

## Effects of Melatonin on IL-6 Serum Level Changes and Fatigue Caused by Adjuvant Chemoradiotherapy in Breast Cancer Women: A Randomized Controlled Trial

Sedighi Pashaki A<sup>1</sup>, Afshar S<sup>2</sup>, Mohamadian K<sup>1</sup>, Gholami MH<sup>3</sup>, Moradi A<sup>4</sup>, Keshtpour Amlashi Z<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Radiotherapy Oncology, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

<sup>2</sup> Research Center for Molecular Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

<sup>3</sup> Mahdiah Radiotherapy Center, Hamadan, Iran

<sup>4</sup> Department of Social Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

Receive: 1/6/2020  
Accepted: 3/1/2021

\*Corresponding Author:  
Zahraka6667@gmail.com

Ethics Approval:  
IR.UMSHA.REC.1397.5

### Abstract

**Introduction:** Cancer-related fatigue is one of the most common and debilitating complications of breast cancer. Cancer patients have been found to have lower levels of melatonin, and fatigue has been shown to be correlated with both melatonin and interleukin (IL-6) in cancer patients. This study aimed to evaluate the fatigue and serum level of IL-6 in response to melatonin treatment in breast cancer patients.

**Methods:** In this double-blinded clinical trial, 74 women with breast cancer were evaluated for the effect of melatonin on fatigue induced by adjuvant chemotherapy and radiotherapy. The intervention group (n=38) started receiving 6 mg of oral melatonin from 6 to 7 days before the start of adjuvant therapy until the disease progression, while the control group (n=36) received a placebo during this time. The fatigue scores and serum IL-6 levels of both groups were measured at baseline and after the intervention, and the changes were compared.

**Results:** The mean age of participants in the control group was  $46.05 \pm 10.55$  y, and that of the intervention group was  $50.47 \pm 10.79$  y ( $P = 0.223$ ). The mean postintervention fatigue scores for the placebo and melatonin groups were  $52.61 \pm 4.57$  and  $25.16 \pm 15.86$ , respectively ( $P < 0.001$ ). There was no difference in the mean IL-6 level between the groups ( $P = 0.721$ ).

**Conclusion:** Administering melatonin in women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy and radiotherapy leads to a significant reduction in fatigue but does not affect serum IL-6 levels.

**Keywords:** Breast Cancer, Fatigue, Melatonin, IL-6

## ارزیابی اثرات ملاتونین بر خستگی و تغییرات سطوح سرمی اینترلوکین ۶ ناشی از شیمی‌درمانی و پرتودرمانی ادجوانت در زنان مبتلا به سرطان پستان: کارآزمایی بالینی

عبدالعظیم صدیقی پاشاکی<sup>۱</sup>، سعید افشار<sup>۲</sup>، کمال محمدیان<sup>۱</sup>، محمدهادی غلامی<sup>۳</sup>، عباس مرادی<sup>۴</sup>، زهرا کشت پور املشی<sup>۱\*</sup>

<sup>۱</sup> گروه رادیوتراپی - انکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

<sup>۲</sup> گروه پزشکی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

<sup>۳</sup> مرکز رادیوتراپی مهدیه، همدان، ایران

<sup>۴</sup> گروه پزشکی اجتماعی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

### چکیده

تاریخ ارسال: ۹۹/۳/۱۲

تاریخ پذیرش: ۹۹/۱۰/۱۴

نویسنده مسئول:

Zahraka6667@gmail.com

**مقدمه:** خستگی ناشی از سرطان یکی از عوارض شایع و ناتوان کننده سرطان پستان است. مشاهده شده که بیماران سرطانی سطوح پایین تری از ملاتونین را دارند و بین ملاتونین و اینترلوکین ۶ با خستگی بیماران سرطانی ارتباط وجود دارد. از این رو هدف این مطالعه ارزیابی ارتباط مصرف ملاتونین در بیماران سرطان پستان با خستگی و سطوح سرمی اینترلوکین ۶ می‌باشد.

**روش بررسی:** در یک کارآزمایی بالینی دوسوکور تاثیر داروی ملاتونین بر کاهش خستگی ناشی از شیمی‌درمانی و پرتودرمانی ادجوانت در ۷۴ زن مبتلا به سرطان پستان مورد بررسی قرار گرفت. گروه مداخله (۳۸ نفر) بیماران داروی ملاتونین را از ۱ هفته قبل از شروع درمان ادجوانت به صورت ongoing طی درمان و پس از آن و تا بعد از زمان نمونه‌گیری خون ادامه دادند تا زمانی که سرطان پستان مجدداً پیشرفت کند (هر شب ۶ گرم) و گروه کنترل (۳۶ نفر) همزمان پلاسبو دریافت نمودند. نمره خستگی هر دو گروه قبل و پس از درمان با پرسشنامه BFI و اینترلوکین ۶ سرم پس از درمان به روش الیزا ارزیابی و مقایسه شد.

**یافته‌ها:** میانگین سن بیماران در گروه مداخله و کنترل به ترتیب ۵۰/۴۷±۱۰/۷۹ و ۵۰/۵۵±۱۰/۵۵ سال بود (P=۰/۲۲۳). پس از مداخله، در گروه درمان دارویی ملاتونین و پلاسبو به ترتیب، میانگین نمره خستگی ۲۵/۱۶±۱۵/۸۶ و ۵۲/۶۱±۴/۵۷ (P<۰/۰۰۱) و میانگین اینترلوکین ۶ در گروه مداخله و کنترل به ترتیب ۰/۰۶۳±۰/۱۹ و ۰/۰۶۸±۰/۱۳ بود (P=۰/۷۲۱).

**نتیجه‌گیری:** تجویز داروی خوراکی ملاتونین در زنان مبتلا به سرطان پستان تحت پرتودرمانی و شیمی‌درمانی ادجوانت به طور معناداری خستگی آنان را کاهش می‌دهد اما بر سطح سرمی اینترلوکین ۶ تاثیر ندارد.

