

اثرات ملاتونین خوراکی بر سندرم دیسترس تنفسی حاد در نوزادان: یک کارآزمایی تصادفی، دوسوکور، کنترل شده

چکیده

دریافت: ۱۴۰۴/۰۸/۰۲ ویرایش: ۱۴۰۴/۰۸/۰۷ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۹/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۴/۱۰/۰۱

زمینه و هدف: سندرم دیسترس تنفسی حاد نوزادان (RDS) که در درجه اول نتیجه نارس بودن ریه است، همچنان یک چالش مهم در مراقبت از نوزادان است. نقش ملاتونین که به دلیل خواص آنتی اکسیدانی اش شناخته شده است، در مدیریت RDS به خوبی مشخص نشده است.

روش بررسی: این کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور در بیمارستان امام رضا (ع) ایران، ۷۴ نوزاد مبتلا به سندرم زجر تنفسی (RDS) را ثبت نام کرد. شرکت کنندگان، یک تا ۳۰ روزه، به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند: گروه اول ملاتونین خوراکی (۱۰ mg/kg) در روز به مدت سه روز را در کنار درمان استاندارد یا گروه دوم فقط درمان استاندارد دریافت کردند. پیامدها شامل سطح تعادل پرواکسیدان -آنتی اکسیدان (PAB) و سطح پروتئین واکنشی C (CRP) و شدت سندرم زجر تنفسی (RDS) براساس درجه بندی اندازه گیری شده در روزهای اول و سوم پس از تولد بود.

یافته‌ها: این مطالعه کاهش قابل توجهی در سطح PAB در گروه تحت درمان با ملاتونین نشان داد که نشان دهنده کاهش استرس اکسیداتیو است. با این حال، ملاتونین تأثیر قابل توجهی بر سطح CRP یا درجه دیسترس نداشت. تجزیه و تحلیل رگرسیون لجستیک تعدیل شده برای دوز سورفکتانت، تأثیر ملاتونین بر کاهش استرس اکسیداتیو را بدون تأثیر قابل توجه بر سطح CRP تأیید کرد.

نتیجه گیری: ملاتونین خوراکی پتانسیل کاهش استرس اکسیداتیو در نوزادان مبتلا به سندرم زجر تنفسی (RDS) را نشان می دهد، اما اثرات محدودی بر نشانگرهای التهابی و درجات بالینی دیسترس تنفسی دارد. این یافته‌ها بر نیاز به یک رویکرد چندوجهی در مدیریت سندرم زجر تنفسی (RDS) در نوزادان تأکید می کند.

کلمات کلیدی: التهاب، ملاتونین، سندرم دیسترس تنفسی حاد نوزادی، استرس اکسیداتیو.

فاطمه حاجی زاده صفار^۱، سیده فرناز موسوی^۲، اشرف محمدزاده^۳، احمد شاه فرهت^۴، داریوش حمیدی علمداری^۳، الهام بختیاری^۴، عزت خداشناس^{۲*}

۱- گروه نوزادان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، تربت حیدریه، ایران.

۲- گروه نوزادان، مرکز تحقیقات نوزادان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

۳- گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

۴- واحد توسعه تحقیقات بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

* نویسنده مسئول: مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات نوزادان، گروه نوزادان.

تلفن: ۰۵۱-۳۸۰۲۶۶۲۷

E-mail: khodashenase@mums.ac.ir

مقدمه

سندرم دیسترس تنفسی نوزاد (Neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)، که با نام اختلال کمبود سورفکتانت (SDD) و قبلاً بیماری غشای هیالین (HMD) نیز شناخته می شود، عمدتاً نوزادان نارس را تحت تأثیر قرار می دهد. این سندرم در درجه اول نتیجه

نارس بودن ریه و تولید ناکافی سورفکتانت است. این سندرم به عنوان یکی از علل اصلی بستری شدن و مرگ و میر نوزادان در سطح جهان شناخته می شود. به طور معمول، مدیریت آن شامل اکسیژن مکمل و در موارد شدید، تهویه مکانیکی است. با این حال، این مداخلات می تواند منجر به آسیب بیشتر ریه شود.^{۱،۲} میزان بروز NRDS با سن حاملگی نوزاد نسبت معکوس دارد و

کمتر از ۳۷ هفته است. نوزادانی که مبتلا به سپسیس نوزادی (که با کشت خون مثبت در روز اول تولد مشخص می‌شود)، بیماری‌های تنفسی غیر از RDS (که با عکس برداری از قفسه سینه تأیید شده است)، بیماری‌های قلبی-عروقی (که با پالس اکسیمتری دست راست و اندام تحتانی ارزیابی می‌شود)، بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی، نارسایی کلیه یا ناهنجاری‌های مادرزادی مانند امفالوسل و گاستروشیزیس باشند، از مطالعه حذف می‌شوند.

