

مقایسه‌ی اثر درمانی رژیم ترکیبی ملاتونین خوراکی و بتامتازون موضعی با بتامتازون موضعی به تنهایی در درمان آتوپیک درماتیت: کارآزمایی بالینی تصادفی شده

فریبا ایرجی^۱، امیرحسین سیادت^۲، فاطمه مختاری^۳، سید محسن محسنی^۴، سعید کریمی^۵، سارا سیدیوسفی^۶

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: درماتیت آتوپیک، بیماری شایع در نوزدان و کودکان است که خارشدار، مزمن و عودکننده می‌باشد. از آنجایی که عوارض جانبی درمان‌های رایج (کورتیکواستروئیدهای موضعی) مصرف آنها را محدود کرده است نیاز به درمان‌های جایگزین الزامی می‌باشد. لذا با توجه به اثرات ضد التهابی، تنظیم‌کنندگی سیستم ایمنی و خواب ملاتونین، این مطالعه اثرات بتامتازون موضعی و بتامتازون موضعی به همراه ملاتونین خوراکی را در درمان درماتیت آتوپیک مقایسه کرد.

روش‌ها: این کارآزمایی بالینی در شهر اصفهان بر روی ۵۰ بیمار مبتلا به درماتیت آتوپیک انجام شد. بیماران بطور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه شاهد، بتامتازون و گروه مداخله علاوه بر بتامتازون، قرص ۳ میلی‌گرمی ملاتونین را به مدت ۱۲ هفته دریافت کردند. وضعیت بیماری شرکت‌کنندگان از طریق مقیاس (Scoring Atopic Dermatitis) (SCORAD) بررسی گردید.

یافته‌ها: هر دو گروه درمانی در نمره‌ی SCORAD، وسعت ناحیه‌ی درگیر، شدت بیماری و علائم گزارش شده مانند بی‌خوابی و خارش، تغییرات قابل توجهی را نشان دادند، به طوری که در پایان درمان شاخص SCORAD در گروه مداخله به طور میانگین $14/09 \pm 29/44$ و در گروه شاهد $16/08 \pm 33/56$ کاهش یافته بود. با این حال، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد. همچنین در طی مطالعه عوارض درمانی خاصی گزارش نشد.

نتیجه‌گیری: اگرچه هر دو رژیم درمانی منجر به بهبود قابل توجه در وضعیت درماتیت آتوپیک می‌شوند، تفاوت معنی‌داری میان اثربخشی این دو رژیم درمانی یافت نشد که نیاز به بررسی بیشتر درمان‌های جایگزین کورتیکواستروئیدهای موضعی با اثربخشی مشابه و عوارض جانبی کمتر را مطرح می‌کند.

واژگان کلیدی: بتامتازون؛ ملاتونین؛ آتوپیک درماتیت

ارجاع: ایرجی فریبا، سیادت امیرحسین، مختاری فاطمه، محسنی سید محسن، کریمی سعید، سیدیوسفی سارا. **مقایسه‌ی اثر درمانی رژیم ترکیبی ملاتونین خوراکی و بتامتازون موضعی با بتامتازون موضعی به تنهایی در درمان آتوپیک درماتیت: کارآزمایی بالینی تصادفی شده.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۳؛ ۴۲ (۷۸۲): ۷۷۴-۷۸۲.

درصد از کودکان را درگیر می‌کند (۲). شیوع درماتیت آتوپیک در میان نژادها و اقوام مختلف متفاوت بوده و هر دو جنس خصوصاً کودکان می‌توانند درگیر این بیماری شوند (۳). در ایران شیوع کلی این بیماری ۷/۴ درصد تخمین زده می‌شود که بیشتر در مناطق شهری و جوان‌ترها

مقدمه

درماتیت آتوپیک، یک بیماری مزمن پوستی است که با علائمی مثل خارش شدید، آگزما، اختلال خواب، قرمزی، پوسته‌ریزی و... شناخته می‌شود (۱). این بیماری ۷ تا ۱۰ درصد از بزرگسالان و ۱۵ تا ۲۰

۱- استادیار، گروه پوست، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- متخصص بیماری‌های پوست، مرکز بیماری‌های پوست و سالک صدیقه طاهره، اصفهان، ایران

۳- استاد، گروه پوست، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- استاد، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده‌ی بهداشت، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۵- دکتری حرفه‌ای پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۶- دکتری حرفه‌ای پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوست و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: سعید کریمی؛ دکتری حرفه‌ای پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

خواص ضد التهابی قوی خود، مدت‌هاست که به عنوان یک پایه اصلی در درمان درماتیت آتوپیک شناخته می‌شوند. با این حال، استفاده از بتامتازون بدون محدودیت نیست و می‌تواند عوارض جانبی بالقوه‌ای در استفاده‌ی طولانی‌مدت از آن داشته باشد. بنابراین نیاز به بررسی درمان‌های جایگزین یا کمکی وجود دارد که بتواند اثربخشی قابل مقایسه و عوارض کمتری نسبت به کورتیکواستروئیدها ارائه بدهد. لذا هدف این مقاله، مقایسه‌ی اثرات بتامتازون موضعی صرف و بتامتازون موضعی به همراه ملاتونین خوراکی در درمان درماتیت آتوپیک، با در نظر گرفتن خواص ضد التهابی، تعدیل‌کننده‌ی ایمنی و تنظیم خواب آن‌ها بود.

روش‌ها

این مطالعه، یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده (RCT) است که توسط کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با کد اخلاق IR.MUI.MED.REC.1399.422 و کد IRCT20200825048515N23 تأیید و در طی سال‌های ۱۴۰۱ و ۱۴۰۲ در شهر اصفهان اجرا شد.

