ORIGINAL ARTICLE

Effects of Adjunctive Melatonin on Cognitive Performance and Sleep Quality in Patients with Schizophrenia Receiving Risperidone: A Randomised Controlled Trial

Forouzan Behrouzian[1]
Hatam Boostani[1]
Neda Sadrizadeh [2]
Esmaeel Mousavi Asl [3]
Firoozeh Mohtashamzadeh [4]

[1]Associate professor, Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Golestan Hospital, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran
[2]Assistant Professor, Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Golestan Hospital, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran
[3]Assistant professor of clinical psychology, Department of psychiatry, Faculty of Medicine, Golestan Hospital, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran
[4] Resident in Psychiatry, Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Golestan Hospital, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

(Received March 13, 2026; Accepted September 20, 2026)

Abstract

Background and purpose: Persistent cognitive deficits in schizophrenia contribute substantially to functional disability and often respond poorly to conventional antipsychotic treatment. Given its neuroprotective and antioxidant properties, melatonin may have potential as an adjunctive treatment. This study evaluated the effects of adjunctive melatonin on neurocognitive performance and sleep quality in patients with schizophrenia whose symptoms were stabilised with risperidone.

Materials and methods: In this six-week, double-blind, randomised controlled trial, 66 patients with schizophrenia were randomly allocated to receive either melatonin (6 mg/day) or placebo alongside risperidone. Cognitive performance and sleep quality were assessed at baseline and at weeks 4 and 6 using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Wechsler Memory Scale-III (WMS-III), and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). As the data were not normally distributed (Shapiro–Wilk test, $P < 0.05$), non-parametric tests were used, including the Friedman test, Mann–Whitney U test, and Wilcoxon signed-rank test with Bonferroni correction. Effect sizes were calculated using $r = Z/\sqrt{N}$.

Results: At week 6, the melatonin group showed significant improvements in WMS-III general memory scores ($P < 0.001$, $r = 0.74$) and MoCA scores ($P < 0.001$, $r = 0.61$), whereas changes in the placebo group were not statistically significant ($P > 0.05$, $r = 0.07$). PSQI scores decreased significantly only in the melatonin group ($P < 0.001$, $r = 0.61$), indicating improved sleep quality. Week 6 between-group comparisons showed statistically significant differences favouring melatonin across the assessed cognitive and sleep outcomes ($P = 0.001$). Within-group analyses showed significant changes across the three assessment time points ($P < 0.001$). Adverse events were mild and did not differ significantly between groups ($P > 0.05$).

Conclusion: Adjunctive melatonin was associated with improvements in neurocognitive performance and sleep quality in patients with schizophrenia receiving risperidone, with no significant between-group difference in adverse events observed. These findings suggest that melatonin may be a promising adjunctive approach for addressing residual cognitive deficits and sleep disturbances in this population.

Clinical Trial Registration: IRCT20230619058537N1

Keywords: schizophrenia, cognition, cognitive dysfunction, melatonin, sleep quality, randomised controlled trial

J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 36 (Supple 1): 14-26 (Persian).

Corresponding Author: Firoozeh Mohtashamzadeh - Faculty of Medicine, Golestan Hospital, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran (E-mail: mohtasham.f@ajums.ac.ir)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و ششم شماره ویژه نامه آبان سال ۱۴۰۵ (۲۶-۱۴)

بررسی اثربخشی ملاتونین به‌عنوان درمان کمکی بر علائم شناختی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی تحت درمان با ریسپریدون: یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور

فروزان بهروزیان[۱]
حاتم بوستانی[۱]
ندا صدری زاده[۲]
اسماعیل موسوی اصل[۳]
فیروزه محتشم زاده[۴]

چکیده

سابقه و هدف: اسکیزوفرنی افزون بر نشانه‌های مثبت و منفی، با نارسایی‌های شناختی پایداری همراه است که نقش مهمی در ناتوانی عملکردی داشته و به درمان‌های ضدروان‌پریشی پاسخ محدودی می دهند. ملاتونین با خواص آنتی‌اکسیدانی و محافظت عصبی می‌تواند درمان کمکی مؤثری باشد. بااین‌حال، شواهد بالینی موجود محدود و ناهمگون هستند. این مطالعه با هدف بررسی اثربخشی ملاتونین بر عملکرد شناختی و کیفیت خواب بیماران اسکیزوفرنی تحت درمان با ریسپریدون انجام شد.

مواد و روش ها: این کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور بر روی ۶۶ بیمار اسکیزوفرنی انجام شد. بیماران به طور تصادفی به دو گروه دریافت‌کننده ملاتونین (۶ میلی‌گرم) یا دارونما همراه با ریسپریدون تخصیص یافتند. شناخت و کیفیت خواب درخط پایه، هفته های چهارم و ششم با آزمون‌های MoCA، WMS-III و PSQI ارزیابی شد. داده‌ها با آزمون‌های ناپارامتریک فریدمن، من‌ویتنی، ویلکاکسون (با تصحیح بونفرونی) و محاسبه اندازه اثر $r = Z/\sqrt{N}$ تحلیل شدند.

یافته‌ها: بر اساس آزمون شاپیرو–ویلک، توزیع داده ها برای متغیرهای اصلی در هر دو گروه غیرنرمال بود($P <۰/۰۵$). در هفته ششم، نمرات کلّی حافظه وکسلر($r =۰/۷۴$ ، $P <۰/۰۰۱$) وMoCA ($r =۰/۶۱$ ، $P <۰/۰۰۱$) در گروه ملاتونین افزایش معنی داری یافت، در حالی‌که تغییرات گروه دارونما معنی‌دار نبود ($r =۰/۰۷$ ، $P >۰/۰۵$). نمرات کیفیت خواب نیز صرفاً در گروه مداخله بهبود معنی داری نشان داد ($r =۰/۶۱$ ، $P <۰/۰۰۱$). مقایسه‌های بین‌گروهی در هفته ششم برتری معنی‌دار ملاتونین را در تمامی شاخص‌های شناختی و خواب تأیید کرد ($P <۰/۰۰۱$). آزمون ویلکاکسون، معنی‌داری تغییرات درون گروهی در گروه مداخله را در هر سه مقطع زمانی نشان داد ($P <۰/۰۰۱$). عوارض جانبی خفیف و بین دو گروه یکسان بود ($P >۰/۰۵$).

استنتاج: ملاتونین با اثربخشی مطلوب، موجب بهبود معنی‌دار شناخت و کیفیت خواب بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی شد؛ بنابراین می‌تواند مداخله‌ای کمکی در مدیریت نقایص شناختی باشد.

