





دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی اراک

دانشکده پزشکی

پایان نامه :

پایان نامه جهت دریافت درجه دکترای تخصصی در رشته داخلی

عنوان :

**تاثیر ملاتونین بر کیفیت خواب بیماران دیالیزی**

استاد راهنما :

**دکتر مهناز عدالت نژاد**

(متخصص داخلی، فوق تخصص کلیه و فشار خون، استادیار دانشگاه علوم پزشکی اراک)

استاد مشاور :

**دکتر فرشید حق وردی**

(متخصص داخلی، فوق تخصص کلیه و فشار خون، استادیار دانشگاه علوم پزشکی اراک)

نگارش و پژوهش :

**دکتر طاهره حسین تبار**

(دستیار تخصصی داخلی)

سال تحصیلی ۱۳۹۰-۱۳۹۱

تقدیم بہ

## روح پاک پدرم

کہ عالمانہ بہ من آموخت تا چگونه در عرصہ زندگی، ایستادگی را تجربہ نمایم

و

مادرم

دریای بی کران فداکاری و عشق کہ وجودم برایش ہمہ نج بود و وجودش برایم ہمہ مہر

تقدیم به

بهترین های خطاتم

همسر عزیزم

سهیل

او که مهرش سایه کستر خطاتم و وجودش کرمانش حیاتم است به پاس همه خوبی ها و مهربانی ها

و فرزند دلبندم

محمد

که وجودش زیباترین و عزیزترین هدیه خداوند است.

او که با قلب مهربانش بودن گاه و بیگاه مراد این سالها صبوری کرد.

باشد تا نشاء تمامی خط های سبز زندگیمان گردد.

من لم يشكر المخلوق، لم يشكر الخالق

تقدیر و سپاس از  
استاد گرامی

سرکار خانم دکتر مهناز عدالت نژاد

و

جناب آقای دکتر فرید حق وردی

که در انجام مراحل مختلف این تحقیق صمیمانه و وقت گرانمای خود را در اختیارم گذاشتند و بی شک بدون راهنمایی  
ارزنده شان این کار محقق نمی شد.

## چکیده فارسی

**عنوان:** تأثیر ملاتونین بر کیفیت خواب بیماران دیالیزی

**استاد راهنما:** دکتر مهناز عدالت نژاد، متخصص داخلی، فوق تخصص کلیه و فشار خون،

استادیار دانشگاه

**استاد مشاور:** دکتر فرشید حق وردی، متخصص داخلی، فوق تخصص کلیه و فشار خون،

استادیار دانشگاه

**نگارش و پژوهش:** دکتر طاهره حسین تبار، دستیار تخصصی داخلی

**مقدمه زمینه و هدف:** اختلال خواب در بیماران مبتلا به نارسایی پیشرفته کلیه شایع است. ملاتونین خوراکی دارای اثرات خواب آور در افراد سالم می باشد و می تواند باعث بهبود خواب در بیماران مختلف گردد. مطالعات اخیر به تاثیر مثبت احتمالی ملاتونین در بهبود کیفیت خواب بیماران دیالیزی اشاره نموده اند. هدف از مطالعه حاضر بررسی تاثیر مصرف روزانه ملاتونین بر روی بهبود کیفیت خواب بیماران همودیالیزی می باشد.

**مواد و روش ها:** این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور می باشد که بر روی ۶۸ بیمار همودیالیزی جهت مقایسه اثر مصرف روزانه ملاتونین (۳mg) یا دارو نما انجام شد. پس از شش هفته درمان و پس از یک دوره ی شستشوی ۷۲ ساعته جای گروه دارو و دارونما عوض شد. کیفیت خواب بیماران با استفاده از پرسشنامه PSQI در ابتدا، هفته ۶ و ۱۲مقایسه گردید.

**یافته ها:** ملاتونین به صورت معنی داری باعث بهبود متغیرهای کلی خواب PSQI ( $P<0.001$ ) به خصوص کیفیت خواب ( $P<0.001$ )، خواب موثر ( $P=0.005$ ) و طول مدت

خواب ( $P < 0.001$ ) شد. تفاوت معنی داری در تاخیر به خواب رفتن و خواب آلودگی روزانه وجود نداشت. ملاتونین همچنین باعث افزایش لیپوپروتئین با دانسیته ی بالای (HDL) ( $P = 0.003$ ) شده و نیاز به اریترپوئیتین پس از درمان با ملاتونین کاهش پیدا کرد ( $P < 0.001$ ).

**نتیجه گیری:** بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه ملاتونین می تواند باعث بهبود خواب در بیماران ESRD شود. تاثیر متوسط در افزایش HDL کلسترول و کاهش نیاز به اریترپوئیتین از دیگر مزایای این درمان است.