گروه مداخله علاوه بر ملاتونین خوراکی (برند رازک)، درمان استاندارد شامل سورفکتانت تراپی و حمایت تنفسی را دریافت می‌کنند. ملاتونین با دوز ۱۰ mg/kg در روز به مدت سه روز، در ۲ ml آب جوشیده خنک حل شده و یک بار در روز تجویز می‌شود. اولین دوز ملاتونین در شش ساعت اول پس از تولد و پس از آزمایش‌های پروتئین واکنشی (CRP) و تعادل پرواکسیدان -آنتی اکسیدان (PAB) تجویز می‌شود. در همین حال، گروه کنترل فقط درمان استاندارد را دریافت می‌کند که شامل حمایت تنفسی (CPAP) و سورفکتانت تراپی است. سورفکتانت تراپی به‌طور خاص برای نوزادان نارس (سن حاملگی ۲۴ تا ۳۷ هفته) که نیاز به لوله‌گذاری پس از تولد دارند، نوزادانی که در اتاق عمل/زایمان با NCPAP تثبیت شده‌اند و نیاز به افزایش فشار CPAP و FIO2 دارند و نوزادانی که علائم معمول RDS را در رادیوگرافی قفسه سینه در ۴۸ ساعت اول تولد نشان می‌دهند، تجویز می‌شود.

پیامدهای اندازه‌گیری شده عبارتند از سطح PAB و CRP که هر دو در روز اول و سوم پس از تولد ارزیابی می‌شوند. نمره دیسترس تنفسی نیز ارزیابی می‌شود و به شرح زیر درجه‌بندی می‌شود: درجه یک برای فقط تاکی‌پنه، درجه دو برای تاکی‌پنه همراه با انقباض، درجه سه برای تاکی‌پنه، انقباض و خرخر، و درجه ۴ برای تاکی‌پنه، انقباض، خرخر و سیانوز.

حجم نمونه، ۳۷ نوزاد در هر گروه (در مجموع ۷۴ نفر)، براساس مطالعه‌ی Elfaragy و همکاران، با در نظر گرفتن نرخ انصراف ۱۰٪ تعیین شد.^{۱۰}

تصادفی‌سازی و پنهان‌سازی تخصیص: این مطالعه از روش تصادفی‌سازی بلوکی با چهار بلوک برای تخصیص شرکت‌کنندگان استفاده می‌کند. پنهان‌سازی تخصیص با استفاده از پاکت‌های مات مهر و موم شده و شماره‌گذاری شده متوالی انجام می‌شود. هر نوزاد بر

شدیدترین موارد در نوزادان بسیار کوچک و نارس دیده می‌شود. علیرغم پیشرفت در درمان‌هایی مانند کورتیکواستروئیدهای قبل از تولد و درمان با سورفکتانت، NRDS همچنان یکی از عوامل مهم مرگ‌ومیر نوزادان، به‌ویژه در نوزادان نارس و نوزادانی با وزن بسیار کم هنگام تولد است. عوامل خطر شامل نارس بودن، وزن کم هنگام تولد، جنسیت مذکر، دیابت مادر و هایپوکسی پری‌ناتال است.^{۳-۹}

تحقیقات اخیر، فواید درمانی بالقوه ملاتونین را، به‌ویژه به‌دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی آن، روشن کرده است. ملاتونین که به‌دلیل فعالیت قوی در حذف رادیکال‌های آزاد شناخته شده است، می‌تواند واکنش دهنده‌های مضر مشتق از اکسیژن را خنثی کند و آن را به یک آنتی‌اکسیدان درون‌زا قوی تبدیل کند. این ویژگی به‌ویژه در اختلالات ریوی، که در آنها استرس اکسیداتیو و التهاب نقش حیاتی دارند، اهمیت دارد.^{۶-۸} علاوه بر این، مطالعات نشان داده‌اند که ملاتونین می‌تواند بیماری‌های التهابی ریه را بهبود بخشد و تحویل اکسیژن را در شرایط دیسترس تنفسی، علیرغم افزایش نشانگرهای استرس اکسیداتیو، بهبود بخشد.^۹

این تحقیق با هدف بررسی اثربخشی ملاتونین در مدیریت NRDS، با هدف توسعه پروتکل‌های درمانی بهبود یافته و کاهش عوارض و مرگ‌ومیر نوزادان انجام شده است. چنین پیشرفت‌هایی می‌تواند سیاست‌های بهداشتی ملی و بین‌المللی را به سمت استانداردهای بهتر مراقبت از نوزادان هدایت کند.

روش بررسی

طراحی مطالعه: این کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور با گروه‌های موازی، اثر ملاتونین خوراکی را در درمان نوزادان مبتلا به سندرم زجر تنفسی حاد (RDS) بررسی می‌کند.

محیط و موقعیت مکانی: این مطالعه در بیمارستان امام رضا (ع) مشهد، ایران، از سال ۲۰۲۱ تا ۲۰۲۳، با تمرکز بر نوزادان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان این بیمارستان انجام شده است.

شرکت‌کنندگان، نوزادانی هستند که صرف‌نظر از شدت بیماری، مبتلا به سندرم زجر تنفسی (RDS) تشخیص داده شده‌اند. سن آنها از ۱ تا ۳۰ روز متغیر است و شامل هر دو جنس می‌شود. این مطالعه شامل نوزادانی با وزن هنگام تولد کمتر از ۲۵۰۰ g یا سن حاملگی

گروه‌های کنترل و مداخله، هر کدام متشکل از ۳۷ نفر، تقسیم شده بودند. ارزیابی ویژگی‌های جمعیت‌شناختی و بالینی پایه، توزیع کاملاً همسانی را در هر دو گروه نشان داد (جدول ۱).

