DOI: 10.48305/jims.v44.i855.0388

مجله دانشکده پزشکی اصفهان | سال چهل و چهارم/شماره‌ی ۸۵۵/هفته‌ی سوم اردیبهشت ۱۴۰۵

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۹/۲۸ | تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۲/۰۴ | تاریخ چاپ: ۱۴۰۵/۰۲/۲۳

مقایسه‌ی سطح کورتیزول بزاقی در بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی نوع یک با افراد عادی: یک مطالعه‌ی مورد– شاهدی

صبرا موسوی‌زادگان[۱]، بیتا نصرالهی[۱]، محمدرضا شعربافچی‌زاده[۲]، مهرداد نوروزی[۳]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: اختلال دوقطبی نوع یک، با اختلال در محور هیپوتالاموس–هیپوفیز–آدرنال HPA (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal) و افزایش سطح کورتیزول همراه است. این مطالعه با هدف مقایسه‌ی سطح کورتیزول بزاقی به‌عنوان یک نشانگر زیستی غیرتهاجمی در بیماران یوتایمیک دوقطبی نوع یک با افراد سالم انجام شد.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی مورد– شاهدی در سال ۱۴۰۳ در شهر اصفهان، ۳۰ بیمار مبتلا به اختلال دوقطبی نوع یک (فاز یوتایمیا، تأیید شده با DSM-5-TR و نمره‌ی ۲≥ در YMRS و ۷≥ در HDRS) و ۳۰ فرد سالم همتا از نظر سن، جنس و تحصیلات انتخاب شدند. نمونه‌گیری هدفمند بود. سطح کورتیزول بزاقی صبحگاهی (ساعت ۸–۶) با کیت الایزا دایامترا (Diametra، ایتالیا، ۲۰۲۴) اندازه‌گیری شد. داده‌ها با آزمون Independent Sample T-test تحلیل شدند.

یافته‌ها: میانگین سطح کورتیزول بزاقی در گروه بیماران (۸/۱۱ ± ۱۲/۸۴ نانوگرم/میلی‌لیتر) به‌طور معناداری بالاتر از گروه سالم (۴/۳۳ ± ۷/۳۰ نانوگرم/میلی‌لیتر) بود.

نتیجه‌گیری: افزایش سطح کورتیزول بزاقی حتی در فاز یوتایمیا، نشان‌دهنده‌ی فعال‌سازی مداوم محور HPA است. این یافته با مطالعات قبلی در فازهای حاد همخوانی دارد و حاکی از آن است که اختلال در تنظیم کورتیزول یک ویژگی پایدار (trait) در اختلال دوقطبی است. کورتیزول بزاقی می‌تواند به‌عنوان یک نشانگر زیستی کم‌هزینه و غیرتهاجمی در غربالگری و پیگیری بیماران مورد استفاده قرار گیرد.

واژگان کلیدی: اختلال دوقطبی؛ یوتایمیا؛ کورتیزول؛ بزاق؛ محور هیپوتالاموس–هیپوفیز–آدرنال (HPA)

ارجاع: موسوی‌زادگان صبرا، نصرالهی بیتا، شعربافچی‌زاده محمدرضا، نوروزی مهرداد. **مقایسه‌ی سطح کورتیزول بزاقی در بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی نوع یک با افراد عادی: یک مطالعه‌ی مورد– شاهدی.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۵؛ ۴۴ (۸۵۵): ۳۸۸– ۳۹۴.

مقدمه

اختلال دوقطبی نوع یک، یکی از شدیدترین و ناتوان‌کننده‌ترین اختلالات خلقی است که با دوره‌های مانیا، هیپومانیا و افسردگی اساسی مشخص می شود و شیوع مادام‌العمر آن بین ۱ تا ۳ در صد گزارش شده است (۱). این اختلال حتی در فاز یوتایمیا (بهبودی نسبی خلق) نیز با نقایص شناختی پایدار، اختلال عملکرد اجتماعی و شغلی، افزایش خطر خودکشی و عود مکرر همراه است (۲، ۳).

در دهه‌های اخیر، پژوهش‌های نوروبیولوژیک نشان داده‌اند که اختلال در محور هیپوتالاموس–هیپوفیز–آدرنال (HPA) یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک در اختلال دوقطبی است (۴).

فعال سازی مزمن این محور منجر به افزایش ترشح کورتیزول می شود که اثرات مخربی بر حجم هیپوکامپ، قشر پیش‌پیشانی، آمیگدال و تنظیم هیجانی دارد (۵). مطالعات متعدد افزایش سطح کورتیزول را در فازهای حاد مانیا و افسردگی بیماران دوقطبی گزارش کرده‌اند (۶–۸).

