

بررسی رابطه ژنی اختلال خلقی دو قطبی نوع یک با بتاتالاسمی مینور

سید حمزه حسینی (M.D.)**

مهران ضرغامی (M.D.)⁺

آناهیتا سلجوقیان (M.D.)****

وجیهه غفاری ساروی (M.D.)***

چکیده

سابقه و هدف: مطالعات قبلی نشان‌دهنده نقش یک عامل مهم ژنی در سبب‌شناسی اختلال خلقی دو قطبی و تالاسمی است. موارد گزارش شده متعددی حاکی از همراهی احتمالی این دو بیماری است. اما یک مطالعه مقطعی قبلی این فرضیه را به طور کامل تایید نکرده است. با توجه به جایگاه‌های مختلف ژن مسوول تالاسمی در جمعیت‌های مختلف، همراهی این دو بیماری در استان مازندران که یکی از مناطق شیوع بتاتالاسمی است، بررسی شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به روش مورد-شاهدی بر روی ۱۱۰ بیمار مبتلا به اختلال خلقی دو قطبی نوع یک و ۱۱۸ نفر که سابقه اختلال خلقی در خود و بستگان درجه یک خود نداشتند، انجام شد. برای تمام افراد مورد مطالعه CBC، و در صورت وجود میکروسیتوز، الکتروفورز هموگلوبین انجام شد و برای افرادی که هموگلوبین A2 بین ۳/۴ تا ۷ درصد داشتند، تشخیص بتاتالاسمی مینور گذاشته شد.

یافته‌ها: ۸/۱۸ درصد افراد گروه مورد و ۴/۲۴ درصد افراد گروه شاهد، بتاتالاسمی مینور داشتند که این تفاوت از نظر آماری فاقد اهمیت است.

استنتاج: احتمالاً ارتباط‌های گزارش شده قبلی بین اختلال خلقی دو قطبی و بتاتالاسمی مینور از نوع «همراهی کاذب» می‌باشد. با این حال، با توجه به متفاوت بودن جایگاه اتصال ژن‌های مربوط به بتاتالاسمی در جمعیت‌های مختلف، تعمیم‌پذیری این مطالعه محدود خواهد بود و توصیه می‌شود در سایر جمعیت‌ها تکرار شود.

واژه‌های کلیدی: اختلال خلقی دو قطبی نوع یک، بتاتالاسمی مینور

مقدمه

مسئول استعداد ابتلاء به این اختلال باشد (۳). با این حال، اثبات نحوه انتقال و شناسایی جایگاه‌های اصلی ژن‌ها امری مشکل است (۱۰-۴).

مطالعه بر روی خانواده‌ها، دوقلوها، و فرزندخوانده‌ها حاکی از نقش یک عامل مهم ژنی در سبب‌شناسی اختلال خلقی دو قطبی است (۲، ۱). مطالعه بر روی ژن‌ها ممکن است منجر به شناسایی یک جایگاه عمده ژنی شود که

* متخصص روانپزشکی و مرکز تحقیقات روان‌پزشکی و علوم رفتاری (استاد) دانشگاه علوم پزشکی مازندران

* ساری: مرکز آموزشی درمانی زارع، مرکز تحقیقات روان‌پزشکی و علوم رفتاری (واحد بالینی)

** متخصص روانپزشکی و مرکز تحقیقات روان‌پزشکی و علوم رفتاری (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران

مطالعاتی که تا کنون انجام شده، حاکی از اتصال اختلال خلقی دو قطبی با نشانگرهای ژنی کروموزم‌های اتوزوم و کروموزم‌های جنسی از جمله کروموزم‌های X، ۲۱، ۱۸، ۱۶، ۱۵، ۱۳، ۱۲، ۱۱، ۶، ۵، ۴ و ۲۲ است (۱ تا ۳).

فنون‌نوین زیست‌شناسی ملکولی منجر به مطالعات متعددی شده که همراهی (association) های مختلف بین ژن‌ها یا مارکرهای ژنی خاص با اختلالات خلقی در برخی از آن‌ها به‌طور مکرر گزارش شده است، در حالی که بعضی از مطالعات دیگر نتوانسته‌اند این همراهی را به‌طور مکرر نشان دهند (۱۱).