درمان‌های اضافی: این مطالعه، همراه با درمان اصلی، روش‌های درمانی اضافی دریافت شده توسط نوزادان را در هر دو گروه کنترل و مداخله بررسی کرد (جدول ۲).

اکثر نوزادان در هر دو گروه در روز اول دستگاه فشار مثبت مداوم راه هوایی از طریق بینی (CPAP) دریافت کردند که میزان استفاده از آن در گروه مداخله (۸۶٪) کمی بیشتر از گروه کنترل (۸۱٪) بود. تعداد کمی از آنها نیاز به لوله گذاری داشتند که درصد آن در گروه کنترل کمی بیشتر بود (۱۹٪ در مقابل ۱۴٪ در گروه مداخله). تفاوت در انواع پشتیبانی اکسیژن در روز اول از نظر آماری بین گروه‌ها معنادار نبود ($P=0/8$).

مشابه حالت پایه، در روز سوم، CPAP بینی روش غالب پشتیبانی اکسیژن بود. با این حال، استفاده از هود اکسیژن و عدم پشتیبانی اکسیژن به‌طور مساوی در هر دو گروه توزیع شده بود. توزیع این انواع پشتیبانی در ابتدا نیز تفاوت معناداری بین گروه‌ها نشان نداد ($P=0/7$).

تفاوت قابل‌توجهی در میانگین دوز سورفکتانت بین گروه‌ها وجود داشت. گروه کنترل میانگین دوز دو و گروه مداخله میانگین دوز یک دریافت کردند. این تفاوت از نظر آماری معنادار بود ($P<0/01$).

نتایج بالینی و آزمایشگاهی: مقایسه پیامدهای بالینی و آزمایشگاهی، شامل نمرات RDS و سطوح CRP و PAB، بین گروه‌های کنترل و مداخله، در جدول ۳ ارائه شده است. توزیع نمرات RDS در ابتدا و در روز سه هیچ تفاوت معناداری بین گروه‌های کنترل و مداخله نشان نداد (به ترتیب $P=0/3$ و $P=0/8$). در ابتدا، اکثر نوزادان در هر دو گروه در نمرات بالاتر RDS (درجه ۳ و ۴) بودند. تا روز سه، تغییر به سمت نمرات پایین‌تر RDS در هر دو گروه مشاهده شد. در ابتدا، میانگین سطح CRP بین گروه‌ها مشابه بود ($P=0/4$). تا روز سه، هنوز هیچ تفاوت معناداری در سطح CRP بین گروه‌ها وجود نداشت ($P=0/5$). تغییر در سطح CRP از ابتدا تا روز سه ($P_{diff.CRP}$) نیز هیچ تفاوت معناداری بین گروه‌های کنترل و مداخله نشان نداد ($P=0/7$).

اساس محتویات پاکت باز شده در زمان ورود به مطالعه، به گروه کنترل یا مداخله اختصاص داده می‌شود.

کورکننده: این یک مطالعه دوسوکور است، به این معنی که هم شرکت‌کنندگان و هم ارزیابی‌کنندگان پیامد از تخصیص گروه‌ها بی‌اطلاع هستند.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از دو بسته SPSS software, version 16 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) و کتابخانه خلاصه gt در R. ما داده‌ها را برای نمایش و تجزیه و تحلیل مؤثر به دو نوع طبقه‌بندی کردیم. داده‌های کمی که ویژگی‌های غیرپارامتری را نشان می‌دادند، با استفاده از میانه‌ها و دامنه‌های بین چارکی (IQR) بیان شدند. از سوی دیگر، داده‌های کیفی به صورت فراوانی و درصد ارائه شدند که تصویر روشنی از توزیع این متغیرها ارائه می‌دهد. برای ارزیابی ارتباط بین متغیرهای کیفی، از آزمون کای دو و آزمون دقیق فیشر استفاده کردیم. این آزمون‌ها براساس مناسب بودن آنها برای تجزیه و تحلیل داده‌های دسته‌ای و توانایی آنها در شناسایی ارتباط‌ها یا تفاوت‌های معنادار بین گروه‌ها انتخاب شدند. برای مقایسه گروهی داده‌های کمی، از آزمون رتبه‌بندی مجموع ویلکاکسون استفاده کردیم. برای ارزیابی نتایج در گروه‌های مختلف در مطالعه ما، از مدل‌های رگرسیون لجستیک دوتایی و ترتیبی استفاده کردیم. مقدار P برابر با ۰/۰۵ از نظر آماری معنادار در نظر گرفته می‌شود.