شماره ثبت کارآزمایی بالینی: IRCT IRCT20230619058537N1

واژه های کلیدی: اسکیزوفرنی، اختلال شناختی، ملاتونین، کیفیت خواب، کارآزمایی بالینی

مولف مسئول: فیروزه محتشم زاده-اهواز ، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز **E-mail**: mohtasham.f@ajums.ac.ir

۱.دانشیار، گروه روانپزشکی، دانشکده پزشکی، بیمارستان گلستان، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز
۲.استادیار، گروه روانپزشکی، دانشکده پزشکی، بیمارستان گلستان، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز
۳.استادیار روانشناسی بالینی، گروه روانپزشکی، دانشکده پزشکی، بیمارستان گلستان، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز
۴.دستیارتخصصی، گروه روانپزشکی،دانشکده پزشکی، بیمارستان گلستان، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز

تاریخ دریافت : ۱۴۰۵/۱/۲۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۵/۱/۲۹ تاریخ تصویب : ۱۴۰۵/۶/۳۱

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

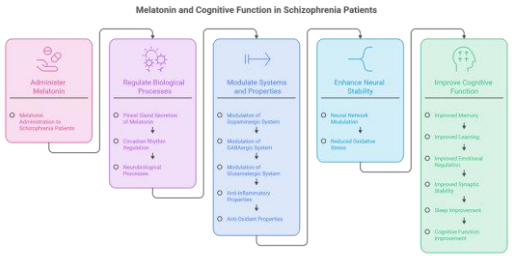
مقدمه

اسکیزوفرنی یک اختلال روان‌پزشکی مزمن است که با کاستی‌های گسترده در عملکردهای شناختی، هیجانی و رفتاری همراه بوده و سهم قابل‌توجهی در بار جهانی بیماری‌ها دارد(۱). این نقایص شناختی که غالباً پیش از بروز علائم آشکار روان‌پریشی آغاز می‌شوند، حوزه‌هایی نظیر توجه، حافظه کاری، سرعت پردازش و عملکردهای اجرایی را درگیر می‌کنند. از آنجا که تأثیر مخرب این نقایص بر افت عملکرد اجتماعی و شغلی بیماران معمولاً از خود علائم بالینی نیز بیشتر است، اختلالات شناختی همچنان یک چالش درمانی عمده محسوب می‌شوند(۲).

از دیدگاه عصب‌شناختی، این نقایص بازتابِ اختلال در شبکه‌های مغزی نواحی قشر پیش‌پیشانی پشتی‌جانبی (DLPFC) و سینگولیت قدامی(۳) و در سطح نوروشیمیایی، ناشی از ناهنجاری در سیستم‌های دوپامینرژیک، گلوتاماترژیک و گابائرژیک هستند که کارایی مدارهای عصبی را به‌شدت کاهش می‌دهند(۴). اگرچه داروهای ضدروان‌پریشی نسل دوم مانند ریسپریدون در کنترل علائم سایکوتیک تحول شگرفی ایجاد کرده‌اند، اما اثربخشی آن‌ها بر بهبود شناخت ناچیز است(۵). تداوم این نقایص، ضرورت جستجو برای درمان‌های کمکی با مکانیسم‌های متفاوت را ایجاب می‌کند(۶).

در این راستا، شواهد کرونوبیولوژیک نشان می‌دهند که بی‌نظمی در الگوی خواب و اختلال در ریتم‌های شبانه‌روزی (ازتظاهرات شایع اسکیزوفرنی) با افت عملکردهای شناختی ارتباط مستقیمی دارند(۷). ملاتونین به‌عنوان تنظیم‌کننده چرخه خواب و بیداری، از طریق فعال‌سازی گیرنده‌های غشایی (MT_1 و MT_2) به همگام‌سازی ریتم‌های نورونی کمک می‌کند(۸،۹). همچنین، با توجه به نقش مخرب آسیب‌های اکسیداتیو در پاتوفیزیولوژی شبکه‌های دوپامینرژیک و گلوتاماترژیک(۱۰)، ظرفیت بالای آنتی‌اکسیدانی ملاتونین سبب خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد و محافظت از عملکرد میتوکندری و پلاستیسیته سیناپسی می‌شود(۱۱، ۱۲).

بااین حال، شواهد بالینی پیرامون اثربخشی ملاتونین محدود و نتایج کارآزمایی‌ها ناهمگون است(۱۳، ۱۴). درحالی‌که برخی مطالعات (مانند Baandrup و همکاران) تأثیر معناداری بر شناخت مشاهده نکردند(۱۵)، برخی دیگر (نظیر Shirayama و همکاران) از بهبود نقایص حافظه خبر داده‌اند(۱۶). دلیل احتمالی این تناقضات، تمرکزِ مطالعات پیشین بر بیماران سرپایی و عدم کنترل دقیق متغیرهای مخدوش‌گر محیطی (مانند بهداشت ضعیف خواب و عدم پایبندی دارویی) است(۱۶). جهت غلبه بر این محدودیت‌ها، کارآزمایی حاضر با هدف بررسی اثربخشی افزودن ملاتونین به رژیم درمانی ریسپریدون بر پیامدهای شناختی و کیفیت خواب بیماران بستری طراحی شد. انتخاب این جامعه هدف و یکسان‌سازی درمان پایه، امکان کنترل عوامل مداخله‌گر را در یک محیط همگن بالینی فراهم کرد.



تصویر شماره ۱: مدل مفهومی مسیرهای احتمالی اثر ملاتونین بر بهبود حافظه و شناخت

مواد و روش ها

۱.طراحی مطالعه

این مطالعه پس از طی مراحل قانونی و اخذ تأییدیه کمیته اخلاق دانشگاه جندی شاپور اهواز (کد اخلاق: IR.AJUMS.REC.1402.164) وکد طرح: U-02116) اجرا شد. همچنین در سامانه ثبت کارآزمایی های بالینی ایران با کد(IRCT20230619058537N1) ثبت شد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

این کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور، با هدف بررسی اثربخشی ملاتونین بر نقایص شناختی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی انجام شد. نمونه‌گیری به روش متوالی ازمیان بیماران بستری در بخش‌های روان‌پزشکی بیمارستان گلستان اهواز(۱۴۰۳- ۱۴۰۲) که تشخیص اسکیزوفرنی آن‌ها توسط روان‌پزشک و بر اساس معیارهای DSM-5 تأیید شده بود، انجام شد. روش نمونه‌گیری به صورت متوالی و از میان بیماران واجد شرایط بود. حجم نمونه با استناد به مطالعه وقاص اللّه خان و همکاران(۱۷) و با در نظر گرفتن سطح اطمینان 95 درصد(α=۰/۰۵) و توان آماری(۰/۸۰= β- ۱) و اندازه اثر ۰/۷۱، با فرمول زیر محاسبه گردید:

$$\frac{(z_{1-\frac{\alpha}{2}}+z_{1-\beta})^2\times(\sigma_1^2+\sigma_2^2)}{d^2}=N$$

بر این اساس، تعداد ۶۶ بیمار واجد شرایط انتخاب و به‌صورت تصادفی در دو گروه ۳۳نفره جای‌دهی شدند. به‌منظور حفظ توان آماری و پایداری حجم گروه‌ها در طول دوره مداخله، در صورت خروج هر یک از شرکت‌کنندگان، بیمار جدیدی منطبق بر معیارهای ورود جایگزین شد؛ که در مجموع، این فرآیند منجر به ۱۴ مورد جایگزینی در طول مطالعه شد.

۲. معیارهای ورود و خروج

به‌منظور همگن‌سازی نمونه‌ها و کنترل متغیرهای مخدوش‌گر، انتخاب بیماران بر اساس معیارهای دقیق بالینی صورت گرفت.

معیارهای ورود

شرکت‌کنندگان باید واجد تمامی شرایط زیر می‌بودند:

- محدوده سنی ۶۵-۱۸ سال.
- تأیید تشخیص قطعی اسکیزوفرنی توسط روان‌پزشک، منطبق بر ملاک‌های تشخیصی DSM-5.
- بستری بودن در بخش روان‌پزشکی و دریافت درمان استاندارد ریسپریدون.
- امضای رضایت‌نامه آگاهانهٔ کتبی توسط قیم یا سرپرست قانونی بیمار.

