

مقایسه تغییرات بیلی روبین در اسکیزوفرنیا و اختلال خلقی دوقطبی نوع یک

دکتر یوسف سمنانی^۱، دکتر فرزاد ناظمی^۲، دکتر محمدجواد احسانی اردکانی^۳، دکتر آیلین آذری یام^۴

Comparison of Bilirubin Level Changes in Schizophrenia and Type I Bipolar Disorder

Yousef Semnani^{*}, Farzad Nazemi^a, Mohammad Javad Ehsani Ardakani^b, Aileen Azari Yam^c

Abstract

Objectives: The aim of this study was to evaluate bilirubin level changes in patients with schizophrenia and other psychotic disorders. **Method:** This was a comparative cross-sectional study. Hospitalized patients of at least 20 years of age, with the primary diagnosis of psychosis, were first evaluated using Structured Clinical Interview DSM-IV for Axis I disorders (SCID-I) and 162 patients with schizophrenia and 155 patients with bipolar mood disorders entered the study. Ninety five cardiac patients who were admitted to CCU with no personal and family history of psychosis were selected as the control group. Plasma levels of total and direct bilirubin, lactate dehydrogenase (LDH), alkaline phosphatase (ALP), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and prothrombin time (PT) as well as the reticulocyte count were measured for all of the subjects. Also, bilirubin levels at admission and at discharge were compared.

Results: Distribution of age, sex and also positive and general psychopathology subscales were not significantly different in the relevant groups. Initial total bilirubin levels were higher in patients with schizophrenia ($p < 0.001$) and were more associated with general psychopathology subscale rather than positive subscale. Bilirubin level was decreased in all three groups at discharge ($p < 0.05$) and the rate of decrease was higher in schizophrenic group

چکیده

هدف: این پژوهش با هدف بررسی چگونگی تغییرات سطح سرمی بیلی روبین در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا و سایر بیماری‌های پسیکوتیک انجام شده است. **روش:** این بررسی، به صورت مقایسه‌ای - مقطعی انجام شد. بیماران بستری با تشخیص اولیه پسیکوز و سن بالای بیست سال نخست به کمک مصاحبه بالینی ساختاریافته برای اختلالات محور یک DSM-IV (SCID-I) از نظر روانپزشکی ارزیابی و ۱۶۲ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیا و ۱۵۵ بیمار مبتلا به اختلال خلقی دوقطبی وارد بررسی شدند. ۹۵ بیمار قلبی بستری در C.C.U بدون سابقه پسیکوز در خود و خانواده نیز به عنوان گواه انتخاب گردیدند. پس از گرفتن نمونه خون بیماران، سطح بیلی روبین توتال و مستقیم، شمارش رتیکولوسیت، لکتیت دیهیدروژنز (LDH)، آلکالین فسفاتاز (ALP)، آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آسپارات آمینوترانسفراز (AST) و زمان پروترومبین (PT) در هر سه گروه بررسی شد. پیش از انجام اندازه گیری‌ها و پس از طی دوره بستری، سطح بیلی روبین و شدت پسیکوز بر پایه آزمون PANSS تعیین شد. هم چنین تفاوت سطح بیلی روبین در آغاز بستری با هنگام ترخیص بررسی گردید. **یافته‌ها:** سه گروه مورد بررسی از نظر توزیع سنی و جنسی تفاوت معنی داری نداشتند. شدت علائم مثبت و عمومی در آغاز بستری در بیماران مبتلا به پسیکوز دو گروه با هم تفاوتی نداشتند. میزان بیلی روبین در آغاز بستری در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا بیشتر از دیگر بیماران بود ($p < 0.001$) و بیشتر تحت تأثیر علائم عمومی قرار داشت تا علائم مثبت. در هنگام ترخیص، بیلی روبین در هر سه گروه کاهش یافت

^۱ روانپزشک، استادیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات علوم رفتاری دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی، تهران، خیابان شهید مدنی (نظام آباد سابق)، بیمارستان امام حسین (ع)، مجموعه روانپزشکی و علوم رفتاری. دورنگار: ۲۳-۷۷۵۵۱۰-۲۱ (نویسنده مسئول). E-mail: y.semnani@sbm.ac.ir

علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی؛ ^۲ پاتولوژیست، مرکز تحقیقات علوم رفتاری دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی. ^{*} Corresponding author: Psychiatrist, Assistant Prof. of Shaheed Beheshti University of Medical Sciences, Behavioral Sciences Research Center, Emam Hossein Hospital, Shaheed Madani, Ave., Tehran, Iran, IR. Fax: +9821-77551023. E-mail: y.semnani@sbm.ac.ir; ^a Psychiatrist, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences; ^b Gastroenterologist, Assistant Prof. of Shaheed Beheshti University of Medical Sciences; ^c Pathologist, Behavioral Sciences Research Center, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences.

($p < 0.001$). **Conclusion:** Mild increase in serum bilirubin level is an usual finding in acute psychosis and does not require further clinical or laboratory investigation, but the difference observed between the admission and discharge bilirubin levels is higher in patients with symptoms of psychosis especially in schizophrenics (more than that expected to be caused merely by imposed stress of acute mental illness or hospitalization).