**واژه‌های کلیدی:** سرطان پستان، خستگی، ملاتونین، اینترلوکین ۶

## مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین نوع بدخیمی و علت پیش‌تاز مرگ مرتبط با سرطان در زنان سراسر جهان و از جمله کشور ایران بوده و دلیل ۲۴/۶٪ از تمام موارد سرطان در زنان ایرانی می‌باشد (۱). خستگی مرتبط با سرطان (CRF<sup>۱</sup>) یکی از شایع‌ترین و ناتوان‌کننده‌ترین عوارض جانبی در بیماران سرطانی است که تحت درمان ادجوانت (شیمی‌درمانی، پرتودرمانی) قرار می‌گیرند (۲) و عملکرد فردی و کیفیت زندگی بیمار را مختل می‌کند (۳).

مکانیزم پاتوفیزیولوژیک زمینه‌ساز CRF علی‌رغم تحقیقات زیاد هنوز روشن نشده است (۴). گرچه وابسته‌های بیولوژیک مثل هموگلوبین، آلبومین (۵، ۶) و سایکولوژیک مثل افسردگی (۷) خستگی شناسایی شده‌اند، این فاکتورها به صورت ثابت با خستگی همبستگی ندارند و به صورت کامل وقوع خستگی را در جمعیت بیماران سرطانی توجیه نمی‌کند (۸).

ایجاد خستگی متوسط تا شدید در همراهی با سایر علائم مانند درد، اشتهای کم، اضطراب، خواب‌آلودگی و خواب آشفته فرضیه نقش داشتن پروسه‌های التهابی را در CRF مطرح می‌کند (۴). به خصوص سیتوکین‌های (اینترلوکین ۶<sup>۲</sup>) و TNF- $\alpha$ <sup>۳</sup> با خستگی مزمن به صورت In vivo و In vitro همراهی دارند (۹). این دو سیتوکین پیش التهابی ممکن است به صورت سینرژیک با سایر مکانیزم‌های موثر بر مغز مانند اختلال در تنظیم سروتونین، فعال‌سازی فاکتور رشد، قطع محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال و اختلال تعدیل ریتم شبانه‌روزی، منجر به CRF شوند. ملاتونین (N-MLT; acetyl-5-methoxytryptamine) یک هورمون با الگوی ترشح شبانه و دوره‌ای از غده هیپوفیز است که به طرز پیچیده‌ای در تنظیم عملکرد اندوکراین و تعدیل ریتم شبانه‌روزی انسان دخیل است (۱۰، ۱۱). این نوروهورمون، دارای خواص آنتی‌اکسیدانی قوی، تعدیل ایمنی، انکواستاتیک، آنتی‌پریلیفراتیو (۱۲، ۱۳) و همچنین خواب‌آوری و ضدافسردگی می‌باشد (۱۴). بیماران سرطانی به‌طور کلی سطوح پایین‌تری از ملاتونین نسبت به جمعیت سالم دارند (۱۵، ۱۶).

داروی ملاتونین مشتق از این هورمون به صورت مکمل ملاتونین اگروژن با عوارض جانبی ناچیز (شامل کرامپ شکمی، سر درد و...) در دسترس می‌باشد (۱۷) و در انکولوژی با دوزهای خوراکی ۳ الی ۲۰ میلی‌گرم روزانه استفاده می‌شود (۱۴، ۱۸-۲۰). طبق نتایج برخی مطالعات، تاثیر مثبت این دارو به‌طور کلی در بهبود کیفیت زندگی بیماران سرطانی تحت درمان تسکینی نشان داده شده است (۲۱-۲۸) ولی نتایج در مورد سودمندی این دارو به‌صورت اختصاصی در کاهش خستگی بیماران سرطان پستان تحت درمان با شیمی‌درمانی و پرتودرمانی ادجوانت محدود است (۱۹، ۲۰، ۲۴ و ۲۹).

در این مطالعه ارتباط بین سطح سرمی اینترلوکین ۶ با خستگی ناشی از پرتودرمانی و شیمی‌درمانی ادجوانت در بیماران زن با سرطان پستان تحت درمان با داروی ملاتونین مورد بررسی قرار گرفت.

## مواد و روش‌ها

در یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سویه کور تعداد ۴۲ نفر از زنان مبتلا به سرطان پستان با استیج‌های I الی III (طبق سیستم AJCC) تحت شیمی‌درمانی در مرکز آموزشی درمانی بعثت وابسته به دانشگاه علوم پزشکی همدان و مرکز خیریه تشخیصی و درمانی مهدیه همدان در سال ۱۳۹۷ به روش سرشماری انتخاب شدند. این کارآزمایی در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران (IRCT) به شناسه IRCT20180426039421N1 و در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان با شناسه IR.UMSHA.REC.1397.5 ثبت گردیده است. بیماران با استفاده از روش بلوک‌های تصادفی‌سازی (Randomization Block) چهارتایی در دو گروه درمانی ملاتونین خوراکی (گروه مداخله) و پلاسبو گروه کنترل تخصیص یافتند.

حجم نمونه در این مطالعه با آلفای ۰/۰۵، توان ۰/۹۵ و داده‌های مربوط به میانگین و انحراف معیار مقدار IL-6 مربوط به مطالعه الکساندرس و همکاران (۳۰) با استفاده از فرمول زیر در هر گروه ۳۲ نفر مورد بررسی قرار خواهند گرفت. در این مطالعه مقدار تفاوت میانگین در دو گروه (۶/۹۱ - ۴/۳۱) و میزان انحراف معیار مشترک بین دو گروه به اندازه ۳/۷ جایگذاری شده است. با وجود عدم

<sup>1</sup> Cancer Related Fatigue<sup>2</sup> Interleukin-6<sup>3</sup> Tumor Necrosis Factor- Alpha

شیردهی، مصرف وارفارین، متیل فنیدات و قرص خواب‌آور طی دوره استفاده از ملاتونین؛ و از معیارهای خروج از مطالعه (Exclusion criteria)، بروز عوارض (تهوع و استفراغ)، قطع داروی ملاتونین، فوت بیماران و عدم مراجعه آنان جهت پیگیری نوبت دوم بود.