**کلمات کلیدی:** نارسایی کلیه، همودیالیز، ملاتونین، شاخص کیفیت خواب پیتسبورگ،

خواب

فهرست مطالب

عنوان صفحه

فصل اول : مقدمه

- ۱-۱- بیان مسئله ..... ۲
- ۲-۱- اهداف طرح ..... ۵
- ۱-۲-۱- هدف اصلی ..... ۵
- ۲-۲-۱- اهداف ویژه ..... ۵
- ۳-۲-۱- اهداف کاربردی ..... ۶
- ۳-۱- فرضیات و سوالات ..... ۶
- ۱-۳-۱- فرضیه ..... ۶
- ۲-۳-۱- سئوالات ..... ۶
- ۴-۱- تعریف واژه ها ..... ۸

فصل دوم : بررسی متون

- ۱-۲- مروری بر مطالعات انجام شده ..... ۱۰

فصل سوم : مواد و روش کار

- ۱-۳- حجم نمونه و جامعه مورد آزمون ..... ۱۵
- ۲-۳- حجم نمونه و روش نمونه گیری ..... ۱۵
- ۳-۳- روش کار ..... ۱۵



۱۷..... ۱-۳-۳- معیارهای ورود به مطالعه

۱۸..... ۲-۳-۳- معیارهای خروج از مطالعه

۱۸..... ۳-۳-۳- ابزار جمع آوری داده ها

۲۰..... ۴-۳- جدول متغیرها

۲۱..... ۵-۳- ملاحظات اخلاقی

### فصل چهارم : یافته‌ها

۲۳..... ۱-۴- نتایج

### فصل پنجم : بحث و نتیجه گیری

۳۱..... ۱-۵- بحث و نتیجه گیری

۳۳..... ۱-۱-۵- اختلالات خواب

۳۷..... ۲-۱-۵- پروفایل لیپید

۳۹..... ۳-۱-۵- آنمی

۴۱..... ۲-۵- موانع و مشکلات طرح

۴۱..... ۳-۵- نتیجه نهایی

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۲۴.....	جدول ۱-۴ : علل خروج از مطالعه برخی از بیماران
	جدول ۲-۴ : میانگین پروفایل لیپید و هموگلوبین در جمعیت مورد مطالعه قبل از شروع دارو و دارونما.....
۲۵.....	جدول ۳-۴ : میانگین اسکور خواب در جمعیت مورد مطالعه قبل از شروع دارو یا دارونما..
	جدول ۴-۴ : میانگین اسکور خواب در جمعیت مورد مطالعه بعد از ۶ هفته دارو و دارونما.
۲۸.....	جدول ۵-۴ : میانگین پروفایل لیپید بعد از مصرف دارو و دارونما .....
	جدول ۶-۴ : میانگین میزان هموگلوبین و میزان نیاز به اریترپوئتین بعد از مصرف دارو و دارونما.....
۲۹.....	جدول ۱-۵ : مقایسه مطالعات سالهای اخیر درباره اسکور اجزای خواب .....
۳۶.....	

# فصل اول

مقدمه

### ۱-۱- بیان مسئله

بیماری نارسایی پیشرفته کلیه (End Stage Renal Disease (ESRD) یک مشکل سلامت عمومی در سطح دنیا است که شیوع آن در حال افزایش می باشد. با توجه به افزایش شیوع این بیماری و تاثیراتی که این بیماری و همودیالیز بر کیفیت زندگی (quality of life) این بیماران دارد، تحقیقات گسترده ای برای یافتن روش هایی جهت بهبود کیفیت زندگی این بیماران در حال انجام است. یکی از مشکلاتی که باعث اختلال در کیفیت زندگی این بیماران می گردد اختلالات خواب است که باعث کم شدن کیفیت زندگی آنان و تاثیرات منفی بر روی سلامت عمومی داشته و سبب افزایش میزان ابتلا به بیماریهای قلبی-عروقی و افزایش میزان مرگ و میر این بیماران می شود.

اختلالات خواب در بیماران مبتلا به ESRD و دیالیزی شایع تر از جمعیت عمومی می باشد به طوری که ۸۰-۳۰٪ بیماران مبتلا به ESRD و دیالیزی دچار اختلالات خواب هستند. این اختلالات خواب شامل بی خوابی، آپنه حین خواب، سندرم پای بی قرار، بیماری حرکات پررودیک اندام، خواب آلودگی بیش از حد در طول روز، راه رفتن حین خواب، کابوس شبانه و چرت زدن در طول روز می باشد (۱و۲).

