

Research Paper:

Accuracy of Niacin Skin Flush Test for Diagnosing Schizophrenia



***Mohammad Arzanlou**¹, **Alireza Armanikian**², **Omid Saed**³, **Faramarz Dobakhti**⁴, **Nima Motamed**⁵, **Akefeh Ahmadi-afshar**⁶

1. Department of Psychiatry, School of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran.
2. Department of Psychiatry, Shahid Beheshti Hospital, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran.
3. Department of Clinical Psychology, School of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran.
4. Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran.
5. Department of Community Medicine, School of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran.
6. Department of Pediatrics, Ayatollah Mousavi Hospital, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran.



Citation Arzanlou, M, Armanikian A, Saed O, Dobakhti F, Motamed N, Ahmadi-afshar A. [Accuracy of Niacin Skin Flush Test for Diagnosing Schizophrenia (Persian)]. Iranian Journal of Psychiatry and Clinical Psychology. 2021; 27(1):78-91. <http://dx.doi.org/10.32598/ijpcp.27.1.3144.1>

doi <http://dx.doi.org/10.32598/ijpcp.27.1.3144.1>



Received: 03 Jul 2019
Accepted: 19 Aug 2020
Available Online: 01 Apr 2021

Key words:

Schizophrenia, Niacin, Sensitivity, Specificity, Predictive Value

ABSTRACT

Objectives This study aims to investigate niacin sensitivity in schizophrenia patients compared to healthy people and examine the accuracy of niacin skin flush test in diagnosing schizophrenia.

Methods This diagnostic study was conducted in 2018 in Zanjan, Iran. Three niacin concentrations (0.001 M, 0.01 M, and 0.1 M) was first applied topically to the skin of 36 schizophrenia patients and 33 healthy controls. Flush responses were evaluated at 10 and 15 min after application. Sensitivity, specificity, Positive Predictive Value (PPV), and Negative Predictive Value (NPV) of the test were measured for each niacin concentration and evaluation time.

Results At 10 min, the highest test accuracy was reported when 0.001 M niacin solution was used (Sensitivity=94%, specificity=50%, PPV= 51%, and NPV= 94%). At 15 min, the highest test accuracy was observed at 0.01 concentration (Sensitivity=52%, specificity=92%, PPV=79%, and NPV=77%).

Conclusion Flush responses to niacin is more impaired in patients with schizophrenia. Therefore, niacin can be considered as a biological marker of schizophrenia and can be used for its diagnosis.

Extended Abstract

1. Introduction

Schizophrenia is a severe mental disorder with high economic burden leading to emotional and social withdrawal with a symptoms such auditory hallucinations, catatonia, and delusions [9, 33]. Early identification of individuals with schizophrenia is important to treat them [12]. A high percentage of patients with schizophrenia have an attenuated or absent flush reaction compared to normal people [32, 34]. Niacin skin flush

test has been proposed as a possible simple biochemical test for identification of schizophrenia patients. There is no agreement on the predictive power of niacin skin flush test for identification of schizophrenia patients. Several studies have shown a diminished flush response to applied niacin in most schizophrenia patients, while some studies failed to show any difference [30]. This study aims to investigate niacin sensitivity in schizophrenia patients compared to healthy controls in order to examine the accuracy of niacin skin test results in these patients.

* Corresponding Author:

Mohammad Arzanlou

Address: Department of Psychiatry, School of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran.

Tel: +98 (914) 4619095

E-mail: darmangar52@gmail.com

2. Methods

This diagnostic study was conducted in 2018 on 36 schizophrenia patients aged 20-50 years and 33 healthy controls. Schizophrenia patients who were not in first episode of the disease were recruited from those referred to psychiatric clinics or hospitals in Zanjan, Iran. Healthy controls were recruited from non-faculty hospital staff through an interview who had no history of major psychiatric disorders. The exclusion criteria were: Comorbid mental disease, acute medical condition, fever, metabolic, rheumatic, allergic, and thyroid diseases, use of mood stabilizer or blood pressure medications, use of haloperidol drugs in the past one year, use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs or corticosteroids in the past two weeks, and use of antihistamine or drugs with antihistaminic effect in the past 10 days. Informed written consent was obtained from all participants before collecting data.

We applied niacin patches of three concentrations (0.001 M, 0.01 M, and 0.1 M) of aqueous methyl nicotinate topically to the forearm skin of all subjects for 5 min. Flush responses were rated 10 and 15 min after application. The strength of flush responses was rated as 0= No response and 1= With response according to the literature [32]. Sensitivity, specificity, Positive Predictive Value (PPV), and Negative

Predictive Value (NPV) of the test were reported for each concentration and evaluation times. Niacin skin flush test was conducted by an expert who was unaware of the study groups. The categorical variables were compared between groups by chi-square test. Statistical analyses were performed in SPSS V. 24 software.

3. Results

The Mean±SD age of schizophrenic patients was 36.72±8.72 years (55.6% male), and for the healthy control group it was 35.33±7.31 years (54.5% male). There was no significant difference in terms of age and gender between the two groups at baseline, but their education level and employment status were significantly different (higher in controls). Frequency of response and no response in each group at different time points (10 and 15 min) and concentrations (0.1 M, 0.01 M, and 0.001 M) are presented in Table 1. Accuracy parameters of the niacin skin flush test results in differentiating schizophrenia patients from controls are presented in Table 2.

4. Discussion and Conclusion

Our findings were consistent with the results of other studies regarding that flush response to niacin patches was

Table 1. Frequency of flush response/non-response to niacin at different concentrations and time points

Group	Solution	Reaction	No. (%)		P*
			Time		
			10 min	15 min	
Schizophrenia	0.1 M	No response	9 (25)	6 (16.7)	<0.001
		Response	27 (75)	30 (83.3)	
	0.01 M	No response	21 (58.3)	19 (52.7)	<0.001
		Response	15 (41.7)	17 (47.3)	
	0.001 M	No response	34 (94.4)	32 (88.8)	0.036
		Response	2 (5.6)	4 (11.2)	
Healthy control	0.1 M	No response	4 (12.1)	2 (6.06)	<0.001
		Response	29 (87.9)	31 (93.94)	
	0.01 M	No response	9 (27.3)	1 (3.03)	<0.001
		Response	24 (72.7)	32 (96.97)	
	0.001 M	No response	18 (54.5)	14 (42.4)	<0.001
		Response	15 (45.5)	19 (57.6)	

*Friedman test.

Table 2. Accuracy of the niacin skin flush test in differentiating schizophrenia patients from controls

Time	Solution	%			
		Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
10 min	0.1 M	25	89	56	68
	0.01 M	58	67	50	74
	0.001 M	94	50	51	94
15 min	0.1 M	16	95	66	67
	0.01 M	52	92	79	77
	0.001 M	88	67	60	91

Iranian Journal of
PSYCHIATRY AND CLINICAL PSYCHOLOGY

significantly impaired in patients with schizophrenia compared to normal healthy population. We found that the use of 0.001 M, 0.01 M, and 0.1 M solutions resulted in different test accuracy results, where better sensitivity and NPV were observed at 0.001 M solution. The increased activity of phospholipase A2 in schizophrenic patients which downregulates the level of arachidonic acid and breakdown membrane phospholipids, may be responsible for reduced responses to niacin [32, 34, 35], but this mechanism does not seem to be a reason in all schizophrenic patients. Previous studies have shown that only a small group of schizophrenic patients shows impaired flush response to niacin [36, 37]. Therefore, the skin flush response may be an endo-phenotype, rather than a specific marker for schizophrenia. We concluded that the niacin skin flush test is a valuable diagnostic tool for schizophrenia. Better understanding of this biomarker can result in early identification of schizophrenia for conducting interventions.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This study was approved by the Ethical Committee of the Zanjan University of Medical Sciences (IR.ZUMS.REC.1397.125). Informed written consent was obtained from all participants before collecting data. All ethical principles are considered in this article. The participants were informed about the purpose of the research and its implementation stages. They were also assured about the confidentiality of their information and were free to leave the study whenever they wished, and if desired, the research results would be available to them.

Funding

This research did not receive any grant from funding agencies in the public, commercial, or non-profit sectors.

Authors contributions

Conceptualization, methodology, validation, analysis data: All authors; Investigation, preparation, writing-review & editing: Mohammad Arzanlou; Project administration: Alireza Armanikian.

Conflicts of interest

The authors declared no conflicts of interest.

Acknowledgements

The authors would like to thank the psychologists and psychiatrists who helped identify schizophrenia patients, the personnel of Shahid Beheshti Hospital in Zanjan for cooperation, and all participants of the study.