جهت آنالیز داده‌ها از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ استفاده شد. به منظور مقایسه شدت خستگی بین گروه مداخله و کنترل به صورت کمی با توجه به نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون T-test و به صورت کیفی رتبه‌ای از آزمون دقیق فیشر و مجذور کای استفاده شد. داده‌ها در سطح اطمینان ۹۵٪ تحلیل شدند و سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

**ارزیابی سطح سرمی اینترلوکین ۶ با استفاده از روش الایزا:** نمونه‌های خون بیماران ۴ هفته بعد اتمام درمان ادجوانت دریافت شد. نمونه‌های سرمی بیماران بعد از جداسازی تا زمان انجام آزمایش در فریزر ۸۰- نگهداری گردید. به منظور ارزیابی سطوح سرمی اینترلوکین ۶ از کیت ارزیابی به روش الایزا محصول شرکت ترموفیشر (مطابق توصیه شرکت تولیدکننده) استفاده شد. به صورت خلاصه بعد از آماده‌سازی خانه‌های پلیت، نمونه‌ها به مقادیر ۱۰۰ میکرولیتر به هر چاهک اضافه شد. بعد از انجام مراحل شستشو، اضافه شدن آنتی‌بادی اولیه، شستشو، افزودن آنتی‌بادی HRP و شستشوی نهایی و افزودن سوبسترای TMB فرایند خوانش در طول موج ۴۵۰ نانومتر توسط دستگاه Elisa reader انجام شد.

غلظت نمونه‌ها با توجه منحنی استاندارد ترسیم شده برای نمونه کنترل محاسبه گردید و جهت مقایسه سطوح اینترلوکین ۶ مورد استفاده قرار گرفت.

**روش تجزیه و تحلیل داده‌ها:** جهت آنالیز داده‌ها از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ استفاده شد. به منظور مقایسه شدت خستگی بین گروه مداخله و کنترل به صورت کمی با توجه به نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون T-test بهره گرفته شد. همچنین جهت بررسی وجود رابطه میان متغیرهای ادجوانت و وجود/نبود خستگی شدید با مداخله از آزمون دقیق فیشر (در صورت وجود صفر ساختاری) و مجذور کای استفاده شد. جهت بررسی اثر تعدیل شده متغیرهای درمان، سن و اینترلوکین بر میانگین نمره خستگی، و همچنین اثر تعدیل شده متغیرهای درمان، سن و نمره خستگی بر میانگین اینترلوکین از رگرسیون

اطلاع بیمار (blind)، رضایت نامه از بیماران اخذ شد. گروه مداخله داروی ملاتونین خوراکی ۶ میلی‌گرم (به صورت دوعدد کپسول ۳ میلی‌گرم) از ۷-۳ روز قبل از شروع درمان ادجوانت تا زمان پیشرفت بیماری (یعنی عود یا متاستاز سرطان پستان) هر شب مصرف شد.

گروه کنترل پلاسبو خوراکی که از نظر شکل و بسته‌بندی مشابه ملاتونین بود، به صورت دو عدد کپسول ۷-۳ روز قبل از شروع درمان ادجوانت تا زمان پیشرفت بیماری هر شب مصرف شد.

**شیوه کورسازی:** مطالعه به صورت دو سو کور انجام شد. بدین صورت که فرد تجویزکننده دارو و ارزیابی‌کننده پیامد دارویی از گروه‌های مداخله و کنترل اطلاع نداشتند.

سپس بیماران ۴ هفته بعد از اتمام آخرین جلسه درمان ادجوانت مورد ارزیابی توسط پرسشنامه BFI<sup>۴</sup> توسط یک فرد غیرآگاه به شیوه‌های درمانی قرار گرفتند. در نهایت داده‌های مربوط به هر بیمار شامل سن، جنس، شدت خستگی، نوع شیوه درمانی ادجوانت در پرسشنامه ثبت می‌گردید. پیامد درمان خستگی ناشی از شیمی‌درمانی بود که بیماران در هر دو گروه یک بار قبل از مداخله و بار دوم ۴ هفته بعد از اتمام آخرین جلسه درمان ادجوانت با پرسشنامه BFI مورد ارزیابی قرار گرفتند.

پرسشنامه BFI مشتمل بر ۱۰ سوال جهت ارزیابی خستگی بیماران مورد استفاده قرار گرفت. پاسخ سوالات با مقیاسی که از صفر تا ۱۰ شماره‌گذاری شده سنجیده شد. نمره صفر نشان‌دهنده بهترین حالت و عدم خستگی و نمره ۱۰ نشان‌دهنده بدترین حالت خستگی است. در نهایت خستگی کلی بیمار از جمع نمرات سوال ۲-۱۰ (۹ سوال) و تقسیم آن بر ۹ به دست آمد. نتیجه صفر به معنای عدم خستگی ۱ تا ۳/۹ نشان‌دهنده خستگی خفیف، ۴ تا ۶/۹ نشانگر خستگی متوسط، ۷ تا ۹/۹ خستگی شدید و عدد ۱۰ به معنای خستگی بسیار شدید است.

