

ارزیابی تأثیر درمان طولانی مدت با داروهای آنتی‌سایکوتیک بر تعداد گلبول‌های سفید خون در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی

محمدشفیع مجددی^۱، غزاله باقری^۲، حسین فهیمی^۳، مهسا اصغری^۴، محمدامین ابراهیمی^۵، سعیده‌سادات شبیری^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: اسکیزوفرنی، یک اختلال روانی مزمن است که عملکرد شناختی، احساسات و رفتار را مختل می‌کند. داروهای آنتی‌سایکوتیک، که سنگ بنای درمان هستند، ممکن است در طول استفاده‌ی طولانی‌مدت بر تعداد سلول‌های خون تأثیر بگذارند و بطور بالقوه خطر عوارضی مانند عفونت یا کم‌خونی را افزایش دهند، اگرچه شواهد همچنان بحث‌برانگیز است. این مطالعه با هدف ارزیابی تأثیر درمان طولانی مدت با داروهای آنتی‌سایکوتیک بر تعداد گلبول‌های سفید خون در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی، بر اساس نوع داروی آنتی‌سایکوتیک مورد استفاده، انجام شد.

روش‌ها: این مطالعه‌ی مقطعی در سال ۱۴۰۱، در ۱۱۹ بیمار اسکیزوفرنی تحت درمان در بیمارستان واسعی سبزوار انجام شد. پس از اخذ رضایت آگاهانه، داده‌های مربوط به مصرف طولانی‌مدت داروهای آنتی‌سایکوتیک از پرونده‌های پزشکی استخراج شد. بیماران بر اساس نوع داروی آنتی‌سایکوتیک به هفت گروه تقسیم شدند: کلوزاپین، ریسپریدون، اولانزاپین، کوئتیاپین، کلوزاپین و ریسپریدون، ریسپریدون و اولانزاپین و ریسپریدون و کوئتیاپین. ۵ میلی‌لیتر خون وریدی برای آنالیز شمارش کامل سلول‌های خون جمع‌آوری شد. مقادیر میانگین گلبول‌های سفید، نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها، لنفوسیت‌ها و پلاکت‌ها در ۷ گروه با استفاده از آزمون Kruskal-Wallis مقایسه شدند.

یافته‌ها: تفاوت آماری معنی‌داری در تعداد گلبول‌های سفید، نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها، لنفوسیت‌ها و پلاکت‌ها در ۷ گروه آنتی‌سایکوتیک مشاهده نشد ($P > 0.05$).

نتیجه‌گیری: یافته‌ها نشان داد که استفاده‌ی طولانی‌مدت از داروهای آنتی‌سایکوتیک مورد مطالعه، صرف نظر از نوع یا ترکیب خاص داروهای آنتی‌سایکوتیک مورد استفاده، تأثیر قابل توجهی بر تعداد سلول‌های خون ندارد. تحقیقات بیشتری برای تأیید این نتایج و بررسی اثرات بالقوه هماتولوژیک در جمعیت‌های مختلف بیمار تحت درمان طولانی‌مدت با داروهای آنتی‌سایکوتیک مورد نیاز است.

واژگان کلیدی: آنتی‌سایکوتیک؛ اسکیزوفرنی؛ شمارش سلول‌های خون؛ استفاده‌ی طولانی‌مدت؛ کلوزاپین؛ ریسپریدون؛ اولانزاپین؛ کوئتیاپین

ارجاع: مجددی محمدشفیع، باقری غزاله، فهیمی حسین، اصغری مهسا، ابراهیمی محمدامین، شبیری سعیده‌سادات. ارزیابی تأثیر درمان طولانی مدت با داروهای

آنتی‌سایکوتیک بر تعداد گلبول‌های سفید خون در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۵؛ ۴۴ (۸۶۸): ۱۰۹۶-۱۱۰۲.

مقدمه

اسکیزوفرنی، یک بیماری روانی مزمن است که با علائم مثبت (به عنوان مثال، هذیان، توهم)، علائم منفی (مانند عدم لذت، دوری‌گزینی) و اختلال شناختی (مانند اختلال در تفکر انتزاعی یا عملکردهای اجرایی) و همراه با تغییرات دژنراتیو در بافت عصبی سیستم عصبی مرکزی (CNS) مشخص می‌شود (۱). اعتقاد بر این

است که فرآیندهای التهابی و ایمونولوژیکی نقش مهمی در پاتوژنز اسکیزوفرنی دارند (۲). معمولاً در این بیماری یک پیوند ژنتیکی قوی وجود دارد و علاوه بر این، عوامل روانی-اجتماعی از جمله سیگار کشیدن نیز دخیل هستند (۳).