معیارهای خروج

بیماران در صورت دارا بودن هر یک از شرایط زیر از روند مطالعه کنار گذاشته شدند:

- مصرف همزمان سایر داروهای ضدروان‌پریشی (به‌جز ریسپریدون)، داروهای ضدافسردگی، تثبیت‌کننده‌های خلق از قبیل سدیم والپروات یا لیتیوم، سابقه مصرف کلوزاپین، استفاده پیشین از مکمل‌های ملاتونین و دریافت درمان شوک الکتریکی(ECT) طی۶ ماه منتهی به مداخله.
- وجود اختلالات روان‌پزشکیِ همراه نظیر اختلال دوقطبی، وسواسی-جبری، استرس پس از سانحه ، اختلالات خوردن، و یا وجود اپیزود فعال افسردگی (بر اساس ارزیابی با پرسشنامه افسردگی اسکیزوفرنی کلگری).
- هرگونه کم‌توانی ذهنی (Intellectual Disability) ، اختلالات نورولوژیک یا شرایط بالینی مختل‌کننده که توانایی بیمار را برای شرکت در ارزیابی‌ها مختل سازد از جمله: زوال عقل ، روان‌آشفتگی (دلیریوم) ، سابقه تشنج، سابقه آسیب ساختاری مغز و آپنه انسدادی خواب.
- سابقه مصرف حاد مواد مخدر یا الکل در ۱۲ ماه گذشته (به‌استثنای مصرف معمول نیکوتین و کافئین).
- حساسیت به ملاتونین یا ترکیبات پایه در دارونما، و همچنین بارداری یا شیردهی.

۳ . تخصیص تصادفی

به‌منظور جلوگیری از سوگیری انتخاب، فرآیند تخصیص تصادفی بیماران به دو گروه مداخله و کنترل، پیش از آغاز نمونه‌گیری و ورود شرکت‌کنندگان به مطالعه

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

تعیین گردید. جهت اجرای دقیق اصل پنهان‌سازی تخصیص (Allocation Concealment)، از روش پاکت‌های دارای شماره‌گذاری متوالی، کدر و مهروموم‌شده (Sequentially Numbered, Opaque, Sealed Envelopes; SNOSE) استفاده شد. (Opaque, Sealed Envelopes). با استفاده از دارونماهای کاملاً مشابه با داروی اصلی، فرایند کورسازی برای بیماران، روان‌پزشک معالج و ارزیاب پیامدها تا پایان تحلیل داده‌ها حفظ شد. گروه مداخله علاوه بر ریسپریدون پایه، قرص ملاتونین ۶ میلی‌گرمی و گروه کنترل دارونما را (نیم ساعت پیش از خواب) به مدت ۶ هفته متوالی دریافت کردند.

۴. روند اجرای مطالعه

در این کارآزمایی، بیماران هر دو گروه درمان پایه با ریسپریدون (۱/۲ ± ۴ میلی‌گرم در روز؛ محدوده:۶-۳) را دریافت کردند. دوز ریسپریدون در طول مطالعه ثابت بود و بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت(۰/۶۷= P). گروه مداخله، علاوه بر درمان پایه، روزانه ۶ میلی‌گرم ملاتونین (دو قرص ۳ میلی‌گرمی) و گروه کنترل، دارونما را به مدت ۶ هفته، ۳۰ دقیقه پیش از خواب دریافت کردند. انتخاب دوز ۶ میلی‌گرمی ملاتونین بر اساس شواهد مطالعات پیشین در بیماران اسکیزوفرنی صورت گرفت(۱۳). همچنین جهت مدیریت عوارض احتمالی مقرر شد؛ در صورت بروز خواب‌آلودگی مفرط و مختل‌کننده عملکرد روزانه، دوز ملاتونین به ۳ میلی‌گرم در شب تقلیل یابد.

به‌منظور کنترل متغیرهای مخدوش‌گرِ مرتبط با فرمولاسیون دارو، ملاتونین از یک سریِ ساخت و منحصراً توسط شرکت داروسازی رازک تهران تهیه شد. همچنین به‌منظورحفظ اعتبار پروتکل مطالعه و رعایت اصل پنهان سازی، گروه کنترل به همراه درمان ضد روان پریشی، قرص دارونما دریافت نمودندکه ازنظر فارماکو تکنیکال (شکل، رنگ، اندازه؛ بو و مزه) از ملاتونین قابل تفکیک نبود.

۵. ارزیابی پیامدها و پایش ایمنی

روند ارزیابی متغیرهای پژوهش در سه مقطع زمانی طراحی شد. پیش از آغاز مداخله دارویی (T0)ارزیابی روان سنجی حافظه بیماران با مقیاس حافظه وکسلر(WMS-III)، نقایص شناختی با مقیاس ارزیابی شناختی مونترال (MoCA) و شاخص کیفیت خواب با پرسشنامه خواب پیتسبورگ (PSQI)ارزیابی و ثبت شد. این ارزیابی‌های روان‌سنجی به‌منظور بررسی روند تغییرات، مجدداً در پایان هفته‌های چهارم و ششم (T_4 و T_6) تکرار شدند. همچنین در راستای پایش ایمنی مداخله (Safety Monitoring) و مدیریت عوارض احتمالی دارویی، ویزیت‌های بالینی ارزیابی وضعیت جسمانی و روانی بیماران در پایان هفته‌های ۲ و ۵ پس از شروع مداخله انجام گرفت.

ابزارهای اندازه گیری

متغیرهای پژوهش در سه مقطع زمانی خط پایه (پیش از مداخله)، پایان هفته چهارم و پایان هفته ششم با استفاده از نسخه‌های معتبر ابزارهای زیر ارزیابی شدند:

۱) آزمون ارزیابی شناختی مونترال (MoCA)**:** جهت سنجش شناخت کلی به کار رفت. نمرات بالاتر در این مقیاس ۰ تا ۳۰ امتیازی، حاکی از عملکرد شناختی بهتر است(۱۸، ۱۹).

۲) مقیاس حافظه وکسلر - ویرایش سوم (WMS-III)**:** به‌منظور بررسی دقیق شاخص‌های حافظه منطقی و حافظه کل مورد استفاده قرار گرفت.

۳) پرسشنامه کیفیت خواب پیتسبورگ (PSQI)**:** برای ارزیابی کیفیت خواب استفاده شد که نمرات بالاتر آن نشان‌دهنده کیفیت نامطلوب‌تر خواب است.

عوارض جانبی احتمالی نیز در پیگیری‌ها از طریق مصاحبه بالینی و چک‌لیست ثبت شد.