Key words: schizophrenia; psychosis; bipolar disorder; bilirubin; Gilbert's disease

[Received: 20 November 2008; Accepted: 21 February 2009]

($p < 0.05$) ولی میزان تغییر نسبت به زمان آغاز بستری در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا بیشتر از دیگر گروه‌ها بود ($p < 0.001$). **نتیجه گیری:** به نظر می‌رسد افزایش جزئی سطح بیلی‌روبین در حمله حاد پسیکوز شایع است که نیاز به بررسی بالینی یا آزمایشگاهی بیشتر ندارد، ولی میزان این افزایش بیش از میزان مورد انتظار در اثر استرس مربوط به بیماری یا بستری شدن است؛ بنابراین بررسی علل آن نیاز به پژوهش بیشتری دارد.
کلیدواژه: اسکیزوفرنیا؛ پسیکوز؛ اختلال دوقطبی؛ بیلی‌روبین؛ سندرم ژیلبرت

[دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۸/۳۰؛ پذیرش مقاله: ۱۳۸۷/۱۲/۳]

مقدمه

بیلی‌روبین از تجزیه هموگلوبین آزاد شده از تخریب گلبول‌های قرمز فرسوده پدید می‌آید و توسط سلول‌های کبدی با گلوکورونات^۱ کوئز و گه^۲ شده و در صفرا دفع می‌شود. غلظت بالای شکل آزاد بیلی‌روبین در پلاسما نوزادان باعث آنسفالوپاتی و آسیب مغزی شده و به صورت اختلال‌های حرکتی، شناختی و یادگیری بروز می‌کند (کولبرگ^۳، ۱۹۹۹).

بررسی‌ها نشان‌دهنده تغییر سطح بیلی‌روبین در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا هستند اما چگونگی تغییرات و تفاوت میزان این تغییرات در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا با سایر بیماران پسیکوتیک روشن نیست. نخستین بار مولر^۴، شیلر^۵ و آکنهیل^۶ (۱۹۹۱) در یک بررسی گذشته‌نگر دریافتند که سطح بیلی‌روبین سرم در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا بالاتر از سایر بیماران روانپزشکی است و این یافته را به دلیل تغییر در سطح استروژن یا غشاء گلبول قرمز دانستند. در گزارش‌های منفرد دیگری نیز به تغییرات بیلی‌روبین بیماران اسکیزوفرنیک مبتلا به سندرم ژیلبرت اشاره شده است (فروند^۷، ۲۰۰۶؛ مهدی^۸ و الامیر^۹، ۱۹۹۸؛ می‌یاکا^{۱۰}، سنو^{۱۱}، ایتوگا^{۱۲}، لیجیما^{۱۳} و همکاران، ۲۰۰۰؛ پاول^{۱۴} و هنسن^{۱۵}، ۲۰۰۷؛ راموس^{۱۶}، کورتو^{۱۷} و راموس، ۲۰۰۶) [سندرم ژیلبرت یک هیپربیلی‌روبینی غیر کوئز و گه خوش‌خیم است که بدون وجود بیماری ساختمانی کبد یا همولیز در هنگام گرسنگی یا استرس رخ می‌دهد و پس از آن بیلی‌روبین غیر کوئز و گه به حد طبیعی برمی‌گردد. در این اختلال غلظت بیلی‌روبین کوئز و گه طبیعی است. پاتوفیزیولوژی این بیماری به دلیل کاهش کلیرانس کبدی بیلی‌روبین غیر کوئز و گه می‌باشد که احتمالاً ناشی از عدم کوئز و گه شدن، افزایش تولید یا کاهش برداشت بیلی‌روبین است].

می‌یاکا، سنو، مدا^{۱۸} و همکاران (۲۰۰۰) در پژوهش دیگری فراوانی بیشتری از سندرم ژیلبرت را در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا نسبت به پسیکوز خلقی (۲۰/۶٪ در برابر ۴/۲٪) گزارش نمودند، ولی مشخص نکردند که سطح بیلی‌روبین (به‌عنوان یک متغیر کمی) در این دو گروه چه تفاوتی دارد. بر پایه همین بررسی در طی درمان روانپزشکی، هیپربیلی‌روبینی در ۸۰٪ کاهش و در ۲۰٪ گاه کاهش و گاه افزایش داشته ولی در هیچ موردی افزایش دیده نشده است. از این رو شاید بتوان گفت که در این بیماران سطح بیلی‌روبین به‌شدت بیماری روانپزشکی زمینه (عامل وضعیت^{۱۹}) بستگی دارد. بررسی دیگری نشان داد که در بیماران اسکیزوفرنیک مبتلا به سندرم ژیلبرت شدت علائم مثبت و عمومی در مقیاس نشانگان مثبت و منفی^{۲۰} (PANSS)، و نشانه‌های عوارض دارویی آنتی‌پسیکوتیک‌ها در مقیاس PHHAS^{۲۱} نسبت به سایر بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا بیشتر است (می‌یاکا و همکاران، ۲۰۰۳).

بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا با نشانگان ژیلبرت نسبت به سایر بیماران اسکیزوفرنیک بطن‌های مغزی بزرگتری در CT scan^{۲۲} (می‌یاکا، سنو، ایتوگا^{۲۳}، ایناگاکي^{۲۴} و هوریگوچی^{۲۵}، ۲۰۰۱)، سوخت و ساز کمتر در شیار

- | | |
|--|--------------|
| 1- glucuronate | 2- conjugate |
| 3- Cullberg | 4- Muller |
| 5- Schiller | 6- Ackenheil |
| 7- Freund | 8- Mahdi |
| 9- Elameer | 10- Miyaoka |
| 11- Seno | 12- Itoga |
| 13- Iijima | 14- Powell |
| 15- Hansen | 16- Ramos |
| 17- Curto | 18- Maeda |
| 19- state factor | |
| 20- Positive and Negative Syndrome Scale | |
| 21- Prins Henry Hospital Akathisia Scale | |
| 22- computerized tomography scan | |
| 23- Itoga | 24- Inagaki |
| 25- Horiguchi | |

سینگولیت^۱ قدامی در MRS^۲ (می‌یاکا و همکاران، ۲۰۰۵) و تغییراتی در کورتکس فرونتو- تمپورال، سیستم لیمبیک و هسته‌های قاعده‌ای در MRI^۳ (می‌یاکا و همکاران، ۲۰۰۵) دارند.