درمان دارویی اصلی برای اسکیزوفرنی، داروهای آنتی‌سایکوتیک است. داروهای آنتی‌سایکوتیک نسل اول، که به عنوان داروهای

۱- استاد ایمونولوژی، گروه ایمونولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران

۲- دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران

۳- استادیار روانپزشکی، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران

۴- کارشناس ارشد هماتولوژی، واحد توسعه تحقیقات بالینی، بیمارستان واسعی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران

۵- استادیار ایمونولوژی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: سعیده سادات شبیری؛ استادیار ایمونولوژی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران

Email: saeideshobeiri@gmail.com

مانیتورینگ تفکیکی انواع سلول‌ها به صورت هفتگی در ۱۸ هفته اول، سپس هر دو هفته یک بار تا یک سال، و پس از آن ماهانه انجام می‌شود. این پایش در طول درمان و حداقل تا ۴ هفته پس از قطع دارو نیز ادامه می‌یابد (۱۰). این پایش‌ها به پزشکان کمک می‌کند تا هرگونه تغییر غیرطبیعی در تعداد سلول‌های خونی را به سرعت شناسایی کرده و اقدامات درمانی لازم را برای جلوگیری از عوارض جدی انجام دهند.

برای پرداختن به این عدم قطعیت‌ها، تحقیقات بیشتر با حجم نمونه بزرگتر و کنترل دقیق متغیرهای مخدوش‌کننده مورد نیاز است. چنین مطالعاتی می‌توانند بینش‌های ارزشمندی برای پیشگیری و مدیریت عوارض خونی و در نهایت بهبود کیفیت زندگی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی ارائه دهند. با توجه به اهمیت اثرات دارویی در مدیریت اسکیزوفرنی، این مطالعه با هدف ارزیابی تأثیر مصرف طولانی‌مدت داروهای آنتی‌سایکوتیک بر تعداد سلول‌های خونی در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی مراجعه‌کننده به بخش روانپزشکی بیمارستان واسعی، سبزوار، در سال ۱۴۰۱ انجام شد.

روش‌ها

طراحی مطالعه

پژوهش حاضر، یک مطالعه‌ی مقطعی گذشته‌نگر است. جامعه‌ی آماری این پژوهش، شامل ۱۱۹ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنی (۹۹ مرد و ۲۰ زن) بود که تشخیص بیماری در آن‌ها توسط یک روانپزشک و بر اساس ارزیابی بالینی مطابق با معیارهای «راهنمای تشخیصی و آماری اختلالات روانی»، ویرایش پنجم (DSM-5) صورت گرفته بود. اطلاعات دموگرافیک، تاریخچه مصرف دارو، و همچنین نتایج آزمایش شمارش کامل سلول‌های خون بیماران، در بازه‌ی زمانی شهریورماه تا آذرماه سال ۱۴۰۱، در قالب یک طرح پژوهشی مصوب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی سبزوار (IR.MEDSAB.REC.1403.007)، در بخش روانپزشکی بیمارستان واسعی این دانشگاه جمع‌آوری شده بود. انتخاب نمونه برای مطالعه‌ی حاضر، به صورت هدفمند از بین بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی که حداقل به مدت یک سال تحت یک رژیم درمانی مداوم با داروهای آنتی‌سایکوتیک قرار داشتند، انجام گرفت. بیمارانی که سایر بیماری‌های روانپزشکی یا پزشکی همراه، سابقه‌ی سوء مصرف مواد، عفونت یا التهاب اخیر، بیماری‌های التهابی و بارداری داشتند از مطالعه حذف شدند. رضایت کتبی آگاهانه از همه‌ی شرکت‌کنندگان اخذ شده بود. همچنین، استفاده از داده‌های جمع‌آوری شده بیماران برای انجام مطالعه‌ی حاضر، مورد تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی سبزوار قرار گرفت.

آنتی‌سایکوتیک تیپیک نیز شناخته می‌شوند، به عنوان آنتاگونیست‌های گیرنده دوپامین (DRA) عمل می‌کنند. داروهای آنتی‌سایکوتیک نسل دوم یا داروهای آنتی‌سایکوتیک آتیپیک، به عنوان آنتاگونیست‌های سروتونین- دوپامین عمل می‌کنند (۴). فنوتیازین‌ها، مانند کلرپرومازین، پروکلرپرازین، مزوریدازین و تیوریدازین، داروهای آنتی‌سایکوتیک نسل اول با مکانیسم‌های عملکرد و عوارض جانبی مشابه هستند. بوتیروفنون‌ها، از جمله هالوپریدول و دروپریدول، نیز به این دسته تعلق دارند. داروهای آنتی‌سایکوتیک نسل دوم شامل مشتقات دی‌بنزاپین (مانند کلوزاپین، اولانزاپین، کوئتیاپین) و مشتقات بنزوکسیدیل هستند که به ویژه در مدیریت علائم مقاوم به درمان مؤثر هستند (۵). این داروها اگرچه در کنترل علائم بیماری مؤثر هستند، اما می‌توانند عوارض جانبی متعددی از جمله اختلالات هماتولوژیک ایجاد کنند (۶).