مقاله پژوهشی:

تعیین ارزش پیش‌بینی‌کنندگی تست حساسیت پوستی نیاسین برای تشخیص بیماری اسکیزوفرنیا

* محمد ارزنلو^۱، علیرضا آرمانی کیان^۲، امید ساعد^۳، فرامرز دوبختی^۴، نیما معتمد^۵، عاکفه احمدی افشار^۶

۱. گروه روانپزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران.
۲. گروه روانپزشکی، بیمارستان بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران.
۳. گروه روانشناسی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران.
۴. گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران.
۵. گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران.
۶. گروه اطفال، بیمارستان آیت‌الله موسوی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران.

چکیده

تاریخ دریافت: ۱۲ تیر ۱۳۹۸
تاریخ پذیرش: ۲۹ مرداد ۱۳۹۹
تاریخ انتشار: ۱۲ فروردین ۱۴۰۰

اهداف: این مطالعه برای ارزیابی پاسخ حساسیت پوستی در اثر تماس با محلول نیاسین در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا و گروه کنترل سالم برای بررسی صحت استفاده از این تست در کمک به تشخیص و غربالگری بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه از نوع ارزیابی تست‌های تشخیصی است که در سال ۱۳۹۷ در شهرستان زنجان انجام شد. افراد شرکت‌کننده در این مطالعه شامل ۱۵۷ نفر بیمار شناسایی شده مبتلا به اسکیزوفرنیا بودند که اساتید روان‌پزشکی آن‌ها را معرفی کرده بودند و همچنین ۳۳ نفر در قالب گروه کنترل غیربیمار وارد مطالعه شدند. با توجه به معیارهای خروج از ۱۵۷ بیمار تنها ۳۶ نفر وارد مطالعه شدند. کارشناسان غیرمطلع از وضعیت بیمار آزمون حساسیت به نیاسین را با استفاده از محلول متیل نیکونینات (شرکت سیگما آلدریج با خلوص بالای ۹۹ درصد) با غلظت‌های گوناگون ۰/۱، ۰/۱ و ۰/۰۱ مول و به طور جداگانه با در نظر گرفتن بازه‌های زمانی متفاوت (۱۰، ۱۵، ۲۰ دقیقه) انجام دادند. حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی محاسبه و گزارش شد.

یافته‌ها: در ۱۰ دقیقه، بالاترین دقت آزمون هنگام استفاده از محلول نیاسین ۰/۰۱ میلی متر گزارش شد (حساسیت = ۹۴ درصد، ویژگی = ۵۰ درصد، PPV = ۵۱ درصد، NPV = ۹۴ درصد)؛ در ۱۵ دقیقه، بالاترین دقت آزمون در غلظت ۰/۱ مشاهده شد (حساسیت = ۵۲ درصد، ویژگی = ۷۷ درصد، PPV = ۷۹ درصد، VPV = ۷۷ درصد).

نتیجه‌گیری: پاسخ واکنشی پوست در برابر نیاسین در میان افراد دارای تشخیص اسکیزوفرنیا ضعیف و یا خنثی شده است. بنابراین، استفاده از این ماده یک بیومارکر تکمیلی در کمک به تشخیص و غربالگری اسکیزوفرنیا و زمینه مناسبی برای کارهای تحقیقی است.

کلیدواژه‌ها:

اسکیزوفرنیا، نیاسین، حساسیت، ویژگی، ارزش پیش‌بینی‌کنندگی تست

مقدمه

خود اختصاص داده است [۵-۱]. طبق پنجمین نسخه راهنمای تشخیصی و آماری اختلالات روان‌پزشکی، اسکیزوفرنیا اختلالی است که حداقل شش ماه طول کشیده و بیمار حداقل یک ماه، دو یا چند علامت مرحله فعال بیماری مانند توهم، هذیان، تکلم آشفته، رفتار آشفته و علائم منفی را دارد [۶، ۷]. این بیماری حدود یک درصد جمعیت جهان از همه گروه‌ها و طبقات اجتماعی را مبتلا می‌کند [۸].

سیر این بیماری به گونه‌ای است که دوره‌های طولانی از عمر ۹۵ درصد از مبتلایان به این بیماری، همراه با علائم آن

اسکیزوفرنیا یکی از بحث‌برانگیزترین و در عین حال ناتوان‌کننده‌ترین بیماری‌های مغز است که با تظاهرات شدید و مقاوم روان‌پریشی^۱ به همراه اختلال شناختی^۲ متغیر با اختلال عمیق روانی اجتماعی همراه است که منشأ ژنتیکی، عصبی و محیطی دارد. امروزه این اختلال به منزله یکی از مهم‌ترین اختلالات روانی بخش عمده‌ای از تحقیقات روان‌پزشکی را به

1. Psychosis
2. Cognitive Disorder

* نویسنده مسئول:

محمد ارزنلو

نشانی: زنجان، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، دانشکده پزشکی، گروه روانپزشکی.

تلفن: ۴۶۱۹۰۹۵ (۹۱۴) ۹۸+

پست الکترونیکی: darmangar52@gmail.com

باشد. این متابولیسم نقش کلیدی در پاسخ واکنشی پوست به نیاسین دارد و فقدان عملکرد مناسب این مکانیسم ممکن است این دسته از پاسخ‌ها را ضعیف و یا خنثی کند [۱۹]. نتایج مطالعه نادالین حاکی از این است که کاهش قرمزی پوست پس از کاربرد موضعی نیاسین ممکن است در اثر کاهش سطح اسید آراشیدونیک^۸ پیشرو در غشاهای محیطی، افزایش فعالیت آنزیم فسفولیپاز A2، بیان غیرطبیعی گیرنده‌های نیاسین یا پروستاگلاندین یا فعالیت ضعیف عملکردی دیواره‌های مویرگ‌های پوستی باشد [۲۰].

با این وجود مطالعات کافی درباره میزان پیش‌بینی‌کنندگی بیومارکر نیاسین برای تشخیص بیماری اسکیزوفرنیا در ایران انجام نشده است. در ایران تنها مطالعه‌ای که می‌توان در این زمینه به آن اشاره کرد، مطالعه معروفی و همکارانش است که در سال ۲۰۱۴ میزان پیشگویی‌کنندگی این بیومارکر را در یک بیمارستان آموزشی در اصفهان اندازه‌گیری کردند. آن‌ها تعداد نمونه محدود و معیارهای ورود و خروج کمتری در یک غلظت به کار برده‌اند و این پیشگویی را میان بیماران اسکیزوفرنیا و بیماران دوقطبی مقایسه کردند [۲۱]. حال اینکه برای نتیجه‌گیری درست نیاز به پژوهش‌های بیشتر و در موقعیت‌های متفاوت، از جمله غلظت‌های مختلف نیاسین و مدت زمان‌های متفاوت برای اندازه‌گیری واکنش پوستی، ضروری به نظر می‌رسد؛ بنابراین، این مطالعه بر آن بود تا میزان پیشگویی‌کنندگی استفاده از تست حساسیت نیاسین به منزله یک روش تشخیصی برای مبتلایان به بیماری اسکیزوفرنیا در غلظت‌های متفاوت محلول نیاسین و نیز با در نظر گرفتن مدت زمان‌های متفاوت (چهار نقطه زمانی) برای اندازه‌گیری واکنش پوستی بسنجد و از حجم نمونه بالا و معیارهای ورود و خروج دقیق و زیاد استفاده کند و از روش آماری پیشرفته تعمیم‌یافته^۹ بهره برد. فرضیه مطرح در این مطالعه این است که می‌توان از نیاسین به شکل یک بیومارکر کمک‌کننده برای افتراق بین افراد مبتلا به اسکیزوفرنی و افراد غیرمبتلا به این بیماری استفاده کرد.

روش

پژوهش حاضر از نوع مطالعات ارزیابی تست‌های تشخیصی است که به صورت مقطعی در استان زنجان و در سال ۱۳۹۷ انجام شد. جمعیت بررسی‌شده در این مطالعه شامل بیماران مراجعه‌کننده به روان‌پزشک در زنجان و نژاد ترک بودند که با تشخیص اسکیزوفرنیا تحت مراقبت‌های سرپایی و یا بستری قرار داشتند و همچنین یک گروه کنترل که از لحاظ روانی طبیعی و سالم بودند وارد مطالعه شدند. برنامه تصادفی‌سازی کامپیوتری گروه کنترل را از بین کارکنان غیر هیئت‌علمی شاغل در مرکز دانشگاهی و آموزشی درمانی شهید بهشتی انتخاب کرد. برای تعیین حجم نمونه لازم مطالعه از فرمول شماره ۱ استفاده شد (با

سپری می‌شود و حدود ۵۰ درصد تخت‌های بیمارستانی مراکز روان‌پزشکی در اشغال این بیماران است [۹]. آنگ بیماری در کنار رنج و ناتوانی ناشی از این اختلال در نهایت محرومیت اجتماعی را به دنبال دارد [۲]. بیماری اسکیزوفرنیا به خودی خود یک بیماری کشنده نیست، اما میزان مرگ‌ومیر در افراد مبتلا به این اختلال حداقل ۲/۳ برابر جمعیت عمومی است [۱۰]. میزان بالایی از بار بیماری^۳ و سال‌های از دست رفته عمر به علت بیماری و عوارض ناشی از آن^۴ را به خود اختصاص می‌دهد و ۲۰ درصد از امید به زندگی که حدود ۱۸-۲۰ سال است را کاهش می‌دهد. به همین جهت تشخیص و درمان مؤثر و به‌موقع این اختلال نه‌تنها علائم روان‌پریشی را از بین می‌برد، بلکه دوره طولانی‌مدت بیماری را کاهش و عوارض آن را بهبود می‌دهد [۱۱].