جمعیت مورد مطالعه را بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک مراجعه‌کننده به درمانگاه الزهرا(س) و صدیقه طاهره اصفهان تشکیل دادند. تشخیص درماتیت آتوپیک توسط متخصص پوست و بر اساس معیارهای Rajka-Hanfin (معیارهای اصلی: خارش، مورفولوژی و توزیع معمولی، درماتیت مزمن یا عودکننده‌ی مزمن و سابقه‌ی شخصی یا خانوادگی آتوپیک. معیارهای فرعی: ایکتیوز، هیپرخطی کف دست، کراتوز پیلاریس و رنگ پریدگی صورت، اریتم صورت) انجام شد. بطوری که حداقل ۳ معیار اصلی و ۳ معیار فرعی رعایت گردید (۲۱).

معیارهای ورود به مطالعه عبارتند از: سن بین ۱۸ تا ۶۵ سال، رضایت کتبی آگاهانه جهت شرکت در مطالعه، وسعت درگیری پوستی بین ۲ تا ۲۰ درصد سطح بدن، عدم وجود مشکلات پوستی دیگر، عدم ابتلا به بیماری‌های شدید سیستمیک.

معیارهای خروج از مطالعه عبارتند از: تمایل به خروج از مطالعه در حین درمان به هر دلیل، بروز عوارض مصرف ملاتونین، حساسیت به ملاتونین، بارداری، مشکلات کبدی و کلیوی، مصرف بنزودیازپین‌ها و زولپیدم در طی دوره‌ی درمانی، مصرف داروهای سیستمیک در ۴ هفته و داروهای موضعی در ۲ هفته قبل از ورود به مطالعه جهت درمان درماتیت آتوپیک.

در این مطالعه، ۶۲ بیمار با شرایط ورود فوق و اخذ رضایت آگاهانه وارد مطالعه شدند که ۵۰ نفر از آن‌ها مراحل مطالعه را به پایان رساندند.

را درگیر می‌کند به طوری که ۸/۵ درصد دخترها و ۸/۱ درصد پسرها را شامل می‌شود. همچنین بیشترین شیوع گزارش شده در ایران، کردستان با شیوع ۳۷/۶ درصد بوده است (۴).

این بیماری با عوامل ژنتیکی و محیطی مانند تماس با محرک‌ها، آلرژن‌های غذایی، استرس و هورمون‌های آگروژن در ارتباط بوده و ممکن است به علت افزایش نفوذ آلرژن‌ها به پوست به علت اختلال در سد اپیتلیالی و به دنبال آن فعال شدن پاسخ ایمنی و التهابی باشد (۵، ۶). این مکانیسم‌ها منجر به فعال شدن سلول‌های لنفوسیتی Th2 می‌شود. این سلول‌ها بعد از فعال شدن اینترلوکین-۴، اینترلوکین-۱۳ و اینترلوکین-۳۱ را ترشح می‌کنند که منجر به فعال شدن مسیرهای پایین دست JAK (Janus kinase) شده و به دنبال آن التهاب، خارش و فعال شدن لنفوسیت‌های B و تولید ایمونوگلوبین‌های IgE مخصوص آنتی‌ژن رخ می‌دهد (۷، ۸).

سردسته درمان‌های فعلی برای این بیماری کورتیکواستروئیدهای موضعی مانند بتامتازون است که اجزای ایمنی و التهابی دخیل در این بیماری را سرکوب می‌کند. این درمان تاکنون نتایج خوبی به دنبال داشته اما مصرف طولانی‌مدت آن می‌تواند عوارض مصرف کورتیکواستروئیدها را به دنبال داشته باشد (۹، ۱۰).

مطالعات جدیدی بدنبال یافتن داروهای مؤثرتر با عوارض کمتر نظیر Dupilumab (آنتی‌بادی مونوکلونال علیه گیرنده اینترلوکین-۴)، Crisaborole (مهارکننده فسفودی استراز ۴)، Upadacitinib (مهارکننده مسیری JAK)، آزاتیوپورین و ملاتونین انجام شده است (۱۱-۱۴). بطوریکه مطالعات متعددی تأثیرات ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی ملاتونین بر درماتیت آتوپیک را بررسی کرده و توانایی آن در تنظیم سیستم ایمنی (۱۵)، کاهش علائم و بهبود کیفیت خواب بیماران را بیان کرده‌اند (۱۶). ملاتونین، هورمونی است که با تأثیر مهم آن بر تنظیم سیکل‌های خواب شناخته می‌شود و این موضوع توجه بیشتری را برای استفاده از آن در این بیماران جلب می‌کند. مطالعات نشان داده‌اند کودکان مبتلا به درماتیت آتوپیک، کیفیت خواب پایین‌تر و سطح ملاتونین کم‌تری در مقایسه با گروه شاهد داشته‌اند (۱۷، ۱۸). علاوه بر آن مصرف مکمل ملاتونین باعث بهبود تأخیر در به خواب رفتن و شدت علائم در کودکان مبتلا به درماتیت آتوپیک می‌شود و عوارض سیستمیک مهمی به دنبال ندارد (۱۹). از عوارض مصرف ملاتونین نیز می‌توان به عوارض خفیفی مانند گیجی، خواب‌آلودگی در طول روز، سردرد و تهوع اشاره کرد که در مصرف دوز بالا یا طولانی مدت آن ممکن است دیده شود (۲۰).