برخلاف بررسی‌های یادشده در بالا، برخی پژوهش‌ها نشان داده‌اند که بیلی‌روبین به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی مانند سایر آنتی‌اکسیدان‌ها در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا کاهش یافته و درمان یا عدم درمان بیماران، تغییری در سطح بیلی‌روبین ایجاد نمی‌کند. به بیان دیگر یک حالت جدا از شدت بیماری (عامل صفت^۴) می‌باشد (یاو^۵، ردی^۶ و ون کامن^۷، ۲۰۰۰).

ردی، کشاوان^۸ و یاو (۲۰۰۳) سطح آنتی‌اکسیدان‌ها از جمله بیلی‌روبین را در ۳۱ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیا با ۱۲ بیمار مبتلا به اختلال خلقی و افراد عادی مقایسه نمود و نشان داد که سطح بیلی‌روبین در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا کمتر از سایر گروه‌ها بوده و در سیر بیماری نیز مقدار آن ثابت مانده است. این یافته در پژوهش‌های دیگری نیز گزارش شده است (گارسیا-انزوتو^۹، ۲۰۰۳؛ پا^{۱۰} و همکاران، ۲۰۰۴؛ یاو و ردی، ۲۰۰۵).

از سوی دیگر نشان داده شده که در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا و افسردگی، متابولیت بیلی‌روبین (بیوپیرین^{۱۱}) در ادرار افزایش می‌یابد (می‌یاکا و همکاران، ۲۰۰۱؛ فندری^{۱۲} و همکاران، ۲۰۰۶؛ یاسوکاوا^{۱۳} و همکاران، ۲۰۰۷). به باور برخی پژوهشگران حتی استرس‌های روانی غیرمرتبط با بیماری روانی (مانند استرس‌های شغلی و خانوادگی) نیز می‌تواند باعث این تغییرات شوند (یاماگوشی^{۱۴}، شیوجی^{۱۵}، سوگیموتو^{۱۶} و یاماواکا^{۱۷}، ۲۰۰۲).

با توجه به یکسان نبودن یافته‌های پژوهش‌های انجام‌شده در زمینه سطح سرمی بیلی‌روبین بیماران پسیکوتیک، کم‌بودن حجم نمونه در بیشتر بررسی‌ها، نبود ابزار تشخیصی دقیق برای جداکردن بیماران گوناگون، نبودن گروه گواه مناسب، انجام‌ندادن تحلیل‌های چند متغیره و روشن نبودن وابستگی بیلی‌روبین به پسیکوز، این بررسی انجام شد.

روش

این بررسی به‌صورت مقطعی- مقایسه‌ای انجام شد. بیماران با تشخیص اولیه پسیکوز و با سن بیست سال و بالاتر که از سال ۱۳۸۲ تا ۱۳۸۶ به‌صورت پی‌درپی^{۱۸} در بخش‌های

روانپزشکی مردان و زنان بیمارستان امام حسین (ع) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی شهید بهشتی بستری شده بودند، با رضایت آگاهانه خود یا یکی از همراهان وارد ارزیابی اولیه شدند. بیماران در صورت نداشتن آمادگی لازم (اختلال شناختی واضح یا عدم تحمل انجام مصاحبه بالینی) از بررسی خارج می‌شدند. فرم اطلاعات اولیه بیماران شامل سن، جنس، مصرف سیگار (شورتتر^{۱۹}، ۱۹۹۸؛ وان‌هویدونک^{۲۰}، تم^{۲۱} و شوتن^{۲۲}، ۲۰۰۱)، سابقه مصرف دو ماه اخیر فنوباریتال (هانسن^{۲۳} و تامارلو^{۲۴}، ۱۹۹۸) و داروهای روانپزشکی (آتاسوی^{۲۵} و همکاران، ۲۰۰۷) تکمیل شد؛ سپس بیماران به کمک «مصاحبه بالینی ساختاریافته برای اختلالات محور یک DSM-IV^{۲۶} (SCID-I) ارزیابی شدند. این ابزار تشخیص‌هایی بر پایه معیارهای تشخیصی DSM-IV فراهم می‌آورد (فرست^{۲۷}، اسپیتزر^{۲۸} و گیبون^{۲۹}، ۱۹۹۷) و روایی و پایایی آن مطلوب گزارش شده است (مارتین^{۳۰}، پولوک^{۳۱} و بوکشتین^{۳۲}، ۲۰۰۰؛ اسکر^{۳۳}، انستاد^{۳۴} و تورگرسن^{۳۵}، ۱۹۹۱؛ زانارینی^{۳۶}، ۲۰۰۱). این ابزار به فارسی نیز ترجمه شده و در جمعیت ایرانی روایی و پایایی آن مناسب بوده است (شریفی و همکاران، ۱۳۸۳).