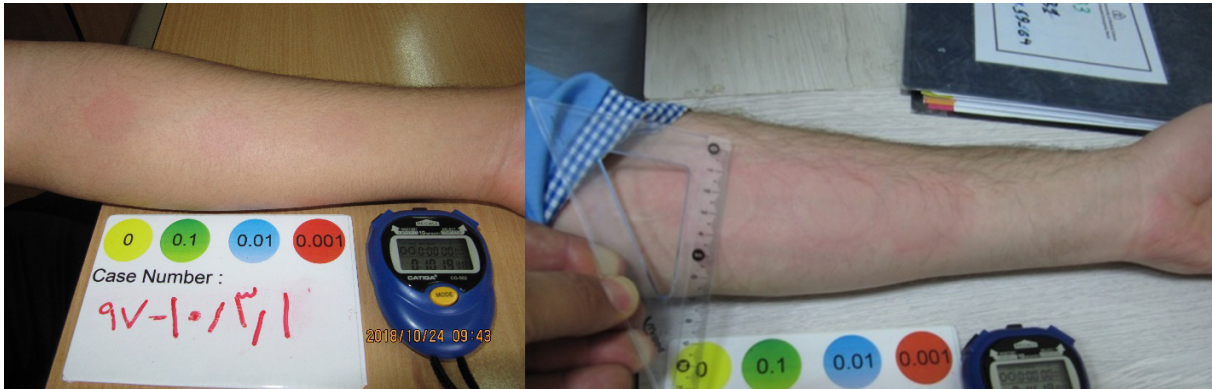
امروزه تنها راه تشخیص بیماری بر اساس علائم ذکرشده در تعریف بیماری و به صورت توصیفی و پیش‌فرض^۵ است که برپایه مدت علائم و افت عملکرد تعریف می‌شود و نمی‌تواند مشابه سایر بیماری‌های طبی بر اساس پاتولوژی بیماری باشد و تا ایجاد اختلال عملکرد مدت زیادی را از دست می‌دهد [۱۲، ۱۳]. سایر روش‌های تصویربرداری و انواع اسکن‌ها اطلاعات محدودی از تغییرات ساختمان‌های مغزی در سیر بیماری را نشان داده است و مطالعات با معرفی روش‌هایی مثل DTI (نوعی روش جدید تصویربرداری کشیده‌شده نوری‌های انتقال‌دهنده پیام) بر ساختمان ماده سفید متمرکز شده است و نقش موادی مثل نیاسین به منزله بیومارکر در این ساختمان‌ها به اثبات رسیده است. بیومارکرها فاکتورهای عینی و قابل اندازه‌گیری هستند که نشان‌دهنده شرایط نرمال، پاتولوژیک و یا کارایی و اثربخشی مداخلات گوناگون درمانی هستند [۱۴]. استفاده از این بیومارکرهای عینی و قابل اندازه‌گیری می‌توانند اطلاعات مهم اپیدمیولوژیکی را به ویژه درباره بیماری‌هایی همچون اسکیزوفرنیا که از طریق معاینات بالینی امکان‌پذیر نیستند، در دسترس قرار دهد. در این راستا تعداد زیادی از مطالعات شواهدی مبنی بر پاسخ پوست به نیاسین^۶ ارائه کرده‌اند که عموماً به صورت قرمزی و تورم پوست است و در افراد مبتلا به اسکیزوفرنیا ضعیف یا خنثی می‌شود [۱۵]. مطالعاتی نشان داده‌اند که این موضوع حتی در خویشاوندان افراد مبتلا به اسکیزوفرنیا نیز صادق است و این نشان از اهمیت بعد ژنتیکی این بیماری دارد. در این مورد می‌توان به مطالعه چانگ [۱۶]، لیئن [۱۷] و لین [۱۸] اشاره کرد. این موارد سبب شده است تا محققان به نقش تشخیصی این ماده در بیماری اسکیزوفرنیا، به شکل یک بیومارکر، بیشتر توجه نشان دهند. اساس این ارتباط را بر این احتمال می‌دانند که ممکن است اسکیزوفرنیا با نقص در عملکرد متابولیسم پروستاگلاندین^۷ همراه

3. Global Burden of Disease
4. Disability Adjusted Life Years
5. Menu-Based
6. Niacin (nicotinic acid)
7. Prostaglandin metabolism

8. Arachidonic acid

9. Generalized estimation equation (GEE)

الف: گروه کنترل



ب: گروه بیماران اسکیزوفرنی

مجله روان‌پزشکی و روان‌شناسی بالینی ایران

تصویر ۱. نحوه چینش فیلترها و نمونه‌ای از واکنش‌های حساسیت پوستی در دو گروه مطالعه

سطح خطای نوع یک ۰/۰۵ و قدرت مطالعه ۰/۹۵).

۱.

$$\frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 (SD_1^2 + SD_2^2)}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

طبق این فرمول ۲۷ نفر در هر یک از گروه‌ها برای نتیجه‌گیری مناسب کافی بود. با در نظر گرفتن احتمال ریزش نمونه‌ها، تعداد نمونه‌ها برای بیماری اسکیزوفرنیا ۳۶ نفر و برای گروه کنترل سالم ۳۳ نفر در نظر گرفته شد.

همه بیماران از طرف استادان روان‌پزشکی معرفی شدند که خود این استادان بر اساس مصاحبه بالینی و معیارهای DSM-5 به آن‌ها تشخیص اختلال اسکیزوفرنیا دادند و استاد راهنما نیز آن‌ها را تأیید کرد. از بین این افراد کرایتریاهای خروج به صورت زیر اعمال شد: افراد با تشخیص دوره اول بیماری اسکیزوفرنیا؛ افراد دارای تب، بیماری حاد پزشکی، بیماری‌های روماتیسمی، اختلالات تیروئیدی، بیماری‌های متابولیک و هرگونه بیماری عمده روان‌پزشکی همراه؛ مصرف‌کنندگان مواد مخدر (غیر از سیگار)؛ افراد مصرف‌کننده هرگونه تثبیت‌کننده خلق و داروهای قلبی و فشار خون؛ دریافت‌کنندگان مزمن هالوپریدول در یک سال اخیر؛ مصرف‌کنندگان داروهای آنتی‌هیستامینی یا دارای عوارض آنتی‌هیستامینی در ۱۰ روز گذشته؛ دریافت‌کنندگان هرگونه داروی ضدالتهابی غیراستروئیدی^{۱۰} و کورتون در دو هفته گذشته؛ افراد دارای سابقه آسم، آلرژی، صرع یا تشنج؛ افراد زیر ۲۰ سال و بالای ۵۰ سال؛ ناتوانان ذهنی و درنهایت افرادی که به شرکت و یا ادامه شرکت در مطالعه تمایلی نداشتند. این داده‌ها از پرونده پزشکی افراد و مصاحبه با بیمار و خانواده استخراج شد. برای افرادی که به شکل بیمار اسکیزوفرنی معرفی شده بودند از مقیاس علائم مثبت و منفی اسکیزوفرنیا^{۱۱} [۲۲] و برای گروه

کنترل نیز از مقیاس سلامت عمومی^{۱۲} [۲۳] استفاده شد تا از وضعیت روانی آن‌ها اطمینان حاصل شود. این آزمون‌ها تغییری در نتایج (بیمار اسکیزوفرنی بودن و یا سالم بودن) نشان ندادند.