این یافته‌ها بر قابلیت ملاتونین به عنوان یک عامل درمانی برای درمان درماتیت آتوپیک و اختلالات خواب مرتبط با آن تأکید می‌کند. از سوی دیگر، کورتیکواستروئیدهای موضعی، مانند بتامتازون، به دلیل

(NY) مورد بررسی قرار گرفت. جهت توصیف متغیرهای کیفی از فراوانی و درصد و متغیرهای کمی از میانگین و انحراف معیار استفاده شد. برطبق نتیجه‌ی آزمون Kolmogorov-Smirnov. توزیع متغیرهای کمی نرمال بود. شاخص سنجیده شده در این مطالعه شامل SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) می‌باشد که در سه بخش وسعت درگیری، شدت درگیری و معیارهای از نظر خود بیمار مانند خارش اندازه‌گیری می‌شود. گروه شاهد و گروه مداخله، با در نظر گرفتن تفاوت SCORAD و بازه‌ی زمانی با استفاده از آزمون Repeated Measurement ANOVA مقایسه شده‌اند. میانگین نمره‌ها در هر زمان و بین گروه‌ها و همچنین صحت نتایج حاصل با مقایسه‌ی میزان تغییرات با استفاده از آزمون T مستقل سنجیده شد. در کل مطالعه، سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

یافته‌ها

در این مطالعه بعد از بررسی شرایط ورود به مطالعه، ۶۲ نفر وارد مطالعه و به صورت تصادفی میان دو گروه تقسیم شدند. در حین مطالعه ۶ نفر از گروه مداخله و ۶ نفر از گروه شاهد به دلایل شخصی از مطالعه خارج شدند و ۵۰ نفر از بیماران (۳۷ زن و ۱۳ مرد)، ۲۵ نفر از هرگروه مراحل مطالعه را به پایان رساندند و هیچ کدام عوارض جانبی خاصی ناشی از درمان نشان ندادند (شکل ۱).

میانگین سنی شرکت‌کنندگان (انحراف معیار) این طرح (۲۸/۷۸ ± ۱۱/۲۹) بود و ۷۴ درصد شرکت‌کنندگان را زن‌ها تشکیل می‌دادند. مشخصات دموگرافیک دو گروه مشابه و در جدول ۱ قابل مشاهده است.

سیر تغییرات داده‌ها از قبل از شروع درمان تا ۱۲ هفته پس از شروع درمان و در نهایت تا ۱۲ هفته پس از پایان درمان مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این بررسی با استفاده از تست Repeated Measure ANOVA آنالیز گردید.

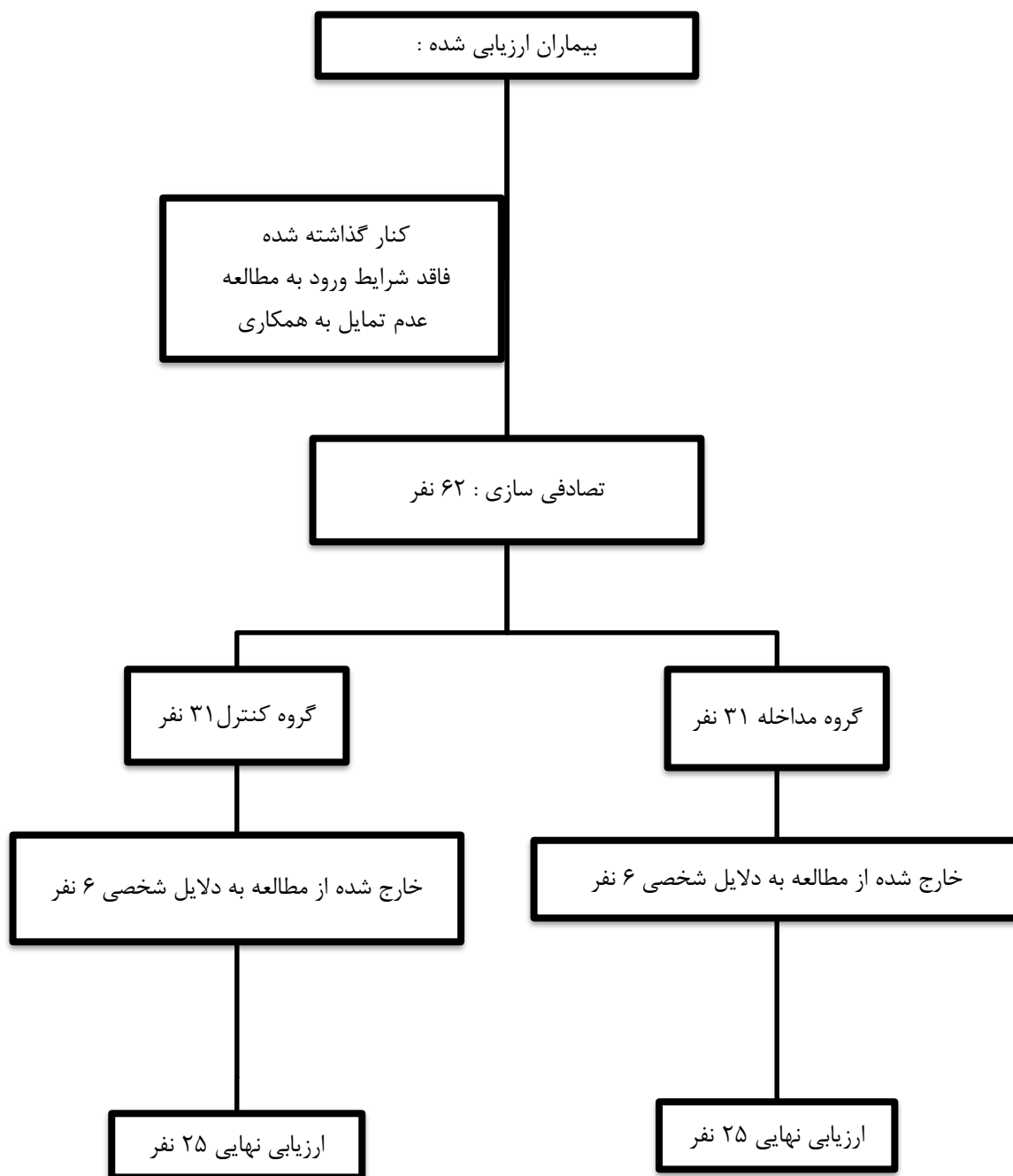
تغییرات متغیر SCORAD و تغییرات میزان وسعت درگیری، شدت بیماری و علائم گزارش شده توسط بیمار (مانند بی‌خوابی و خارش)، در هر گروه معنی‌دار بود ($P < ۰/۰۰۱$) اما تفاوت آماری معنی‌داری در مقایسه‌ی میان دو گروه در هیچ یک از متغیرها در بازه‌ی زمانی متفاوت وجود نداشت (جدول ۲).