**معیارهای ورود و خروج از مطالعه:** از معیارهای ورود به مطالعه (Inclusion criteria)، سرطان پستان طبق گزارش پاتولوژی استیج‌های I, II, III، حداقل سن ۱۸ سال، تحت شیمی‌درمانی و پرتودرمانی به صورت ادجوانت، عدم ابتلا به هایپرکلسمی درمان نشده، عدم بارداری یا

<sup>4</sup> Brief Fatigue Inventory

با توجه به وجود صفر ساختاری در جدول توافقی، آزمون دقیق فیشر نشان داد که رابطه معناداری بین دو گروه و نوع درمان آدجوانت وجود دارد به طوری که در گروه شاهد درصد بالاتری تحت پرتودرمانی بودند و کسی تحت شیمی درمانی وجود نداشت. همچنین بین میزان شدت خستگی و درمان ارتباط معنادار آماری وجود داشت به طوری که در گروه درمان شدت خستگی به شکل معناداری کمتر از گروه شاهد بود (جدول ۱). میانگین نمره خستگی در گروه مداخله به طور معنی داری کمتر از گروه پلاسبو بود اما میانگین سن و اینترلوکین در دو گروه تفاوت معناداری نداشت (جدول ۲). همچنین آزمون همبستگی پیرسن نشان داد که در زنان مبتلا به سرطان پستان بین سطح سرمی اینترلوکین ۶ و شدت خستگی بعد از پرتودرمانی و شیمی درمانی همبستگی معنی دار مشاهده نشد ( $r_{sp} = -0.040, P = 0.785$ ).

جهت بررسی اثر تعدیل یافته درمان بر میانگین نمره خستگی و اینترلوکین از رگرسیون خطی چندگانه استفاده شده است. همان طور که در جداول ۳ و ۴ دیده می شود، گروه درمان نسبت به گروه شاهد به طور متوسط حدود ۲۴ نمره خستگی کمتر نتیجه داده است که این یافته از نظر آماری معنادار بوده است. سایر متغیرها اثر معناداری بر میانگین نمره خستگی ندارند. همچنین هیچ کدام از متغیرها بر میانگین اینترلوکین اثر معنادار نداشتند.

خطی چندگانه استفاده شد. نتایج این مدل ها به کمک ضریب برآورد شد و خطای معیار برآورد ارائه شدند و میزان معناداری اثر متغیرهای فوق الذکر بر میانگین نمره خستگی به کمک ستون p-value بیان شد. در صورتی که میزان معناداری کمتر از خطای نوع اول مفروض برابر با ۰/۰۵ باشد، به معنای وجود اثر آماری معنادار متغیر مربوطه بر میانگین نمره خستگی است. داده ها در سطح اطمینان ۹۵٪ تحلیل شدند و سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

## یافته ها

در این کارآزمایی بالینی تعداد ۸۴ بیمار، ۴۱ نفر تحت درمان با ملاتونین (گروه مداخله) و ۳۷ نفر پلاسبو (گروه کنترل) مورد بررسی قرار گرفتند. از گروه مداخله ۳ نفر به دلیل عوارض (تهوع و استفراغ و ...) و از گروه کنترل ۱ نفر در طول درمان به دلیل عدم مراجعه جهت پیگیری از مطالعه خارج شد.

میانگین سن بیماران در گروه مداخله و کنترل به ترتیب  $50/47 \pm 10/79$  و  $46/05 \pm 10/55$  سال بود. دو گروه از نظر سنی همسان بودند ( $P = 0/232$ ). در هر دو گروه مداخله و کنترل از نظر نوع درمان آدجوانت دریافتی، بیش از ۷۰٪ بیماران تحت شیمی درمانی و پرتودرمانی بودند (جدول ۱).

جدول ۱: توزیع فراوانی نوع درمان آدجوانت دریافتی و میزان خستگی شدید در زنان مبتلا به سرطان پستان تحت پرتودرمانی و شیمی درمانی آدجوانت به تفکیک گروه مداخله و کنترل

P-Value	آماره کای-دو یا فیشر	گروه درمانی		آزمون دقیق فیشر	
		شاهد	مداخله		
۰/۰۱۰	۸/۵۹۸	۰	۶ (۱۵/۸)	شیمی درمانی	نوع درمان آدجوانت
		۱۰ (۲۷/۸)	۴ (۱۰/۵)	پرتودرمانی	
<۰/۰۰۱	۶/۶۸۰	۲۶ (۷۲/۲)	۲۸ (۷۳/۷)	شیمی درمانی و پرتودرمانی	خستگی شدید
		۶ (۱۶/۷)	۲۲ (۵۷/۹)	خیر	
		۳۰ (۸۳/۳)	۱۶ (۴۲/۱)	بلی	

جدول ۲: توزیع نمره خستگی در زنان مبتلا به سرطان پستان تحت پرتودرمانی و شیمی درمانی آدجوانت به تفکیک گروه مداخله و کنترل

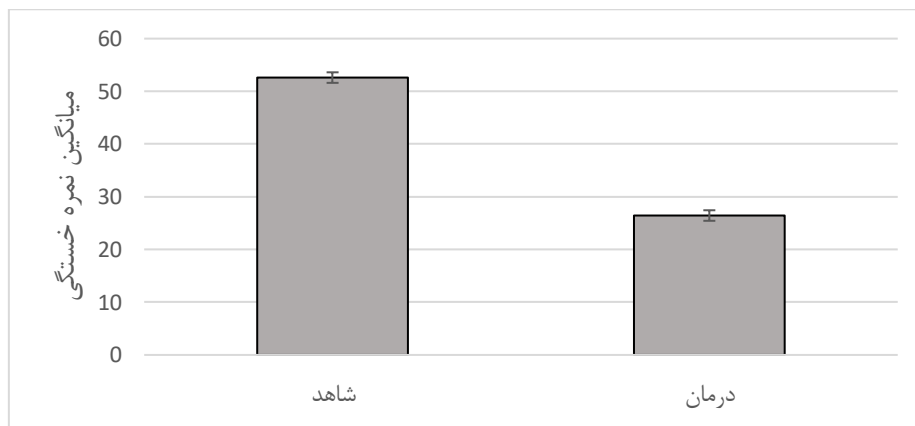
P-Value	آماره تی مستقل	گروه درمانی		متغیر
		شاهد	مداخله	
<۰/۰۰۱	۷/۰۶۵	$4/57 \pm 52/61$	$15/86 \pm 25/16$	نمره خستگی
۰/۹۴۳	۰/۰۷۲	$0/130 \pm 0/068$	$0/19 \pm 0/063$	اینترلوکین
۰/۲۲۳	۱/۲۴۱	$10/85 \pm 46/05$	$10/79 \pm 50/47$	سن