با این حال، وضعیت کورتیزول در فاز یوتایمیا همچنان محل بحث است. برخی پژوهش‌ها نرمال شدن سطح کورتیزول را در این فاز گزارش کرده‌اند (۹)، در حالی که مطالعات جدیدتر نشان داده‌اند حتی در یوتایمیا نیز سطح کورتیزول بالاتر از افراد سالم است و این افزایش به عنوان یک ویژگی پایدار (Trait marker) و نه صرفاً حالت‌محور (State marker) مطرح شده است (۱۰–۱۲).

۱- گروه روانشناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

۲– دانشیار روانپزشکی، گروه روانپزشکی و مرکز تحقیقات علوم رفتاری، بیمارستان خورشید، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

۳- دانشیار، گروه بیهوشی، مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

نویسنده‌ی مسؤول: محمدرضا شعربافچی زاده: دانشیار روانپزشکی، گروه روانپزشکی و مرکز تحقیقات علوم رفتاری، بیمارستان خورشید، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: Sharbafchi@med.mui.ac.ir

اندازه‌گیری کورتیزول بزاقی به دلیل غیرتهاجمی بودن، هزینه پایین، عدم نیاز به مراجعه به آزمایشگاه، همبستگی بالای ۹۰ درصد با کورتیزول آزاد سرمی و عدم تأثیر استرس ناشی از خون‌گیری، در سال‌های اخیر به روش پرکاربرد و معتبر در پژوهش‌های روان‌پزشکی تبدیل شده است (۱۳، ۱۴).

در ایران، تا سال ۱۴۰۳ مطالعه‌ای که به طور اختصاصی سطح کورتیزول بزاقی را در بیماران دوقطبی نوع یک بررسی کرده باشد یافت نشد، از این لحاظ می‌توان گفت که مطالعه‌ی حاضر برای اولین بار در ایران به این موضوع پرداخته است.

پژوهش‌های خارجی انجام شده نیز نتایج متناقضی را گزارش کرده‌اند: برخی افزایش کورتیزول بزاقی را حتی در یوتایمیا تأیید کرده‌اند (۱۵–۱۷)، در حالی که برخی دیگر تفاوتی نیافته‌اند (۷). این تناقض ممکن است ناشی از تفاوت در زمان نمونه گیری، روش اندازه‌گیری، وضعیت دارویی بیماران یا عدم کنترل دقیق فاز یوتایمیا باشد (۱۸).

بررسی کورتیزول در فاز یوتایمیا می‌تواند به تمایز ویژگی‌های پایدار (Trait) از حالت محور (State) کمک کند و در نتیجه به شناسایی بیومارکرهای تشخیصی و پیش‌آگهی یاری رساند (۱۹).

این مطالعه با هدف پر کردن این خلأ پژوهشی و با تأکید بر موارد زیر انجام شد:

- تمرکز انحصاری بر بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی نوع یک در فاز یوتایمیا (تأیید شده با مصاحبه بالینی بر اساس DSM-5-TR و نمره‌ی ≥۲ در مقیاس مانیای یانگ و ≥۷ در مقیاس افسردگی همیلتون)،
- استفاده از روش غیرتهاجمی و استاندارد کورتیزول بزاقی صبحگاهی،
- همتا سازی دقیق گروه بیمار و سالم از نظر سن، جنس و سطح تحصیلات،
- اندازه‌گیری با کیت معتبر اروپایی Diametra (ایتالیا، ۲۰۲۴).

بنابراین، نوآوری اصلی پژوهش حاضر در بررسی سطح کورتیزول بزاقی به‌عنوان یک نشانگر زیستی بالقوه و پایدار در بیماران یوتایمیک دوقطبی نوع یک در جامعه ایرانی است که می‌تواند به درک بهتر مکانیسم‌های نوروبیولوژیک پایدار این اختلال، غربالگری دقیق‌تر، پیش‌بینی عود و پیگیری درمانی مؤثرتر کمک کند.

روش‌ها

این پژوهش، یک مطالعه‌ی مورد- شاهدی بود که در سال ۱۴۰۳ در شهر اصفهان انجام شد. جامعه‌ی آماری شامل بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی نوع یک مراجعه‌کننده به کلینیک‌های روان‌پزشکی بیمارستان‌های وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و افراد سالم یا کارکنان بیمارستان بودند.

معیارهای ورود و خروج:

گروه مورد: بیماران ۱۸ تا ۶۵ ساله با تشخیص قطعی اختلال دوقطبی نوع یک بر اساس معیارهای DSM-5-TR، در فاز یوتایمیا (نمره‌ی ≥۲ در مقیاس مانیای یانگ و ≥۷ در مقیاس افسردگی همیلتون ۱۷ سؤالی)، حداقل ۳ ماه ثبات خلقی. معیارهای خروج: مصرف داروهای کورتیکواستروئیدی در ۶ ماه اخیر، بیماری‌های غددی، مصرف الکل یا مواد در ماه اخیر، بیماری حاد پزشکی، بیماری‌های دهان و دندان، شیفت کاری شبانه، بارداری یا شیردهی.