بیماری تالاسمی هم یکی دیگر از اختلالاتی است که به صورت ژنی منتقل می‌شود. ژن مسؤل بتاتالاسمی بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۱ قرار دارد (۱۲، ۱۳). ژن تیروزین هیدروکسیلاز - آنزیم درگیر در سنتز کاتکولامین‌های مسبب اختلال خلقی دو قطبی - نیز بر روی کروموزوم ۱۱ واقع شده است (۱۱). لبویر^۱ و همکاران (۱۹۹۰) گزارش کرده‌اند که برخی از آلل‌های RFLPs (restriction fragment length polymorphisms) تیروزین هیدروکسیلاز موجود در کروموزوم ۱۱ (۵/۱۵ P ۱۱) به طور معنی‌داری با بیماری دوقطبی مرتبط است (۱۴).

ارتباط بین اختلال دو قطبی نوع یک و بیماری تالاسمی از آن‌جا مورد توجه قرار گرفت که اولین بار جوف^۲ و همکاران (۱۹۸۶) از کانادا، موردی را گزارش کردند که در آن اختلال خلقی دو قطبی با تالاسمی هتروزیگوت به‌طور همراه در سه عضو یک خانواده پدید آمده بود (۱۲). بلافاصله سینگ و ماگویر^۳ با گزارش یک

خواهر و برادر که هر دو اختلال خلقی دو قطبی داشتند ولی یکی از آنها مبتلا به تالاسمی مینور بود و دیگری نبود، فرضیه جوف و همکاران را زیر سوال بردند (۱۵). شرر و ابرل^۴ (۱۹۸۸) در یک مطالعه مقدماتی دیگر دریافتند که بیمارانی که اختلال افسردگی و بتاتالاسمی هتروزیگوت دارند، ممکن است ویژگی‌های خاصی در علایم داشته باشند (۱۶). سپس هیرویوکی^۵ و همکاران (۱۹۹۵) همراهی اختلال خلقی دو قطبی با تالاسمی را در سه عضو از دو نسل از یک خانواده در ژاپن گزارش کردند (۱۷). برن و دان^۶ (۱۹۹۸) نیز یک خانواده را معرفی کردند که اختلال خلقی دوقطبی و تالاسمی می‌نور به‌طور توأم در سه عضو آن خانواده وجود داشت (۱۸). از طرف دیگر، بوکچتا و دل زومپو^۷ (۱۹۹۰) در ساردینیای جنوبی ایتالیا، شیوع بتاتالاسمی را در بیماران خلقی دو قطبی مشابه با جمعیت عمومی گزارش کردند (۱۹). در عین حال، آنها اعلام کردند که شیوع بتاتالاسمی در افراد دوقطبی (من جمله اسکیزوافکتیوهای مانیک) بیش‌تر از بیماران یک قطبی است (۱۹). علاوه بر این، اختلالات خونی در بیماران اسکیزوافکتیو دوقطبی شایع‌تر از سایر اختلالات خلقی بود (۱۹).

همراهی بتاتالاسمی و اختلال دوقطبی در اعضای یک خانواده در برخی از مطالعات حاکی از این است که یک رابطه احتمالی بین این دو اختلال وجود دارد (۲۰)، اما مطالعه‌ای که در ایتالیا انجام شد، چنین رابطه‌ای را کاملاً تأیید نکرد.

باتوجه به این که ژن بتاگلوبین یک جایگاه واحد ندارد و به صورت خوشه‌ای از ژن‌ها می‌باشد (۲۱، ۲۲) به

4. Scherer & Eberle
5. Hiroyuki
6. Bren & Dunn
7. Bocchetta & Delzompo

1. Leboyer
2. Joffe
3. Sihgh & Maguire

نظر می‌رسد که در جمعیت‌های مختلف، جایگاه‌های چندریختی (Polymorphic locus) برای ژن‌های مسؤول این اختلال وجود داشته باشد. بنابراین تکرار این مطالعه

در جمعیت‌های مختلف می‌تواند به روشن شدن وضعیت اتصال ژنی (Genetic linkage) بین اختلال خلقی دوقطبی و کروموزم ۱۱ و شناسایی زودرس افراد آسیب‌پذیر به این اختلال کمک کند (۲۴،۲۳).