ثبت کارآزمایی: ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران (IRCT) IRCT20130308012743N3 تأیید اخلاقی این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد (شماره مرجع: IR.MUMS.MEDICAL.REC.1401.154) اعطا شد. رضایت آگاهانه از والدین یا سرپرستان قانونی همه نوزادان شرکت‌کننده اخذ شد. این مطالعه به دستورالعمل‌های سختگیرانه محرمانگی پایبند است و متعهد می‌شود که هرگونه عارضه جانبی را مطابق با استانداردهای اخلاقی برطرف کند. این کارآزمایی با شماره ثبت IRCT20130308012743N3 در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران (IRCT) ثبت شده است.

یافته‌ها

ویژگی‌های پایه شرکت‌کنندگان در مطالعه: این مطالعه در مجموع ۷۴ شرکت‌کننده را در بر می‌گرفت (شکل ۱) که به‌طور مساوی بین

تحلیل Logistic regression: تحلیل‌های رگرسیون لجستیک برای ارزیابی تأثیر درمان ملاتونین بر دو متغیر کلیدی طراحی شدند: P.diff.PAB (تغییر در سطح تعادل پرواکسیدان -آنتی‌اکسیدان) و P.diff.CRP (تغییر در سطح پروتئین واکنشی C). نتایج نشان داد که درمان ملاتونین تأثیر معناداری بر کاهش P.diff.PAB دارد، با نسبت شانس (OR) ۰/۸۹ (CI ۰/۸۴ تا ۰/۹۴، $P > ۰/۰۱$). برعکس، اثر

جدول ۱: ویژگی‌های پایه شرکت کنندگان

متغیر	کل (N=۷۴)	کنترل (N=۳۷)	مداخله (N=۳۷)	P
جنسیت				
مذکر	۴۳ (%۵۸)	۲۰ (%۵۴)	۲۳ (%۶۲)	*۰/۵
مونث	۳۱ (%۴۲)	۱۷ (%۴۶)	۱۴ (%۳۸)	
سن حاملگی (هفته)	۳۴ (۳۲، ۳۵)	۳۴ (۳۲، ۳۵)	۳۴ (۳۲، ۳۵)	***۰/۹
وزن تولد (kg)	۲/۰ (۲/۲، ۱/۷)	۲/۰ (۲/۱، ۱/۴)	۲/۰ (۲/۲، ۱/۷۰)	***۰/۳
آپگار	۸ (۸-۷)	۸ (۸-۸)	۸ (۸-۷)	***۰/۳
نوع زایمان				*۰/۳
طبیعی	۴۴ (%۵۹)	۲۰ (%۵۴)	۲۴ (%۶۵)	
سزارین	۳۰ (%۴۱)	۱۷ (%۴۶)	۱۳ (%۳۵)	
ریسک فاکتورهای مادر				*۰/۵
ندارد	۵۶ (%۷۶)	۲۶ (%۷۰)	۳۰ (%۸۱)	
دیابت	۹ (%۱۲)	۶ (%۱۶)	۳ (%۸/۱)	
هایپرتانسیون	۹ (%۱۲)	۵ (%۱۴)	۴ (%۱۱)	
سن مادر	۳۲ (۲۹، ۳۶)	۳۳ (۳۰، ۳۷)	۳۰ (۲۸، ۳۵)	***۰/۴

آزمون آماری: (%) Median (IQR) or Frequency. *Chi-Square test، **Mann Whitney U Test، ***مقادیر $P < ۰/۰۵$ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۲: مقایسه سایر درمان‌های دریافت‌شده توسط گروه مداخله و کنترل

متغیر	کل (N=۷۴)	کنترل (N=۳۷)	مداخله (N=۳۷)	P**
حمایت تنفسی اولیه				
NCPAP	۶۲ (%۸۴)	۳۰ (%۸۱)	۳۲ (%۸۶)	۰/۸
اینتوبه	۱۲ (%۱۶)	۷ (%۱۹)	۵ (%۱۴)	
حمایت تنفسی روز سوم				۰/۷
NCPAP	۵۰ (%۶۸)	۲۶ (%۷۰)	۲۴ (%۶۵)	
اکسی هود	۱۳ (%۱۸)	۵ (%۱۴)	۸ (%۲۲)	
ندارد	۱۰ (%۱۴)	۵ (%۱۴)	۵ (%۱۴)	
اینتوبه	۱ (%۱/۴)	۱ (%۲/۷)	۰ (%۰)	
تعداد دوز سورفکتانت	۱ (۲-۱)	۲ (۲-۱)	۱ (۱-۱)	>۰/۰۰۱

آزمون آماری: (%) Median (IQR) or Frequency. *Chi-Square test، **مقادیر $P < ۰/۰۵$ معنادار در نظر گرفته شد. Continuous positive airway pressure (CPAP).