هورمون ملاتونین که از غده پینه آل ترشح می شود نقش مهمی در هماهنگی سیکل شبانه روزی خواب و بیداری دارد. در افراد طبیعی ملاتونین فقط در طول شب ترشح می شود که افزایش ترشح ملاتونین در غروب منجر به خواب در شب می گردد(۳). تولید ملاتونین در غده پینه آل از اسید آمینه تریپتوفان و توسط آنزیم ۵- هیدروکسی تریپتامین N - استیل ترانسفراز می باشد. چرخه نور و تاریکی مهمترین سیستم تنظیم کننده ترشح ملاتونین است که اطلاعات نوری از طریق فیبرهای شبکیه - هیپوتالاموس به هسته سوپراکیاسماتیک می رود و از آنجا به شبکه سمپاتیک گردنی رفته و نهایتاً باعث ترشح ملاتونین از غده پینه آل می گردد. در طول روز، وجود نور مانع ترشح ملاتونین از غده پینه آل می شود (۳).

در افرادی که ترشح ملاتونین در آنان بصورت نامتناسب با زمان ترشح می شود، اختلالات خواب بروز می نماید. تجویز اگزورژن ملاتونین باعث بهتر شدن سیکل خواب و بیداری و تاخیر در ریتم ترشح ملاتونین می شود و باعث همزمان شدن مجدد ترشح ملاتونین می گردد. تجویز ملاتونین اگزورژن آنزیم NAT را بای پس می کند که باعث بهبود موقت فعالیت آنزیمی شده و فعالیت آنزیمی NAT از سر گرفته می شود و منجر به ساخته شدن و ترشح مجدد ملاتونین داخلی می گردد. بنابراین پس از یک دوره تجویز ملاتونین اگزورژن، تولید و ترشح ملاتونین داخلی در شب مجدداً از سر گرفته می شود (۳).

اگرچه بیشتر مطالعات بر روی ملاتونین اگزورژن، معطوف به تاثیر این ترکیبات بر روی اختلال خواب است اما امروزه با توجه به مطالعات تجربی گسترده ای که انجام شده است تاثیر ملاتونین در تنظیم متابولیسم گلوکز و ارتباط بین مقاومت به انسولین و کاهش ملاتونین مورد توجه قرار گرفته است. امروزه کارآزمایی های بالینی کوچکی در زمینه تاثیر ملاتونین بر روی بهبود متابولیسم قند، چربی و فشارخون در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک و بیماران دیابتی تیپ ۲ وجود دارد که مطرح کننده افق تازه ای در بهبود اختلالات متابولیک در این بیماران با تجویز ملاتونین می باشد (۳).

در بیماران ESRD و همودیالیزی غلظت ملاتونین شبانه بصورت قابل توجهی کمتر از افراد طبیعی است، هرچند علت کاهش غلظت ملاتونین در این بیماران مشخص نیست. اگر چه مطالعات محدودی در زمینه تاثیر ملاتونین بر روی کیفیت خواب بیماران همودیالیزی وجود دارد اما در ایران مطالعه ای در این زمینه انجام نشده است. از طرفی جهت درمان اختلالات خواب در این افراد هیچگونه درمان موثری وجود ندارد و داروهای خواب آور و آرامبخش معمول دارای عوارض جانبی متعدد می باشد، از اینرو جهت بهبود کیفیت خواب این بیماران و بهبود کیفیت زندگی آنان در راستای کاهش مورتالیتی، بر آن شدیم تا اثرات ملاتونین اگزورژن را بر روی اختلالات خواب بررسی نموده و در صورت نتایج مثبت، قدم موثری در جهت بهبود کیفیت زندگی آنان برداریم.

**۱-۲- اهداف طرح****۱-۲-۱- هدف اصلی**

اثر ملاتونین بر روی شاخص های کیفیت خواب بیماران همودیالیزی چگونه است؟  
اثر ملاتونین بر روی پروفایل لیپیدی و میزان نیاز به اریتروپوئین بیماران همودیالیزی چگونه است؟

**۱-۲-۲- اهداف ویژه**

- تعیین اثر ملاتونین بر روی بهبود توصیف کلی بیمار از کیفیت خواب.
- تعیین اثر ملاتونین بر روی بهبود تاخیر در به خواب رفتن.
- تعیین اثر ملاتونین بر روی بهبود طول مدت خواب مفید.
- تعیین اثر ملاتونین بر روی بهبود کفایت خواب.
- تعیین اثر ملاتونین بر روی بهبود اختلالات خواب ( بیدار شدن شبانه ).
- تعیین اثر ملاتونین بر روی میزان داروی خواب آور مصرف.
- تعیین اثر ملاتونین بر روی بهبود عملکرد صبحگاهی بیمار ناشی از بیخوابی و یا بد خوابی شبانه.
- تعیین اثر ملاتونین بر روی سطح کلسترول توتال خون بیماران.
- تعیین اثر ملاتونین بر روی تری گلیسرید خون بیماران.