جدول ۳: بررسی اثر متغیرها بر میانگین نمره خستگی به کمک مدل رگرسیون خطی چندگانه جهت برآورد اثرات تعدیل یافته

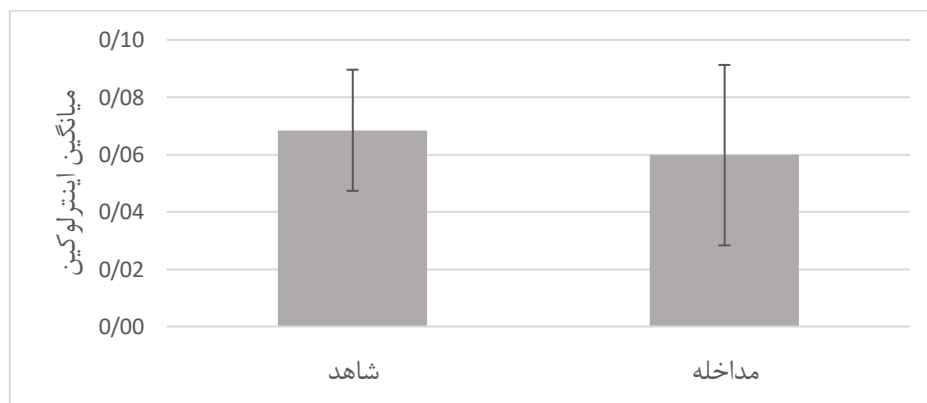
متغیر	ضریب	خطای معیار	P-Value
عرض از مبدا	۳۶/۳۴	۹/۳۱	<۰/۰۰۱
درمان	-۲۴/۰۳	۳/۸۹	<۰/۰۰۱
سن	-۰/۱۸۷	۰/۱۷	۰/۲۹۷
اینترلوکین	۲/۳۴	۱۱/۱۵	۰/۸۳۳

جدول ۴: بررسی اثر متغیرها بر میانگین اینترلوکین به کمک مدل رگرسیون خطی چندگانه جهت برآورد اثرات تعدیل یافته

متغیر	ضریب	خطای معیار	P-Value
عرض از مبدا	-۰/۱۴	۰/۱۳۳	۰/۲۹۰
درمان	۰/۰۴۸	۰/۰۶۵	۰/۴۶۵
سن	۰/۰۰۴	۰/۰۰۲	۰/۰۵۹
نمره خستگی	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۸۳۳



شکل ۱: نمودار میزان میانگین نمره خستگی در دو گروه درمان و شاهد



شکل ۲: نمودار میزان میانگین اینترلوکین در دو گروه درمان و شاهد

## بحث

در مطالعه صورت گرفته توسط Khazan و همکاران در سال ۲۰۱۹ در خصوص اندازه‌گیری سطح ملاتونین سرم و اینترلوکین ۶ در بیماران مبتلا هرپس زوستر، نتایج مطالعه نشان داد که در بیماران مبتلا به لوپوس سطح سرمی اینترلوکین ۶ نسبت به گروه کنترل به‌طور معنی‌داری بیشتر و ملاتونین کمتر است. محققین نتیجه‌گیری نمودند که تظاهرات بیماری هرپس زوستر ممکن است ناشی از افزایش فاکتورهای التهابی و کاهش سطح سرمی ملاتونین باشد (۳۱).

در مطالعه صورت گرفته توسط Fayad و همکاران در سال ۲۰۱۹ پلی‌مورفیسم ژن ملاتونین، سطح ملاتونین سرم،  $TNF-\alpha$  و اینترلوکین ۶ در بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوز سیستمیک بررسی شد. نتایج مطالعه نشان داد در بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوز نسبت به گروه کنترل ملاتونین سرم به‌طور معنی‌داری کاهش و اینترلوکین ۶ افزایش می‌یابد (۳۲).

در مطالعه حاضر به جای بیماری هرپس زوستر و لوپوس اریتماتوز، زنان مبتلا به سرطان پستان تحت پرتودرمانی و شیمی‌درمانی ادجوانت مورد بررسی قرار گرفتند. بر خلاف نتایج مطالعه Khazan و همکاران در مطالعه ما بین گروه مداخله و کنترل از نظر سطح سرمی اینترلوکین ۶ تفاوت معنی‌دار آماری مشاهده نشد. همچنین بین سطح سرمی اینترلوکین ۶ با شدت خستگی همبستگی معنی‌دار مشاهده نشد. ممکن است علت آن تفاوت در نوع بیماری و یا جامعه آماری و نوع گروه کنترل باشد. در مطالعه حاضر به‌جای گروه کنترل سالم، بیماران مبتلا به سرطان پستان بدون درمان با ملاتونین انتخاب شدند.

نتایج مطالعات صورت گرفته در زمینه اثربخشی ملاتونین بر خستگی بیماران مبتلا به سرطان پستان متفاوت بوده و هم‌جهت نیستند. در کارآزمایی بالینی انجام شده توسط Egidio و همکاران در سال ۲۰۱۵ ملاتونین به‌عنوان یک درمان مناسب در کاهش خستگی بیماران سرطان پستان که در حال دریافت پرتودرمانی می‌باشند، معرفی شده است (۱۹). همسو با نتایج مطالعه Egidio و همکاران در مطالعه حاضر نیز تجویز ملاتونین در زنان مبتلا به سرطان پستان تحت پرتودرمانی و شیمی‌درمانی ادجوانت نسبت به گروه کنترل به‌طور معنی‌داری کاهش یافت.