جدول ۳: مقایسه پیامدهای بالینی و آزمایشگاهی گروه مداخله و کنترل

متغیر	کل (N=۷۴)	کنترل (N=۳۷)	مداخله (N=۳۷)	P
درجه RDS اولیه				۰/۰۳**
۱	۴(۵/۴)	۲(۵/۴)	۲(۵/۴)	
۲	۷(۹/۱۹)	۳(۸/۱)	۳(۸/۱)	
۳	۴۶(۶۲)	۲۲(۵۹)	۲۴(۶۵)	
۴	۱۴(۱۹)	۱۰(۲۷)	۴(۱۱)	
درجه RDS روز سوم				۰/۸**
۰	۱۴(۱۹)	۶(۱۶)	۸(۲۲)	
۱	۴۷(۶۴)	۲۵(۶۸)	۲۲(۵۹)	
۲	۱۳(۱۸)	۶(۱۶)	۷(۱۹)	
CRP اولیه	۱/۵(۱/۰، ۳/۰)	۲/۰(۱/۰، ۳/۰)	۱/۰(۱/۰، ۳/۰)	۰/۴***
CRP روز سوم	۱/۰(۱/۰، ۲/۷)	۱/۰(۱/۰، ۲/۰)	۱/۵(۱/۰، ۲/۹)	۰/۵***
Pdiff CRP	۰/۰(-۱/۰۸، ۰/۳)	۰/۰(-۰/۰، ۲/۰)	۰/۰(-۱/۰، ۰/۵)	۰/۷***
PAB اولیه	۱۵/۰(۱۰/۰، ۳۴/۵)	۱۵/۰(۱۱/۰، ۲۶/۰)	۱۶/۰(۷/۰، ۳۶/۰)	۰/۸***
PAB روز سوم	۱۰/۰(۵/۰، ۱۹/۰)	۱۵/۰(۱۰/۰، ۲۶/۰)	۷/۰(۴/۰، ۱۴/۰)	>۰/۰۰۱***
Pdiff PAB	-۴/۰(-۱۵/۰، ۱/۰)	۱/۰(-۶/۰، ۶/۰)	-۱۱/۰(-۳/۰، -۲۲/۰)	>۰/۰۰۱***

آزمون آماری: *Median (IQR) or Frequency (%), **Chi Square, ***Wilcoxon and Mann Whitney U Test, مقادیر $P < 0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

Pro-oxidant antioxidant balance (PAB), Respiratory distress syndrome (RDS), C reactive protein (CRP), Pairwise difference (Pdiff)

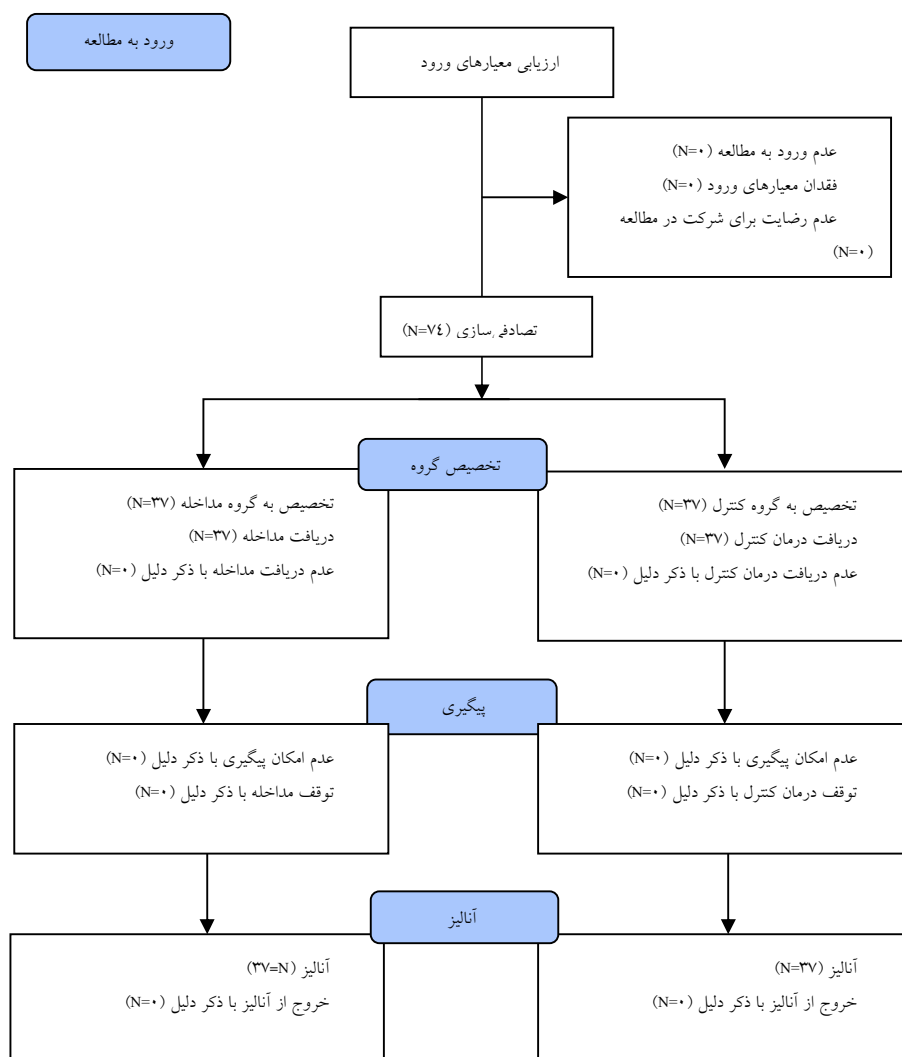
ملاتونین بر P.diff.CRP از نظر آماری معنادار نبود، با OR ۱/۰۱
(۹۵٪ CI ۰/۸۶ تا ۱/۱۸، $P=0/86$).