همچنین جهت تأیید و بررسی مجدد، میانگین تغییرات پارامترها با تست T مستقل مورد بررسی قرار گرفت که در میانگین تغییرات نیز میان دو گروه تفاوت معنی‌داری یافت نشد (جدول ۳) (شکل ۲).

در گروه مداخله، بیماران بتامتازون موضعی و یک مرطوب‌کننده را دوبار در روز دریافت کرده و علاوه بر آن یک قرص ۳ میلی‌گرم ملاتونین خوراکی را قبل از خواب به مدت ۱۲ هفته مصرف کردند. گروه شاهد نیز بتامتازون موضعی و یک مرطوب‌کننده را دوبار در طول روز به مدت ۱۲ هفته در یافت کرد. به هر دو گروه آموزش‌های لازم جهت دوری کردن از محرک‌ها مانند تعریق، خاراندن و آلرژن‌های محیطی داده شد تا در حد امکان دو گروه از این نظر مشابه باشند.

یافته‌های اولیه این مطالعه شامل نمره‌ی (Scoring Atopic Dermatitis) SCORAD، وسعت درگیری، شدت درگیری و معیارهای گزارش شده توسط بیمار و تغییرات آن‌ها تا پایان درمان (۱۲ هفته) و یافته‌های ثانویه آن شامل تغییرات SCORAD در بلندمدت تا ۱۲ هفته بعد از پایان درمان می‌باشد. برای هر بیمار، چک‌لیست جداگانه تهیه شد که در آن اطلاعات دموگرافیک، سابقه‌ی بیماری‌های دیگر، سابقه‌ی مصرف داروها، سابقه‌ی خانوادگی آتوپیک ثبت می‌شد. همچنین وضعیت بیماری آن‌ها به وسیله‌ی شاخص SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) و توسط متخصص پوست ثابت و مشخصی در هر مراجعه تعیین می‌شد. این شاخص به بررسی سه موضوع اصلی شامل ناحیه، شدت و علائم بیمار می‌پردازد. برای تعیین نواحی درگیر، هر کدام از نواحی سر و گردن، اندام فوقانی راست، اندام فوقانی چپ، اندام تحتانی راست، اندام تحتانی چپ، جلو تنه، پشت و ناحیه‌ی ژنیتال، به صورت درصد از ۰ تا ۱۰۰ نمره‌دهی می‌شود. همچنین برای شدت نیز شش علامت قرمزی، تاول، پوسته‌ریزی، جای خارش، ضخیم شدن پوست و خشکی از ۰ تا ۳ نمره می‌گیرند. علائم گزارش شده توسط بیمار شامل خارش و بی‌خوابی نیز بر اساس گفته‌ی بیمار از ۰ تا ۱۰ نمره می‌گیرند. بر اساس این شاخص، هر بیمار بین ۱ تا ۱۰۳ نمره می‌گیرد که نمره بالاتر به معنی بدتر بودن وضعیت بیماری است. در هر مراجعه، عوارض جانبی درمان از جمله سوزش، خارش، قرمزی، گیجی، خواب‌آلودگی در طول روز، سردرد و تهوع نیز ثبت می‌شد. چک‌لیست مربوطه برای هر بیمار در ۵ مرحله طی مراجعات حضوری بیماران به درمانگاه بیماری‌های پوست بیمارستان الزهرا(س) اصفهان در زمان‌های قبل شروع درمان، ۴ هفته، ۸ هفته و ۱۲ هفته بعد از شروع درمان و در نهایت در مراجعه‌ی مجدد آن‌ها در ۱۲ هفته بعد از اتمام درمان برای هر بیمار تکمیل شد.

پس از جمع‌آوری داده‌ها، اطلاعات بدست آمده بوسیله نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۶ (IBM Corporation, Armonk, version 26)



شکل ۱. نمودار خلاصه جریان مطالعه

جدول ۱: خلاصه داده‌های دموگرافیک

متغیر	مد/خله	شاهد	P
سن	۲۸/۶۸ ± ۱۱/۷۳	۲۸/۸۸ ± ۱۱/۰۸	۰/۰۶
جنس	مرد	۶ (۲۴)	۱/۰
	زن	۱۹ (۷۶)	