همچنین Innominato و همکاران در فرانسه در سال ۲۰۱۶ در یک کارآزمایی بالینی بر روی ۳۲ زن مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک تحت درمان هورمونی یا شیمی‌درمانی، نشان دادند که مصرف ۵ میلی‌گرم ملاتونین هنگام خواب به مدت ۲ ماه باعث بهبود معنی‌داری در مارکرهای عینی خواب، خواب بریده بریده و کمیت خواب، کیفیت ذهنی خواب، شدت خستگی و کیفیت کلی زندگی و معیار فانکشن شناختی خواب می‌شود (۳۳).

در مطالعه حاضر به جای دوز ۵ میلی‌گرم ملاتونین از دوز ۶ میلی‌گرم استفاده شد. طول دوره درمان در مطالعه ما از ۳-۷ روز قبل از شروع درمان ادجوانت تا زمان پیشرفت بیماری بود. نتایج مطالعه ما با یافته‌های مطالعه Innominato و همکاران در زمینه تاثیر ملاتونین بر شدت خستگی همخوانی دارد. در کارآزمایی بالینی صورت گرفته توسط Chen و همکاران در سال ۲۰۱۴ در بیماران مبتلا به سرطان پستان دارای سابقه شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی، ملاتونین را مناسب جهت کاهش اختلالات خواب گزارش نمودند (۱۸). در مطالعه حاضر به جای تاثیر ملاتونین بر اختلال خواب، تاثیر ملاتونین بر شدت خستگی بررسی شد. با توجه به هم‌زمانی و ارتباط بین اختلال خواب و خستگی در بیماران مبتلا به سرطان (۳۴) به‌نظر می‌رسد ملاتونین در بهبود هر دو اختلال موثر باشد. در مطالعه Lund و همکاران از دانمارک در سال ۲۰۱۵ در زمینه تاثیر ملاتونین (۲۰ میلی‌گرم) در مقایسه با پلاسبو بر خستگی جسمی و سایر نشانه‌های بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته پستان، نشان داد که بین ملاتونین با پلاسبو از نظر تاثیر بر خستگی فیزیکی و سایر پیامدها تفاوت معنی‌دار وجود ندارد (۳۵). که مغایر نتایج مطالعه حاضر بود. ممکن است علت مغایرت نتایج ناشی از تفاوت دوز مصرفی ملاتونین باشد.

Semiglazova و همکاران نیز در بررسی خود در سال ۲۰۱۹ بر روی بیماران مبتلا به سرطان پستان، در مقایسه شیمی‌درمانی با آدجوانت (NACT<sup>۵</sup>) به تنهایی و NACT هم‌زمان با ملاتونین (۳ میلی‌گرم شبانه) نتایج مطالعه نشان داد که افزودن ملاتونین به NACT تاثیری بر خستگی بیماران را در طول درمان نداشت؛ هرچند ملاتونین باعث بهبود کیفیت زندگی آنان شد (۳۶). دوز ملاتونین در مطالعه حاضر روزانه ۶ میلی‌گرم بود. ممکن

<sup>5</sup> Neoadjuvant Chemotherapy

بیمار و رعایت اخلاق پزشکی) می‌تواند یک دلیل برای روی دادن این محدودیت در مطالعه باشد.

در این مطالعه رعایت کورسازی سه‌گانه، تصادفی‌سازی و استفاده از کدهای مخفی انجام گرفت و سایر فاکتورهای بالینی تفاوت معنادار نداشتند. با این حال عموماً بیماران تمایلی به انجام دو نوبت خونگیری نداشتند، به‌علاوه به‌دلیل محدودیت شدید مالی و مسایل مربوط به هزینه دو نوبت خونگیری و استفاده از کیت‌های آزمایشگاهی، انجام این کار میسر نبود. گرچه با توجه به مطالعه مروری سیستماتیک آستین و همکاران (۴۰) نقطه نظر ثابتی بر لزوم اندازه‌گیری‌ها در ابتدا وجود ندارد، این مسأله که عموماً به‌دلیل محدودیت هزینه و عدم همکاری بیماران روی داده است، می‌تواند یک محدودیت دیگر این مطالعه در نظر گرفته شود.

### نتیجه‌گیری

تجویز داروی خوراکی ملاتونین در زنان مبتلا به سرطان پستان تحت پرتودرمانی و شیمی‌درمانی ادجوانت به‌طور معنی‌داری خستگی ناشی از پرتودرمانی و شیمی‌درمانی ادجوانت و همچنین شدت خستگی را به‌طور معنی‌داری کاهش می‌دهد؛ اما بر اینترلوکین ۶ تاثیر ندارد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از طرح تحقیقاتی مصوب معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی همدان به شماره ۹۷۰۷۱۷۴۱۸۷ تاریخ ۹۷/۰۷/۱۷ می‌باشد. از همه کسانی که در اجرای طرح و گردآوری داده‌ها مشارکت داشته و مساعدت نمودند، تقدیر و تشکر می‌شود.

### تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

است علت مغایرت یافته‌های ما با نتایج مطالعه Semiglazova و همکاران ناشی از تفاوت در دوز داروی مصرفی باشد.