برای اجرای پژوهش ۱۷۳ بیمار با تشخیص در طول عمر^{۳۷} اسکیزوفرنیا و ۱۷۲ بیمار مبتلا به اختلال خلقی دوقطبی نوع یک در دو گروه جای داده شدند. پژوهشگر دیگری به کمک ابزار PANSS^{۳۸} (کای^{۳۹}، فیسزبین^{۴۰} و اپلر^{۴۱}، ۱۹۸۷) که توسط بالینگر تکمیل می‌شود، شدت علائم مثبت و اختلال‌های

- 1- cingulate
- 2- Magnetic Resonance Spectroscopy
- 3- Magnetic Resonance Imaging
- 4- trait factor
- 5- Yao
- 6- Reddy
- 7- Van Kammen
- 8- Keshavan
- 9- Garcia-unzueta
- 10- Pae
- 11- biopyrrin
- 12- Fendri
- 13- Yasukawa
- 14- Yamaguchi
- 15- Shioji
- 16- Sugimoto
- 17- Yamaoka
- 18- sequential
- 19- Schwertner
- 20- Van Hoydonck
- 21- Temme
- 22- Schouten
- 23- Hansen
- 24- Tommarello
- 25- Atasoy
- 26- Structured Clinical Interview for DSM-IV axis I disorders
- 27- First
- 28- Spitzer
- 29- Gibbon
- 30- Martin
- 31- Pollock
- 32- Bukstein
- 33- Skre
- 34- Onstad
- 35- Torgersen
- 36- Zanarini
- 37- lifetime
- 38- Positive and Negative Syndrome Scale
- 39- Kay
- 40- Fiszbein
- 41- Opler

بیمارانی که در آغاز بستری سطح بیلی روبین توتال بیشتر از $1/2 \text{ mg/dl}$ داشته ولی بیلی روبین مستقیم و سایر نتایج آزمایشگاهی آنها طبیعی بوده، سابقه مصرف فنوباریتال یا سایر داروهای روانپزشکی دارای خطر مسمویت کبدی در یک ماه اخیر نداشته و هنگام ترخیص بیلی روبین توتال آنها کاهش یافته و به مقدار طبیعی (کمتر از $1/2 \text{ mg/dl}$) رسیده بود، به عنوان نشانگان ژیلبرت مشخص شدند.

برای مقایسه متغیرهای کمی در گروه‌های مستقل از آزمون تحلیل واریانس و آزمون t ، و برای دو گروه وابسته از آزمون t جفتی^{۱۴} بهره گرفته شد. برای مقایسه اثرات متغیرهای گوناگون بر یک متغیر از رگرسیون چندگانه گام به گام^{۱۵} و تحلیل کواریانس^{۱۶} و برای تعیین تفاوت فراوانی نشانگان ژیلبرت در گروه‌ها از آزمون χ^2 استفاده شد.

یافته‌ها

۱۸ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیا (۱۰٪)، ۱۰ بیمار مبتلا به اختلال خلقی دوقطبی (۶٪) و ۲۳ بیمار بستری در CCU (۱۹٪) به علت ترخیص زودهنگام، آزمایش‌های مرحله دوم را انجام نداده و از بررسی کنار گذاشته شدند.

میانگین سنی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا $34/7$ (انحراف معیار $8/7$)، بیماران خلقی دوقطبی نوع یک $33/2$ (انحراف معیار $9/4$) و بیماران بستری در CCU $32/4$ (انحراف معیار $10/7$) بود. توزیع آزمودنی‌های سه گروه مورد بررسی از نظر جنس و میزان بیلی روبین در جدول ۱ نشان داده شده است. در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا، هر چند سطح بیلی روبین در آغاز بستری در محدوده طبیعی قرار داشت، ولی بالاتر از بیماران دوقطبی بود و آزمون بونفرونی تفاوت موجود را از نظر آماری معنی‌دار نشان داد ($p < 0/001$). آزمون تعقیبی بونفرونی میزان بیلی روبین در بیماران دوقطبی را بیشتر از بیماران گروه گواه نشان داد ($p < 0/05$). در شکل ۱ نیز تغییرات بیلی روبین در سه گروه بیماران مقایسه شده است.

عمومی بیماران را در این دو گروه می‌سنجید. PANSS ابزاری مناسب برای تعیین شدت سه گروه علائم شامل علائم مثبت (مانند توهم و هذیان)، منفی (مانند عاطفه کند) و آسیب‌های روانی عمومی (هم‌چون پرخاشگری و عدم همکاری) در بیماران پسیکوتیک (خلقی و غیرخلقی) می‌باشد و با توجه به گستردگی علائمی که ارزیابی می‌کند، ابزار مناسب‌تری نسبت به سایر ابزارهای مشابه می‌باشد (لم^۱ و میچالاک^۱، ۲۰۰۵). در این ابزار هفت ویژگی برای علائم مثبت، هفت ویژگی برای علائم منفی و ۱۶ ویژگی برای علائم یا آسیب روانی عمومی در نظر گرفته شده و هر یک بر پایه شدت از یک تا هفت درجه‌بندی می‌شود. این ابزار در یک پژوهش مشابه (می‌یاکا و همکاران، ۲۰۰۰) به کار برده شده است. در بررسی حاضر، به علت نبودن علائم منفی در بیماران دوقطبی، گروه علائم منفی به کار برده نشد.

یک‌صد و هیجده بیمار بستری در واحد مراقبت قلبی (CCU) که در روزهای اول بستری بوده و سابقه‌ای از اختلال پسیکوتیک واضح در خود یا بستگان درجه اول نداشتند، به عنوان گروه گواه برگزیده شدند. علت انتخاب این بیماران به عنوان گروه گواه، در معرض استرس بودن آنها به علت بیماری و محیط (بخش) بود (یاماگوشی و همکاران، ۲۰۰۲).