با توجه به مراتب فوق، این مطالعه جهت بررسی همراهی این دو اختلال در استان مازندران - که یکی از مناطق شیوع بتاتالاسمی است (۲۵) - طراحی شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش مورد-شاهدی (Case-Control) انجام شد. ۱۱۰ بیمار مبتلا به اختلال خلقی دوقطبی نوع یک به عنوان گروه مورد انتخاب شدند. این گروه، از بیمارانی که طی یک دوره شش ماهه (از دی ماه ۱۳۸۲ تا تیرماه ۱۳۸۳) در بخش‌های روان پزشکی بیمارستان زارع بستری بودند و یا برای پی‌گیری به درمانگاه‌های مربوطه مراجعه می‌کردند و بر مبنای معیارهای DSM-IV تشخیص اختلال خلقی دوقطبی برای آنها مسجل بود، انتخاب شدند (نمونه‌های در دسترس). گروه شاهد نیز شامل ۱۱۸ نفر بود که در همین دوره زمانی به صورت تصادفی از نمونه‌های بیمارستانی بیمارستان‌های تابعه دانشگاه علوم پزشکی مازندران در شهر ساری (بجز بیماران بخش‌های روان پزشکی و خون، و مبتلایان به اختلالات خونریزی دهنده) انتخاب شدند. تلاش پژوهشگران بر این بود که افراد گروه شاهد نه تنها فاقد اختلال خلقی دوقطبی در گذشته و حال باشند، بلکه در آینده نیز احتمال ابتلاء آنها، حداقل باشد. تاریخچه دقیق از افراد گروه شاهد گرفته می‌شد، و ارزیابی کامل وضعیت روانی به عمل می‌آمد. از آنجا که احتمال ابتلاء بستگان

درجه اول مبتلایان به اختلال خلقی دوقطبی و مبتلایان به افسردگی عمده، به اختلال خلقی بیش‌تر از جمعیت عمومی است (به ترتیب ۸ تا ۱۸ برابر و ۱/۵ تا ۲/۵ برابر)

(۱۱) و از طرف دیگر احتمال انتقال مستقل استعداد ابتلاء به روان گسیختگی (اسکیزوفرنیا) و اختلالات خلقی نیز مورد جدل است (به طوری که عده‌ای از پژوهشگران معتقد به انتقال خانوادگی جداگانه اختلالات خلقی و روان گسیختگی هستند، در حالی که عده‌ای دیگر به انتقال آسیب‌پذیری کلی نسبت به روان پریشی معتقدند) (۲۶)، افرادی که بستگان درجه اول آنها مبتلا به اختلال افسردگی عمده، اختلال خلقی دوقطبی، و هرگونه روان پریشی بودند از گروه شاهد حذف شدند. از طرف دیگر، با توجه به این که شیوع اختلالات خلقی در سنین زیر ۴۵ سالگی خیلی بیش‌تر است (۲۷) و اختلال خلقی دوقطبی به ندرت بعد از ۵۰ سالگی بروز می‌کند (۱۱)، گروه شاهد (یعنی گروه فاقد اختلال خلقی دوقطبی) از افراد بالای ۵۰ سال انتخاب شد. به عبارت دیگر، با توجه به این که عوامل ژنی بیش‌ترین تأثیر خود را بر بروز بیماری، در سنین پایین‌تر می‌گذارند (۲۷)، و اختلال خلقی دوقطبی دیرآغاز «نادر» است (۲۸)، افرادی به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند که نه تنها در زمان حال یا گذشته اختلال خلقی دوقطبی نداشته باشند، بلکه در آینده نیز احتمال ابتلاء آنها بسیار کم باشد.

در هر دو گروه مورد و شاهد، مواردی که تردیدی از نظر معیارهای ورود و خروج مطالعه وجود داشت، مورد مطالعه قرار نمی‌گرفت. هیچ موردی هم که فرزند تالاسمی ماژور داشته باشد (و تشخیص تالاسمی مینور در مورد او محرز باشد) دیده نشد.