گروه شاهد: افراد سالم ۱۸ تا ۶۵ ساله بدون سابقه‌ی اختلال روان‌پزشکی (ارزیابی با مقیاس سلامت روان SCL-90-R و مقیاس کیفیت زندگی SF36) و همتا از نظر سن (±۳ سال)، جنس و سطح تحصیلات. معیارهای خروج مشابه گروه مورد بود.

نمونه‌گیری و حجم نمونه به‌صورت هدفمند انجام شد. در مجموع ۳۰ بیمار و ۳۰ فرد سالم وارد مطالعه شدند.

ابزارها

تشخیص و تأیید فاز یوتایمیا: مصاحبه ساختاریافته بر اساس DSM-5-TR، مقیاس مانیای یانگ (YMRS) و مقیاس افسردگی همیلتون ۱۷ سؤالی (HDRS-17). مقیاس مانیای یانگ ابزاری ۱۱ ماده‌ای، معتبر با روایی، حساسیت و ویژگی قابل قبول بوده و قابلیت کاربرد در کارهای بالینی و پژوهشی را داراست. هدف اصلی این مقیاس ارزیابی شدت علائم مانیا در بزرگسالان و نوجوانان مبتلا به مانیا است (۲۰). مقیاس افسردگی همیلتون ۱۷ ماده‌ای، برای سنجش شدت افسردگی ساخته شده، از این مقیاس برای سنجش نتیجه مصاحبه استفاده می‌شود (۲۱). روایی و پایایی هر دو مقیاس در ایران تأیید شده است (۲۲، ۲۳).

اندازه‌گیری کورتیزول بزاقی: نمونه بزاق صبحگاهی (ساعت ۶ تا ۸ صبح، ناشتا) با روش Spitting جمع‌آوری و در دمای ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد. سطح کورتیزول با کیت (DiaMetra Cortisol ELISA Kit, – کد کاتالوگ DKO020, Diametra S.r.l., Spello, Italy, 2024) اندازه‌گیری شد. حساسیت کیت ۰/۱۲ نانوگرم/میلی‌لیتر و ضریب تغییرات درون‌آزمون و بین‌آزمون به‌ترتیب کمتر از ۶ و ۹ درصد بود.

پس از اخذ رضایت‌نامه‌ی کتبی آگاهانه از همه‌ی شرکت‌کنندگان، مصاحبه‌ی بالینی و تکمیل مقیاس‌ها انجام شد. نمونه‌گیری بزاق در یک روز غیرتعطیل و در شرایط استاندارد (بدون مسواک زدن، خوردن یا کشیدن سیگار از شب قبل) صورت گرفت.

پژوهش با کد اخلاق IR.MUI.DHMT.REC.1402.127 از

کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسید. رضایت‌نامه‌ی کتبی آگاهانه از تمام شرکت‌کنندگان اخذ شد و اصول هلسینکی به‌طور کامل رعایت گردید.

داده‌ها با نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۷ (version 27, IBM Corporation, Armonk, NY) تحلیل شدند. نرمال بودن توزیع داده‌ها با آزمون Shapiro-Wilk مورد بررسی قرار گرفت. مقایسه میانگین کورتیزول بزاقی بین دو گروه با Independent Sample T-test انجام گرفت. سطح معناداری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۶۰ نفر (۳۰ بیمار یوتایمیک دوقطبی نوع یک و ۳۰ فرد سالم) شرکت کردند. ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی دو گروه در جدول ۱ ارائه شده است. هیچ تفاوت معناداری از نظر سن، جنس، سطح تحصیلات، وضعیت تأهل و شغل بین دو گروه وجود نداشت.

سطح کورتیزول بزاقی صبحگاهی

میانگین سطح کورتیزول بزاقی صبحگاهی (۶–۸ صبح) در گروه بیماران ۱۲/۸۴ نانوگرم/میلی‌لیتر و در گروه سالم ۷/۳۰ نانوگرم/میلی‌لیتر بود. نتایج آزمون Independent Sample T-test نشان داد که سطح کورتیزول بزاقی در گروه بیماران به‌طور معناداری بالاتر از گروه سالم است. اندازه اثر (Cohen's d) برابر با ۱/۳۸ به‌دست آمد که نشان‌دهنده‌ی تفاوت بسیار بزرگ بین دو گروه است (جدول ۲).