پس از گرفتن نمونه خون بیماران سطح بیلی روبین توتال و مستقیم، زمان پروترومبین^۴ (PT)، LDH^۵، AST^۶، ALT^۷ و آلکالن فسفاتاز^۸ (ALP)، هم‌چنین شمارش رتیکولوسیت^۹ و لام خون محیطی مورد بررسی قرار گرفت (برای رد علل دیگر هیپربیلی روبینمی). بیلی روبین به وسیله اتوآنالیزر Hitachi 704 و کیت تشخیصی پارس آزمون به روش دی کلروآنیلین^{۱۰} سنجیده شد. در این روش بیلی روبین در اثر دی کلروآنیلین، نیتروژن خود را از دست داده و به آزوبیلی روبین قرمز رنگ تبدیل می‌گردد و به وسیله اسپکتروفتومتری غلظت بیلی روبین توتال محاسبه می‌شود (میلر^{۱۱}، رایس-اوانز^{۱۲} و دیویس^{۱۳}، ۱۹۹۳). روش تحلیلی دستگاه توسط دو سطح ماده کنترل، تحت پایش قرار داشت.

بیماران پسیکوتیک تحت نظر درمانگران خود قرار گرفته و پس از طی دوره بستری و فروکش کردن علائم و در هنگام ترخیص دوباره بر پایه PANSS ارزیابی شده و بیلی روبین توتال و مستقیم در آنها اندازه‌گیری می‌شد. در بیماران بخش CCU نیز پیش از ترخیص، بیلی روبین توتال و مستقیم اندازه‌گیری گردید.

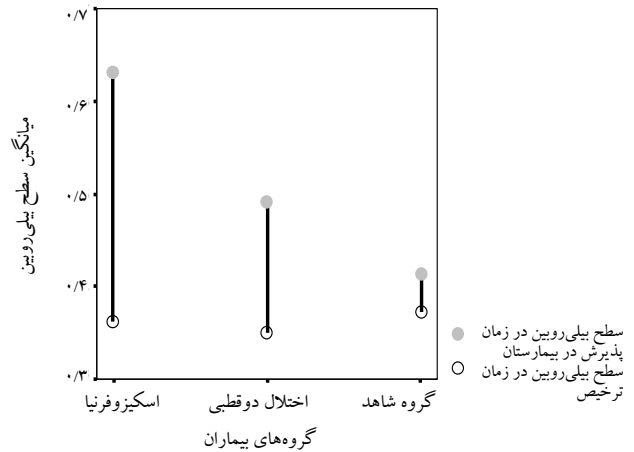
- | | |
|----------------------------------|-------------------------------|
| 1- Lam | 2- Michalak |
| 3- Cardiac Care Unit | 4- prothrombin time |
| 5- lactate dehydrogenase | 6- aspartate aminotransferase |
| 7- alanine aminotransferase | 8- alkaline phosphatase |
| 9- reticulocyte | 10- dichloroaniline |
| 11- Miller | 12- Rice-Evans |
| 13- Davies | 14- paired t test |
| 15- stepwise multiple regression | |
| 16- analysis of covariance | |
| 17- chi-square | |

یافته‌ها نشان دادند که مقدار بیلی‌روبین در آغاز بستری در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا و اختلال خلقی دوقطبی تحت تأثیر شدت علائم عمومی ($F=38/4$, $p<0/001$) است، در حالی که علائم مثبت نقش معنی‌داری نداشتند. هم‌چنین این بررسی نشان داد که در هنگام ترخیص میزان علائم مثبت در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا ($t=24$, $df=154$, $p<0/001$) و بیماران دوقطبی ($t=20$, $df=161$, $p<0/001$) نسبت به آغاز بستری، و تفاوت نشانه‌های عمومی بدو بستری ($p<0/001$)، و هنگام ترخیص بیماران ($t=13/2$, $df=154$, $p<0/001$) و هنگام ترخیص بیماران ($t=6/9$, $df=161$, $p<0/001$) نسبت به آغاز بستری کاهش معنی‌دار یافته است (جدول ۲).

به‌طور کلی میزان بیلی‌روبین در هنگام ترخیص نسبت به آغاز بستری در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا ($p<0/001$)، اختلال خلقی دوقطبی ($t=11/2$, $df=161$, $p<0/001$) و بیماران بستری در CCU ($t=12/8$, $df=154$, $p<0/001$) کاهش معنی‌دار یافت ($t=3/5$, $df=94$).

در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا، ۲۳ بیمار (۵/۶٪) در آغاز بستری، بیلی‌روبین بالاتر از $1/2$ mg/dl داشتند (۲۰ مرد و سه زن) که هنگام ترخیص به میزان طبیعی رسید (سندرم ژیلبرت)؛ در حالی که در بیماران دوقطبی تنها ۵ بیمار (۱/۲٪) مبتلا به سندرم ژیلبرت بودند. هیچ‌یک از بیماران بستری در CCU به سندرم ژیلبرت مبتلا نبودند.

در آغاز بستری شدت علائم عمومی در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا، در گروه مبتلا به سندرم ژیلبرت بیشتر از گروه غیرمبتلا به این سندرم بود ($t=3/2$, $df=160$, $p<0/01$)، ولی علائم مثبت در این دو گروه از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نداشتند.



شکل ۱- مقایسه تغییرات بیلی‌روبین در آغاز بستری و هنگام ترخیص در سه گروه بیمار (اسکیزوفرنیا، دوقطبی و بستری در CCU)

در هنگام ترخیص میزان بیلی‌روبین در سه گروه تفاوت معنی‌داری نداشت (جدول ۱)، اما آزمون تعقیبی بونفرونی در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا میزان کاهش بیلی‌روبین را در آغاز بستری و هنگام ترخیص بیشتر از بیماران دوقطبی ($p<0/001$) و در بیماران دوقطبی بیشتر از بیماران گروه گواه ($p<0/001$) نشان داد. آزمون تحلیل کوواریانس نیز نشان داد که تغییرات بیلی‌روبین افزون بر این که در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا بیشتر از بیماران دوقطبی است ($F=31/7$, $p<0/001$)، بیشتر تحت تأثیر تغییرات علائم عمومی ($F=23/8$, $p<0/001$) قرار دارد و علائم مثبت نقش چشم‌گیری ندارند. هم‌چنین رگرسیون چندمتغیری تفاوت معنی‌داری در ۱۶ ویژگی علائم عمومی از نظر تأثیر بر روی سطح بیلی‌روبین در دو گروه بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا و دوقطبی نشان نداد.

