Res*** 63 (2017) 12407.

[69] Bozzi Y, Dunleavy M, Henshall DC, Cell signaling underlying epileptic behavior. ***Front Behav Neurosci*** 5 (2011) 45.

[70] Cecon E, Oishi A, Jockers R, Melatonin receptors: molecular pharmacology and signalling in the context of system bias. ***Br J Pharmacol*** 175 (2018) 3263-3280.

[71] Millet-Boureima C, Ennis CC, Jamison J, McSweeney S, Park A, Gamberi C, Empowering melatonin therapeutics with drosophila models. ***Diseases*** 9 (2021) 67.

[72] Ma H, Kang J, Fan W, He H, Huang F, ROR: nuclear receptor for melatonin or not? **Molecules** 26 (2021) 2693.

[73] Zang M, Zhao Y, Gao L, Zhong F, Qin Z, Tong R, Ai L, Petersen L, Yan Y, Gao Y, Zhu C, Pu J, The circadian nuclear receptor RORα negatively regulates cerebral ischemia-reperfusion injury and mediates the neuroprotective effects of melatonin. ***Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*** 1866 (2020) 165890.

[74] Treiman DM, GABAergic mechanisms in epilepsy. ***Epilepsia*** 42 (2001) 8-12.

[75] Wang F, Li J, Wu C, Yang J, Xu F, Zhao Q, The GABAA receptor mediates the hypnotic activity of melatonin in rats. ***Pharmacol Biochem Behav*** 74 (2003) 573-578.

Review paper

Exploring the anticonvulsant effects of melatoninergic system: an updated review

Ali Mandegary[1*], Farzad Rafiei[2], Saina Sadeghipour[2], Seyed Mohammad Hossieni[2]

1. Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.
2. International Campus, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

Received: 8 May 2024 Accepted: 26 June 2024

Abstract

Epilepsy is a chronic neurological disorder characterized by recurrent seizures. Although there are many medications available to control epilepsy, drug resistance and drug toxicity still pose significant challenges for managing this condition. Combination therapy and targeting different pathways involved in seizures can be a suitable strategy to reduce drug side effects and increase its efficacy. There are multiple reports on the relationship between epilepsy and melatonin, a neurohormone secreted by the pineal gland involved in regulating circadian rhythms. This review article will discuss recent advances in stimulating the melatonergic pathway with melatonin and melatonin agonists in the treatment of epilepsy. A comprehensive understanding of the relationship between melatonergic pathways and seizure could pave the way for future studies in treating epileptic disorders.

Keywords: Seizure, Circadian, Epilepsy, Melatonin

Please cite this article as follows:

Mandegary A, rafiei F, Sadeghipour S, Hosseini S, Exploring the anticonvulsant effects of melatoninergic system: an updated review. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 8 (2024) 42-56.

*Corresponding author: alimandegary@yahoo.com (ORCID: 0000-0002-1065-9349)