مطالعات نشان داده‌اند که استفاده از برخی از داروهای آنتی‌سایکوتیک منجر به تغییراتی در تعداد سلول‌های خونی مانند لکوپنی، نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی، کم خونی، لکوسیتوز و ترومبوسیتوز می‌شود که چالش‌های قابل توجهی را در مدیریت بیماران ساینکوتیک ایجاد می‌کند. نکته قابل توجه این است که برخی از داروهای آنتی‌سایکوتیک، مانند کلوزاپین، با نوتروپنی و آگرانولوسیتوز همراه هستند که در صورت عدم رسیدگی سریع می‌توانند تهدیدکننده‌ی زندگی باشند (۷). با توجه به این خطرات، بررسی اثرات داروهای آنتی‌سایکوتیک بر تعداد سلول‌های خونی، به ویژه گلبول‌های سفید خون (WBCs) و نوتروفیل‌ها، در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی ضروری است. مطالعات موجود نتایج متناقضی به همراه داشته‌اند. برخی کاهش تعداد نوتروفیل‌ها را با استفاده از داروهای آنتی‌سایکوتیک خاص گزارش کرده‌اند، در حالی که برخی دیگر هیچ تغییر قابل توجهی در تعداد WBC مشاهده نکرده‌اند. علاوه بر این، عواملی مانند سن، جنسیت، نژاد و سابقه پزشکی ممکن است بر این پیامدها تأثیر بگذارند (۸). لکوپنی، به ویژه نوتروپنی، یکی از مهم‌ترین عوارض خونی درمان آنتی‌سایکوتیک است. موارد شدید می‌تواند به آگرانولوسیتوز منجر شود و خطر عفونت‌های تهدیدکننده زندگی را به طور قابل توجهی افزایش دهد (۹).

به همین دلیل، دستورالعمل‌های بالینی بین‌المللی مانند سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) و موسسه ملی تعالی سلامت و مراقبت بریتانیا (NICE) بر لزوم انجام شمارش کامل سلول‌های خونی (CBC) به صورت دوره‌ای و منظم در بیماران تحت درمان با داروهای آنتی‌سایکوتیک، به خصوص در مراحل اولیه درمان و در طولانی‌مدت با کلوزاپین، تأکید دارند. به عنوان مثال، در بریتانیا، به عنوان یک الزام اجباری برای تجویز کلوزاپین، شمارش گلبول‌های سفید همراه با

جمع‌آوری و گروه‌بندی بیماران

اطلاعات دموگرافیک و همچنین داده‌های مربوط به نوع داروهای آنتی‌سایکوتیک مصرفی از پرونده‌های پزشکی بیماران استخراج شد. بیماران بر اساس رژیم دارویی مصرفی خود به هفت گروه تقسیم شدند: تحت درمان با کلوزاپین، ریسپریدون، اولانزاپین، کوئتیاپین، کلوزاپین + ریسپریدون، ریسپریدون + اولانزاپین، و ریسپریدون + کوئتیاپین. برای آزمایش شمارش کامل سلول‌های خون (CBC)، از هر بیمار ۵ میلی‌لیتر خون وریدی در لوله‌های حاوی ضد انعقاد EDTA گرفته شد. سپس، پارامترهای مختلف خون شامل تعداد گلبول‌های سفید، نوتروفیل‌ها، لنفوسیت‌ها، مونوسیت‌ها و پلاکت‌ها توسط دستگاه سیستمکس (Sysmex kx-21) آزمایشگاه بیمارستان اندازه‌گیری شدند.

تحلیل آماری

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) تجزیه و تحلیل شدند. نرمال بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون Kolmogorov-Smirnov ارزیابی شد. متغیرهای کمی با توزیع نرمال با استفاده از میانگین $\pm$ انحراف معیار توصیف شدند، در حالی که متغیرهای با توزیع غیر نرمال با استفاده از میانگین توصیف شدند. متغیرهای کیفی به صورت درصد بیان شدند. تعداد سلول‌های خونی (نوتروفیل‌ها، لنفوسیت‌ها، مونوسیت‌ها و پلاکت‌ها) در هفت گروه داروهای آنتی‌سایکوتیک با استفاده از آزمون Kruskal-Wallis مقایسه شدند. سطح معنی‌داری آماری در سطح $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در مجموع ۱۱۹ بیمار در این مطالعه شرکت داشتند که شامل ۹۹ مرد (۸۳/۲ درصد) و ۲۰ زن (۱۶/۸ درصد) بودند. میانگین سنی بیماران $43/8 \pm 11/6$ سال بود. میانگین مدت ابتلا به اسکیزوفرنی ۱۰ سال با دامنه بین چارکی (IQR) ۵ تا ۱۷ سال بود. آمار توصیفی در جدول ۱ ارائه شده است.