212

جدول ۱- توزیع فراوانی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا و اختلال دوقطبی نوع یک بستری در بخش‌های روانپزشکی بیمارستان امام حسین (ع) بر حسب جنس و میزان بیلی‌روبین توتال در آغاز بستری و هنگام ترخیص

اسکیزوفرنیا	اختلال دوقطبی نوع یک	بیماران بستری در CCU
n=162	n=155	n=95
جنس*		
مرد، فراوانی (%)	۱۰۰ (۶۱/۷)	۶۸ (۷۱/۶)
زن، فراوانی (%)	۶۲ (۳۸/۳)	۲۷ (۲۸/۴)
سطح خونی بیلی‌روبین توتال (mg/dl)		
در آغاز بستری**، میانگین (انحراف معیار)	۰/۴۹ (۰/۲)	۰/۴۱ (۰/۱)
در هنگام ترخیص***، میانگین (انحراف معیار)	۰/۳۵ (۰/۱)	۰/۳۷ (۰/۱)
تفاوت آغاز بستری و هنگام ترخیص****، میانگین (انحراف معیار)	۰/۱۴ (۰/۱)	۰/۰۴ (۰/۱)

* $\chi^2=2/58$, $df=2$, $p<0/28$; ** $F=34/2$, $p<0/001$; *** $F=1/96$, $p<0/15$; **** $F=36/9$, $p<0/001$

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار علائم مثبت و نشانه‌های عمومی پس‌کوز بر پایه PANSS در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا (n=۱۶۲) و اختلال دوقطبی (n=۱۵۵) در آغاز بستری و هنگام ترخیص

اسکیزوفرنیا	اختلال دوقطبی نوع یک	t *	سطح معنی‌داری
علائم مثبت			
۲۱/۲ (۶/۴)	۲۰/۶ (۴/۴)	۰/۸۹	N.S.**
۱۱/۱ (۲/۷)	۱۱/۷ (۲/۹)	-۰/۸۹	N.S.
۹/۹ (۶)	۸/۹ (۴/۶)	۱/۷	N.S.
نشانه‌های عمومی			
۲۲/۷ (۶/۲)	۲۳/۲ (۳/۷)	-۱/۶	N.S.
۱۸/۹ (۳/۵)	۱۸/۲ (۳/۷)	۱/۷	N.S.
۳/۷ (۶/۹)	۴/۹ (۴/۷)	-۱/۷	N.S.

* df=۳۱۵; ** non-significant

بحث

یافته‌های این بررسی گویای آن هستند که هر چند میانگین سطح بیلی‌روبین در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا در حمله حاد پس‌کوز در دامنه طبیعی قرار دارد، ولی بیشتر از میانگین سطح بیلی‌روبین در سایر اختلال‌های پس‌کوتیک از جمله اختلال خلقی دوقطبی است و پس از کنترل پس‌کوز میزان بیلی‌روبین در هر دو گروه بیماران کاهش می‌یابد، به طوری که در زمان بهبودی علائم، سطح سرمی بیلی‌روبین در دو گروه تفاوت معنی‌داری با هم ندارند.

بیلی‌روبین سرم از آنالیت‌هایی به‌شمار می‌رود که پیشنهاد شده برای تشخیص بیماری به جای استفاده از فاصله طبیعی^۱ از سیر تغییرات آن در هر فرد استفاده شود (لاکر^۲، هاگس^۳ و کارول^۴، ۲۰۰۵)؛ از این رو بررسی تغییرات آن در هر فرد حتی در صورت قرار گرفتن در محدوده طبیعی دارای اهمیت است.

تغییرات سطح سرمی بیلی‌روبین در سیر بیماری گویای وابسته‌بودن آن به شدت بیماری است که این یافته در بررسی‌های دیگری نیز نشان داده شده است (فرونند، ۲۰۰۶؛ مهدی و والامیر، ۱۹۹۸؛ می‌یاکا، سنو، ایتوگا و همکاران، ۲۰۰۰؛ پاول و هنسن، ۲۰۰۷؛ راموس و همکاران، ۲۰۰۶). با این که در هر سه گروه پس از کنترل بیماری، سطح سرمی بیلی‌روبین کاهش یافت و این یافته این فرضیه را در ذهن پدید می‌آورد که در اثر استرس و برانگیختگی بالا^۵ (همان پدیده‌ای که در بیماران دچار سندرم ژیلبرت باعث تغییرات گذرا در سطح بیلی‌روبین می‌شود) بیلی‌روبین دچار تغییر در دامنه بهنجار شده است، ولی در بیماران پس‌کوتیک این تغییرات بیشتر بودند. یاماگوشی و همکاران (۲۰۰۲) و