علاوه بر این، این تحلیل برای دوز سورفکتانت تنظیم شد تا اثر مخدوش کننده بالقوه آن ارزیابی شود. حتی پس از این تنظیم، تأثیر ملاتونین بر P.diff.PAB همچنان ادامه داشت (۹۵٪ CI، $OR=0/89$ ، $P>0/01$). در مقابل، تأثیر ملاتونین بر P.diff.CRP پس از این تنظیم غیرمعنادار باقی ماند (۹۵٪ CI، $OR=1/0$ ، $P=0/90$). تحلیل Logistic regression ترتیبی برای ارزیابی تأثیر ملاتونین بر نمرات دیسترس در روز سوم، با تعدیل درجه دیسترس در روز اول و دوز سورفکتانت، انجام شد. برازش مدل ارزیابی شد. درجه دیسترس در روز اول، پیش بینی کننده معناداری برای درجه دیسترس در روز سوم بود ($P=\beta$ ، $0/2/0-1/072$). در مقابل، دوز سورفکتانت به طور معناداری درجه دیسترس در روز سوم را پیش بینی نکرد ($P=0/879$ ، $\beta=0/53$). علاوه بر این، هیچ تفاوت معناداری بین گروه های کنترل و مداخله در پیش بینی درجه دیسترس

در روز سوم مشاهده نشد ($\beta=0/281$ ، $P=0/594$).

بحث

این کارآزمایی تصادفی، دوسوکور و کنترل شده، اثرات ملاتونین خوراکی را بر سندرم زجر تنفسی (RDS) در نوزادان بررسی کرد. یافته های ما بینش های مهمی در مورد پتانسیل درمانی ملاتونین در مدیریت سندرم زجر تنفسی (RDS) در نوزادان ارائه می دهد. نتیجه اولیه این مطالعه، تأثیر ملاتونین بر استرس اکسیداتیو و نشانگرهای التهابی در نوزادان مبتلا به سندرم زجر تنفسی (RDS) بود. نکته قابل توجه این است که نتایج ما کاهش قابل توجهی در سطح PAB در گروه تحت درمان با ملاتونین در مقایسه با گروه کنترل نشان داد. ملاتونین به عنوان یک جاذب مؤثر گونه های مختلف اکسیژن و نیتروژن فعال عمل می کند و به پروفایل آنتی اکسیدانی قوی آن کمک می کند.^{۱۲،۱۱} این ماده آنزیم های آنتی اکسیدانی حیاتی مانند



شکل ۱: فلوچارت CONSORT

است.^{۱۴} علاوه بر این، در حفظ سیالیت غشاهای بیولوژیکی، که جنبه‌ای حیاتی از یکپارچگی عملکردی آنهاست، نقش مهمی دارد.^{۱۵} با این حال، برخلاف فرضیه ما، ملاتونین به طور قابل توجهی بر سطح پروتئین واکنشی (CRP) که یک نشانگر التهاب است، تأثیر نگذاشت که نشان می‌دهد فواید آن در زمینه سندرم دیسترس تنفسی (RDS) ممکن است در درجه اول از طریق تعدیل استرس اکسیداتیو باشد تا اثرات ضدالتهابی مستقیم.

سوپراکسید دیسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز و گلوتاتیون ردوکتاز را فعال می‌کند و در نتیجه اثربخشی آنتی‌اکسیدانی آن را افزایش می‌دهد.^{۱۱} توانایی آن در نفوذ به موانع فیزیولوژیکی و تعدیل فعالیت‌های آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، آن را به یک آنتی‌اکسیدان خاص و قوی تبدیل می‌کند.^{۱۳} نقش ملاتونین در کاهش استرس اکسیداتیو در سناریوهای مختلف، مانند رویدادهای ایسکمی-ریپرفیوژن، قرار گرفتن در معرض پرتوهای یونیزان و استرس جراحی مشهود بوده

نقاط قوت و محدودیت‌ها: یکی از نقاط قوت کلیدی این مطالعه، طراحی تصادفی، دوسوکور و کنترل‌شده‌ی آن است که سوگیری را به حداقل می‌رساند و امکان ارزیابی قابل اعتمادتری از اثرات ملاتونین را فراهم می‌کند. با این حال، این مطالعه بدون محدودیت نیست. حجم نمونه، اگرچه کافی است، اما همچنان ممکن است تعمیم‌پذیری یافته‌ها را محدود کند. علاوه‌براین، این مطالعه بر پیامدهای کوتاه‌مدت متمرکز بود و بنابراین، اثرات بلندمدت ملاتونین در این زمینه هنوز جای بررسی دارد.