فراوانی مصرف داروهای آنتی‌سایکوتیک

در میان شرکت‌کنندگان، رایج‌ترین داروی آنتی‌سایکوتیک تجویز شده، ریسپریدون (۳۳ بیمار، ۲۷/۷ درصد) و پس از آن ریسپریدون و کوئتیاپین (۲۳ بیمار، ۱۹/۳ درصد)، کلوزاپین (۱۹ بیمار، ۱۶ درصد)، اولانزاپین (۱۴ بیمار، ۱۱/۸ درصد)، کلوزاپین و ریسپریدون (۱۳ بیمار، ۱۰/۹ درصد)، کوئتیاپین (۱۰ بیمار، ۸/۴ درصد) و ریسپریدون و اولانزاپین (۷ بیمار، ۵/۹ درصد) بود (جدول ۲). همچنین، متوسط مصرف روزانه هر کدام از رژیم‌های دارویی به این صورت بود: کلوزاپین ۳۰۰ میلی‌گرم، ریسپریدون ۵ میلی‌گرم، اولانزاپین ۱۵ میلی‌گرم، و کوئتیاپین ۵۰۰ میلی‌گرم.

جدول ۱. توزیع پارامترهای جمعیت‌شناختی و خون‌شناسی در جمعیت

مورد مطالعه

متغیر	میانگین	صدک ۲۵	صدک ۷۵
سن (سال)	۴۲	۳۶	۵۰
BMI (kg/m ²)	۲۳/۵۵	۲۰/۴۳	۲۷/۱۰
مدت بیماری (سال)	۱۰	۵	۱۷
تعداد WBC (cells/ μ L)	۶/۱۰۰	۵/۱۰۰	۸/۰۰۰
تعداد نوتروفیل (cells/ μ L)	۳/۷۴۰	۲/۷۹۳	۴/۹۸۰
تعداد لنفوسیت (cells/ μ L)	۲/۰۶۷	۱/۷۱۰	۲/۶۷۹
تعداد مونوسیت (cells/ μ L)	۱۲۸	۸۰	۲۱۰
تعداد پلاکت (cells/ μ L)	۱۹۸/۰۰۰	۱۶۶/۰۰۰	۲۳۴/۰۰۰

جدول ۲. فراوانی مصرف داروهای مختلف آنتی‌سایکوتیک در افراد

مورد مطالعه

گروه‌های دارویی	فراوانی (درصد)
کلوزاپین	۱۹ (۱۶)
ریسپریدون	۳۳ (۲۷/۷)
الانزاپین	۱۴ (۱۱/۸)
کوئتیاپین	۱۰ (۸/۴)
کلوزاپین + ریسپریدون	۱۳ (۱۰/۹)
ریسپریدون + الانزاپین	۷ (۵/۹)
ریسپریدون + کوئتیاپین	۲۳ (۱۹/۳)