والتر^۶، هورن^۷، کوشورک^۸، مولر و سترایک^۹ (۲۰۰۸) استرس را علت اصلی تغییرات بیلی‌روبین در این بیماران به‌شمار آورده و این نظریه را که بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا، استرس و برانگیختگی بیشتری نسبت به سایر بیماران حس می‌کنند؛ را درست ندانسته‌اند. هر چند در این پژوهش ابزاری برای سنجش شدت استرس در بیماران بستری در CCU به کار برده نشده، بر پایه یافته‌های به‌دست آمده در این بررسی، علائم عمومی که تابعی از شدت استرس بوده‌اند (هامنر^{۱۰} و همکاران، ۲۰۰۰، هامنر و همکاران، ۲۰۰۳) در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا و اختلال دوقطبی در هنگام بستری تفاوت معنی‌داری نداشته ولی میزان بیلی‌روبین در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا بیشتر بوده است. از این رو بر خلاف نظر یاماگوشی و همکاران (۲۰۰۲) تنها استرس توجیه‌کننده افزایش بیلی‌روبین در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا نسبت به سایر بیماران نیست، به ویژه آن که این بررسی مانند بررسی دیگری (می‌یاکا و همکاران، ۲۰۰۰) نشان داد موارد هیپربیلی‌روبینی (بیلی‌روبین بیشتر از ۱/۲ mg/dl) در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا بیشتر از بیماران خلقی دوقطبی است. شناسایی عوامل دیگری که در این زمینه نقش دارند، نیاز به بررسی بیشتر در ژن‌های مشترک بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا و سندرم ژیلبرت دارد.

یافته‌های این پژوهش با بررسی ردی و همکاران (۲۰۰۳) که نشان داد سطح سرمی بیلی‌روبین در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا کمتر از افراد عادی است و سطح آن نیز با درمان

- | | |
|-----------------------|--------------|
| 1- reference interval | 2- Lacher |
| 3- Hughes | 4- Carroll |
| 5- hyperarousal | 6- Walther |
| 7- Horn | 8- Koschorke |
| 9- Strik | 10- Hamner |

- (2003). Alterations of liver function test in patients treated with antipsychotics. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 17, 216-218.
- Hamner, M. B., Faldowski, R. A., Ulmer, H. G., Frueh, B. C., Huber, M. G., & Arana, G. W. (2003). Adjunctive risperidone treatment in post-traumatic stress disorder: A preliminary controlled trial of effects on comorbid psychotic symptoms. *International Clinical Psychopharmacology*, 18, 1-8.
- Hamner, M. B., Frueh, B. C., Ulmer, H. G., Huber, M. G., Twomey, T. J., & Tyson, C. (2000). Psychotic features in chronic posttraumatic stress disorder and schizophrenia: Comparative severity. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 188, 217-221.
- Hansen, T. W., & Tommarello, S. (1998). Effect of phenobarbital on bilirubin metabolism in rat brain. *Biology of the Neonate*, 73, 106-111.
- Hatta, K., Takahashi, T., Nakamura, H., Yamashiro, H., Matszaki, I., & Asukai, N. (1999). Laboratory findings in acute schizophrenia: Relevance to medical management on emergency admission. *General Hospital Psychiatry*, 21, 220-227.
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13, 261-276.
- Lacher, D. A., Hughes, J. P., & Carroll, M. D. (2005). Estimate of biological variation of laboratory analytes based on the Third National Health and Nutrition Examination survey. *Clinical Chemistry*, 51, 450-452.
- Lam, R. W., & Michalak, E. E. (2005). *Assessment scales in depression, mania and anxiety*. Abingdon: Information Health Care.
- Mahdi, A. S., & Elameer, M. S. (1998). Co-occurrence of Gilbert's syndrome and psychosis. *Psychiatric Bulletin*, 22, 566-568.
- Martin, C. S., Pollock, N. K., & Bukstein, O. G. (2000). Inter-rater reliability of the SCID alcohol and substance use disorders section among adolescents. *Drug and Alcohol Dependency*, 59, 173-176.
- Miller, N. J., Rice-Evans, C., & Davies, M. J. (1993). A new method for measuring antioxidant activity. *Biochemical Society Transactions*, 21, 95S.
- Miyaoka, T., Seno, H., Itoga, M., Iijima, M., Inagaki, T., & Horiguchi, J. (2000). Schizophrenia-associated idiopathic
- یا بدون آن ثابت می‌ماند، متفاوت است. به بیان دیگر در بررسی یادشده تغییرات بیلی‌روبین در سیر بیماری تغییر نکرده و به‌عنوان یک عامل مستقل از بیماری به‌شمار رفته است. در بررسی ردی (همان‌جا) بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا تنها با افراد سالم مقایسه شده‌اند و مشخص نشده آیا این تغییرات تنها مربوط به بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا است یا در سایر بیماران روانپزشکی نیز دیده می‌شوند.
- به هر روی، توجه به تغییرات بیوشیمیایی سرم در سیر اختلال‌های پسیکوتیک دارای اهمیت است. این بیماران گاه به اشتباه و البته به فراوانی مورد بررسی‌های بالینی و آزمایشگاهی قرار می‌گیرند، در حالی که اغلب با کنترل بیماری، این‌گونه اختلال‌ها به خودی‌خود بهبودی می‌یابند (هاتا^۱ و همکاران، ۱۹۹۹). با شناسایی این عوامل و بررسی چگونگی ارتباط آنها با بیماری اولیه می‌توان شناخت بیشتری از آنها به‌دست آورد.

منابع

شریفی، ونداده؛ اسعدی، سید محمد؛ محمدی، محمدرضا؛ امینی، همایون؛ کاویانی، حسین؛ سمنانی، یوسف؛ شعبانی، امیر؛ شهریور، زهرا؛ داوری آشتیانی، رزیتا؛ حکیم شوشتری، میترا؛ صدیق، عرشیا؛ جلالی رودسری، محسن (۱۳۸۳). پایایی و قابلیت اجرای نسخه فارسی مصاحبه ساختاریافته تشخیصی برای DSM-IV (SCID). *فصلنامه تازه‌های علوم شناختی*، سال ششم، شماره ۱ و ۲، ۲۲-۱۰.