*: سطح معنی‌داری در متغیر سن با استفاده از آزمون T مستقل و در متغیر جنس

جدول ۲: مقایسه‌ی تأثیرات دارو بر گروه ملاتونین و گروه بتامتازون تا پایان درمان

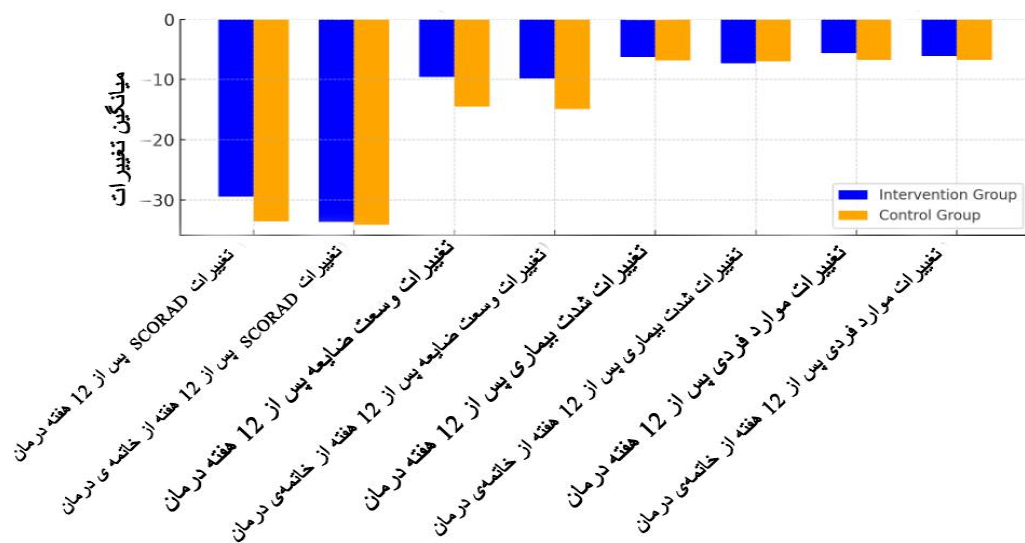
متغیر	زمان	گروه مداخله	گروه شاهد	سطح معنی‌داری*
SCORAD	قبل از شروع درمان	۳۴/۴۸ ± ۱۴/۳۶	۳۴/۲ ± ۱۵/۶	۰/۹۴۸
	۱۲ هفته بعد از شروع درمان	۵/۰۴ ± ۱۳/۵۴	۰/۶۴ ± ۲/۸۱	۰/۱۲
	۱۲ هفته بعد از پایان مداخله	۰/۸۶ ± ۲/۵۳	۰/۸ ± ۰/۴	۰/۹۱
	سطح معنی‌داری**	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	
وسعت درگیری	قبل از شروع درمان	۱۰/۳۴ ± ۷/۰۵	۱۵/۰۸ ± ۱۴/۶۴	۰/۱۵۱
	۱۲ هفته بعد از شروع درمان	۰/۸ ± ۲/۳۹	۰/۵۶ ± ۲/۱۲	۰/۷۰۹
	۱۲ هفته بعد از پایان مداخله	۰/۵۶ ± ۲/۱۲	۰/۱۶ ± ۰/۸	۰/۳۸
	سطح معنی‌داری**	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	
شدت	قبل از شروع درمان	۷/۴۴ ± ۳/۵۷۷	۶/۹۶ ± ۳/۳۴	۰/۶۲۶
	۱۲ هفته بعد از شروع درمان	۱/۱۶ ± ۳/۳۶	۰/۱۲ ± ۰/۶	۰/۱۴
	۱۲ هفته بعد از پایان مداخله	۰/۱۲ ± ۰/۶	۰/۱۰ ± ۰/۴	۰/۸۹
	سطح معنی‌داری**	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	
معیارهای فرعی	قبل از شروع درمان	۶/۴۴ ± ۴/۷۰	۶/۸ ± ۵/۳۳	۰/۸۰۱
	۱۲ هفته بعد از شروع درمان	۰/۸۴ ± ۲/۰۱	۰/۸ ± ۰/۲۷	۰/۹۲
	۱۲ هفته بعد از پایان مداخله	۰/۳۲ ± ۱/۰۳	۰/۴ ± ۰/۲	۰/۷۱
	سطح معنی‌داری**	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	

*: سطح معنی‌داری حاصل از آزمون T مستقل جهت مقایسه‌ی میانگین متغیر در بین دو گروه در هر یک از زمان‌های پیگیری شده
 **: سطح معنی‌داری حاصل از آزمون آنالیز واریانس در تکرار مشاهدات روند تغییرات میانگین متغیر در گذر زمان‌های پیگیری شده در هر یک از دو گروه مورد مطالعه

جدول ۳ مقایسه‌ی تغییرات متغیرها در هر دو بازه‌ی زمانی

آزمون T مستقل		P	گروه شاهد		گروه مداخله		تغییرات
۹۵% CI			انحراف معیار ± میانگین		انحراف معیار ± میانگین		
بیشینه	کمینه						
۱۲/۷۱	-۴/۴۷	۰/۳۴	۱۶/۰۸ ± ۳۳/۵۶	۱۴/۰۹ ± ۲۹/۴۴	تغییرات SCORAD تا پایان درمان		
۹/۱۰	-۸/۱۰	۰/۹۰	۱۵/۵۳ ± ۳۴/۱۲	۱۴/۷۲ ± ۳۳/۶۲	تغییرات SCORAD تا ۱۲ هفته بعد از پایان درمان		
۱۱/۷۰	-۱/۷۵	۰/۱۴	۱۴/۸۴ ± ۱۴/۵۲	۷/۳۸ ± ۹/۵۴	تغییرات وسعت درگیری تا پایان درمان		
۱۱/۷۹	-۱/۵۲	۰/۱۲	۱۴/۶۸ ± ۱۴/۹۲	۷/۳۰ ± ۹/۷۸	تغییرات وسعت درگیری تا ۱۲ هفته بعد از پایان درمان		
۲/۵۴	-۱/۴۲	۰/۵۷	۳/۴۳ ± ۶/۸۴	۳/۵۲ ± ۶/۲۸	تغییرات شدت تا پایان درمان		
۱/۶۴	-۲/۳۶	۰/۷۲	۳/۴۷ ± ۶/۹۶	۳/۷۰ ± ۷/۳۲	تغییرات شدت تا ۱۲ هفته بعد از پایان درمان		
۳/۹۳	-۱/۶۹	۰/۴۲	۵/۴۱ ± ۶/۷۲	۴/۴۳ ± ۵/۶۰	تغییرات معیارهای subjective تا پایان درمان		
۳/۵۱	-۲/۲۳	۰/۶۵	۵/۳۷ ± ۶/۷۶	۴/۷۲ ± ۶/۱۲	تغییرات معیارهای subjective تا ۱۲ هفته بعد از پایان درمان		

CI: Confidence Interval و SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis



شکل ۲: مقایسه‌ی تغییرات متغیرها بین گروه مداخله و شاهد

داده‌های مطالعه‌ی ما، ممکن است به علت تفاوت دوز مصرفی ملاتونین و مشخصات دموگرافیک پایه بیماران باشد، به طوری که سن شرکت‌کنندگان در مطالعه‌ی آن‌ها بین ۶ تا ۱۲ سال بود، در حالی که شرکت‌کنندگان مطالعه‌ی ما را بالغین تشکیل می‌دادند (۲۴).