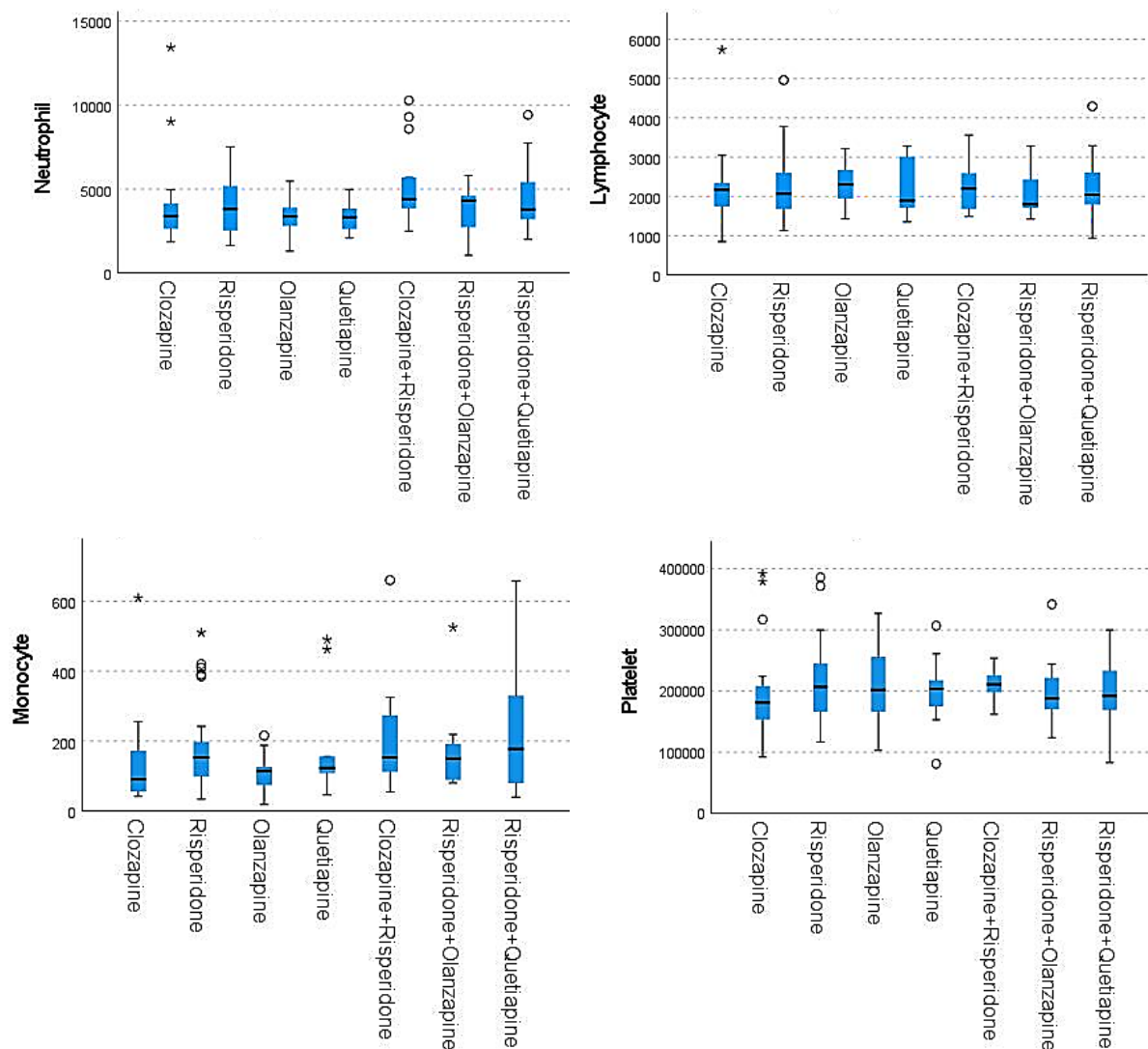
مقایسه‌ی تعداد گلبول‌های سفید خون در گروه‌های مختلف

داروهای آنتی‌سایکوتیک

هیچ تفاوت آماری معنی‌داری در تعداد گلبول‌های سفید خون، نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها، لنفوسیت‌ها و پلاکت‌ها در بین هفت گروه داروهای آنتی‌سایکوتیک مشاهده نشد ($P > 0.05$) (شکل ۱).

بحث

این مطالعه با هدف بررسی اثرات درمان طولانی‌مدت داروهای آنتی‌سایکوتیک (حداقل یک سال) بر تعداد سلول‌های خونی در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی انجام شد. یافته‌ها تفاوت آماری معنی‌داری را در تعداد گلبول‌های سفید خون (WBC)، نوتروفیل، لنفوسیت، مونوسیت یا پلاکت در بین بیماران تحت درمان با داروهای آنتی‌سایکوتیک مختلف نشان نداد. این نتایج به شواهد رو به رشد در مورد ایمنی خون‌شناسی داروهای آنتی‌سایکوتیک کمک می‌کند و نیاز به تحقیقات بیشتر برای روشن شدن مکانیسم‌های اساسی تغییرات سلول‌های خونی در بیماران اسکیزوفرنی را برجسته می‌کند.



شکل ۱. مقایسه‌ی تعداد گلبول‌های سفید خون در گروه‌های مختلف مصرف‌کننده داروهای آنتی سایکوتیک با استفاده از آزمون Kruskal-Wallis ($P > 0.05$ در همه‌ی مقایسه‌ها).

Yüksel و همکاران، بیماران ۱۸ تا ۶۵ ساله را در مطالعه خود گنجانده بودند، مطالعه‌ی ما محدودیت سنی اعمال نکرد و مسن‌ترین شرکت‌کننده ۸۰ سال سن داشت. این تفاوت سنی ممکن است بر نتایج تأثیر گذاشته باشد، زیرا پیری با تغییراتی در عملکرد سیستم ایمنی و پارامترهای خونی مرتبط است (۱۱).