*با توجه به اینکه حدود ۵۰ درصد شرکت کنندگان فاقد تحصیلات بودند، پرسشنامه‌ها (مانند MoCA و PSQI) به صورت مصاحبه‌ای (Interviewer-administered)تکمیل شدند.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

تجزیه و تحلیل داده ها

پیش از انجام تحلیل‌ها، داده‌ها از نظر صحت ورود و عدم وجود مقادیر مفقودی بررسی و سپس وارد نرم‌افزار SPSSنسخه ۲۷ شد. با توجه به حجم نمونه (۳۳ نفر در هر گروه)، جهت بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک (Shapiro-Wilk) استفاده شد. نتایج نشان داد که توزیع هر سه متغیر اصلی(MoCA، WMS-IIIو PSQI)در هر دو گروه و در تمامی مقاطع زمانی غیرنرمال است(P <۰/۰۵). بنابراین، شاخص‌های توصیفی برای این متغیرها به‌صورت میانه و دامنه میان‌چارکی [چارک اول – چارک سوم] یا (Q1–Q3) گزارش گردید. برای مقایسه متغیرهای جمعیت‌شناختی پایه میان دو گروه، از آزمون‌های کای‌اسکوئر (برای متغیرهای کیفی) و تی مستقل (برای متغیرهای کمی) استفاده شد. جهت بررسی اثر مداخله طی سه مقطع زمانی (تغییرات درون‌گروهی)، آزمون ناپارامتریک فریدمن (Friedman) و در صورت معناداری، برای مقایسه‌های زوجیِ پس‌رویدادی (Post-hoc) آزمون ویلکاکسون (Wilcoxon Signed-Rank Test) با اعمال تصحیح بونفرونی (سطح معنی داری تعدیل‌شده (۰/۰۱۷> P) به کار رفت. همچنین، مقایسه‌های بین‌گروهی از طریق آزمون یو من-ویتنی (Mann-Whitney U) انجام گرفت. سطح معناداری در تحلیل‌های اصلی(P <۰/۰۵) در نظر گرفته شد و جهت تفسیر کاربردی نتایج، اندازه اثر Effect) (Sizeبرای آزمون‌های ناپارامتریک بر اساس فرمول r = Z/√Nمحاسبه و گزارش گردید. نمودارها با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۷ ترسیم شدند.

مشخصات پایه

در این مطالعه ۶۶ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنی (۳۳ نفر در گروه مداخله و ۳۳ نفر در گروه کنترل) مورد بررسی قرار گرفتند. مشخصات جمعیت‌شناختی و بالینی پایه شرکت‌کنندگان در جدول درج شده است. میانگین ۱ سنی کل نمونه‌ها۱۱/۰۹± ۳۸/۴۱ سال بود و اکثریت حجم نمونه را مردان(۷۵/۸ درصد)، افراد مجرد(۵۴/۵ درصد) و افراد فاقد تحصیلات رسمی(۴۸/۵ درصد) تشکیل می‌دادند. بر اساس نتایج آزمون‌های تی مستقل و کای‌اسکوئر، دو گروه در ابتدای مطالعه از نظر متغیرهای سن(P = ۰/۵۳)، جنسیت، وضعیت تأهل و سطح تحصیلات(P >۰/۰۵). همگن بودند و تفاوت آماری معنی داری نداشتند. همچنین، از نظر طول مدت ابتلا به بیماری(P =۰/۶۱) و تعداد دفعات بستری(P =۰/۵۴) دو گروه تفاوت معناداری با یکدیگر نشان ندادند که؛ حاکی از تطابق و همگنی پایه گروه‌ها پیش از مداخله است.

جدول شماره ۱: آمار توصیفی شرکت کنندگان در مطالعه به تفکیک گروه های مداخله و کنترل

متغیر	زیرگروه	تعدادکل	گروه مداخله	گروه کنترل	سطح** معناداری
سن(سال)	میانگین*(SD)	۳۸/۴۱(۱۱/۰۹)	۳۹/۲۷(۱۰/۵۲)	۳۷/۵۵(۱۱/۶۷)	۰/۵۳
جنسیت	مرد(تعداد/درصد)	۷۵/٪۸(۵۰)	۷۸/٪۸(۲۶)	۷۲/٪۷(۲۴)	۰/۷۷
	زن(تعداد/درصد)	۲۴/٪۲(۱۶)	۲۱/٪۲(۷)	۲۷/٪۳(۹)	
تحصیلات	بدون سواد	۴۹/٪۶(۳۱)	۴۸/٪۴(۱۶)	۴۵/٪۴(۱۵)	۰/۲۳
	ابتدایی/ سیکل	۴۰/٪۹(۲۷)	۳۳/٪۳(۱۱)	۴۸/٪۴(۱۶)	
	متوسطه/ دیپلم	۹/٪۱(۶)	۱۲/٪۱(۴)	۶/٪۱(۲)	
	کاردانی/ بالاتر	۳/٪۰(۲)	۶/٪۱(۲)	۰(۰)	
تأهل	مجرد	٪(۳۶) ۵۴/۵	۶۰/٪۶(۲۰)	۴۸/٪۴(۱۶)	
	متأهل	۲۱/٪۲(۱۴)	۲۴/٪۲(۸)	٪(۶) ۱۸/۲	
	مطلقه/ بیوه	۲۴/٪۳(۱۶)	۱۵/٪۲(۵)	٪(۱۱) ۳۳/۴	

داده‌های متغیر کمی (سن) به‌صورت میانگین ± انحراف معیار(Mean ± SD) و داده‌های متغیرهای طبقه‌ای به‌صورت تعداد (درصد)[n (%] گزارش شده‌اند. سطح معناداری کمتر از 0.05 در نظر گرفته شد.

اختصارات: SD*: انحراف معیار؛ n: فراوانی؛ **P: سطح معناداری آماری.

یافته ها

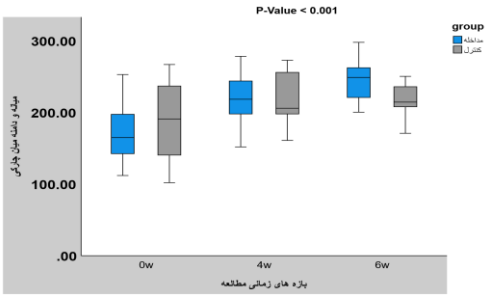
برای بررسی تأثیر ملاتونین بر عملکرد شناختی، نمرات کل دو آزمون حافظه وکسلر و (MoCA) مورد بررسی قرار گرفت.

نمره کل حافظه وکسلر

تحلیل داده‌ها نشان داد که پیش از آغاز مداخله، تفاوت آماری معنی داری در نمره کل حافظه وکسلر

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

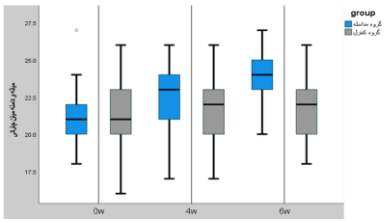
بین دو گروه وجود نداشت(P >۰/۰۵). با این حال، ارزیابی‌های طولی نشان‌دهنده بهبود چشمگیر در گروه مداخله بود؛ به‌طوری‌که میانه نمره کل در این گروه از (IQR =۸۲ –۱۱۸/۵) ۹۶/۵ در مرحله پیش‌آزمون به (IQR =۱۱۶/۵–۱۵۶) ۱۳۱/۵ در هفته چهارم و نهایتاً (IQR =۱۳۴/۵ –۱۶۴/۵) ۱۴۸/۰در هفته ششم افزایش یافت. تحلیل درون‌گروهی با آزمون فریدمن، افزایش معنی دار نمرات را در طول زمان در گروه مداخله تأیید نمود (P <۰/۰۰۱). مقایسه‌های زوجی با آزمون ویلکاکسون نشان داد که تفاوت نمرات بین هر سه مقطع زمانی (T0 با T4، T4 با T6 و T0 با T6) از نظر آماری معنی دار بود(P <۰/۰۰۱). برای همه مقایسه‌ها با تصحیح بونفرونی) در مقابل، گروه کنترل تغییرات بالینی معناداری را در این شاخص کلیدی طی دوره مطالعه تجربه نکرد. مقایسه بین‌گروهی (آزمون من–ویتنی) در هفته ششم ، حاکی از برتری معنی دار گروه دریافت‌کننده ملاتونین نسبت به گروه دارونما بود(P<۰/۰۰۱). (نمودار شماره ۱).