همان‌طور که در نمودار جعبه‌ای (شکل ۱) مشاهده می‌شود، میانه‌ی سطح کورتیزول بزاقی صبحگاهی در گروه بیماران (۹/۸۰ نانوگرم/میلی‌لیتر) به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای بالاتر از گروه سالم (۶/۵۰ نانوگرم/میلی‌لیتر) و دامنه بین چارک در بیماران وسیع‌تر بود؛ این یافته‌ها تفاوت معنادار به‌دست‌آمده با آزمون t مستقل را تأیید می‌کنند.

جدول ۱. مقایسه‌ی ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی دو گروه

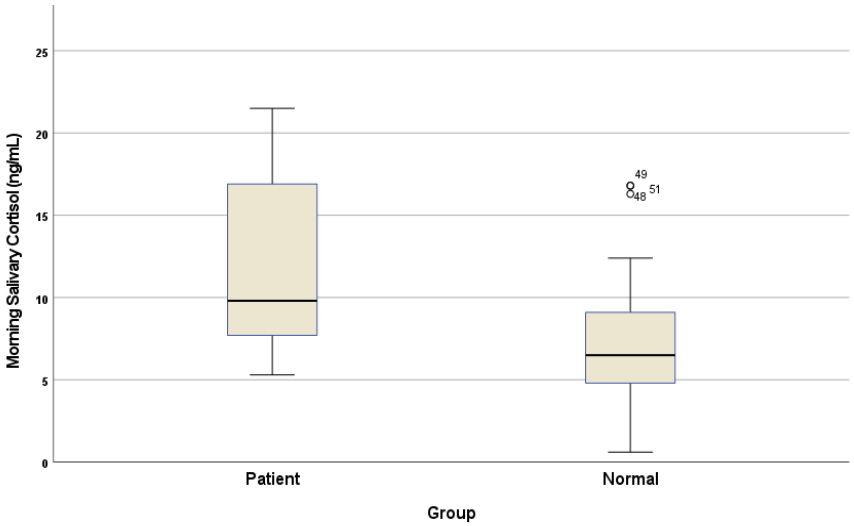
متغیر	گروه‌های مورد مطالعه: گروه بیماران n = ۳۰	گروه سالم n = ۳۰	P
سن (سال)	۳۴/۷ ± ۸/۱	۳۳/۲ ± ۷/۹	۰/۴۷۱
جنس (مرد/زن)	۱۳/۱۷	۱۳/۱۷	> ۰/۹۹۹
سطح تحصیلات (دیپلم و پایین‌تر/بالاتر از دیپلم)	۱۸/۱۲	۱۹/۱۱	۰/۷۹۰
وضعیت تأهل (مجرد/متأهل)	۱۵/۱۵	۱۴/۱۶	۰/۷۹۶
نمره‌ی مقیاس مانیای یانگ – YMRS	۱/۹۷ ± ۰/۱۸	---	---
نمره‌ی مقیاس افسردگی همیلتون – HDRS	۳/۱۳ ± ۱/۰۴	---	---
مدت بیماری (سال)	۷/۹ ± ۴/۵	---	---
تعداد بستری قبلی	۲/۵ (۴ – ۲)	---	---

داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار یا تعداد (درصد) گزارش شده‌اند. تعداد بستری قبلی به‌صورت میانه (دامنه بین‌چارک) گزارش شده است. مقایسه سن با آزمون t مستقل و سایر متغیرهای کیفی با آزمون Chi-square انجام شد.

Young Mania Rating Scale (YMRS)
Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17)

جدول ۲. مقایسه‌ی سطح کورتیزول بزاقی صبحگاهی بین دو گروه

گروه	تعداد	سطح کورتیزول بزاقی (ng/mL): میانگین ± انحراف معیار	میانه (دامنه بین چارکی)	P
بیماران یوتایمیک	۳۰	۱۲/۸۴ ± ۸/۱۱	۹/۸۰ (۷/۶۸ – ۱۶/۹۲)	۰/۰۰۲
افراد سالم	۳۰	۷/۳۰ ± ۴/۳۳	۶/۵۰ (۴/۴۵ – ۹/۴۵)	
کل نمونه	۶۰	۱۰/۱۲ ± ۷/۰۵	۸/۸۰ (۵/۸۰ – ۱۲/۴۰)	---



شکل ۱. نمودار جعبه‌ای سطح کورتیزول بزاقی صبحگاهی (ng/mL) در بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی نوع یک در فاز یوتایمیا و افراد سالم.

در تحلیل‌های آماری فرعی، هیچ ارتباط معناداری بین سطح کورتیزول بزاقی با سن، مدت بیماری، تعداد بستری‌های قبلی یا نمره‌ی YMRS و HDRS در گروه بیماران مشاهده نشد.