Palmer و همکاران در سال ۲۰۱۹ در یک کارآزمایی بالینی دو سوکور، در مقایسه ملاتونین با پلاسبو، در بیماران مبتلا به سرطان پستان تحت شیمی‌درمانی نشان دادند که ملاتونین یک مهارکننده درد است و اثرات ضد دردی و نروپلاستیسیته ملاتونین بیشتر از تاثیر آن بر کیفیت خواب است (۳۷). شاید تاثیر ملاتونین بر کاهش خستگی بیماران که در مطالعه حاضر مشاهده شد، به‌طور غیرمستقیم ناشی از کاهش درد بیماران باشد که نیاز به بررسی بیشتر دارد.

از سایر اثرات و فواید مصرف ملاتونین در بیماران مبتلا به سرطان پستان می‌توان به خواص آنتی‌استروژنی و آنتی‌اکسیدانی ملاتونین اشاره کرد که عوارض ناشی از شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی در این بیماران را کاهش می‌دهد (۳۸). Griffin و همکاران بر اساس نتایج مطالعات پیش‌بالینی خود بر روی تاثیرات ملاتونین، نشان دادند که اثر متقابل بین ملاتونین و تنظیم استروژن وجود دارد. پیش‌درمانی ملاتونین قبل از اشعه‌درمانی با کاهش پرولیفراسیون سلولی و افزایش بیان P53 و mRNA همراه بوده که حساسیت سلول‌های سرطانی پستان را به اشعه افزایش داده و هم‌زمان باعث کاهش اثرات جانبی رادیوتراپی می‌شود (۳۹). در مطالعه حاضر تاثیر ملاتونین بر عوارض و اثرات جانبی اثرات جانبی پرتودرمانی و شیمی‌درمانی ادجوانت مورد بررسی قرار نگرفت.

گرچه در این مطالعه رندومیزاسیون به‌صورت بلوک‌های تصادفی انجام شده و بدون دخالت فرد دیگر کدهای مخفی تعریف شد به‌طور کاملاً تصادفی در گروه شاهد، بیماری با انجام سابقه «شیمی‌درمانی به تنهایی» قرار نگرفت که حجم نمونه کم (به‌دلیل کم بودن دسترسی به

### References

1. Nafissi N, Khayamzadeh M, Zeinali Z, Pazooki D, Hosseini M, Akbari ME. Epidemiology and Histopathology of Breast Cancer in Iran versus Other Middle Eastern Countries. Middle East Journal of Cancer. 2018;9(3):243-51.
2. Andrykowski MA, Schmidt JE, Salsman JM, Beacham AO, Jacobsen PB. Use of a case

- definition approach to identify cancer-related fatigue in women undergoing adjuvant therapy for breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(27):6613.
3. Annunziata MA, Muzzatti B, Mella S, Bidoli E. Fatigue, quality of life, and mood states during chemotherapy in Italian cancer patients. *Tumori*. 2013;99(1):e28-33.
  4. Wang XS, Woodruff JF. Cancer-related and treatment-related fatigue. *Gynecologic oncology*. 2015;136(3):446-52.
  5. Holzner B, Kemmler G, Greil R, Kopp M, Zeimet A, Raderer M, et al. The impact of hemoglobin levels on fatigue and quality of life in cancer patients. *Annals of Oncology*. 2002;13(6):965-73.
  6. Wang XS, Giralt SA, Mendoza TR, Engstrom MC, Johnson BA, Peterson N, et al. Clinical factors associated with cancer-related fatigue in patients being treated for leukemia and non-Hodgkins lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(5):1319-28.
  7. Jacobsen PB, Donovan KA, Weitzner MA. Distinguishing fatigue and depression in patients with cancer. *Seminars in clinical neuropsychiatry*. 2003;8(4):229-40.
  8. Wang XS, Giralt SA, Mendoza TR, Engstrom MC, Johnson BA, Peterson N, et al. Clinical factors associated with cancer-related fatigue in patients being treated for leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(5):1319-28.
  9. Collado-Hidalgo A, Bower JE, Ganz PA, Cole SW, Irwin MR. Inflammatory biomarkers for persistent fatigue in breast cancer survivors. *Clinical cancer research*. 2006;12(9):2759-66.
  10. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep medicine reviews*. 2005;9(1):11-24.
  11. Grant SG, Melan MA, Latimer JJ, Witt-Enderby PA. Melatonin and breast cancer: cellular mechanisms, clinical studies and future perspectives. *Expert reviews in molecular medicine*. 2009;11:e5.
  12. Srinivasan V, Spence DW, Pandi-Perumal SR, Trakht I, Cardinali DP. Therapeutic actions of melatonin in cancer: possible mechanisms. *Integrative cancer therapies*. 2008;7(3):189-203.
  13. Vijayalaxmi, Thomas Jr CR, Reiter RJ, Herman TS. Melatonin: from basic research to cancer treatment clinics. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(10):2575-601.
  14. Hansen MV, Madsen MT, Hageman I, Rasmussen LS, Bokmand S, Rosenberg J, et al. The effect of MELatOnin on Depression, anxiety, cognitive function and sleep disturbances in patients with breast cancer. The MELODY trial: protocol for a randomised, placebo-controlled, double-blinded trial. *BMJ open*. 2012;2(1):e000647.
  15. Schernhammer E, Hankinson SE. Light at night: A novel risk factor for cancer in shift workers? *Clinics in Occupational and Environmental Medicine*. 2003;3:263-78.
  16. Jung B, Ahmad N. Melatonin in cancer management: progress and promise. *Cancer Research*. 2006;66(20):9789-93.
  17. Srinivasan V, Singh J, Brzezinski A, Zakaria R, Shillcutt SD, Brown GM. Jet lag: use of melatonin and melatonergic drugs. *Melatonin and melatonergic drugs in clinical practice: Springer*. 2014: 367-78.
  18. Chen WY, Giobbie-Hurder A, Gantman K, Savoie J, Scheib R, Parker LM, et al. A randomized, placebo-controlled trial of melatonin on breast cancer survivors: impact on sleep, mood, and hot flashes. *Breast cancer research and treatment*. 2014;145(2):381-8.
  19. Fabbro ED, Dalal S, Bruera E. Symptom control in palliative care—Part II: cachexia/anorexia and fatigue. *Journal of palliative medicine*. 2006;9(2):409-21.
  20. Rondanelli M, Faliva MA, Perna S, Antonello N. Update on the role of melatonin in the prevention of cancer tumorigenesis and in the management of cancer correlates, such as sleep-wake and mood disturbances: review and remarks. *Aging clinical and experimental research*. 2013;25(5):499-510.
  21. Lissoni P. Is there a role for melatonin in supportive care? *Supportive Care in Cancer*. 2002;10(2):110-6.
  22. Lissoni P, Barni S, Fossati V, Ardizzoia A, Cazzaniga M, Tancini G, et al. A randomized study of neuroimmunotherapy with low-dose subcutaneous interleukin-2 plus melatonin compared to supportive care alone in patients with untreatable metastatic solid tumour. *Supportive Care in Cancer*. 1995;3(3):194-7.
  23. Lissoni P, Barni S, Mandala M, Ardizzoia A, Paolorossi F, Vaghi M, et al. Decreased toxicity and increased efficacy of cancer chemotherapy using the pineal hormone melatonin in metastatic solid tumour patients with poor clinical status. *European Journal of Cancer*. 1999;35(12):1688-92.
  24. Lissoni P, Barni S, Rovelli F, Brivio F, Ardizzoia A, Tancini G, et al. Neuroimmunotherapy of advanced solid neoplasms with single evening subcutaneous injection of low-dose interleukin-2 and