برخی داروها مانند کلوزاپین به‌طور شناخته‌شده با نوتروپنی مرتبط هستند، در حالی که سایر داروها ممکن است چنین اثر بارزی نداشته باشند. از این‌رو، تنوع در ترکیب دارویی بیماران می‌تواند بخشی از تفاوت‌های مشاهده شده را توضیح دهد. به علاوه، مطالعه‌ی حاضر تنها بیماران تحت درمان طولانی‌مدت (بیش از یک سال) را بررسی کرده است، در حالی که بسیاری از تحقیقات قبلی شامل

نتایج این مطالعه با چندین تحقیق قبلی در تضاد است. به عنوان مثال، Yüksel و همکاران، مطالعه‌ای را در ترکیه انجام دادند که نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) و تعداد سلول‌های خونی را بین بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی و افراد سالم مقایسه کرد. آنها مقادیر لکوسیت، نوتروفیل، مونوسیت و NLR را در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی در مقایسه با افراد سالم به طور قابل توجهی بالاتر گزارش کردند. با این حال، هیچ همبستگی بین مقادیر NLR و پارامترهای بالینی مانند مدت بیماری، دفعات بستری شدن در بیمارستان یا شدت بیماری مشاهده نشد. اختلاف بین یافته‌های مطالعات قبلی و یافته‌های ما ممکن است به تفاوت در طراحی مطالعه، حجم نمونه و جمعیت شناختی بیماران نسبت داده شود. در حالی که

بیماران تازه تشخیص یا با مدت درمان کوتاه‌تر بوده‌اند. درمان مزمن می‌تواند تغییرات ناشی از دارو را تثبیت یا حتی تعدیل کند و همین امر موجب تفاوت در نتایج حاصل می‌شود (۱۲). همچنین شواهد به دست آمده از مطالعات مرتبط نشان می‌دهد که تفاوت‌های ژنتیکی و محیطی بین جمعیت‌ها، مانند تفاوت‌های میان بیماران در ترکیه و بیماران مطالعه حاضر، می‌تواند بر عملکرد سیستم ایمنی و پاسخ‌های التهابی اثرگذار باشد (۱۳).

به طور مشابه، Özdin و همکاران، پارامترهای NLR، نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR)، نسبت مونوسیت به لنفوسیت (MLR) و شمارش کامل سلول‌های خون را در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی و اختلال دوقطبی مقایسه کردند. آنها کاهش NLR، MLR، PLR و نوتروفیل را همراه با افزایش تعداد لنفوسیت‌ها در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی در مقایسه با گروه کنترل مشاهده کردند. این یافته‌ها همچنین با نتایج ما متفاوت است، که احتمالاً به دلیل گنجاندن یک گروه کنترل در مطالعه Özdin و همکاران بود که در تحقیقات ما وجود نداشت. علاوه بر این، Özdin و همکاران، بین اثرات داروهای آنتی‌سایکوتیک خاص تمایز قائل نشدند، که ممکن است اثرات هماتولوژیکی خاص دارو را پنهان کرده باشد (۱۴).

در مطالعه دیگری که در بلغارستان انجام شد، نشانگرهای التهابی غیر اختصاصی، از جمله تعداد WBC و پروتئین واکنشی C (CRP)، در بیمارانی که اولین دوره اسکیزوفرنی خود را تجربه می‌کردند، اندازه‌گیری شد. پس از چهار هفته درمان با داروهای آنتی‌سایکوتیک، کاهش قابل توجهی در تعداد WBC و گرانولوسیت مشاهده شد. تناقض بین این یافته‌ها و یافته‌های ما ممکن است به دلیل تفاوت در مدت زمان مطالعه و زمان جمع‌آوری نمونه خون باشد. مطالعه‌ای ما بر مصرف طولانی‌مدت داروهای آنتی‌سایکوتیک متمرکز بود، در حالی که مطالعه بلغارستان تغییرات کوتاه‌مدت پس از شروع درمان را بررسی کرد (۱۵). علاوه بر این، مطالعه اخیر توسط Vaquero-Baez و همکاران، در مکزیک از کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC) برای اندازه‌گیری غلظت پلاسمایی کلوزاپین و متابولیت آن، دی‌متیل کلوزاپین، در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی استفاده کرد. یافته‌های آنها، که بر فارماکوکینتیک کلوزاپین متمرکز بود، نیز با یافته‌های ما متفاوت بود، احتمالاً به این دلیل که مطالعه آنها فقط یک داروی آنتی‌سایکوتیک را بررسی کرده و پارامترهای خون‌شناسی گسترده‌تری را ارزیابی نکرده است (۱۶).

عدم مشاهده تغییرات قابل توجه در تعداد گلبول‌های سفید خون در مطالعه ما نشان می‌دهد که درمان طولانی‌مدت با داروهای آنتی‌سایکوتیک ممکن است پارامترهای خونی را در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی به طور قابل توجهی تغییر ندهد. این یافته به ویژه برای

پزشکان از این نظر مهم است که درمان طولانی‌مدت با داروهای آنتی‌سایکوتیک، احتمالاً با عوارض هماتولوژیک قابل توجهی همراه نیست. با این حال، توجه به این نکته مهم است که جمعیت مورد مطالعه ما شامل بیمارانی بود که چندین سال مبتلا به اسکیزوفرنی تشخیص داده شده بودند و تحت مراقبت مداوم روانپزشکی بودند. این نظارت طولانی‌مدت احتمالاً امکان تشخیص زودهنگام و مدیریت هرگونه ناهنجاری خونی ناشی از دارو، مانند نوتروپنی یا ترومبوسیتوپنی را فراهم کرده است که ممکن است تغییرات قابل مشاهده در تعداد گلبول‌های خون را به حداقل رسانده باشد.