مطالعات قبلی نشان داده‌اند، افراد مبتلا به درماتیت آتوپیک، کیفیت خواب کمتر، تأخیر در به خواب رفتن طولانی‌تر، خواب منقطع بیشتر و اثربخشی خواب کمتری دارند. همچنین اختلال خواب در این بیماران با حرکات خارااندن، شدت بیشتر درماتیت و کاهش شبانه ترشح ملاتونین همراه بود (۲۵). بنابراین خواب مختل منجر به خارااندن بیشتر به دنبال آن تحریک بیشتر و التهاب پوست و مجدداً خارااندن بیشتر می‌شود که به صورت سیکل معیوب بیماری را تشدید می‌کند. بنابراین ملاتونین با تأثیراتش بر روی چرخه‌ی خواب و خواص ضد التهابی ممکن است باعث شکسته شدن این سیکل و بهبود وضعیت بیمار شود. به طور معمول مشکلات مربوط به خواب بیماران درماتیت آتوپیک بوسیله آنتی‌هیستامین‌های نسل اول درمان می‌شود چرا که این داروها می‌توانند اثرات التهابی هیستامین آزاد شده از ماست سل‌ها و بازوفیل‌ها را مهار کنند. همچنین داروهای نسل اول این دسته از سد خون مغزی عبور می‌کنند و باعث تداخل در اثر هیستامین‌ها برای بیدار نگه داشتن فرد می‌شوند که منجر به خواب‌آلودگی فرد می‌شود (۲۶). اگرچه بعد از ۴ تا ۷ روز از آغاز مصرف مقاومت به اثر خواب‌آوری آنتی‌هیستامین‌ها رخ می‌دهد و کارایی خود در این زمینه را از دست می‌دهند (۲۷). همچنین عوارض آنتی‌کولینرژیک مثل تاری دید و خشکی دهان ناشی از این دارو قابل توجه است. برای درمان مشکلات خواب این بیماران از بنزودیازپین‌ها

بحث

مطالعه‌ی حاضر نشان داد، هم بتامتازون موضعی و هم رژیم ترکیبی بتامتازون موضعی با ملاتونین خوراکی باعث بهبود نمره‌ی SCORAD، وسعت درگیری، شدت بیماری و معیارهای گزارش شده توسط بیمار مثل خارش و بی‌خوابی شد اما هیچ برتری میان دو گروه از نظر تأثیرات بر روند بیماری نسبت به یک دیگر وجود ندارد. با این وجود با توجه به عوارض مصرف طولانی‌مدت کورتیکواستروئیدها حتی در مصرف موضعی، مصرف ملاتونین به تنهایی به عنوان درمان جایگزین قابل بررسی است.

در حال حاضر کارآزمایی‌های بالینی محدودی در مورد تأثیرات ملاتونین بر درماتیت آتوپیک انجام شده است. Kim و همکاران، ثابت کردند ملاتونین در موش‌ها با کاهش سطح سرمی IgE و ایتروکین-۴ و ایتترفون گاما توسط سلول‌های CD4+ T، باعث جلوگیری از ایجاد و رشد ضایعات شبیه درماتیت آتوپیک می‌شود (۲۲).

Chang و همکاران در مطالعه‌ی که بر روی ۷۳ کودک مبتلا به درماتیت آتوپیک انجام دادند، به این نتیجه رسیدند که دریافت روزانه ۳ میلی‌گرم ملاتونین به مدت دو هفته منجر به بهبود نمره‌ی SCORAD و شاخص‌های قابل مشاهده‌ی درماتیت آتوپیک و کاهش تأخیر در به خواب رفتن این کودکان در مقایسه با گروه شاهد می‌شود (۲۳).

Taghavi Ardakani و همکاران نیز نشان دادند، مصرف روزانه ۶ میلی‌گرم ملاتونین علاوه بر درمان مرسوم کورتیکواستروئید موضعی و مرطوب‌کننده در مقایسه با گروه شاهد که فقط درمان مرسوم دریافت می‌کردند، تأثیرات بهتری روی نمره‌ی SCORAD، معیارهای قابل مشاهده SCORAD و سطح سرمی IgE داشت. این نتیجه متناقض با

در این مطالعه محدودیت‌هایی وجود داشت که در درجه‌ی اول سطح سرمی IgE، سایتوکین‌ها و سایر فاکتورهای التهابی به دلیل محدودیت بودجه قابل اندازه‌گیری نبود. همچنین به دلیل محدودیت مالی سطح سرمی و اداری ملاتونین در قبل و بعد مداخله برای بررسی مصرف صحیح دارو و میزان دسترسی زیستی دارو اندازه‌گیری نشد. داده‌های مربوط به مشکلات خواب و خارش بیماران از طریق نمره‌دهی خود بیمار بین عده‌های ۰ تا ۱۰ سنجیده می‌شد و امکان بررسی دقیق این پارامترها با شیوه‌هایی مثل پلی‌سومنوگرافی یا اکتیگرافی وجود نداشت. دیگر محدودیت این مطالعه، جمعیت کم شرکت‌کنندگان آن بود که قابلیت تعمیم‌پذیری آن را محدود می‌کند.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج این مطالعه، و با در نظر گرفتن خواص ضد التهابی ملاتونین، این دارو می‌تواند تبدیل به جایگزین نسبتاً مناسبی برای کورتیکواستروئیدها خصوصاً در درمان طولانی‌مدت شود. طبیعتاً مطالعات بیشتر با بررسی‌های دقیق‌تر جهت مقایسه‌ی اثر مصرف ملاتونین با کورتیکواستروئید با جمعیت بیشتر، می‌تواند در این زمینه کمک کننده باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله، از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان جهت حمایت از انجام این مطالعه، تشکر و قدردانی می‌نمایند.