- melatonin: preliminary results. *European Journal of Cancer*. 1993;29(2):185-9.
25. Lissoni P, Mandal M, Brivio F. Abrogation of the negative influence of opioids on IL-2 immunotherapy of renal cell cancer by melatonin. *European urology*. 2000;38(1):115-8.
  26. Lissoni P, Paolorossi F, Ardizzoia A, Barni S, Chillelli M, Mancuso M, et al. A randomized study of chemotherapy with cisplatin plus etoposide versus chemoendocrine therapy with cisplatin, etoposide and the pineal hormone melatonin as a first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer patients in a poor clinical state. *Journal of pineal research*. 1997;23(1):15-9.
  27. Lissoni P, Tancini G, Barni S, Paolorossi F, Ardizzoia A, Conti A, et al. Treatment of cancer chemotherapy-induced toxicity with the pineal hormone melatonin. *Supportive Care in Cancer*. 1997;5(2):126-9.
  28. Lissoni P, Viviani S, Bajetta E, Buzzoni R, Barreca A, Mauri R, et al. A clinical study of the pineal gland activity in oncologic patients. *Cancer*. 1986;57(4):837-42.
  29. Fabbro ED, Dalal S, Bruera E. Symptom control in palliative care, Part II: cachexia/anorexia and fatigue. *Journal of palliative medicine*. 2006;9(2):409-21.
  30. Vgontzas A, Papanicolaou D, Bixler E, Hopper K, Lotsikas A, Lin H-M, et al. Sleep Apnea and Daytime Sleepiness and Fatigue: Relation to Visceral Obesity, Insulin Resistance, and Hypercytokinemia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85:1151-8.
  31. Khazan M, Nasiri S, Riahi SM, Robati RM, Hedayati M. Measurement of melatonin, indole-dioxygenase, IL-6, IL-18, ferritin, CRP, and total homocysteine levels during herpes zoster. *Journal of medical virology*. 2020;92(8):1253-9.
  32. Fayad A, Hassan E, Salem T. Melatonin Receptor 1 $\beta$  Gene Polymorphism rs10830963, Serum Melatonin, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , in Egyptian Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *The Egyptian journal of immunology*. 2019;26(1):101-12.
  33. Innominato PF, Lim AS, Palesh O, Clemons M, Trudeau M, Eisen A, et al. The effect of melatonin on sleep and quality of life in patients with advanced breast cancer. *Supportive care in cancer*. 2016;24(3):1097-105.
  34. Roscoe JA, Kaufman ME, Matteson-Rusby SE, Palesh OG, Ryan JL, Kohli S, et al. Cancer-related fatigue and sleep disorders. *Oncologist*. 2007;12(1):35.
  35. Lund Rasmussen C, Klee Olsen M, Thit Johnsen A, Aagaard Petersen M, Lindholm H, Andersen L, et al. Effects of melatonin on physical fatigue and other symptoms in patients with advanced cancer receiving palliative care: A double-blind placebo-controlled crossover trial. *Cancer*. 2015;121(20):3727-36.
  36. Semiglazova T, Osipov M, Krivorotko P, Semiglazov V, Protsenko S, Berstein L, et al. 295P Melatonin and metformin in neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Annals of Oncology*. 2019;30(5).
  37. Palmer ACS, Souza A, dos Santos VS, Cavaleiro JAC, Schuh F, Zucatto AE, et al. The Effects of Melatonin on the Descending Pain Inhibitory System and Neural Plasticity Markers in Breast Cancer Patients Receiving Chemotherapy: Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Frontiers in Pharmacology*. 2019;10.
  38. Sanchez-Barcelo EJ, Mediavilla MD, Alonso-Gonzalez C, Reiter RJ. Melatonin uses in oncology: breast cancer prevention and reduction of the side effects of chemotherapy and radiation. *Expert opinion on investigational drugs*. 2012;21(6):819-31.
  39. Griffin F, Maignol L. Therapeutic potential of melatonin for breast cancer radiation therapy patients. *International journal of radiation biology*. 2018;94(5):472-7.
  40. Austin p, Manca A, et al. A substantial and confusing variation exists in handling of baseline covariates in randomized controlled trials: a review of trials published in leading medical journals. *Journal of clinical epidemiology*. 2010 ;63 :142-53.