به بیماران اطلاع داده شد که در یک طرح تحقیقاتی شرکت دارند و از آنان رضایت‌نامه آگاهانه کتبی طبق مصوبه کمیته اخلاق دریافت شد. همه بیماران به همراه سرپرست قانونی و با اطلاع و معرفی استادان معالج وارد مطالعه شدند و مجری اصلی در حضور روانشناس بالینی رضایت را اخذ کرد. برای جمع‌آوری داده‌ها از تست حساسیت پوستی نیاسین به منزله یک ابزار بیومارکری استفاده شد. ماده استفاده‌شده ترکیب متیل نیکوتینات با غلظت بالای ۹۹ درصد شرکت سیگما آلدریج^{۱۳} بود که با استفاده از فرمول آنلاین شرکت با راهنمایی استادان داروسازی مقدار ۲۰۰ سی‌سی از محلول یک مولار به صورت استوک هر هفته تهیه می‌شد و در شرایط آزمایشگاهی و در یخچال با دمای صفر تا ۴ درجه سلسیوس نگهداری می‌شد و بر اساس آن هر هفته ۱۰۰ سی‌سی محلول با غلظت‌های ۰/۱ مول، ۰/۰۱ مول و ۰/۰۰۱ مول تهیه می‌شد و در شیشه‌های مات مخصوص با طراحی برجسب‌های مناسب، برای کاهش احتمال خطای انسانی، نگهداری می‌شد. در استفاده از محلول‌ها روی ساعد افراد پنبلی با همان رنگ‌های همسان با محلول تهیه شده بود تا خطای انسانی در ثبت به پایین‌ترین میزان خود برسد. دو نفر ارزیاب آموزش‌دیده تست پوستی نیاسین را انجام دادند که از قرارگیری فرد در گروه بیماران یا در گروه کنترل سالم اطلاعی نداشتند. قضاوت در نمره‌دهی میزان واکنش پوستی به محلول نیاسین مبتنی بر سه عامل شدت قرمزی، وسعت گسترش آن و میزان ادم بود. این نمره‌دهی مطابق با مطالعات گذشته [۲۴-۲۱] از صفر تا ۴ و بدین شرح بود: بدون واکنش یا واکنش بسیار جزئی (نمره صفر)، واکنش زیر فیلتر بدون گسترش به بیرون و بدون

12. The General Health Questionnaire-28 items (GHQ)

13. Sigma-Aldrich

10. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAID)

11. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

یافته‌ها

در کل تعداد ۶۹ نفر وارد مطالعه شدند که متشکل از ۳۶ نفر مبتلا به اسکیزوفرنیا و ۳۳ نفر افراد سالم در گروه کنترل بودند. با توجه به لیست بلند معیارهای خروج در این مطالعه و اینکه پیش‌بینی می‌شد تعداد زیادی از افراد از مطالعه خارج شوند، تعداد اولیه انتخابی افراد مبتلا به اسکیزوفرنیا ۱۵۷ نفر بودند. عمده این افراد به خاطر ابتلا به اختلالات متابولیسمی، داشتن بیماری‌های قلبی‌عروقی و مصرف داروی‌های مرتبط با آن، داشتن سایر بیماری‌های روانی همراه، عدم رضایت جهت ورود به مطالعه، مصرف انواع مواد مخدر غیر از سیگار، دریافت انواع NSAIDها و سایر معیارهای خروج از مطالعه خارج شدند. میانگین سنی در گروه اسکیزوفرنیا $27/22 \pm 3/26$ سال و در گروه کنترل $31/7 \pm 3/25$ سال بود (عدم وجود تفاوت معنادار بین دو گروه). نسبت مردان از کل نمونه برای گروه اسکیزوفرنیا و کنترل به ترتیب $55/6$ درصد و $54/5$ درصد بود. نسبت افراد متأهل در میان گروه کنترل به طور معنی‌داری بیشتر از گروه بیماران بود. همچنین در مقایسه با گروه اسکیزوفرنیا نسبت بیشتری از افراد گروه کنترل دارای تحصیلات بالا بودند. در مقایسه با گروه بیماران اسکیزوفرنیا نسبت بیشتری از افراد گروه کنترل دارای شغل بودند. شاخص توده بدنی، دمای پوست ناحیه تست‌شده و دمای محیط انجام تست میان دو گروه تفاوت معناداری نداشت. متغیرهای بررسی‌شده و مقایسه آن‌ها بین دو گروه اسکیزوفرنیا و کنترل در **جدول شماره ۲** نشان داده شده است.

با توجه به اینکه از مقیاس علائم مثبت و منفی اسکیزوفرنیا برای اطمینان از وضعیت روانی بیماران استفاده شد (مرحله علامت‌دار بودن «مثبت» و مرحله بدون علامت «منفی»)، نتایج این قسمت نشان داد که علائم مثبت و منفی بر اساس نمرات اخذشده در این تست در گروه اسکیزوفرنیا روی نتایج تست پاسخ‌یہ نیاسین تأثیر معناداری از نظر آماری نداشتند (به ترتیب $P < 0/933$ ، $P < 0/86$)؛ ولی با افزایش یک واحدی نمرات علائم مثبت یا منفی تقریباً یک درصد در پاسخ به تست کاهش جواب دیده شد. همچنین نتایج تست در هر دو مرحله با گروه کنترل تفاوت آماری معناداری نداشت.

ادم (نمره ۱)، گسترش واکنش قرمزی به خارج محدوده زیر فیلتر (نمره ۲)، گسترش واکنش قرمزی به خارج محدوده زیر فیلتر و ادم (نمره ۳)، واکنش شدید با گسترش و ادم زیاد (نمره ۴)، نمرات صفر و یک عدم پاسخ و نمرات ۲ تا ۴ پاسخ در نظر گرفته شد. بیماران به صورت تلفنی برای بررسی وجود هرگونه عارضه احتمالی در بازه‌های زمانی ۶ و ۱۲ ساعته پیگیری شدند. نحوه چینش فیلترها و نمونه‌ای از پاسخ به تست حساسیت پوستی در هر دو گروه در **تصویر شماره ۱** نشان داده شده است.

تمامی تست‌های حساسیت پوستی در بازه زمانی ۱۰ صبح لغایت ۱۳ انجام شد تا تأثیر ریتم سیرکادین^{۱۴} به حداقل برسد. همچنین برای کنترل تأثیر احتمالی فصل بر واکنش پوستی، گردآوری داده‌های آزمون پوستی از اوایل آذرماه تا اواسط اسفند ماه صورت گرفت. اندازه‌گیری‌ها به فاصله ۵، ۱۰ و ۱۵، ۲۰ دقیقه پس از تماس پوستی انجام و ثبت شد.

شاخص‌های مربوط به صحت اندازه‌گیری چون حساسیت^{۱۵}، ویژگی^{۱۶}، ارزش اخباری مثبت^{۱۷} و ارزش اخباری منفی^{۱۸} گزارش شد. حساسیت نشان‌دهنده قدرت تست در تشخیص صحیح افراد بیمار است (چند درصد از بیماران واقعی با استفاده از تست مورد نظر شناسایی می‌شوند). ویژگی، قدرت تست در تشخیص «سالم» بودن فردی است که بیمار نیستند (نسبت افراد سالمی که با استفاده از تست مورد نظر سالم تشخیص داده شده است). ارزش اخباری مثبت نشان‌دهنده درصد بیماران در افرادی است که نتیجه تست آن‌ها مثبت است. ارزش اخباری منفی نیز نمایانگر درصد افراد سالم در میان افرادی است که نتیجه تست آن‌ها منفی بوده است [۲۵]. نحوه محاسبه این شاخص‌ها در **جدول شماره ۱** توضیح داده شده است. تحلیل‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS ورژن ۲۵ انجام شد. متخصص آمار اطلاعی از نحوه پاسخ به نیاسین در بیماران اسکیزوفرنیا و سالم نداشت.

14. Circadian rhythm
15. Sensitivity
16. Specificity
17. Positive predictive value
18. Negative predictive value

جدول ۱. محاسبه حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی

نتیجه تست	فرد بیمار است	فرد بیمار نیست
نتیجه تست مثبت است	B	A
نتیجه تست منفی است	C	D
	ویژگی: $\frac{D}{B+D}$	حساسیت: $\frac{A}{A+C}$
	ارزش اخباری منفی: $\frac{D}{C+D}$	ارزش اخباری مثبت: $\frac{A}{A+B}$