- Atasoy, N., Erdogan, A., Yalug, I., Ozturk, U., Konuk, N., & Atik, L. (2007). A review of liver function tests during treatment with atypical antipsychotic drugs: A chart review study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 31, 1255-1260.
- Cullberg, D. C. (1999). Neonatal hyperbilirubinaemia: A vulnerability factor for mental disorder? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 100, 469-471.
- Fendri, C., Mechri, A., Khiari, G., Othman, A., Kerkeni, A., & Gaha, L. (2006). Oxidative stress involvement in schizophrenia pathophysiology: A review. *Encephale*, 32, 244-252.
- First, M., Spitzer, R., & Gibbon, M. (1997). *Structured Clinical Interview for DSM-IV axis I disorders (clinical version), SCID-I administration booklet*. Washington DC: American Psychiatric Association.
- Freund, N. (2006). A psychiatric patient with elevated liver values. *Praxis*, 95, 549-550.
- Garcia-Unzueta, M. T., Herran, A., Sierra-Biddle, D., Amado, J. A., Vazquez-Barquero, J. L., & Alvarez, C.

- unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome). *Journal of Clinical Psychiatry*, 61, 868-871.
- Miyaoka, T., Seno, H., Itoga, M., Inagaki, T., & Horiguchi, J. (2001). Structural brain changes in schizophrenia associated with idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome): A planimetric CT study. *Schizophrenia Research*, 52, 291-293.
- Miyaoka, T., Seno, H., Maeda, T., Itoga, M., & Horiguchi, J. (2000). Schizophrenia-associated idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome): 3 Case reports. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61, 299-300.
- Miyaoka, T., Yasukawa, R., Mizuno, S., Sukegawa, T., Inagaki, T., & Horiguchi, J. (2003). Clinical features of schizophrenia associated with idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome). *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 7, 199-203.
- Miyaoka, T., Yasukawa, R., Yasuda, H., Shimizu, M., Mizuno, S., & Sukegawa, T. (2005). Urinary excretion of biopyrins, oxidative metabolites of bilirubin, increases in patients with psychiatric disorders. *European Neuropsychopharmacology*, 15, 249-252.
- Miyaoka, T., Yasukawa, R., Mizuno, S., Sukegawa, T., Inagaki, T., & Horiguchi, J. (2005). Proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) of hippocampus, basal ganglia, and vermis of cerebellum in schizophrenia associated with idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome). *Journal of Psychiatric Research*, 39, 29-34.
- Muller, N., Schiller, P., & Ackenheil, M. (1991). Coincidence of schizophrenia and hyperbilirubinemia. *Pharmacopsychiatry*, 24, 225-228.
- Pae, C. U., Paik, I. H., Lee, C., Lee, S. J., Kim, J. J., & Lee, C. U. (2004). Decreased plasma antioxidants in schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 50, 54-56.
- Powell, A. J., & Hansen, L. K. (2007). Gilbert's syndrome in a patient with predominantly negative symptoms of schizophrenia. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 11, 239-241.
- Ramos, R. M., Curto, S. V., & Ramos, J. M. (2006). Gilbert's syndrome and schizophrenia. *Actas Espanolas De Psiquiatria*, 34, 206-208.
- Reddy, R., Keshavan, M., & Yao, J. K. (2003). Reduced plasma antioxidants in first-episode patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 62, 205-212.
- Schwertner, H. A. (1998). Association of smoking and low serum bilirubin antioxidant concentrations. *Atherosclerosis*, 136, 383-387.
- Skre, I., Onstad, S., & Torgersen, S. (1991). High interrater reliability for the Structured Clinical Interview for DSM-III-R Axis I (SCID-I). *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 84, 167-173.
- Trochim, M. K. (2005). *Research methods the concise knowledge base*. Mason, USA: Thomson Corporation.
- Tsuyoshi Miyaoka, T., Yasukawa, R., Takumi Mihara, T., Mizuno, S., Yasuda, H., & Sukegawa, T. (2005). Fluid-attenuated inversion-recovery MR imaging in schizophrenia associated with idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome). *European Psychiatry*, 20, 327-331.
- Van Hoydonck, P. G., Temme, E. H., & Schouten, E. G. (2001). Serum bilirubin concentration in a Belgian population: The association with smoking status and type of cigarettes. *International Journal of Epidemiology*, 30, 1465-1472.
- Walther, S., Horn, H., Koschorke, P., Muller, T. J., & Strik, W. (2008). Increased motor activity in cycloid psychosis compared to schizophrenia. *World Journal of Biological Psychiatry*, 30, 1-6.
- Yamaguchi, T., Shioji, I., Sugimoto, A., & Yamaoka, M. (2002). Psychological stress increases bilirubin metabolites in human urine. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 293, 517-520.
- Yao, J. K., & Reddy, R. D. (2005). Metabolic investigation in psychiatric disorders. *Molecular Neurobiology*, 31, 193-203.
- Yao, J. K., Reddy, R., & Van Kammen, D. P. (2000). Abnormal age-related changes of plasma antioxidant proteins in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 97, 137-151.
- Yasukawa, R., Miyaoka, T., Yasuda, H., Hayashida, M., Inagaki, T., & Horiguchi, J. (2007). Increased urinary excretion of biopyrins, oxidative metabolites of bilirubin, in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 153, 203-207.
- Zanarini, F. F. (2001). Attainment and maintenance of reliability of axis I and II disorders: A longitudinal study. *Comprehensive Psychiatry*, 42, 369-374.