نمودار شماره ۱: مقایسه میانه و دامنه بین چارکی نمرات حافظه وکسلر در دو گروه

نمره کل آزمون مونترال (MoCA)

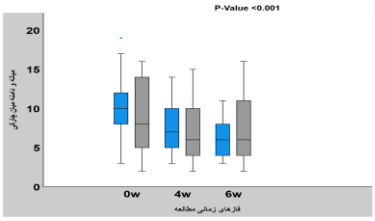
در ارزیابی وضعیت شناختی عمومی، عملکرد پایه هر دو گروه کاملاً مشابه بود و میانه نمره کل در مرحله پیش‌آزمون برای هر دو گروه برابر با ۲۱ ثبت شد. با این حال، بررسی روند تغییرات طی دوره مطالعه نشان‌دهنده ارتقای مستمر وضعیت شناختی درگروه مداخله بود؛ به‌طوری‌که میانه نمره کل این گروه از(دامنه بین چارکی۲۲/۵–۲۰)۲۱ در پیش‌آزمون، به(۲۴– ۲۱) ۲۳ در هفته چهارم و در نهایت به(۲۵/۵– ۲۲)۲۴در پایان هفته ششم افزایش یافت(P <۰/۰۰۱). مقایسه‌های زوجی نشان داد که تفاوت نمرات بین T0 با T4، T4 با T6 و T0 با T6 در گروه مداخله برای همه مقایسه‌ها معنی دار بود (P <۰/۰۰۱) در مقابل، شاخص‌های شناختی گروه کنترل در طول ششم هفته ارزیابی کاملاً بدون تغییر باقی ماند و میانه نمره کل آن‌ها در هر سه مقطع زمانی روی عدد ۲۱ (با دامنه بین‌چارکی۲۳–۲۰) ثابت بود(P =۰/۸۴). مقایسه بین‌گروهی این شاخص نشان می‌دهد که دریافت ملاتونین توانسته است به شکل معناداری عملکرد شناختی عمومی بیماران را در مقایسه با روند ایستا در گروه دارونما بهبود بخشد(P =۰/۰۰۱) (نمودار شماره۲).



نمودار شماره ۲: مقایسه میانه و دامنه میان چارکی نمرات آزمون مونترال در دو گروه

نمره کل کیفیت خواب پیتزبورگ(PSQI): نشان داد که ملاتونین تأثیر مثبتی بر بهبود خواب بیماران داشته است. در گروه مداخله، میانه نمره کل از۱۰ با دامنه میان چارکی(۱۲/۵– ۸)در پیش‌آزمون، با یک روند نزولی پیوسته (نشان‌دهنده بهبود خواب) به ۷ با دامنه میان را طی کرد و میانه نمره کل آن‌ها از ۸ با دامنه بین‌چارکی ۵ تا ۱۴ به ۶ با دامنه بین‌چارکی ۴ تا ۱۱در هفته‌های چهارم وششم رسید. تفاوت روند تغییرات نمره کل کیفیت خواب بین دو گروه از نظر آماری معنی دار بود(P <۰/۰۱) (نمودار شماره۳).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]



نمودار شماره ۳: مقایسه میانه و دامنه بین چارکی مقیاس کیفیت خواب در دو گروه شرکت کننده

جدول شماره ۲: مقایسه نتایج اصلی در سه مقطع زمانی به تفکیک گروه ها

متغیر	گروه	زمان	میانه (IQR)*	**P	***P
حافظه وکسلر۳	مداخله	T0	۹۶/۵ (۱۱۸/۵-۸۲)	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱
		T4	۱۳۱/۵ (۱۵۶-۱۱۶/۵)		
		T6	۱۴۸/۵ (۱۶۴/۵-۱۳۴/۵)		
حافظه وکسلر۳	کنترل	T0	۱۱۲/۵ (۱۴۳/۵-۷۸/۵)	۰/۵۶	
		T4	۱۲۴ (۱۵۷-۱۱۶)		
		T6	۱۲۹ (۱۴۲/۵-۱۱۷)		
آزمون مونترال	مداخله	T0	۲۱ (۲۲/۵-۲۰)	<۰/۰۰۱	۰/۰۰۱
		T4	۲۳(۲۴-۲۱)		
		T6	۲۴ (۲۵/۵-۲۲)		
آزمون مونترال	کنترل	T0	۲۱(۲۳-۲۰)	۰/۸۴	
		T4	۲۲(۲۳-۲۰)		
		T6	۲۲(۲۳-۲۰)		
کیفیت خواب	مداخله	T0	۱۰(۱۲/۵-۸)	<۰/۰۰۱	۰/۰۰۱
		T4	۷(۱۰-۵)		
		T6	۶(۱۰-۵)		
کیفیت خواب	کنترل	T0	۸(۱۴-۵)	۰/۱۲	
		T4	۶(۱۱-۴)		
		T6	۶(۱۱-۴)		

*داده‌ها به‌صورت میانه (دامنه میان‌چارکی) Median (IQR: Q1–Q3)گزارش شده‌اند.

آزمون فریدمن / * آزمون من- ویتنی/ **WMS-III**مقیاس حافظه وکسلر – ویرایش سوم/ **MoCA** آزمون ارزیابی شناختی مونترال

PSQI پرسشنامه شاخص کیفیت خواب پیتزبورگ

T0 :پیش‌آزمون (خط پایه/قبل از شروع مداخله)؛ T4:پایان هفته چهارم مداخله؛ **T6**:پایان هفته ششم مداخله (پایان مطالعه).

جدول شماره ۳: مقایسه‌های زوجی درون‌گروهی (Post-hoc Wilcoxon)متغیرهای شناختی و خواب در مقاطع زمانی مختلف در گروه مداخله (ملاتونین)

متغیر	جفت زمانی*	آماره Z	سطح معناداری	اندازه اثر r	نتیجه گیری
وکسلر	T0-T4	-۴/۳۱	<۰/۰۰۱	۰/۷۶	افزایش معنادار
	T4-T6	-۲/۸۲	۰/۰۰۵	۰/۴۹	افزایش معنادار
	T0-T6	-۴/۹۲	<۰/۰۰۱	۰/۸۵	افزایش معنادار

*تعداد زوجها در هر سه دوره مقایسه ۳۳ جفت بود. مقایسه‌های زوجی پس‌رویدادی پس از معناداری آزمون فریدمن با استفاده از آزمون رتبه‌بندی علامت‌دار ویلکاکسون (Wilcoxon Signed-Rank Test) انجام شد.