جدول ۲. توزیع فراوانی متغیرهای جمعیت‌شناختی در گروه‌های مطالعه

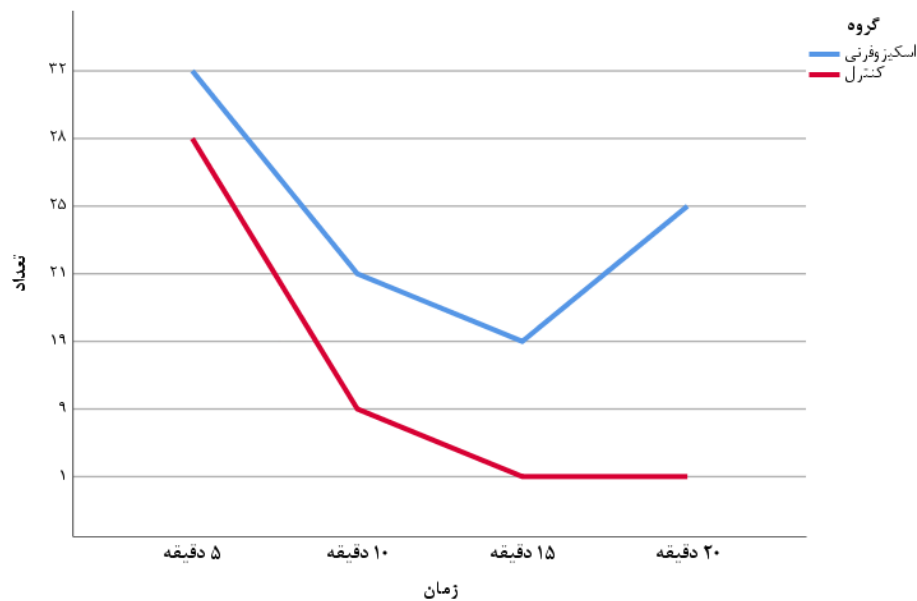
P	میانگین ± انحراف معیار / تعداد (درصد)		متغیر	گروه
	کنترل	اسکیزوفرنی		
-	۳۳	۳۶	تعداد سال	
۰/۶۹۵	۲۵/۳۳ ± ۷/۳۱	۳۶/۷۲ ± ۸/۷۲	سن	
۰/۴	۱۸ (۵۴/۵)	۲۰ (۵۵/۶)	مرد	جنس
	۱۵ (۴۵/۵)	۱۶ (۴۴/۴)	زن	
<۰/۰۰۰۱	۱۸ (۵۴/۶)	۶ (۱۶/۷)	متاهل	وضعیت تأهل
	۱۳ (۳۹/۴)	۲۶ (۷۲/۲)	مجرد	
	۲ (۶)	۴ (۱۱/۱)	بیوه	
<۰/۰۰۰۱	۲۵ (۷۵/۷)	۱ (۲/۸)	شاغل	وضعیت اشتغال
	۸ (۲۴/۳)	۳۵ (۹۷/۲)	بیکار	
<۰/۰۰۰۱	۳ (۹/۱)	۲۴ (۶۶/۷)	زیر دیپلم	سطح تحصیلات
	۷ (۲۱/۲)	۷ (۱۹/۴)	دیپلم	
	۲۳ (۶۹/۷)	۵ (۱۳/۹)	بالای دیپلم	
۰/۴۲			شاخص توده بدنی	
۰/۱۰۴			دمای پوست ناحیه مورد تست	
۰/۱۱۲			دمای محیط	

مجله روان‌پزشکی و روان‌شناسی بالینی ایران

جدول ۳. توزیع فراوانی پاسخ و نبود پاسخ به تست پوستی نیاسین در غلظت‌ها و زمان‌های مطالعه به تفکیک گروه‌ها

P	زمان ارزیابی (دقیقه)		درجه قرمزی پوست	غلظت	گروه
	۱۵	۱۰			
	تعداد (درصد)				
<۰/۰۰۱	۶ (۱۶/۷)	۹ (۲۵)	نبود پاسخ	۰/۱	اسکیزوفرنی
	۳۰ (۸۳/۳)	۲۷ (۷۵)	پاسخ		
<۰/۰۰۱	۱۹ (۵۲/۷)	۲۱ (۵۸/۳)	نبود پاسخ	۰/۰۱	کنترل
	۱۷ (۴۷/۳)	۱۵ (۴۱/۷)	پاسخ		
۰/۰۳۶	۳۳ (۸۸/۸)	۳۴ (۹۴/۴)	نبود پاسخ	۰/۰۰۱	کنترل
	۴ (۱۱/۲)	۲ (۵/۶)	پاسخ		
<۰/۰۰۱	۲ (۶/۰۶)	۴ (۱۲/۱)	نبود پاسخ	۰/۱	کنترل
	۳۱ (۹۳/۹۴)	۲۹ (۸۷/۹)	پاسخ		
<۰/۰۰۱	۱ (۳/۰۳)	۹ (۲۷/۳)	نبود پاسخ	۰/۰۱	کنترل
	۳۲ (۹۶/۹۷)	۲۴ (۷۲/۷)	پاسخ		
<۰/۰۰۱	۱۴ (۴۲/۴)	۱۸ (۵۴/۵)	نبود پاسخ	۰/۰۰۱	کنترل
	۱۹ (۵۷/۶)	۱۵ (۴۵/۵)	پاسخ		

مجله روان‌پزشکی و روان‌شناسی بالینی ایران



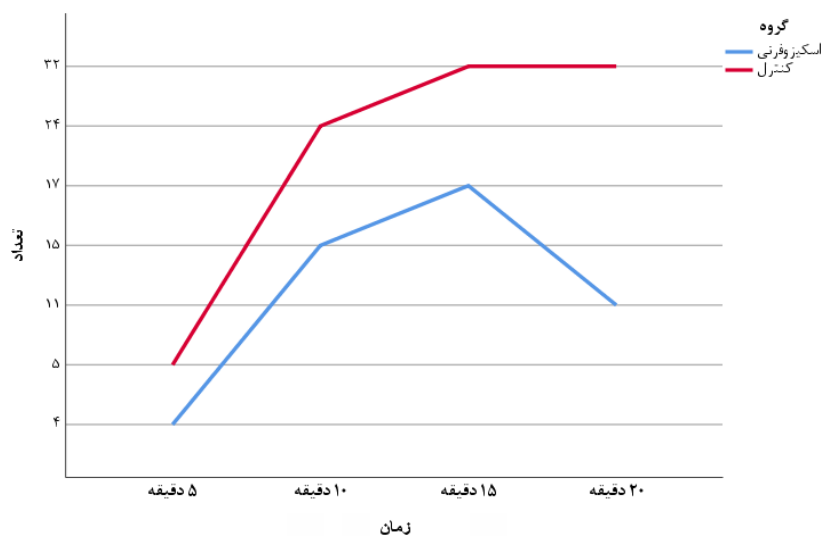
تصویر ۲. منحنی نبود پاسخ در طی زمان در غلظت ۰/۰۱ مول

مجله روان‌پزشکی و روان‌شناسی بالینی ایران

اسکیزوفرنیا مربوط به غلظت ۰/۰۰۱ مول و بازه زمانی ۱۰ دقیقه بود که در آن ۳۴ نفر از ۳۶ نفر (۹۴/۴ درصد) «بدون پاسخ» به تست حساسیت نیاسین بودند. در این بازه زمانی، اما در غلظت ۰/۰۱ مول، ۲۱ نفر از بیماران اسکیزوفرنیا (۵۸/۳ درصد) «بدون پاسخ» بودند.

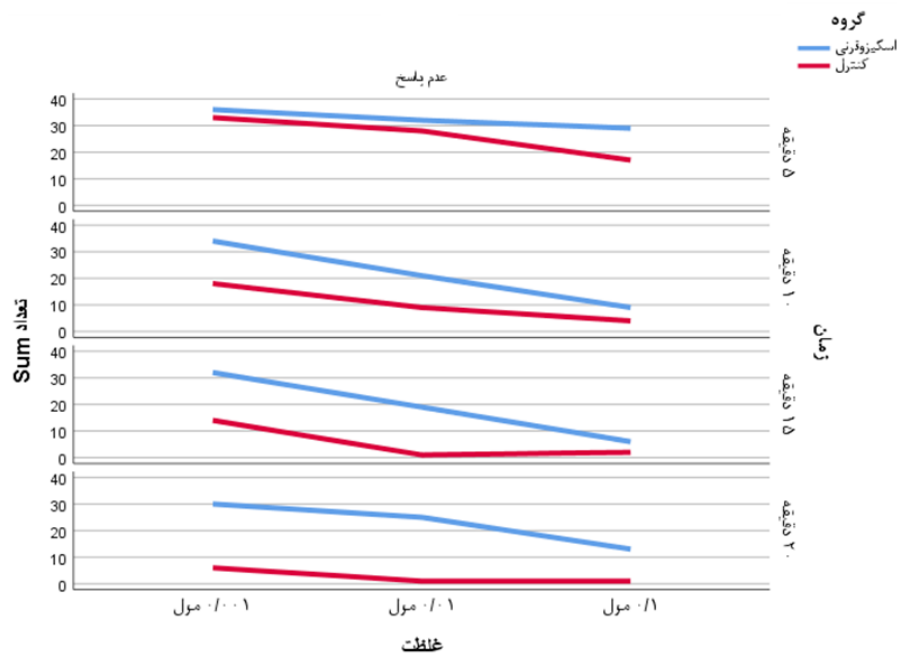
همان گونه که از **جدول شماره ۳** می‌توان دریافت، از لحاظ بازه زمانی، در غلظت ۰/۱ مول افراد بدون پاسخ به محلول نیاسین در گروه اسکیزوفرنیا، در بازه زمانی ۱۰ دقیقه بیشترین تعداد را به خود اختصاص داده‌اند و با افزایش بازه زمانی، میزان «بدون پاسخ»‌ها کاهش می‌یابد. همان گونه که در **جدول شماره ۲** نشان داده شده است؛ با کاهش غلظت محلول فراوانی «بدون پاسخ»‌ها بیشتر می‌شود. این روند کم و بیش در گروه کنترل برعکس است.