بحث

در این مطالعه، سطح کورتیزول بزاقی صبحگاهی در بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی نوع یک در فاز یوتایمیا به طور معناداری بالاتر از افراد سالم بود. این یافته اصلی، که با اندازه اثر بسیار بزرگ همراه بود، نشان‌دهنده‌ی فعال‌سازی مداوم و پایدار محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) حتی در دوره‌های بهبودی نسبی خلق است. این نتیجه با فرضیه پژوهش هم‌خوانی کامل دارد که اختلال دوقطبی را با نقص traitدر تنظیم HPA مرتبط می‌دانست و کورتیزول بزاقی را به‌عنوان یک نشانگر زیستی غیرتهاجمی و پایدار معرفی می‌کرد. علاوه بر این، عدم ارتباط معنادار کورتیزول با نمرات YMRS و HDRS بر جنبه traitاین اختلال تأکید دارد، که می‌تواند به تمایز آن از نشانگرهای state (حالت‌محور) مانند سطوح کورتیزول در فازهای حاد کمک کند.

این یافته‌ها با تعدادی از مطالعات اخیر همسو بود و بر نقش کورتیزول بزاقی به‌عنوان یک بیومارکر بالقوه در اختلال دوقطبی تأکید می‌کند. برای مثال، در مطالعه‌ی Milo و همکاران در بیماران دوقطبی، سطوح کورتیزول (شامل بزاقی) حدود ۲ برابر بالاتر از افراد سالم گزارش شد، که این افزایش را به اختلال ژنتیکی- محیطی در محور HPAنسبت داد و با نتایج حاضر در مورد پایداری در یوتایمیا هم‌خوانی داشت (۲۴).

به‌طور مشابه، Patel و همکاران در بررسی کورتیزول به‌عنوان هدف درمانی در اختلالات روانی، افزایش پایدار کورتیزول بزاقی را در فاز های یو تایمیک دوقطبی تأیید کردند و آن را به اثرات نوروتوکسیک طولانی‌مدت بر هیپوکامپ و قشر پیش‌پیشانی مرتبط دانستند، که می‌تواند توضیح‌دهنده خطر عود بالاتر در بیماران با سطوح بالای کورتیزول باشد (۱۹).

Cervantes و همکاران نیز ریتم روزانه کورتیزول را در یوتایمیا بررسی کردند و افزایش صبحگاهی را مشاهده نمودند، که با تمرکز مطالعه‌ی حاضر بر نمونه‌گیری ۶-۸ صبحگاهی هم‌راستاست و نشان‌دهنده‌ی اختلال در بازخورد منفی HPA است (۷). این تشابهات احتمالاً به عوامل روش شناختی مشترک مانند همتا سازی دقیق (سن، جنس، تحصیلات) و استفاده از کیت‌های استاندارد ELISA نسبت داده می‌شود، که حساسیت بالایی به تغییرات trait نشان می‌دهد.

با این حال، نتایج حاضر با برخی مطالعات خارجی متناقض است. Havermans و همکاران، در الگوهای کورتیزول بزاقی در بیماران یوتایمیک دوقطبی، هیچ تفاوت معناداری در سطح پایه نسبت به سالم نیافتند و آن را به جبران مکانیسم‌های HPA در دوره‌های طولانی یوتایمیا نسبت دادند (۱۷).

Zhang و همکاران نیز در افراد در معرض خطر دوقطبی، افزایش کورتیزول را تنها در مراحل اولیه مشاهده کردند، نه در فازهای پایدار، و این را به تأثیر عوامل محیطی اولیه نسبت دادند (۱۲).

علاوه بر این، مطالعه‌ی Mukherjee و همکاران در مورد کورتیزول شبانه در اختلال دوقطبی افزایش کورتیزول را تنها در زمان خواب مشاهده کرد و نه در ساعات صبحگاهی، و این الگو را به اختلال در ریتم روزانه- شبانه (دیورنال) ترشح کورتیزول نسبت داد (۲۵). این تفاوت‌ها ممکن است ناشی از عوامل متعددی باشد: نخست، تفاوت در زمان نمونه‌گیری؛ دوم، وضعیت دارویی بیماران و سوم، اندازه‌ی نمونه و تنوع قومی.

متاآنالیز Belvederi Murri و همکاران نیز این تناقض را تأیید کرد و افزایش کورتیزول را در فازهای حاد برجسته ساخت، اما این افزایش در یوتایمیا را به تنوع ژنتیکی (مانند پلی‌مورفیسم‌های CRH-R1) و عوامل محیطی نسبت داد (۱۱). مطالعه‌ی حاضر، با تمرکز بر بیماران دوقطبی نوع یک و استفاده از کیت Diametra با حساسیت ۰/۱۷ ng/mL، این خلأ را پر کرد و نشان داد که در جمعیت‌های غیرغربی، افزایش کورتیزول trait برجسته‌تر است.