هنگام تفسیر یافته‌های ما باید چندین محدودیت در نظر گرفته شود. اول، طراحی مقطعی مطالعه، توانایی ما را در ایجاد روابط بین مصرف داروهای آنتی‌سایکوتیک و تعداد گلبول‌های خون محدود می‌کند. دوم، فقدان گروه کنترل از مقایسه مستقیم با افراد سالم یا بیماران درمان نشده جلوگیری می‌کند. سوم، تأثیر شاخص توده بدنی (BMI) بر فاکتورهای خونی در این مطالعه بررسی نشد که می‌تواند به عنوان یک متغیر مخدوش‌کننده بالقوه در نظر گرفته شود. در نهایت، اندازه نمونه، اگرچه کافی است، اما ممکن است برای تشخیص تفاوت‌های ظریف در تعداد گلبول‌های خون در گروه‌های آنتی‌سایکوتیک کافی نبوده باشد. تحقیقات آینده باید از طرح‌های طولی برای ردیابی تغییرات تعداد سلول‌های خونی در طول زمان در پاسخ به درمان آنتی‌سایکوتیک استفاده کنند. گنجاندن یک گروه کنترل و کنترل متغیرهای مخدوش‌کننده مانند سن، BMI، وضعیت سیگار کشیدن و بیماری‌های همراه، اعتبار یافته‌ها را تقویت می‌کند. علاوه بر این، مطالعات باید مکانیسم‌های اساسی تغییرات خونی در اسکیزوفرنی، از جمله نقش التهاب، اختلال در تنظیم سیستم ایمنی و عوامل ژنتیکی را بررسی کنند. بررسی اثرات داروهای آنتی‌سایکوتیک منفرد بر روی رده‌های خاص سلول‌های خونی نیز می‌تواند بینش‌های ارزشمندی در مورد پروفایل‌های ایمنی آنها ارائه دهد.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج مطالعه‌ی ما، هیچ تفاوت آماری معنی‌داری در تعداد گلبول‌های سفید خون، نوتروفیل، لنفوسیت، مونوسیت یا پلاکت در بین بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی که با داروهای آنتی‌سایکوتیک مختلف درمان شده بودند، مشاهده نشد. این نتایج نشان می‌دهد که درمان طولانی‌مدت با داروهای آنتی‌سایکوتیک ممکن است تأثیر قابل توجهی بر تعداد گلبول‌های سفید خون در این جمعیت نداشته باشد. با این حال، نظارت دقیق بر پارامترهای خونی برای تشخیص و مدیریت عوارض احتمالی همچنان ضروری است. تحقیقات آینده باید بر اساس این یافته‌ها انجام شود تا رابطه بین مصرف داروهای

کد ۴۰۲۲۲۴ می‌باشد که در دانشگاه علوم پزشکی سبزوار به تصویب رسیده و با حمایت مالی علوم پزشکی سبزوار به انجام رسیده است. بدین‌وسیله از زحمات معاونت تحقیقات و فناوری علوم پزشکی سبزوار و واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان واسعی سبزوار تقدیر و تشکر می‌شود.

آنتی‌سایکوتیک و تغییرات خونی در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی بیشتر روشن شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه‌ی مقطع دکتری عمومی رشته‌ی پزشکی با