فراوانی میزان پاسخ ندادن (یعنی امتیاز صفر یا یک در رابطه با میزان واکنش حساسیتی پوست که نشان‌دهنده ابتدای به اسکیزوفرنیا در نظر گرفته شده است) به تفکیک برای هریک از غلظت‌های محلول نیاسین و در بازه زمانی متفاوت در **جدول شماره ۳** نشان داده شده است. برای مثال نه نفر از افراد گروه اسکیزوفرنی (از ۳۶ نفر) به محلول نیاسین با غلظت ۰/۱ مول پاسخی نشان ندادند و ۲۷ نفر باقی‌مانده پاسخ واکنشی نشان دادند (امتیاز ۲ تا ۴ دریافت کردند). تحلیل آماری نشان داد که تفاوت تعداد پاسخ و بدون پاسخ به تست حساسیت پوستی در بازه‌های زمانی متفاوت و در غلظت‌های گوناگون محلول بین دو گروه بیماران اسکیزوفرنیا و گروه کنترل معنی‌دار است. بیشترین فراوانی «بدون پاسخ» در گروه مبتلایان به



تصویر ۳. منحنی پاسخ در طی زمان در غلظت ۰/۰۱ مول

مجله روان‌پزشکی و روان‌شناسی بالینی ایران



تصویر ۴. منحنی نبود پاسخ بر اساس غلظت

مجله روان‌پزشکی و روان‌شناسی بالینی ایران

گروه اسکیزوفرنی کمتر (تصویر شماره ۳) است. بدون پاسخ در همه غلظت‌ها نیز در طی زمان در گروه اسکیزوفرنی بیشتر است (تصویر شماره ۴).

نتایج مطالعه نشان داد که پاسخ ندادن در غلظت‌های گوناگون در تمام نقاط زمانی در گروه اسکیزوفرنیا نسبت به دو گروه دیگر بیشتر است.

حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی آزمایش حساسیت پوستی محلول نیاسین برای افتراق افراد مبتلا به بیماری اسکیزوفرنیا از افراد غیرمبتلا در جدول شماره ۴ نشان داده شده است. بیشترین مقادیر حساسیت و ارزش اخباری منفی مربوط به غلظت ۰/۰۱ مول و بازه زمانی ۱۰ دقیقه است (هرکدام ۹۴ درصد). این در حالی است که مناسب‌ترین مقادیر برای ویژگی و ارزش اخباری مثبت برای محلول با غلظت ۰/۰۱ مول و بازه زمانی ۱۵ دقیقه است (به ترتیب ۹۲ درصد و ۷۹ درصد).

متغیر وابسته در جدول شماره ۳ یک متغیر دو حالتی پاسخ و بدون پاسخ است. برای مقایسه نقاط زمانی از آزمون فریدمن استفاده شده است که نتایج نشان‌دهنده تفاوت معنادار بین نقاط زمانی (حداقل بین دو نقطه زمانی) پژوهش در گروه‌ها و غلظت‌های گوناگون است. در ادامه به ترتیب نمودارهای منحنی بدون پاسخ و پاسخ در طی زمان در غلظت ۰/۰۱ مول و منحنی بدون پاسخ بر اساس غلظت‌های متفاوت ارائه شده است. همان گونه که مشاهده می‌شود بدون پاسخ در طی زمان در گروه اسکیزوفرنی بیشتر (تصویر شماره ۲) و پاسخ در طی زمان در

جدول ۴. ارزش پیش‌گویی‌کنندگی تست پوستی نیاسین برای بیماری اسکیزوفرنی

زمان ارزیابی	غلظت محلول	حساسیت	ویژگی	ارزش اخباری مثبت	ارزش اخباری منفی
درصد (فاصله اطمینان)					
	۰/۱	۰/۲۵ (۰/۱۰-۰/۳۹)	۰/۸۹ (۰/۸۱-۰/۹۶)	۰/۵۶ (۰/۳۱-۰/۸۱)	۰/۶۸ (۰/۵۸-۰/۷۸)
۱۰ دقیقه	۰/۰۱	۰/۵۸ (۰/۴۲-۰/۷۴)	۰/۶۷ (۰/۵۶-۰/۷۹)	۰/۵۰ (۰/۳۴-۰/۶۵)	۰/۷۴ (۰/۶۳-۰/۸۵)
	۰/۰۰۱	۰/۹۴ (۰/۸۶-۱)	۰/۵۰ (۰/۳۸-۰/۶۲)	۰/۵۱ (۰/۳۹-۰/۶۳)	۰/۹۴ (۰/۸۶-۱)
	۰/۱	۰/۱۶ (۰/۰۴-۰/۲۸)	۰/۹۵ (۰/۹-۱)	۰/۶۶ (۰/۳۵-۰/۹۷)	۰/۶۷ (۰/۵۷-۰/۷۶)
۱۵ دقیقه	۰/۰۱	۰/۵۲ (۰/۳۶-۰/۶۹)	۰/۹۲ (۰/۸۵-۰/۹۸)	۰/۷۹ (۰/۶۲-۰/۹۵)	۰/۷۷ (۰/۶۸-۰/۸۷)
	۰/۰۰۱	۰/۸۸ (۰/۷۸-۰/۹۹)	۰/۶۷ (۰/۵۶-۰/۷۹)	۰/۶۰ (۰/۴۷-۰/۷۳)	۰/۹۱ (۰/۸۳-۰/۹۹)

مجله روان‌پزشکی و روان‌شناسی بالینی ایران

بحث

به محلول نیاسین در بیماران اسکیزوفرنیا مطالعه لین و همکاران [۱۷] و همچنین مطالعه چانگ و همکاران [۱۶] این فرضیه را مطرح کردند که کاهش یا نبود پاسخ پوستی به نیاسین در بیماران اسکیزوفرنیا شاید یک خاصیت درون‌زاد و نشان‌دهنده آندوفنوتیپی باشد. علاوه بر این تاواریس و همکاران [۳۲] در مطالعه خود فرضیه‌ای مطرح کردند که شاید یک زیرجمعیت خاصی از جمعیت اسکیزوفرنیا با اختلال در متابولیسم فسفولیپیدها غشایی، پاسخ کاهش یافته به نیاسین می‌دهند. عواملی که باعث توجه بیشتر به این تست در تحقیقات اسکیزوفرنیا می‌شود شامل سادگی، ارزان بودن، در دسترس بودن، قابلیت پذیرش برای بیمار و بدون عارضه بودن آن است.

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که در هر دو نقطه زمانی با کاهش غلظت محلول نیاسین حساسیت تست پوستی و نیز ارزش اخباری منفی افزایش یافت اما ویژگی تست کاهش یافت. همچنین استفاده از محلول متیل نیکوتینات با غلظت ۰/۰۱ مول و بازه زمانی ۱۰ دقیقه بیشترین مقادیر حساسیت و ارزش اخباری مثبت را گزارش می‌کند (هرکدام ۹۴ درصد) و استفاده از محلول ۰/۰۱ مولی در بازه زمانی ۱۵ دقیقه مناسب‌ترین مقادیر عددی ویژگی و ارزش اخباری مثبت را نشان می‌دهد (به ترتیب ۹۲ درصد و ۷۹ درصد). در این مورد مطالعه معروفی و همکاران (با ۲۵ نمونه اسکیزوفرنیا، ۲۵ دوقطبی، ۲۵ کنترل و ۲۵ نفر خانواده درجه یک بیماران، به صورت غلظت ۰/۱ و ۰/۰۱ مول با ۰/۵ میلی‌لیتر و ۱ دقیقه تماس) نشان داد که حساسیت بهتر در ۰/۰۱ مول و ویژگی بهتر در ۰/۱ مول گزارش شده و در مدت بالاتر ویژگی بالا بوده است. همچنین در سنین بالای ۶۰ سال کاهش نسبی پاسخ در افراد نرمال هم دیده شد [۲۱]. در مطالعه مینلیو^{۲۰} و همکاران نیز در دقیقه ۱۰ با غلظت ۰/۰۱ مول حساسیت حدود ۴۹/۲ درصد و ویژگی حدود ۹۲/۵ درصد برای گروه اسکیزوفرنیا در مقایسه با گروه کنترل گزارش شده است (نبود پاسخ در اسکیزوفرنیا ۴۹/۲ درصد، دوقطبی ۱۱/۱ درصد و گروه کنترل ۷/۵ درصد بود) [۲۸].