از آنجایی که اختلال خلقی دوقطبی و بتاتالاسمی هیچکدام وابسته به جنس نیستند و شیوع آنها در هر دو

بودند و تشخیص بتاتالاسمی مینور دریافت کردند. این تفاوت از نظر آماری با اهمیت تلقی نمی‌شود ($OR=0/56[0/15, 1/95]$ و $X^2=N.S.$ و $P=1/25$) (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: بتاتالاسمی مینور در افراد مبتلا به اختلال خلقی دو قطبی نوع یک و گروه شاهد (ساری-۱۳۸۳)

تعداد	تالاسمی بتا		
	ندارد	دارد	
۱۱۸	۵	۱۱۳	ندارد
۱۱۰	۹	۱۰۱	دارد
۲۲۸	۱۴	۲۱۴	تعداد

$$X^2=1/25$$

$$P=N.S.$$

بحث

مطالعات محدودی که تاکنون انجام شده، با استفاده از کور رنگی (Color blindness) و کمبود گلوکز-۶- فسفات دهیدروژناز به عنوان نشانگرهای ژنی از فرضیه انتقال اختلال خلقی دوقطبی به وسیله کروموزم X حمایت کرده‌اند (۳۰، ۲۹). همچنین سه مطالعه ارزش مطالعه انجام شده، حاکی از اتصال اختلالات خلقی با جایگاه پادگن‌های لنفوسیت انسان (human lymphocyte antigens) بوده است (۳). یک مطالعه که به صورت «گزارش مورد» بوده، و همچنین یک «گزارش سلسله موارد» در یک خانواده و سپس مطالعه لبویر^۱ و همکاران موجب توجه به بازوی کوتاه کروموزم ۱۱ یعنی جایگاه مسئول ژن بتاتالاسمی به عنوان جایگاه اتصال ژن اختلال خلقی دوقطبی شده بود (۱۶، ۱۴، ۱۲). سپس گزارش دو عضو یک خانواده و یک مطالعه که به صورت «مقطعی» (cross sectional) انجام شده، به این ابهام افزوده بود (۱۶، ۱۵).

جنس برابر است (۱۳، ۱۱) در انتخاب گروه شاهد به همسان‌سازی از نظر جنس هم توجه نشد.

برای کلیه افراد گروه مورد و شاهد آزمایش CBC انجام شد. برای مواردی که میکروسیتوز ($MCV < 75 \text{ fl}$) گزارش

می‌شد، الکتروفورز هموگلوبین انجام شد. در صورتی که هموگلوبین A2 بین ۳/۴ تا ۷ درصد بود، تشخیص بتاتالاسمی داده می‌شد. این روش قادر است بیش از ۹۰ درصد بیماران مبتلا به بتاتالاسمی را تشخیص دهد (۲۹). برای تحلیل یافته‌ها از آمار توصیفی و آزمون مربعات استفاده شد، و از آن‌جا که در مطالعات مورد-شاهدی، میزان بروز (incidence rate) قابل محاسبه نیست، به جای محاسبه نسبت خطر (risk ratio)، نسبت شانس (odds ratio) محاسبه گردید.

یافته‌ها

۱۱۰ بیمار مبتلا به اختلال خلقی دوقطبی نوع یک در گروه مورد قرار گرفتند و ۱۱۸ بیمار غیر روانپزشکی گروه شاهد را تشکیل دادند. میانگین سنی بیماران ۳۶/۵ سال و میانگین سنی گروه شاهد ۶۳/۸ سال بود.

۳۱ نفر (۲۸/۲ درصد) از افراد گروه مورد دارای سابقه خانوادگی اختلال خلقی در بستگان درجه یک و ۶ نفر (۵/۵ درصد) دارای سابقه اختلال روان پریشی در افراد درجه اول خانواده بودند. در حالی که هیچکدام از افراد گروه شاهد، چنین سابقه‌ای را در خانواده نداشتند. ۱۱ نفر (۱۰ درصد) از افراد گروه مورد در CBC دچار میکروسیتوز ($MCV < 75 \text{ fl}$) بودند، در حالی که ۱۲ نفر (۱۰/۱ درصد) از افراد گروه شاهد MCV زیر 75 fl داشتند. پس از انجام الکتروفورز هموگلوبین، ۹ نفر (۸/۱۸ درصد) از افراد گروه مورد، و ۵ نفر (۴/۲۴ درصد) از افراد گروه شاهد دارای هموگلوبین A2 بین ۳/۴ تا ۷ درصد