در نتیجه، این مطالعه پتانسیل ملاتونین خوراکی را در کاهش استرس اکسیداتیو در نوزادان مبتلا به سندرم زجر تنفسی (RDS) برجسته می‌کند، اما اثرات محدودی بر التهاب و درجه‌های دیسترس بالینی نشان می‌دهد. یافته‌های ما به شواهد رو به رشد در مورد استفاده درمانی از ملاتونین در مراقبت از نوزادان کمک می‌کند و بر نیاز به یک رویکرد چندوجهی در مدیریت سندرم زجر تنفسی (RDS) در این جمعیت آسیب‌پذیر تأکید دارد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل پایان‌نامه تحت عنوان "بررسی تاثیر ملاتونین خوراکی در درمان سندرم دیسترس تنفسی حاد در نوزادان" در مقطع فوق‌تخصص نوزادان در سال ۱۴۰۱ و کد طرح پژوهشی شماره ۴۰۰۱۵۵۳ و کد کارآزمایی بالینی IRCT20130308012743N3 می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مشهد اجرا شده است.

PAB یک معیار جامع است که با تعیین کمیت اجزای اکسیدان و آنتی‌اکسیدان در بدن، وضعیت کلی استرس اکسیداتیو را منعکس می‌کند. برعکس، CRP یک واکنش‌دهنده فاز حاد است که توسط کبد در پاسخ به التهاب تولید می‌شود.^{۱۶-۱۸} عدم تطابق در نتایج کاهش PAB و CRP را می‌توان به مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیکی متمایزی که ملاتونین بر آنها تأثیر می‌گذارد، نسبت داد. در حالی که ملاتونین مستقیماً گونه‌های فعال اکسیژن را از بین می‌برد، در نتیجه نشانگرهای استرس اکسیداتیو مانند PAB را کاهش می‌دهد، تأثیر آن بر نشانگرهای التهابی مانند CRP ممکن است ظریف‌تر باشد.^{۱۹} تعدیل التهاب توسط ملاتونین می‌تواند شامل تعاملات پیچیده با سایر مسیرهای سلولی و مولکولی باشد که در این مطالعه به‌طور مستقیم ارزیابی نشده‌اند. علاوه‌براین، با توجه به ماهیت حاد RDS و پاسخ نسبتاً تأخیری CRP به مداخلات درمانی، ممکن است بازه زمانی مطالعه ما برای مشاهده تغییرات قابل‌توجه در سطح CRP کافی نبوده باشد. عدم تأثیر قابل‌توجه ملاتونین بر نمرات دیسترس تنفسی و سطح CRP، ارزیابی مجدد نقش آن در مدیریت بالینی RDS را ضروری می‌سازد. در حالی که ملاتونین در کاهش استرس اکسیداتیو نویدبخش است، اما تأثیر مستقیم آن بر پیامدهای بالینی، مانند شدت دیسترس تنفسی، ممکن است محدود باشد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که اگرچه ملاتونین می‌تواند یک مکمل ارزشمند در درمان RDS در نوزادان باشد، اما نباید تنها تمرکز مداخلات درمانی، به‌ویژه در مدیریت التهاب، باشد.

References

- Bhandari AP, Nnate DA, Vasanthan L, Konstantinidis M, Thompson J. Positioning for acute respiratory distress in hospitalised infants and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022(6).
- Yadav S, Lee B, Kamity R. Neonatal Respiratory Distress Syndrome. [Updated 2021 Jul 31]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- Dyer J. Neonatal respiratory distress syndrome: tackling a worldwide problem. *Pharmacy and Therapeutics*. 2019;44(1):12.
- Li Y, Wang W, Zhang D. Maternal diabetes mellitus and risk of neonatal respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Acta diabetologica*. 2019;56:729-40.
- Smith PB, Ambalavanan N, Li L, Cotten CM, Laughon M, Walsh MC, et al. Approach to infants born at 22 to 24 weeks' gestation: relationship to outcomes of more-mature infants. *Pediatrics*. 2012;129(6):e1508-e16.
- Li L, Gang X, Wang J, Gong X. Role of melatonin in respiratory diseases. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2022;23(4):1-9.
- Reiter RJ, Tan D-X, Manchester C, Lopez Burillo S, Juan MS, Mayo C. Melatonin: detoxification of oxygen and nitrogen-based toxic reactants. In: *Developments in Tryptophan and Serotonin Metabolism*. 2003:539-48.
- Tamura H, Jozaki M, Tanabe M, Shirafuta Y, Mihara Y, Shinagawa M, et al. Importance of melatonin in assisted reproductive technology and ovarian aging. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(3):1135.
- Pedreira PR, Garcia-Prieto E, Parra D, Taboada F, Albaiceta G. Effects of melatonin in an experimental model of ventilator-induced lung injury. *Critical Care*. 2008;12:1-.
- Elfaragry MS, Elsharaby R, Younis RL, Abu-Risha S. Melatonin Supplementation as an Adjuvant Therapy in Neonatal Respiratory Distress Syndrome. *Journal of Clinical Neonatology*. 2020;9(3):196-201.
- Reiter RJ, Tan D-X, Osuna C, Gitto E. Actions of Melatonin in the Reduction of Oxidative Stress. *Journal of Biomedical Science*. 2000;7:444-58.
- Karaaslan Ç, Suzen S. Antioxidant properties of melatonin and its potential action in diseases. *Current topics in medicinal chemistry*. 2015;15(9):894-903.