از یافته‌های مطالعه حاضر این بود که نتایج تست در هر دو مرحله علائم مثبت و منفی با گروه کنترل تفاوت آماری معناداری نداشت. در مطالعه معروفی ارتباط بین علائم منفی اسکیزوفرنی و نتایج تست پوستی نیاسین پیدا نشد و طول مدت ابتلا به بیماری ارتباطی با پاسخ پوستی نداشت [۲۱]. در مطالعه دیگری که سمنی و همکاران انجام دادند، نتایج نشان داد ارتباط ضعیف بین نمرات زیرمقیاس کوتاه ارزیابی روان‌پزشکی و ارزیابی چشمی میزان قرمزی در غلظت‌های متفاوت نیاسین وجود دارد که در مطالعات بعدی تکرار نشد. این مطالعه به روش اسکرتوسکوپیک در غلظت ۰/۰۱ مول همبستگی مشخصی بین نمره کل PANSS و زیرمقیاس علائم منفی آن گزارش کرد [۲۷].

این مطالعه با هدف ارزیابی میزان صحت استفاده از بیومارکر نیاسین در افتراق افراد مبتلا به بیماری اسکیزوفرنیا از افراد غیرمبتلا به اسکیزوفرنیا انجام شد. با توجه به محاسبه آماري حساسیت، اختصاصی بودن، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی در دو نقطه زمانی ۱۰ و ۱۵ دقیقه، در هر دو نقطه زمانی با کاهش غلظت محلول نیاسین حساسیت تست پوستی و ارزش اخباری منفی افزایش اما ویژگی تست کاهش می‌یابد. این مطالعه نشان داد که در حالت کلی با افزایش زمان، مقدار حساسیت و ارزش اخباری منفی در غلظت‌های گوناگون کاهش اما میزان ویژگی و ارزش اخباری مثبت افزایش می‌یابد.

نتایج این مطالعه منطبق با اکثر مطالعات صورت گرفته، بیان می‌کند که حساسیت به نیاسین در استفاده موضعی و تماسی آن در بیماران با تشخیص اسکیزوفرنیا نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری دارد [۲۶، ۲۷]. مشابه مطالعه حاضر این کاهش در برخی مطالعات تا ۹۰ درصد گزارش شده است که در افراد سالم این مقدار ۵-۲۵ درصد بوده است [۲۸]. همچنین در مطالعه دیگر کاهش پاسخ در اسکیزوفرنیا ۹۲-۷۰ درصد و جمعیت عادی ۳۵-۱۲ درصد گزارش شده است [۱۸]. این یافته‌ها نشان می‌دهد که در حال حاضر بهبود و استانداردسازی تست از نظر غلظت‌های استفاده‌شده و زمان‌های بررسی و تعیین وضعیت عمومی سطوح نیاسین در جمعیت عمومی می‌تواند یکی از زمینه‌های مهم تحقیق در حیطه اسکیزوفرنیا باشد. همچنین مطالعاتی در زمینه استفاده از تست نیاسین در دیگر بیماری‌های روان‌پزشکی مشابه انجام شده است که نتایج آن حاکی از این است که کاهش حساسیت در این موارد بسیار کمتر از اسکیزوفرنیاست و به همین جهت می‌توان با اطمینان بیشتری گفت که این کاهش در اسکیزوفرنیا قطعیت بیشتری دارد. برای مثال در مطالعه ریباکوسکی^{۱۹} پاسخ حساسیت پوستی به نیاسین در اسکیزوفرنیاها ۷۶ درصد و در بیماران با افسردگی درون‌زاد اندوژنوس ۱۰ درصد بوده است [۲۹]. این پاسخ ندادن در مطالعه لین^{۲۰} خیلی بیشتر از بیماران خلقی بوده است [۱۸]. مطالعه دیگری در این زمینه نشان داد که تأخیر این تست در بیماران اسکیزوفرنیا در مقایسه با بیماران مانیک و گروه سالم کنترل شیوع معنی‌داری دارد [۲۸، ۳۰]. نتایج مطالعه گلن^{۲۱} نیز تفاوت در نتایج این تست در اسکیزوفرنیا و بیماران بای پولار با وجود همپوشانی علائم بالینی، وجود تفاوت‌های بیوشیمیایی در پاتوژنز این بیماری را مطرح کرده است [۳۱].

در خصوص تضعیف یا خنثی شدن حساسیت پوستی در پاسخ

19. Rybakowski

20. Lin

21. Glen

22. MinLiu

نتیجه‌گیری

همه شرکت کنندگان در جریان روند پژوهش بودند. اطلاعات آن‌ها محرمانه نگه داشته شد.

حامی مالی

این تحقیق هیچ گونه کمک مالی از سازمان‌های تأمین مالی و بخش‌های عمومی، تجاری یا غیرانتفاعی دریافت نکرد.

مشارکت نویسندگان

مفهوم‌سازی، روش‌شناسی، اعتبارسنجی، تحلیل: تمام نویسندگان؛ تحقیق و بررسی، نگارش پیش‌نویس، ویراستاری و نهایی‌سازی نوشته: محمد ارزنلو؛ مدیریت پروژه: علیرضا آرمانی کیان.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از همکاری بی‌دریغ روان‌پزشکانی که ما را در شناسایی افراد مبتلا به بیماری اسکیزوفرنیا یاری کردند و نیز همکاران بیمارستان شهید بهشتی زنجان که ما را در اجرای این مطالعه یاری کردند و بیماران و خانواده‌های محترمشان که اجازه انجام تست در بدنشان را دادند قدردانی و سپاسگزاری می‌کنیم.

در مجموع نتایج این مطالعه منطبق با اکثر مطالعات صورت گرفته، بیان می‌کند که حساسیت به نیاسین در استفاده موضعی و تماسی آن در بیماران با تشخیص اسکیزوفرنیا نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری دارد. با توجه به حساسیت و ویژگی تعریف‌شده برای این تست در بیماری اسکیزوفرنیا در مطالعات قبلی، همچنین در این مطالعه و اثبات وراثت‌پذیری آن در مطالعات خانواده و پروباند‌های اسکیزوفرنیا، می‌تواند به منزله تست غربالگری برای اسکیزوفرنیا در جمعیت‌های با ریسک بالا مطرح باشد، ولی نیاز به مطالعه با حجم نمونه بالاتر دارد تا برای استفاده به شکل تست تشخیصی اطمینان آماری مناسبی داشته باشد.

این مطالعه محدودیت‌هایی نیز دارد که باید در تفسیر نتایج بدان توجه شود. یکی از این محدودیت‌ها را می‌توان تعداد پایین نمونه بررسی‌شده دانست. این محدودیت شامل دو علت اساسی می‌شود. یکی مربوط به تعداد کم افراد شناخته به بیماری اسکیزوفرنیا است و دیگری وجود معیارهای خروج متعددی که تعداد نمونه را محدودتر می‌سازد. با این حال حجم نمونه با در نظر گرفتن توان آزمون ۹۵ درصدی محاسبه و اعمال شد.

همچنین از دیگر محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌توان به این مورد اشاره کرد که صرفاً به مقایسه بین بیماران اسکیزوفرنی و گروه سالم پرداخته شده است. پیشنهاد می‌شود مطالعاتی در این زمینه درباره دیگر بیماری‌های روان‌پزشکی مشابه اسکیزوفرنیا انجام گیرد. همچنین همان‌طور که قبلاً اشاره شد، استفاده از تست نیاسین بر اساس نتایج مطالعه حاضر صرفاً برای کمک به تشخیص با قطعیت بیشتر اسکیزوفرنیا کاربرد دارد. در موارد عدم قطعیت تشخیص و تشابه علائم بیمار با اختلال دوقطبی یا اختلال افسردگی اساسی و غیره با وجود مطالعات متعدد و تفاوت معنادار نتایج تست نیاسین در آن‌ها با موارد اسکیزوفرنیا نیاز به بررسی، تست‌های تشخیصی و مطالعات بیشتری است.