متغیر	جفت زمانی*	آماره Z	سطح معناداری	اندازه اثر r	نتیجه گیری
آزمون شناختی	T0-T4	-۳/۱۲	۰/۰۰۲	۰/۵۴	افزایش معنادار
	T4-T6	-۳/۰۷	۰/۰۰۲	۰/۵۳	افزایش معنادار
	T0-T6	-۴/۳۳	<۰/۰۰۱	۰/۷۵	افزایش معنادار
	T0-T4	-۳/۶۵	<۰/۰۰۱	۰/۶۳	بهبود معنادار وبزرگ
	T4-T6	-۳/۷۸	<۰/۰۰۱	۰/۶۶	بهبود معنادار وبزرگ
	T0-T6	-۴/۳۴	<۰/۰۰۱	۰/۷۶	بهبود معنادار وبزرگ

متغیر/ ابزار سنجش	جفت مقایسه زمانی	مقدار آماره	سطح معناداری	اندازه اثر	نتیجه گیری

Z : آماره استاندارد آزمون ویلکاکسون؛ **P-value** سطح معناداری آماری ** r : شاخص اندازه اثر ناپارامتری (Non-parametric Effect Size) محاسبه شده از فرمول زیر

$$r = {}^{z}/_{\sqrt{n}}$$

که در آن **n** برابر با تعداد کل مشاهدات جفت‌شده یعنی n = 2×33 = 66 است. به‌منظور کنترل خطای نوع اول ناشی از مقایسه‌های سه‌گانه، سطح معناداری با تصحیح بونفرونی به‌صورت P < 0.05/3 ≈ 0.017 در نظر گرفته شد

**تفسیر شدت اندازه اثر بر اساس معیارهای کوهن (۱۹۸۸) : r= ۰/۱ کوچک/ r = ۰/۳ متوسط / r =۰/۵ بزرگ انجام گردید.

ایمنی بالینی و تحمل‌پذیری: در طول شش هفته مداخله، مصرف ملاتونین به خوبی توسط بیماران تحمل شد. هیچ گونه عارضه جانبی جدی که منجر به قطع

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

درمان، تغییر در پروتکل درمانی یا خروج بیماران از مطالعه (ریزش نمونه) شود، در هیچ‌یک از دو گروه ثبت نگردید. جدول شماره ۴ فراوانی عوارض جانبی گزارش‌شده را به تفکیک گروه‌ها نشان می‌دهد.

جدول شماره۴ : فراوانی عوارض جانبی گزارش‌شده به تفکیک گروه‌ها

عارضه جانبی	تعداد در گروه مداخله	تعداد در گروه کنترل	سطح معناداری
خواب آلودگی در روز	۷(۲۱/۲ ٪)	۳(۹/۱ ٪)	۰/۳۰
سردرد	٤(۱۲/۱ ٪)	۱(۳/۰ ٪)	۰/۳۵
سرگیجه	۳(۹/۱ ٪)	۰	۰/۲٤
تهوع/عـــــــوارض گوارشی	۳(۹/۱ ٪)	۲(٦/۱٪)	۱
فاقد عارضه	۱٦(٤٨/٥ ٪)	۲۷(۸۱/۸٪)	–

علائم گوارشی شامل تهوع ،کرامپ شکمی و سایر شکایات گوارشی گزارش شده توسط شرکت کنندگان بوده است.

بحث

یافته‌های این مطالعه نشان داد که درمان کمکی با ملاتونین (در کنار ریسپریدون)، شناخت و کیفیت خواب بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی را ارتقا می‌دهد. برای تبیین این اثربخشی، دو سازوکار احتمالی مطرح است. نخست، ملاتونین از طریق گیرنده‌های MT_1 و MT_2 ریتم شبانه‌روزی را تنظیم می‌کند. با توجه به شیوع بالای اختلالات خواب در این بیماران، اصلاح چرخه خواب–بیداری می‌تواند به‌طور غیرمستقیم به بهبود عملکردهای شناختی (به‌ویژه توجه و حافظه) بینجامد.

مسیر دوم، ویژگی‌های بارز آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی ملاتونین است. مهار استرس اکسیداتیو و کاهش التهاب عصبی، به حفظ یکپارچگی نورون‌ها و پلاستیسیته سیناپسی کمک می‌کند. با وجود این، از آنجا که نشانگرهای زیستیِ التهاب، استرس اکسیداتیو و ریتم سیرکادین در مطالعه ما مستقیماً ارزیابی نشدند، این سازوکارها صرفاً جنبه تبیینی و فرضی داشته و نباید به‌عنوان مکانیسم‌های علی اثبات‌شده تفسیر شوند.

همچنین این مطالعه نشان داد که افزودن ملاتونین به‌عنوان درمان کمکی به ریسپریدون، با بهبود معنادار کارکردهای شناختی و کیفیت خواب در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی همراه است. با توجه به اینکه نقایص شناختی، هسته پاتوفیزیولوژیک اولیه و اغلب مقاوم به درمان در بیماران محسوب می‌شوند، اثربخشی چندوجهی ملاتونین را می‌توان به مکانیسم‌های هم‌افزای محافظت عصبی آن نسبت داد. درسطح مولکولی، استرس اکسیداتیو از طریق آسیب به نورون‌های بینابینی حساس حاوی پاروالبومین (Parvalbumin) در قشر پیش‌پیشانی(PFC)، مدارهای عصبی دخیل در عملکردهای اجرایی و حافظه کاری را مختل می‌سازد. ملاتونین با ضریب نفوذ بالا از سد خونی–مغزی و مهار رادیکال‌های آزاد، ضمن تعدیل استرس اکسیداتیو و محافظت از یکپارچگی این شبکه‌های گابائرژیک، بستر فیزیولوژیک لازم را برای بازیابی شناخت و تنظیم ریتم شبانه‌روزی فراهم می‌آورد. همسو با این استدلال، متاآنالیز Leung و همکاران(۲۰۲۵) نیز نشان داد که ملاتونین (دوز ۵ میلی‌گرم) نمرات ارزیابی شناختی (MMSE) را در اختلال شناختی خفیف (MCI) ارتقا می‌دهد(۲۱). اگرچه پاتوفیزیولوژی اسکیزوفرنی با دمانس متفاوت است، اما مسیرهای مشترکی مانند مهار التهاب عصبی در هر دو بیماری، توجیه‌کننده این اثربخشی بالینی است. از منظر نوروبیولوژی، یافته‌های مطالعه حاضر با شواهد پیش‌بالینی درباره نقش سیستم ملاتونرژیک در شناخت هم‌خوانی دارد؛ چنان‌که Thomson و همکاران نشان دادند فقدان گیرنده‌های MT_2 در مدل‌های حیوانی به اختلال در پردازش توجه و رفتار می‌انجامد(۲۲). با این حال، به دلیل عدم سنجش مستقیم بیان یا فعالیت گیرنده‌های MT_1 و MT_2 در مطالعه حاضر، انتساب پیامدهای شناختیِ مشاهده‌شده به یک زیرنوع گیرنده‌ای خاص امکان‌پذیر نیست. در عرصه بالینی نیز نتایج ما همسو با گزارش Shirayama و همکاران مبنی بر اثرات مثبت راملتئون بر یادگیری و حافظه(۱۶) و یافته‌های اخیر Junaedi و همکاران در تأیید اثربخشی ملاتونین کمکی بر شناخت

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

است(۲۳). افزون بر اثرات مستقیم گیرنده‌ای، نقش واسطه‌ای «خواب» در این فرایند تعیین‌کننده است؛ فرایند تثبیت حافظه وابسته به مراحل خواب عمیق است که در اسکیزوفرنی به شدت مختل می‌شود. بر این اساس و همگام با پژوهش Sumsuzzman و همکاران(۲۴)، ملاتونین احتمالاً از طریق بازسازی معماری خواب، مسیری غیرمستقیم را نیز برای ارتقای حافظه و عملکردهای اجرایی فراهم کرده است. اگرچه بهبود هم‌زمان کیفیت خواب و عملکرد شناختی در گروه مداخله، فرضیه نقش واسطه‌ای خواب را تقویت می‌کند، اما به دلیل عدم تحلیل همبستگی مستقیم میان تغییرات نمرات PSQI و پیامدهای شناختی، اثبات این نقش واسطه‌ای نیازمند مدل‌سازی‌های آماری ساختاریافته است. افزون بر خواب، ارتقاء شناختی می‌تواند پیامد ثانویه تخفیف علائم بالینی باشد؛ چنان‌که بهروزیان(۲۵) و مدبرنیا(۲۶) نیز کاهش معنادار علائم منفی اسکیزوفرنی با ملاتونین کمکی را گزارش کرده‌اند. با این حال، مطالعات مذکور فاقد آزمون‌های اختصاصی عصبی-شناختی بودند؛ در حالی که پژوهش حاضر با سنجش مستقیم عملکردهای اجرایی و حافظه، احتمال اثر کاتالیزوری کنترل علائم منفی بر بهبود شناخت را برجسته می‌سازد. از منظر زیستی، این یافته‌ها با گزارش خلیلی و همکاران(۲۷) مبنی بر نقش محافظت‌کننده عصبی ملاتونین از طریق تعدیل محور استرس و مهار التهاب عصبی همسو است. کارآزمایی حاضر این شواهد را از سطح فرضیه‌های پیش‌بالینی و مروری، به شواهد بالینی در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی تعمیم می‌بخشد.