از منظر بالینی، این یافته‌ها پیامدهای مهمی برای مدیریت اختلال دوقطبی دارند. افزایش کورتیزول بزاقی در یوتایمیا نه تنها خطر عود را افزایش می‌دهد (مانند پیش‌بینی مانیا در مطالعه‌ی van den Berg و همکاران (۱۰)، بلکه با خطر خودکشی مرتبط است؛ مطالعه‌ی Kamali و همکاران نشان داد که سطوح بالای کورتیزول شبانه در بیماران دوقطبی با سابقه‌ی خودکشی ۷/۴ درصد بالاتر است، که با عدم ارتباط کورتیزول با نمرات HDRS در مطالعه‌ی حاضر (به‌عنوان افسردگی) هم‌خوانی داشت و بر نقش trait در رفتارهای خودآزاری تأکید نمود (۲۶).

علاوه بر این، کورتیزول بزاقی به‌عنوان ابزاری کم‌هزینه و غیرتهاجمی، می‌تواند در غربالگری اولیه و پیگیری درمانی (مانند اثربخشی لیتیوم بر HPA) به‌ویژه در مراکز درمانی ایرانی با محدودیت منابع مورد استفاده قرار گیرد. مطالعه‌ی Harsanyi و همکاران در مورد هورمون‌های بزاقی در افسردگی (با ارتباط نزدیک به فاز افسردگی در اختلال دوقطبی) نیز نشان داد که کورتیزول بزاقی می‌تواند یکی از پیش‌بینی‌کننده‌های مهم پاسخ درمانی باشد و مداخلاتی مانند توجه‌آگاهی (Mindfulness) را برای کاهش فعالیت بیش از حد محور HPA پیشنهاد کرد (۲۷).

علی‌رغم نقاط قوت مانند همتا سازی دقیق، استفاده از کیت معتبر و تمرکز بر یوتایمیا، این پژوهش محدودیت‌هایی داشت. حجم

نمونه‌ی کوچک (۳۰ نفر در هر گروه) ممکن اســت قدرت آماری را برای زیرگروه‌ها (مانند تأثیر جنس) محدود کند، هرچند اندازه اثر بزرگ، این امر را جبران می‌کند. عدم اندازه‌گیری ســطوح ACTH یا کورتیزول در فازهای حاد برای مقایســه state/trait، و تأثیر احتمالی داروهای تثبیت‌کننده (لیتیوم در ۷۰ درصد بیماران، که HPA را تعدیل می‌کند) عوامل مخدوش‌کننده بالقوه هســتند. نمونه‌گیری هدفمند از کلینیک‌های دانشــگاهی اصــفهان نیز ممکن اســت تورش انتخاب (بیش‌نمایی موارد شــدید) ایجاد کند، هرچند معیارهای ورود/خروج ســخت‌گیرانه (عدم مصــرف کورتیکواســتروئید، حداقل ۳ ماه ثبات) کنترل شــد. علاوه بر این، عدم ارزیابی عوامل محیطی مانند اســترس مزمن یا ژنتیک می‌تواند تعمیم‌پذیری را تحت تأثیر قرار دهد.

تحقیقات آینده باید مطالعات طولی با نمونه های بزرگ‌تر در جمعیت‌های متنوع ایرانی انجام دهند تا تغییرات کورتیزول در طول فازهای مختلف (مانیا، هیپومانیا، افســردگی، مختلط) بررســی شــود. ترکیب کورتیزول بزاقی با نشــانگرهای مزمن مانند hair cortisol (مانند مطالعه‌ی Mukherjee و همکاران (۲۵) یا تصــویربرداری fMRI/HPA می‌تواند مکانیسم‌های زیربنایی را روشن‌تر کند. بررسی تأثیر مداخلات درمانی (مانند CBT یا ورزش بر تنظیم HPA) عوامل ژنتیکی/محیطی (مانند پلی‌مورفیســم CRH و اســترس کودکی) در بیماران دوقطبی ایرانی ضروری است. همچنین، مطالعات مقایسه‌ای با اختلالات خلقی دیگر (مانند افســردگی تک قطبی) می‌تواند ویژگی بیومارکر کورتیزول را افزایش دهد.