نیز می‌توان استفاده کرد که خطراتی مثل مقاومت، اعتیاد و تشدید مشکلات خواب بعد از قطع دارو را به همراه دارد (۲۶). بنابر این ملاتونین می‌تواند دارویی ایمن با کمترین عوارض جانبی و بدون اعتیاد و مقاومت دارویی برای مشکلات خواب این بیماران باشد.

Jaworek و همکاران بر خواص تعدیل‌کننده‌ی ایمنی و آنتی‌اکسیدانی ملاتونین تأکید کرده‌اند که می‌تواند در مدیریت درماتیت آتوپیک مفید باشد (۱۸). در مطالعه‌ی که García و همکاران انجام دادند نیز نشان داد، ملاتونین منجر به تولید آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان و از بین بردن رادیکال‌های آزاد شده که منجر به پایداری غشای سلولی می‌شود (۲۸). همچنین ملاتونین بر فعالیت سلول‌های ایمنی تأثیر دارد (۱۵). علاوه بر آن نشان داده شده است که ممکن است ملاتونین در پاتوژنز ایجاد درماتیت آتوپیک نقش داشته باشد (۲۹). در مطالعه‌ی بر روی موش‌ها مشخص شد درمان طولانی‌مدت ضایعات پوستی ناشی از استرس با ملاتونین منجر به کاهش ورود و فعال شدن ماست‌سل‌ها به پوست شد (۳۰). بنابراین خواص ضد التهابی ملاتونین ممکن است بتواند آن را تبدیل به جایگزین خوبی برای کورتیکواستروئیدها خصوصاً در مصرف‌های طولانی‌مدت بکند که لازمه‌ی آن انجام کارآزمایی‌های بیشتر با بررسی‌های دقیق‌تر برای مقایسه‌ی اثر مصرف ملاتونین به تنهایی با کورتیکواستروئید می‌باشد.

در نهایت با توجه به مطالعات قبلی، ملاتونین می‌تواند دارویی مفید در بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک باشد اما ممکن است در گروه‌های سنی مختلف پاسخ درمانی یکسانی به این دارو دیده نشود.

References

1. Chu DK, Schneider L, Asiniwasis RN, Boguniewicz M, De Benedetto A, Ellison K, et al. Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE-and Institute of Medicine-based recommendations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2024; 132(3): 274-312.
2. Chu AW, Wong MM, Rayner DG, Guyatt GH, Martinez JPD, Ceccacci R, et al. Systemic treatments for atopic dermatitis (eczema): systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *J Allergy Clin Immunol* 2023; 152(6): 1470-92.
3. McKenzie C, Silverberg JI. The prevalence and persistence of atopic dermatitis in urban United States children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019; 123(2): 173-8. e1.
4. Darabi B, Rizehbandi M, Shokri M, Shokri F, Bastani E. Prevalence of pediatric atopic dermatitis in Iran: A Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Pediatrics*. 2023;11(4): 17673-84.
5. Libon F, Caron J, Nikkels AF. Biomarkers in atopic dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2024; 14(7): 1729-38.
6. Mehrpooya M, Ghaed-Amini F, Firozian F, Mohammadi Y, Alirezaei P. Beneficial effects of adding topical atorvastatin 5% cream to topical betamethasone 1% ointment on chronic hand eczema. *Arch Iran Med* 2020; 23(9): 605-13.
7. Ständer S. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2021; 384(12): 1136-43.
8. Kader HA, Azeem M, Jwayed SA, Al-Shehhi A, Tabassum A, Ayoub MA, et al. Current insights into immunology and novel therapeutics of atopic dermatitis. *Cells* 2021; 10(6): 1392.
9. Stacey SK, McEleney M. Topical corticosteroids: choice and application. *Am Fam Physician* 2021; 103(6): 337-43.
10. Harvey J, Lax SJ, Lowe A, Santer M, Lawton S, Langan SM, et al. The long-term safety of topical corticosteroids in atopic dermatitis: A systematic review. *Skin Health Dis* 2023; 3(5): e268.
11. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Puig L, Weisman J, Dutronc Y, et al. Efficacy and safety of switching to ixekizumab in etanercept non-responders: a subanalysis from two phase III randomized clinical trials in moderate-to-severe plaque psoriasis