مقایسه روش‌شناختی پژوهش حاضر با کارآزمایی‌های پیشین داخل کشور، چند برتری متدولوژیک را نشان می‌دهد. نخست، افزایش حجم نمونه(n =۶۶) در مقایسه با مطالعات بهروزیان(n =۴۶)(۲۵) و مدبرنیا(n =۳۶)(۲۶)، توان آماری بالاتری را برای شناسایی تفاوت‌ها فراهم کرده است. دوم، در این پژوهش به‌جای تکیه بر ارزیابی‌های عمومی بالینی، تمرکز مستقیم بر «نقص شناختی» به‌منزله پیامد اولیه قرار گرفت. افزون بر این، همگن‌سازی نوع آنتی‌سایکوتیک دریافتی (ریسپریدون) و تثبیت دوز آن، خطاهای ناشی از متغیرهای مداخله‌گر دارویی را مهار کرده و اعتبار درونی مطالعه را افزایش داده است.

با این وجود، ناهمگونی در یافته‌های پیشین نیازمند تحلیل روش‌شناختی است. مرور سیستماتیک Duan و همکاران (۲۰۲۱) شواهد تجربی پیرامون اثر مستقیم ملاتونین بر شناخت را ناکافی دانست(۱۳) و کارآزمایی Baandrup و همکاران (۲۰۱۷) نیز تغییری معنادار در عملکردهای شناختی ثبت نکرد(۱۵). با این حال، بررسی دقیق متدولوژی مطالعه Baandrup و همکاران یک محدودیت ساختاری عمده را آشکار می‌سازد: کاهش تدریجی دوز بنزودیازپین‌ها (Tapering) در طول مطالعه، با ایجاد نوسانات و افت شناختی ناشی از محرومیت، به‌عنوان متغیری مخدوش‌کننده مانع از تفکیک اثر خالص ملاتونین شده است(۲۵). در مقابل، مطالعه حاضر با حذف این مخدوش‌کننده از طریق تثبیت رژیم دارویی و نیز به‌کارگیری آزمون‌های شناختی اختصاصی‌تر و حساس‌تر اثر درمانی ملاتونین را با دقت بالاتری ارزیابی کرده است.

عدم اثربخشی بارز ملاتونین بر شناخت در برخی مطالعات دمانس و آلزایمر ناشی از تمایز بنیادین در پاتوفیزیولوژی بیماری‌هاست(۲۹) دمانس با تخریب پیش‌رونده و ساختاری بافت عصبی همراه است؛ در حالی که نقایص شناختی اسکیزوفرنی ماهیتی عمدتاً تکاملی و عملکردی دارند. بنابراین، انعطاف‌پذیری عصبی (Neuroplasticity) و پتانسیل برگشت‌پذیری نقایص شناختی از طریق مداخلات تعدیل‌کننده نظیر ملاتونین در اسکیزوفرنی به مراتب بالاتر است.

در تبیین اثربخشی شناختی ملاتونین در اسکیزوفرنی، می‌توان یک مدل پاتوفیزیولوژیک سه‌گانه پیشنهاد کرد: ۱) تنظیم ریتم سیرکادین و بهبود معماری خواب برای تسهیل تثبیت حافظه، ۲) مهار استرس اکسیداتیو جهت محافظت از شبکه‌های عصبی قشر

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

پیش‌پیشانی، و ۳) فعال‌سازی گیرنده‌های MT_2 برای تعدیل انتقال‌دهنده‌های عصبی مؤثر بر توجه.

محدودیت های مطالعه

تفسیر یافته‌های این کارآزمایی بالینی مستلزم در نظر گرفتن چند محدودیت روش‌شناختی است. نخست، تک‌مرکزی بودن مطالعه (بیمارستان گلستان اهواز)، حجم نمونه نسبتاً محدود و غلبه جنس مذکر، تعمیم‌پذیری نتایج به کل جامعه مبتلایان به اسکیزوفرنی و امکان تحلیل‌های زیرگروهی مبتنی بر جنسیت را محدود می‌سازد. دوم، عدم ارزیابی کمی شدت علائم مثبت و منفی در بدو ورود با ابزارهای استاندارد نظیر مقیاس(PANSS) ، مانع از تعدیل آماری اثر شدت روان‌پریشی پایه بر پیامدهای شناختی و خواب شد؛ اگرچه همگنی گروه‌ها از نظر متغیرهای دموگرافیک و سابقه بالینی این اثر را تا حدی تعدیل می‌کند. همچنین ارزیابی خواب صرفاً بر پایه پرسشنامه خودگزارش‌دهی (PSQI) بود و از روش‌های عینی نظیر پلی‌سومنوگرافی یا اکتی‌گرافی استفاده نشد. سوم، طول دوره مداخله (شش هفته) و فقدان مرحله پیگیری پس از قطع مداخله، مانع از ارزیابی پایداری بلندمدت اثرات و بررسی بازسازی عملکردی شناخت گردید. در نهایت، استفاده از دوز منفرد و ثابت (٦ میلی‌گرم روزانه) امکان تعیین منحنی دوز–پاسخ را سلب نمود و به‌دلیل محدودیت‌های آزمایشگاهی، سطح سرمی پایه ملاتونین و وضعیت ریتم شبانه‌روزی بیماران اندازه‌گیری نشد.

در نهایت، یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که افزودن ملاتونین به درمان استاندارد با ریسپریدون، روشی ایمن است و بیماران بستری مبتلا به اسکیزوفرنی به خوبی آن را تحمل می‌کنند. مهم‌ترین دستاورد این مداخله، علاوه بر بهبود مشهود در کیفیت خواب بیماران، کمک به ارتقاء وضعیت حافظه و شناخت آن‌ها بود. با توجه به این نتایج، استفاده از ملاتونین می‌تواند به عنوان یک گزینه درمانی کمک‌کننده و در دسترس، برای مدیریت افت شناختی در این بیماران مد نظر همکاران روان‌پزشک قرار گیرد.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل پایان‌نامه دستیاری تخصصی روان‌پزشکی در دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز است. بدین‌وسیله از مدیریت و کارکنان مرکز آموزشی–درمانی بیمارستان گلستان اهواز جهت همکاری در اجرای مطالعه و نیز از بیماران گرامی و سرپرستان قانونی آنان به پاس مشارکت ارزشمند در این پژوهش، صمیمانه قدردانی می‌گردد.

تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافعی توسط نویسندگان اعلام نشده است. شرکت داروسازی رازک در طراحی، اجرا، تحلیل یا نگارش این مطالعه نقشی نداشته است.