نتیجه‌گیری

این مطالعه شواهدی ارائه می‌دهد که سطح کورتیزول بزاقی صبحگاهی در بیماران یوتایمیک دوقطبی نوع یک بالاتر از افراد سالم است و این افزایش را به عنوان یک نشــانگر زیســتی پایدار و trait محور HPA برجســته می‌کند. این یافته‌ها، با هم‌خوانی با مطالعات اخیر و پر کردن خلأ در جمعیت ایرانی، بر لزوم ادغام ارزیابی کورتیزول بزاقی در غربالگری، پیش‌بینی عود و پیگیری بالینی تأکید دارند. در نهایت، این بیومارکر می‌تواند به پیشــگیری از عود از طریق مداخلات هدفمند (مانند تعدیل HPA) کمک کند و درک بهتری از پاتوفیزیولوژی اختلال دوقطبی فراهم آورد.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه‌ی مقطع دکتری رشته‌ی روانشناسی صبرا موســوی‌زادگــان بــا کــد ۱۲۳۴۸۱۳۹۰۸۸۸۸۴۳۱۴۰۲۱۶۲۸۱۰۹۷۵ می‌باشد که در دانشگاه علوم و تحقیقات تهران به تصویب رسیده اســت. بدین‌وســیله از جناب آقای ســید محســن موســوی‌زادگان و ســرکارخانم پروین نوروزی، شــرکت‌کنندگان در پژوهش، مســئولان محترم دانشــگاه علوم و تحقیقات تهران و دانشــگاه علوم پزشــکی اصــفهان و بیمارســتان‌های خورشــید، آیت الله مدرس، فارابی، الزهرا(س) و آیت الله کاشانی شهر اصفهان تقدیر و تشکر می‌شود.

References

1. Oliva V, Fico G, De Prisco M, Gonda X, Rosa AR, Vieta E. Bipolar disorders: an update on critical aspects. Lancet Reg Health Eur 2025; 48: 101135.
2. Lai J, Li S, Wei C, Chen J, Fang Y, Song P, Hu S. Mapping the global, regional and national burden of bipolar disorder from 1990 to 2019: trend analysis on the Global Burden of Disease Study 2019. Br J Psychiatry 2024; 224(2): 36-46.
3. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression: Oxford University Press; 2007.
4. Scaini G, Valvassori SS, Diaz AP, Lima CN, Benevenuto D, Fries GR, Quevedo J. Neurobiology of bipolar disorders: a review of genetic components, signaling pathways, biochemical changes, and neuroimaging findings. Braz J Psychiatry 2020; 42(5): 536-51.
5. Clow A, Smyth N. Salivary cortisol as a non-invasive window on the brain. Int Rev Neurobiol 2020; 150: 1-16.
6. Valiengo LL, Soeiro-de-Souza MG, Marques AH, Moreno DH, Juruena MF, Andreazza AC, et al. Plasma cortisol in first episode drug-naïve mania: differential levels in euphoric versus irritable mood. J Affect Disord 2012; 138: 149-52.
7. Cervantes P, Gelber S, Kin F, Nair VN, Schwartz G. Circadian secretion of cortisol in bipolar disorder. J Psychiatry Neurosci 2001; 26(5): 411-6.
8. Girshkin L, Matheson SL, Shepherd AM, Green MJ. Morning cortisol levels in schizophrenia and bipolar disorder: a meta-analysis. Psychoneuroendocrinology 2014; 49: 187-206.
9. Steen NE, Methlie P, Lorentzen S, Dieset I, Aas M, Nerhus M, et al. Altered systemic cortisol metabolism in bipolar disorder and schizophrenia spectrum disorders. J Psychiatr Res 2014; 52: 57-62.
10. van den Berg MT, Wester VL, Vreeker A, Koenders MA, Boks MP, van Rossum EF, et al. Higher cortisol levels may proceed a manic episode and are related to disease severity in patients with bipolar disorder. Psychoneuroendocrinology 2020; 119: 104658.
11. Murri MB, Prestia D, Mondelli V, Pariante C, Patti S, Olivieri B, et al. The HPA axis in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. Psychoneuroendocrinology 2016; 63: 327-42.