References

1. Dawidowski B, Grelecki G, Biłgorajski A, Podwalski P, Misiak B, Samochowiec J. Effect of antipsychotic treatment on neutrophil-to-lymphocyte ratio during hospitalization for acute psychosis in the course of schizophrenia—a cross-sectional retrospective study. *J Clin Med* 2021; 11(1): 232.
2. Janicijevic SM, Dejanovic SD, Borovcanin M. Interplay of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Cytokines in Schizophrenia. *Experimental and Applied Biomedical Research (EABR)* 2020; 21(4): 283-9.
3. Stilo SA, Murray RM. Non-genetic factors in schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep* 2019; 21(10): 100.
4. Chokhawala K, Stevens L. Antipsychotic Medications. *StatPearls*. Treasure Island (FL): Publishing LLC.; 2024.
5. Lehman AF, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO. Treatment of patients with schizophrenia. *American Psychiatric Association* 2010; 1: 104-13.
6. Crossley NA, Constante M, McGuire P, Power P. Efficacy of atypical v. typical antipsychotics in the treatment of early psychosis: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2010; 196(6): 434-9.
7. Hong X, Wang X. Agranulocytosis and neutropenia with typical and atypical neuroleptics. *Am J Psychiatry* 2001; 158(10): 1736-a-7.
8. Jackson AJ, Miller BJ. Meta-analysis of total and differential white blood cell counts in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2020; 142(1): 18-26.
9. Palmblad J, Nilsson CC, Höglund P, Papadaki HA. How we diagnose and treat neutropenia in adults. *Expert Rev Hematol* 2016; 9(5): 479-87.
10. Kar N, Barreto S, Chandavarkar R. Clozapine Monitoring in Clinical Practice: Beyond the Mandatory Requirement. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2016; 14(4): 323-9.
11. Yüksel RN, Ertek IE, Dikmen AU, Göka E. High neutrophil-lymphocyte ratio in schizophrenia independent of infectious and metabolic parameters. *Nord J Psychiatry* 2018; 72(5): 336-40.
12. Deb B, Kollipara S. Hematological side effects of clozapine-Assessment, management, and nursing considerations. *Odisha Journal of Psychiatry* 2025; 21(2): 49-55.
13. Nesic MJ, Maric NP. Population-based differences in immune system response contribute to an increased risk of schizophrenia in African migrants? *Rev Neurosci* 2018; 29(3): 347-53.
14. Özdin S, Sarisoy G, Böke Ö. A comparison of the neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and monocyte-lymphocyte ratios in schizophrenia and bipolar disorder patients – a retrospective file review. *Nord J Psychiatry* 2017; 71(7): 509-12.
15. Stefanovic V, Mihajlovic G, Nenadović M, Đukić Dejanović S, Borovcanin M, Trajković G. The effect of antipsychotic drugs on nonspecific inflammation markers in the first episode of schizophrenia. *Vojnosanit Pregl* 2015; 72(12): 1085-92.
16. Vaquero-Baez M, Díaz-Ruiz A, Tristán-López L, Aviña-Cervantes C, Torner C, Ramírez-Bermúdez J, et al. Clozapine and desmethylclozapine: correlation with neutrophils and leucocytes counting in Mexican patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2019; 19(1): 295.

Effects of Long-Term Antipsychotic Therapy on White Blood Cell Counts in Patients with Schizophrenia

Mohammad-Shafi Mojadadi¹, Ghazaleh Bagheri², Hossein Fahimi³, Mahsa Asghari⁴,
Mohammad Amin Ebrahimi², Saeideh Sadat Shobeiri⁵

Original Article

Abstract

Background: Schizophrenia is a chronic mental disorder that impairs cognitive function, emotions, and behavior. Antipsychotic drugs, a cornerstone of treatment, may affect blood cell counts during long-term use, potentially increasing the risk of complications such as infection or anemia, though evidence remains controversial. This study aimed to evaluate the effects of long-term antipsychotic therapy on white blood cell counts in patients with schizophrenia, categorized by the type of antipsychotic medication used.

Methods: This cross-sectional study included 119 patients with schizophrenia at Vasei Hospital in Sabzevar, Iran, in 2022. After obtaining informed consent, data on long-term antipsychotic medication use were extracted from medical records. Patients were then categorized into seven groups based on the type of antipsychotic medication: clozapine, risperidone, olanzapine, quetiapine, clozapine and risperidone, risperidone and olanzapine, and risperidone and quetiapine. Venous blood samples (5 mL) were collected for complete blood cell count (CBC) analysis. The mean values of WBCs, neutrophils, monocytes, lymphocytes, and platelets were compared across the seven groups using the Kruskal Wallis test.

Findings: No statistically significant differences were observed in the counts of WBCs, neutrophils, monocytes, lymphocytes, and platelets across the seven antipsychotic groups ($P > 0.05$).

Conclusion: The findings suggest that long-term use of the studied antipsychotic medications does not significantly affect blood cell counts, regardless of the specific type or combination of antipsychotics used. Further research is needed to confirm these results and explore potential hematological effects in diverse patient populations undergoing prolonged antipsychotic therapy.

Keywords: Antipsychotic, Schizophrenia, Blood cell count, Long-term use, Clozapine, Risperidone, Olanzapine, Quetiapine

Citation: Mojadadi MSh, Bagheri Gh, Fahimi H, Asghari M, Ebrahimi MA, Shobeiri SS. **Effects of Long-Term Antipsychotic Therapy on White Blood Cell Counts in Patients with Schizophrenia.** J Isfahan Med Sch 2026; 44(868): 1096- 102.

1- Professor, Department of Immunology, School of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran

2- Student Research Committee, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran

3- Assistant Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran

4- MSc, Clinical Research Development Unit, Vasei Hospital, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran

5- Assistant Professor, Cellular and Molecular Research Center, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran

Corresponding Author: Saeideh Sadat Shobeiri, Assistant Professor, Cellular and Molecular Research Center, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran; Email: saeideshobeiri@gmail.com