13. Bonnefont-Rousselot D, Collin F. Melatonin: action as antioxidant and potential applications in human disease and aging. *Toxicology*. 2010;278(1):55-67.
14. Küçükakin B, Gögenur I, Reiter RJ, Rosenberg J. Oxidative stress in relation to surgery: is there a role for the antioxidant melatonin? *The Journal of surgical research*. 2009;152(2):338-47.
15. García JJ, López-Pingarrón L, Almeida-Souza P, Trés A, Escudero P, García-Gil FA, et al. Protective effects of melatonin in reducing oxidative stress and in preserving the fluidity of biological membranes: a review. *Journal of Pineal Research*. 2014;56.
16. Forouzanfar F, Vakilzadeh MM, Mehri A, Pourbagher-Shahri AM, Ganjali S, Abbasifard M, et al. Anti-arthritis and Antioxidant Effects of Trehalose in an Experimental Model of Arthritis. *Recent Advances in Inflammation & Allergy Drug Discovery*. 2023;17(2):145-51.
17. Shirzad N, Taghvaei M, Ferns GA, Qorbani M, Hemmatabadi M, Mobarra N. Serum Prooxidant-Antioxidant Balance and hs-CRP in Patients with Clinical and Subclinical Hypothyroidism. *Int J Prev Med*. 2022;13:120.
18. Klümper N, Saal J, Berner F, Lichtensteiger C, Wyss N, Heine A, et al. C reactive protein flare predicts response to checkpoint inhibitor treatment in non-small cell lung cancer. *J Immunother Cancer*. 2022;10(3).
19. Tan DX, Reiter RJ, Manchester LC, Yan MT, El-Sawi M, Sainz RM, et al. Chemical and physical properties and potential mechanisms: melatonin as a broad spectrum antioxidant and free radical scavenger. *Curr Top Med Chem*. 2002;2(2):181-97.

Effects of oral melatonin on acute respiratory distress syndrome in neonates: a randomized, double-blind, controlled trial

Fatemeh Hajizadeh Saffar
M.D.¹

Seyede Farnaz Mousavi M.D.²

Ashraf Mohammadzadeh M.D.²

Ahmad Shah Farhat M.D.²

Daryoush Hamidi Alamdari
Ph.D.³

Elham Bakhtiari Ph.D.⁴

Ezzat Khodashenas M.D.^{2*}

1- Department of Neonatology,
Faculty of Medicine, Torbat
Heydariye University of Medical
Sciences, Torbat Heydariye, Iran.

2- Department of Neonatology,
Neonatal Research Center, Faculty
of Medicine, Mashhad University of
Medical Sciences, Mashhad, Iran.

3- Department of Clinical
Biochemistry, Faculty of Medicine,
Mashhad University of Medical
Sciences, Mashhad, Iran.

4- Clinical Research Development
Unit, Faculty of Medicine, Mashhad
University of Medical Sciences,
Mashhad, Iran.

* Corresponding author: Department of
Neonatology, Neonatal Research Center,
Faculty of Medicine, Mashhad
University of Medical Sciences,
Mashhad, Iran.
Tel: +98-51-38022627
E-mail: khodashenas@mums.ac.ir

Abstract

Received: 24 Oct. 2025 Revised: 29 Oct. 2025 Accepted: 14 Dec. 2025 Available online: 22 Dec. 2025

Background: Neonatal Acute Respiratory Distress Syndrome (RDS), also known as Surfactant Deficiency Disorder (SDD) and formerly Hyaline Membrane Disease (HMD), predominantly affects preterm neonates and is primarily a consequence of pulmonary immaturity. It remains a significant challenge in global neonatal care. Recent research has shed light on the potential therapeutic benefits of melatonin, particularly due to its antioxidant and anti-inflammatory properties. Recognized for its strong radical-scavenging activity, melatonin can neutralize various harmful oxygen-derived reactants, making it a potent endogenous antioxidant. This quality is especially relevant in pulmonary disorders, where oxidative stress and inflammation play critical roles. The role of melatonin in RDS management is not well established.

Methods: This double-blind, randomized clinical trial at Emam Reza Hospital, a tertiary center in Mashhad, Iran, enrolled 74 neonates diagnosed with RDS between 2022 and 2023. Participants, aged 1 to 30 days, were randomly assigned to receive either oral melatonin (10 mg/kg per day for three days) alongside standard treatment or standard treatment alone. The outcomes were Prooxidant-Antioxidant Balance (PAB) levels and C-reactive protein (CRP) levels, and severity based on RDS grading measured on the first- and third-days post-birth.

Results: The study demonstrated a significant reduction in PAB levels in the melatonin-treated group, indicating a reduction in oxidative stress. However, melatonin did not significantly impact CRP levels or distress grades. The logistic regression analysis adjusted for surfactant dose confirmed the effect of melatonin on reducing oxidative stress without significantly influencing CRP levels.

Conclusion: Oral melatonin shows potential in reducing oxidative stress in neonates with RDS but has limited effects on inflammation markers and clinical distress grades. Our findings contribute to the growing body of evidence on the therapeutic use of melatonin in neonatal care, underscoring the need for a multifaceted approach in the management of ARDS in this vulnerable population.

Keywords: inflammation, melatonin, neonatal acute respiratory distress syndrome, oxidative stress.