در نهایت نیز می‌توان گفت نیاسین یکی از حلقه‌های دخیل در آبشار تغییرات پاتوفیزیولوژیک اسکیزوفرنیاست، به همین دلیل تعیین محل و نقش این حلقه و تقدم و تأخر آن در ارتباط با سایر تغییرات متعدد ژنتیکی، گیرنده‌ای، نوروترانسمیتری و نورواپنفلاماتوری نیاز به بررسی و مطالعات بیشتری دارد.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مقاله در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی زنجان تصویب شده است (کد: IR.ZUMS.REC.1397.125). اصول اخلاقی تماماً در این مقاله رعایت شده است. شرکت کنندگان اجازه داشتند هر زمان که مایل بودند از پژوهش خارج شوند. همچنین

References

- [1] Eaton WW, Martins SS, Nestadt G, Bienvenu OJ, Clarke D, Alexandre P. The burden of mental disorders. *Epidemiologic Reviews*. 2008; 30(1):1-14. [DOI:10.1093/epirev/mxn011] [PMID] [PMCID]
- [2] Keshavan MS. Development, disease and degeneration in schizophrenia: A unitary pathophysiological model. *Journal of Psychiatric Research*. 1999; 33(6):513-21. [DOI:10.1016/S0022-3956(99)00033-3]
- [3] Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017.
- [4] Sadock BJ, Sadock VA, MD PR. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2014.
- [5] Pinkham AE, Badcock JC. Assessing cognition and social cognition in schizophrenia & related disorders. A clinical introduction to psychosis. Amsterdam: Elsevier; 2020. [DOI:10.1016/B978-0-12-815012-2.00008-0]
- [6] McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia-an Overview. *JAMA Psychiatry*. 2020; 77(2):201-10. [DOI:10.1001/jamapsychiatry.2019.3360] [PMID]
- [7] Jahanian AA, Rezaei O, Fadaei F, Yaraghchi A. [The effectiveness of revisiting in reducing tardive dyskinesia symptoms in patients with Schizophrenia (Persian)]. *Iranian Journal of Psychiatry and Clinical Psychology*. 2014; 20(1):29-34. <http://ijpcp.iuims.ac.ir/article-1-2143-en.html>
- [8] Talaei Zadeh S, Panaghi L, Hosseini SMM. The study of self-narration of patients with schizophrenia based on Genette's structural analysis theory. *Iranian Journal of Psychiatry and Clinical Psychology*. 2017; 23(3):336-47. [DOI:10.29252/nirp.ijpcp.23.3.336]
- [9] Khodadadi N, Sheikholeslami F, Mahmudi H, Baghaie M, Hafezi M. [Comparison of quality of life of schizophrenic patients and healthy people in Rasht (Persian)]. *Journal of Holistic Nursing And Midwifery*. 2009; 19(61):8-15. <https://hnmj.gums.ac.ir/article-1-281-en.pdf>
- [10] Nuckols CC, Nuckols CC. The diagnostic and statistical manual of mental disorders, (DSM-5). Philadelphia: American Psychiatric Association 2013.
- [11] McGlashan TH. Duration of untreated psychosis in first-episode schizophrenia: Marker or determinant of course? *Biol Psychiatry*. 1999; 46(7):899-907. [DOI:10.1016/S0006-3223(99)00084-0]
- [12] Çakici N, Van Beveren N, Judge-Hundal G, Koola M, Sommer I. An update on the efficacy of anti-inflammatory agents for patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Psychological Medicine*. 2019; 49(14):2307-19. [DOI:10.1017/S0033291719001995] [PMID] [PMCID]
- [13] McGorry PD, Goldstone SD, Parker AG, Rickwood DJ, Hickie IB. Cultures for mental health care of young people: An Australian blueprint for reform. *The Lancet Psychiatry*. 2014; 1(7):559-68. [DOI:10.1016/S2215-0366(14)00082-0]
- [14] Group BDW, Atkinson Jr AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2001; 69(3):89-95. [DOI:10.1067/mcp.2001.113989] [PMID]
- [15] Berger GE, Smesny S, Schäfer MR, Milleit B, Langbein K, Hippler UC, et al. Niacin skin sensitivity is increased in adolescents at ultra-high risk for psychosis. *PloS One*. 2016; 11(2):e0148429. [DOI:10.1371/journal.pone.0148429] [PMID] [PMCID]
- [16] Chang SS, Liu CM, Lin SH, Hwu HG, Hwang TJ, Liu SK, et al. Impaired flush response to niacin skin patch among schizophrenia patients and their nonpsychotic relatives: the effect of genetic loading. *Schizophrenia Bulletin*. 2008; 35(1):213-21. [DOI:10.1093/schbul/sbm153] [PMID] [PMCID]
- [17] Lien YJ, Huang SS, Liu CM, Hwu HG, Faraone SV, Tsuang MT, et al. A genome-wide quantitative linkage scan of niacin skin flush response in families with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2011; 39(1):68-76. [DOI:10.1093/schbul/sbr054] [PMID] [PMCID]
- [18] Lin SH, Liu CM, Chang SS, Hwu HG, Liu SK, Hwang TJ, et al. Familial aggregation in skin flush response to niacin patch among schizophrenic patients and their nonpsychotic relatives. *Schizophrenia Bulletin*. 2007; 33(1):174-82. [DOI:10.1093/schbul/sbl038] [PMID] [PMCID]
- [19] Horrobin D. Schizophrenia as a prostaglandin deficiency disease. *The Lancet*. 1977; 309(8018):936-7. [DOI:10.1016/S0140-6736(77)92228-0]
- [20] Nadalin S, Buretić-Tomljanović A, Rubeša G, Tomljanović D, Gudelj L. Niacin skin flush test: A research tool for studying schizophrenia. *Psychiatria Danubina*. 2010; 22(1):14-27. <https://hrcak.srce.hr/48604>
- [21] Maroufi M, Tabatabaieian M, Tabatabaieian M, Mahaki B, Teimoori G. Comparison of niacin skin flush response in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Iranian Journal of Psychiatry and Behavioural Sciences*. 2016; 10(4):e504. [DOI:10.17795/ijpbs-504]
- [22] Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1987; 13(2):261-76. [DOI:10.1093/schbul/13.2.261] [PMID]
- [23] Jackson C. The general health questionnaire. *Occupational Medicine*. 2007; 57(1):79. [DOI:10.1093/occmed/kql169]
- [24] Ward P, Sutherland J, Glen E, Glen A. Niacin skin flush in schizophrenia: A preliminary report. *Schizophrenia Research*. 1998; 29(3):269-74. [DOI:10.1016/S0920-9964(97)00100-X]
- [25] Yaseri M, Pakpour A, Rahmani S, Rangin H, Akaberi A. Self-Learning concepts of diagnostic tests by graphical approach: sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value. *Journal of North Khorasan University of Medical Sciences*. 2012; 4(2):275-82. [DOI:10.29252/jnkums.4.2.275]
- [26] Allen AJ, Griss ME, Folley BS, Hawkins KA, Pearlson GD. Endophenotypes in Schizophrenia: A selective review. *Schizophrenia Research*. 2009; 109(1-3):24-37. [DOI:10.1016/j.schres.2009.01.016] [PMID] [PMCID]
- [27] Smesny S, Klemm S, Stockebrand M, Grunwald S, Gerhard U-J, Rosburg T, et al. Endophenotype properties of niacin sensitivity as marker of impaired prostaglandin signalling in schizophrenia. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2007; 77(2):79-85. [DOI:10.1016/j.plefa.2007.08.006] [PMID]
- [28] Hudson CJ, Lin A, Cogan S, Cashman F, Warsh JJ. The niacin challenge test: clinical manifestation of altered transmembrane signal transduction in schizophrenia? *Biological Psychiatry*. 1997; 41(5):507-13. [DOI:10.1016/S0006-3223(96)00112-6]

- [29] Rybakowski J, Weterle R. Niacin test in Schizophrenia and affective illness. *Biological psychiatry*. 1991; 29(8):834-6. [DOI:10.1016/0006-3223(91)90202-W]
- [30] Liu CM, Chang SS, Liao SC, Hwang TJ, Shieh MH, Liu SK, et al. Absent response to niacin skin patch is specific to schizophrenia and independent of smoking. *Psychiatry Research*. 2007; 152(2-3):181-7. [DOI:10.1016/j.psychres.2006.10.002] [PMID]
- [31] Glen A, Cooper S, Rybakowski J, Vaddadi K, Brayshaw N, Horrobin D. Membrane fatty acids, niacin flushing and clinical parameters. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 1996; 55(1-2):9-15. [DOI:10.1016/S0952-3278(96)90139-8]
- [32] Tavares Jr H, Yacubian J, Talib LL, Barbosa NR, Gattaz WF. Increased phospholipase A2 activity in schizophrenia with absent response to niacin. *Schizophrenia Research*. 2003; 61(1):1-6. [DOI:10.1016/S0920-9964(02)00281-5]
- [33] Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's concise textbook of clinical psychiatry. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- [34] Puri B, Easton T, Das I, Kidane L, Richardson A. The niacin skin flush test in schizophrenia: A replication study. *International Journal of Clinical Practice*. 2001; 55(6):368-70. [PMID]
- [35] Horrobin DF. Schizophrenia as a membrane lipid disorder which is expressed throughout the body. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 1996; 55(1-2):3-7. [DOI:10.1016/S0952-3278(96)90138-6]
- [36] McClellan JM, Susser E, King MC. Schizophrenia: A common disease caused by multiple rare alleles. *The British Journal of Psychiatry*. 2007; 190(3):194-9. [DOI:10.1192/bjp.bp.106.025585] [PMID]
- [37] Puri BK, Hirsch SR, Easton T, Richardson AJ. A volumetric biochemical niacin flush-based index that noninvasively detects fatty acid deficiency in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2002; 26(1):49-52. [DOI:10.1016/S0278-5846(01)00220-2]