12. Zhang M, Zhao S, Chen Y, Zhang X, Li Y, Xu P, et al. Chronic stress in bipolar disorders across the different clinical states: roles of HPA axis and personality. Neuropsychiatr Dis Treat 2022; 18: 1715-25.
13. Turpeinen U, Hämäläinen E. Determination of cortisol in serum, saliva and urine. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2013; 27(6): 795-801.
14. Pearlmutter P, DeRose G, Samson C, Linehan N, Cen Y, Begdache L, et al. Sweat and saliva cortisol response to stress and nutrition factors. Sci Rep 2020; 10(1): 19050.
15. Huang M-C, Chuang S-C, Tseng M-CM, Chien Y-L, Liao S-C, Chen H-C, Kuo P-H. Cortisol awakening response in patients with bipolar disorder during acute episodes and partial remission: A pilot study. Psychiatry Res 2017; 258: 594-7.
16. Alloy LB, Titone MK, Ng TH, Bart CP. Stress in bipolar disorder .Oxford University Press; 2018: 1-70.
17. Havermans R, Nicolson NA, Berkhof J, deVries MW. Patterns of salivary cortisol secretion and responses to daily events in patients with remitted bipolar disorder. Psychoneuroendocrinology 2011; 36(2): 258-65.
18. Daban C, Vieta E, Mackin P, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder. Psychiatr Clin North Am 2005; 28(2): 469-80.
19. Patel VK, Vaishnaw A, Shirbhate E, Kore R, Singh V, Veerasamy R, Rajak H. Cortisol as a target for treating mental disorders: a promising avenue for therapy. Mini Rev Med Chem 2024; 24(6): 588-600.
20. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: Reliability, validity and sensitivity. Br J Psychiatry 1978; 133(5): 429–35.
21. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960; 23(1): 56–62.
22. Barekatain M, Tavakkoli M, Molavi H, Maroofi M, Salehi M. Validity and reliability of Young Mania Rating Scale in Iran [in Persian]. J Psychol 2007; 11: 150–65.
23. Gharaei BA. Study on some cognitive patterns in patients with anxiety and depression. Tehran, Iran: Tehran Psychiatric Institute; 2000. [in Persian].
24. Milo T, Maimon L, Cohen B, Haran D, Segman D, Danon T, et al. Longitudinal hair cortisol in bipolar disorder and a mechanism based on HPA dynamics. iScience 2024; 27(3): 109234
25. Mukherjee D, Weissenkampen JD, Wasserman E, Krishnamurthy VB, Millett CE, Conway S, et al. Dysregulated diurnal cortisol pattern and heightened night-time cortisol in individuals with bipolar disorder. Neuropsychobiology 2022; 81(1): 51-9.
26. Kamali M, Saunders EF, Prossin AR, Brucksch CB, Harrington GJ, Langenecker SA, McInnis MG. Associations between suicide attempts and elevated bedtime salivary cortisol levels in bipolar disorder. J Affect Disord 2012; 136(3): 350-8.
27. Harsanyi S, Kupcova I, Csobonyeiova M, Klein M. Salivary hormones in depression: the future in diagnosis and treatment. Ann Gen Psychiatry 2025; 24(1): 9.

DOI: *10.48305/jims.v44.i855.0388*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 44, No. 855, 3rd Week, May 2026**

Received: 19.12.2025 Accepted: 24.04.2026 Published: 13.05.2026

Comparison of Salivary Cortisol Levels in Patients with Bipolar I Disorder and General Population: A Case-Control Study

Sabra Mousavizadegan[1], Bita Nasrolahi[1], Mohammad Reza Sharbafchi[2], Mehrdad Norouzi[3]

Original Article

Abstract

Background: Bipolar I disorder is associated with dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and elevated cortisol levels. This study aimed to compare salivary cortisol as a non-invasive biomarker in euthymic patients with bipolar I disorder and healthy controls.

Methods: In this case-control study conducted in Isfahan in 2024, 30 euthymic patients with bipolar I disorder (confirmed by DSM-5-TR, YMRS≤2, HDRS≤7) and 30 age-, sex-, and education-matched healthy individuals were selected via purposive sampling. Morning salivary cortisol (6–8 AM) was measured using Diametra ELISA kit (Diametra, Italy, 2024). Data were analyzed using independent t-test in SPSS version 27.

Findings: Mean salivary cortisol level in the patient group (12.84 ± 8.11 ng/mL) was significantly higher than in the healthy group (7.30 ± 4.33 ng/mL).

Conclusion: Elevated salivary cortisol even during euthymia indicates persistent HPA axis hyperactivity. This finding is consistent with previous studies in acute phases and suggests that cortisol dysregulation is a trait marker in bipolar disorder. Salivary cortisol can serve as a cost-effective, non-invasive biomarker for screening and monitoring of patients.

Keywords: Bipolar Disorder, Euthymia, Cortisol, Saliva, Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis (HPA)

Citation: Mousavizadegan S, Nasrolahi B, Sharbafchi MR, Norouzi M. **Comparison of Salivary Cortisol Levels in Patients with Bipolar I Disorder and General Population: A Case-Control Study.** J Isfahan Med Sch 2026; 44(855): 388- 94.

1- Department of Psychology, SR.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran.
2- Associate Professor of Psychiatry, Behavioural Sciences Research Center & Department of Psychiatry, Khorshid Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
3- Associate Professor, Anesthesiology and Critical Care Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Mohammad Reza Sharbafchi, Associate Professor of Psychiatry, Behavioural Sciences Research Center & Department of Psychiatry, Khorshid Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: Sharbafchi@med.mui.ac.ir