دسترسی به داده ها

داده‌های این پژوهش با رعایت محرمانگی، بنا بر درخواست از نویسنده مسئول قابل ارائه است.

References

1- Javitt DC. Cognitive impairment associated with schizophrenia: from pathophysiology to treatment. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2023; 63: 119-141. PMID: 36150522

2- Gebreegziabhere Y, Habatmu K, Mihretu A, Cella M, Alem A. Cognitive impairment in people with schizophrenia: an umbrella review. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2022; 272(7): 1139-1155. PMID: 35633343

3- Di Stefano V, D'Angelo M, Monaco F, Vignapiano A, Martiadis V, Barone E, et al. Decoding schizophrenia: How AI-enhanced fMRI unlocks new pathways for precision

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

psychiatry. Brain Sci 2024; 14(12): 1196. PMID: 39766395

4- Reddy-Thootkur M, Kraguljac NV, Lahti AC. The role of glutamate and GABA in cognitive dysfunction in schizophrenia and mood disorders—a systematic review of magnetic resonance spectroscopy studies. Schizophr Res 2022; 249: 74-84. PMID: 32107102

5- McCutcheon RA, Keefe RSE, McGuire PK. Cognitive impairment in schizophrenia: aetiology, pathophysiology, and treatment. Mol Psychiatry 2023; 28(5): 1902-1918. PMID: 36690793

6- Calzavara-Pinton I, Nibbio G, Barlati S, Bertoni L, Necchini N, Zardini D, et al. Treatment of cognitive impairment associated with schizophrenia spectrum disorders: new evidence, challenges, and future perspectives. Brain Sci 2024; 14(8): 791. PMID: 39199483

7- Freeman D, Waite F. Sleep and circadian difficulties in schizophrenia: presentations, understanding, and treatment. Psychol Med 2025; 55: e47. PMID: 39957506

8- Kołodziejska R, Woźniak A, Bilski R, Wesołowski R, Kupczyk D, Porzych M, et al. Melatonin—a powerful antioxidant in neurodegenerative diseases. Antioxidants (Basel) 2025; 14(7): 819. PMID: 40722923

9- Samanta S. Physiological and pharmacological perspectives of melatonin. Arch Physiol Biochem 2022; 128(5): 1346-1367. PMID: 32520581

10- Murray AJ, Rogers JC, Katshu MZUH, Liddle PF, Upthegrove R. Oxidative stress and the pathophysiology and symptom profile of schizophrenia spectrum disorders. Front Psychiatry 2021; 12: 703452. PMID: 34366935

11- Aykan U, Güvel MC, Paykal G, Uluoglu C. Neuropharmacologic modulation of the melatonergic system. Explor Neurosci 2023; 2: 287-306.

12- Waite F, Sheaves B, Isham L, Reeve S, Freeman D. Sleep and schizophrenia: from epiphenomenon to treatable causal target. Schizophr Res 2020; 221: 44-56. PMID: 31831262

13- Duan C, Jenkins ZM, Castle D. Therapeutic use of melatonin in schizophrenia: a systematic review. World J Psychiatry 2021; 11(8): 463-476. PMID: 34513608

14- Moon E, Kim K, Partonen T, Linnaranta O. Role of melatonin in the management of sleep and circadian disorders in the context of psychiatric illness. Curr Psychiatry Rep 2022; 24(11): 623-634. PMID: 36227449

15- Baandrup L, Fagerlund B, Glenthøj B. Neurocognitive performance, subjective well-being, and psychosocial functioning after benzodiazepine withdrawal in patients with schizophrenia or bipolar disorder: a randomized clinical trial of add-on melatonin versus placebo. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2017; 267(2): 163-171. PMID: 27402316

16- Shirayama Y, Takahashi M, Suzuki M, Tsuruoka Y, Sato K. Effects of add-on ramelteon on cognitive impairment in patients with schizophrenia: an open-label pilot trial. Clin Psychopharmacol Neurosci 2014; 12(3): 215-217. PMID: 25522424

17- Khan WU, Ghazala Z, Abedi A, Fawcett D, Ahmed S. The impact of anticholinergic burden on functional capacity in persons with schizophrenia across the adult life span. Schizophr Bull 2021; 47(1): 249-257. PMID: 32619225

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

18- Rashedi V, Foroughan M, Chehrehnegar N. Psychometric properties of the Persian Montreal Cognitive Assessment in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. Dement Geriatr Cogn Dis Extra 2021; 11(1): 51-57. PMID: 33976692

19- Badrkhahan SZ, Sikaroodi H, Sharifi F, Kouti L, Noroozian M. Validity and reliability of the Persian version of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA-P) scale among subjects with Parkinson's disease. Appl Neuropsychol Adult 2020; 27(5): 431-439. PMID: 30821505

20- Rostami R, Kazemi R, Khodaie-Ardakani MR, Sohrabi L, Ghiasi S, Sadat Kamali Z, et al. The Persian version of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS-P). Asian J Psychiatr 2019; 45: 44-49. PMID: 31493624

21- Leung LYL, Tam HL, Asiamah N, Ho JKM. Effect of melatonin on cognitive function in adults with cognitive impairment: a multi-dimensional meta-analysis of randomized trials. Alzheimers Res Ther 2025; 17(1): 238. PMID: 41185054

22- Thomson DM, Mitchell EJ, Openshaw RL, Pratt JA, Morris BJ. Mice lacking melatonin MT2 receptors exhibit attentional deficits, anxiety and enhanced social interaction. J Psychopharmacol 2021; 35(10): 1265-1276. PMID: 34304635

23- Junaedi CH, Tanra AJ, Liaury K, Tawali S, Yustisia I, Limoa E, et al. The effect of melatonin adjuvant on cognitive function and melatonin levels in schizophrenia patients. J Clin Med Kazakhstan 2025; 22(5): 4-9.

24- Sumsuzzman DM, Choi J, Jin Y, Hong Y. Neurocognitive effects of melatonin treatment in healthy adults and individuals with Alzheimer's disease and insomnia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Neurosci Biobehav Rev 2021; 127: 459-473. PMID: 33957167

25- Behrouzian F, Abdi L, Nazarinasab M, Moghaddam Sadegh A, Anoosheh S, Moradi M. Evaluating the effect of melatonin on positive and negative symptoms of schizophrenic patients: a randomized placebo-controlled study. Iran J Psychiatry 2023; 18(2): 119-126. PMID: 37383960

26- Modabbernia A, Heidari P, Soleimani R, Sobhani A, Atrkar Roshan Z, Taslimi S, et al. Melatonin for prevention of metabolic side-effects of olanzapine in patients with first-episode schizophrenia: randomized double-blind placebo-controlled study. J Psychiatr Res 2014; 53: 133-140. PMID: 24607251

27- Khalili Z, Barati Dowom P, Darvishi M, Abdal K. An overview of the effects of melatonin on nervous system diseases. Neurosci J Shefaye Khatam 2019; 7(3): 61-73.

28- Crowe SF, Stranks EK. The residual medium and long-term cognitive effects of benzodiazepine use: an updated meta-analysis. Arch Clin Neuropsychol 2018; 33(7): 901-911. PMID: 29244060

29- Zhang Z, Xue P, Bendlin BB, Zetterberg H, De Felice F, Tan X, et al. Melatonin: a potential nighttime guardian against Alzheimer's. Mol Psychiatry 2025; 30(1): 237-250. PMID: 39128995

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]