- تعیین اثر ملاتونین بر روی HDL خون بیماران.
- تعیین اثر ملاتونین بر روی LDL خون بیماران.
- تعیین اثر ملاتونین بر روی هموگلوبین خون بیماران.
- تعیین اثر ملاتونین بر روی میزان اریتروپوئتین مورد نیاز بیماران.

### ۱-۲-۳- اهداف کاربردی

در صورت اثبات اثر ملاتونین بر بهبود خواب در بیماران ESRD می توان از این دارو با توجه به عدم عوارض جانبی مهم، در درمان اختلال خواب این بیماران استفاده کرد.

### ۱-۳- فرضیات و سوالات

#### ۱-۳-۱- فرضیه

- ملاتونین تاثیری بر روی کیفیت خواب، پروفیل چربی، میزان هموگلوبین و دوز مورد نیاز اریتروپوئتین ندارد.

#### ۱-۳-۲- سؤالات

- اثر ملاتونین بر روی توصیف کلی بیمار از کیفیت خواب چه میزان است؟
- اثر ملاتونین بر روی بهبود تأخیر در به خواب رفتن چه میزان است؟



- اثر ملاتونین بر روی بهبود طول مدت خواب مفید چه میزان است؟
- اثر ملاتونین بر روی بهبود کفایت خواب مفید چه میزان است؟
- اثر ملاتونین بر روی بهبود اختلالات خواب ( بیدار شدن شبانه ) چه میزان است؟
- اثر ملاتونین بر روی میزان داروی خواب آور مصرفی بیمار چه میزان است؟
- اثر ملاتونین بر روی بهبود عملکرد صبحگاهی بیمار چه میزان است؟
- اثر ملاتونین بر روی سطح کلسترول توتال خون بیماران بیمار چه میزان است؟
- اثر ملاتونین بر روی تری گلیسرید خون بیماران بیمار چه میزان است؟
- اثر ملاتونین بر روی HDL خون بیماران بیمار چه میزان است؟
- اثر ملاتونین بر روی LDL خون بیماران بیمار چه میزان است؟
- اثر ملاتونین بر روی Hb خون بیماران بیمار چه میزان است؟
- اثر ملاتونین بر روی میزان اریتروپوئین مورد نیاز بیماران بیمار چه میزان است؟

**۱-۴- تعریف واژه ها**

(۱) End-stage Renal disease: ESRD: نارسایی مزمن و غیر قابل برگشت کلیه به

صورتی که کلیه ها قادر به ترشح مواد زاید از بدن نیستند و بدن جهت دفع مواد


زاید نیازمند به پیوند کلیه یا دیالیز می باشد.

(۲) NAT: 5-Hydroxy triptamin \_N\_Acetyl: آنزیمی است که تولید ملاتونین

در غده پینه آل توسط این آنزیم از اسید آمینه تریپتوفان صورت می گیرد.

(۳) Pittsburgh sleep quality Index: PSQI : شاخص اندازه گیری کیفیت خواب

پیتسبورگ



# فصل دوم

**بررسی متون**

**۲-۱- مروری بر مطالعات انجام شده**

(۱) Koch و همکاران در سال ۲۰۱۰ طی یک مطالعه بر ۳۹ بیمار با عنوان ریتم های متفاوت ملاتونین و ریتم های خواب و بیداری در بیماران تحت دیالیز صفاقی، همودیالیز شبانه و روزانه دریافتند که متغیرهای خواب در هر ۳ گروه دچار اختلال بود و به نظر می رسید که ملاتونین نقش مهمی در اختلال سیکل خواب و بیداری این بیماران داشته باشد (۴).

(۲) Koch و همکاران در سال ۲۰۰۹ طی یک مطالعه با عنوان اثرات ملاتونین بر روی ریتم خواب و بیداری در بیماران همودیالیزی دریافتند که اغلب متغیرهای خواب بیماران دیالیزی مختل بوده و بیماران تحت درمان با دیالیز طی روز وضعیت خواب بدتری دارند. این مطالعه که ۲۰ بیمار تحت بررسی قرار گرفتند نشان داد که درمان با ملاتونین آگزوزن در این بیماران باعث بهبود در متغیرهای خواب و همچنین بهبود در ریتم شبانه ملاتونین می گردد (۵).

(۳) Labonia W و همکاران در سال ۲۰۱۰ طی یک مطالعه با عنوان "ملاتونین وضعیت بلوک کردن آهن توسط سیستم رتیکواندوتلیال و وضعیت آهن را در بیماران همودیالیز تصحیح می کند" دریافتند که درمان با ملاتونین قویاً وضعیت