- (UNCOVER-2 and-3). *Am J Clin Dermatol* 2017; 18(2): 273-80.
12. Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, Blumenthal RL, Boguniewicz M, Call RS, et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75(3): 494-503. e6.
 13. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, Blauvelt A, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet* 2021; 397(10290): 2151-68.
 14. Iraj F, Farhadi S, Faghihi G, Mokhtari F, Basiri A, Jafari-Koshki T, et al. Efficacy of topical azathioprine and betamethasone versus betamethasone-only emollient cream in 2-18 years old patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A randomized controlled trial. *Adv Biomed Res* 2015; 4: 228.
 15. Maldonado MD, Gutiérrez-Pérez MC, Flores JA, Ales E. Melatonin reduces exo-endocytosis in mast cells, making it a useful therapeutic tool in inflammatory diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2023; 131(5): 670-2.
 16. Hu X, Li J, Wang X, Liu H, Wang T, Lin Z, et al. Neuroprotective effect of melatonin on Sleep disorders Associated with Parkinson's Disease. *Antioxidants (Basel)* 2023; 12(2): 396.
 17. Jaworek AK, Jaworek M, Szafraniec K, Wojas-Pelc A, Szepietowski J. Melatonin and sleep disorders in patients with severe atopic dermatitis. *Postepy Dermatol Alergol* 2021; 38(5): 746-51.
 18. Jaworek AK, Szepietowski JC, Hałubiec P, Wojas-Pelc A, Jaworek J. Melatonin as an antioxidant and immunomodulator in atopic dermatitis—A new look on an old story: A Review. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10(8): 1179.
 19. Pereira MBTC, Souza LTdLD, de Carvalho Ferreira D, Estefan J. Treatment of sleep disorders in children with atopic dermatitis: what's new? *Journal of Experimental Neurology* 2024; 5(2): 65-72.
 20. Menczel Schrire Z, Phillips CL, Chapman JL, Duffy SL, Wong G, D'Rozario AL, et al. Safety of higher doses of melatonin in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Pineal Res* 2022; 72(2): e12782.
 21. Böhme M, Svensson Å, Kull I, Wahlgren CF. Hanifin's and Rajka's minor criteria for atopic dermatitis: which do 2-year-olds exhibit? *J Am Acad Dermatol* 2000; 43(5): 785-92.
 22. Kim TH, Jung JA, Kim GD, Jang AH, Ahn HJ, Park YS, et al. Melatonin inhibits the development of 2, 4-dinitrofluorobenzene-induced atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice. *J Pineal Res* 2009; 47(4): 324-9.
 23. Chang Y-S, Lin M-H, Lee J-H, Lee P-L, Dai Y-S, Chu K-H, et al. Melatonin supplementation for children with atopic dermatitis and sleep disturbance: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2016; 170(1): 35-42.
 24. Taghavi Ardakani A, Farrehi M, Sharif MR, Ostadmohammadi V, Mirhosseini N, Kheirkhah D, et al. The effects of melatonin administration on disease severity and sleep quality in children with atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2018; 29(8): 834-40.
 25. Guo M, Su J, Zheng S, Chen B. Objective sleep in atopic dermatitis: a meta-analysis. *Dermatitis* 34(2): 145-50.
 26. Samynathan A, Fishbein AB, Abbott SM, Booster GD, Zee PC, Sheldon SH, et al. Assessment and Management of Sleep Disturbances in Atopic Dermatitis: A Review. *Dermatitis* 2024; 35(S1): S7-S12.
 27. Chaudhari R, Gosavi S, Bornare P, Sonawane S, Ahire T. An overview of antihistamines and their properties used for treatment of different diseases. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem* 2023; 22(4): 220-9.
 28. García JJ, López-Pingarrón L, Almeida-Souza P, Tres 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. *J Pineal Res* 2014; 56(3): 225-37.
 29. Chang Y-S, Chou Y-T, Lee J-H, Lee P-L, Dai Y-S, Sun C, et al. Atopic dermatitis, melatonin, and sleep disturbance. *Pediatrics* 2014; 134(2): e397-e405.
 30. Çikler E, Ercan F, Çetinel Ş, Contuk G, Şener G. The protective effects of melatonin against water avoidance stress-induced mast cell degranulation in dermis. *Acta Histochem* 2005; 106(6): 467-75.

Comparison of the Therapeutic Effect of the Combination Regimen of Oral Melatonin and Topical Betamethasone with Topical Betamethasone Alone in the Treatment of Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial

Fariba Irajil¹, Amirhossein Siadat², Fatemeh Mokhtari³, SeyedMohsen Hosseini⁴,
Saeid Karami⁵, Sarah Seyedyousefi⁶

Original Article

Abstract

Background: Atopic dermatitis is a common disease in infants and children which is characterized with pruritus and skin lesions and is known to be chronic and recurrent. Since the side effects caused by common treatments (topical corticosteroids) may cause a limitation to their long-term use, the need for alternative treatments is mandatory. Considering the anti-inflammatory effects, immune system, and sleep-regulating properties of melatonin, this study compared the effects of topical betamethasone alone with topical betamethasone combined with oral melatonin in the atopic treatment dermatitis.

Methods: This clinical trial was carried out on 50 patients with atopic dermatitis. Participants were randomly assigned to two treatment groups. The control group received betamethasone, and the intervention group, in addition to betamethasone, received 3 mg melatonin tablets for 12 weeks. The disease status of participants was also assessed using the Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) scale.

Findings: Both treatment groups showed significant changes in SCORAD score, affected area, disease intensity, and reported symptoms like insomnia and itching. So, the SCORAD index in the intervention and control groups decreased on average by 29.44 ± 14.09 and 33.56 ± 16.08 , respectively, at the end of the treatment. But, no significant difference was observed between the two groups in these changes. Additionally, no specific treatment-related side effects also were reported during this study.

Conclusion: Although both treatment regimens resulted in significant improvement in the condition of atopic dermatitis, this study found no significant difference in the effectiveness of the two treatment regimens, suggesting the need for further investigation into alternative topical corticosteroid therapies to provide similar efficacy with reduced side effects.

Keywords: Betamethasone; Melatonin; Dermatitis atopic

Citation: Irajil F, Siadat A, Mokhtari F, Hosseini SM, Karami S, Seyedyousefi S. **Comparison of the Therapeutic Effect of the Combination Regimen of Oral Melatonin and Topical Betamethasone with Topical Betamethasone Alone in the Treatment of Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial.** J Isfahan Med Sch 2024; 42(782): 774-82.

1- Assistant Professor, Department of Dermatology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- MD, Dermatologist, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Isfahan, Iran

3- Professor, Department of Dermatology, School of Medicine, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center Al-Zahra Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Health Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

5- General Practitioner, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

6- General Practitioner, Skin Disease and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Saeid Karami, General Practitioner, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: dr.saeidkarami1993@gmail.com