1. Leboyer

در صورت اثبات فرضیه همراهی اختلال خلقی دوقطبی با بتاتالاسمی، این ارتباط می‌توانست به صورت اضافه شدن دواختلال به هم (epistatic genetic interaction)، اتصال ناهمتر از (linkage disequilibrium)، اثر مستقیم یک اختلال بر بروز دیگری (direct effect)، و یا همراهی کاذب (false association) باشد. لکن با توجه به یافته‌های این مطالعه، به نظر می‌رسد نتایج مطالعات قبلی که حاکی از همراهی بوده‌اند، توارث ژنی اختلال خلقی در خانواده‌هایی را مطرح کرده باشند که مورد مطالعه قرار گرفته‌اند و در سایر خانواده‌ها چنین نقشی نداشته‌اند (۱۱) یا به عبارت دیگر این ارتباط از نوع همراهی کاذب بوده باشد. با این حال، با توجه به متفاوت بودن جایگاه اتصال ژن‌های مربوط به بتاتالاسمی در جمعیت‌های مختلف، (به علت جایگاه چند ریختی یا پلی مورفیک خوشه ژن بتا گلوبین در جمعیت‌های مختلف) (۲۴،۲۳) تکرار این مطالعه در سایر جمعیت‌ها توصیه می‌شود.

سپاسگزاری

این پژوهش، طرح مصوب دانشگاه علوم پزشکی مازندران می‌باشد. بدین وسیله از اعضای محترم شورای پژوهشی که امکان انجام آن را فراهم نمودند و از راهنمایی‌های ارزشمند جناب آنان مهندس ناصر ولایی و سرکار خانم دکتر مهرنوش کوثریان و جناب آقای سید ابراهیم موسوی صمیمانه سپاسگزاری می‌شود.

مطالعه حاضر از نظر روش پژوهش که به صورت تحلیلی مورد-شاهدی (case-control) انجام شده، علی‌رغم این که شیوع بتاتالاسمی را در مبتلایان به اختلال خلقی دو قطبی بیش‌تر از گروه شاهد پیدا کرده، با توجه به تحلیل آماری، این یافته را فاقد اهمیت می‌داند. مقایسه شیوع بتاتالاسمی در مبتلایان به اختلال خلقی دو

قطبی نوع یک با شیوع تالاسمی بتا در جمعیت عمومی (۱۰ درصد از هزار دانش آموز دبیرستانی) (۳۱) نیز از نظر آماری با اهمیت تلقی نمی‌گردد ($X^2=0.19$ و $P=N.S.$). یکی از عوامل مداخله‌گر، انتقال تالاسمی به صورت ناقل خاموش (silent carrier) است. این افراد میکروسیتوز دارند ولی هموگلوبین A2 در آنها زیر ۳/۵ درصد (بین ۳/۳ تا ۳/۵ درصد) است (۱۳). با توجه به نادر بودن این وضعیت و یکسان بودن احتمال وجود این اختلال در گروه‌های مورد و شاهد، به نظر نمی‌رسد در نتایج نهایی اثر مخدوش کننده داشته باشد. یک عامل مداخله‌گر دیگر، کم‌خونی فقر آهن است. گفته شده که همزمانی کم‌خونی فقر آهن با بتاتالاسمی، موجب ساخته نشدن هموگلوبین A2 و در نتیجه مخفی شدن تشخیص بتاتالاسمی می‌گردد. لذا توصیه شده است به کسانی که دچار میکروسیتوز و هیپوکرومی با هموگلوبین A2 طبیعی باشند، به مدت یک ماه قرص سولفات آهن تجویز شده و مجدداً آزمایش‌ها تکرار شود. اما مطالعات اخیر نشان داده که تجویز آهن باعث تغییر معنی‌دار هموگلوبین A2 نمی‌شود (۳۲).

فهرست منابع

1. Nurnberger JI, Gershon ES: Genetics of affective disorders, In Handbook of Affective Disorders. Edited by paykel E. London, Churchill Livingstone-1982.
2. Kelsoe JR: Mood Disorders: Genetics. In Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Edited by Sadock

- BJ and Sadock VA. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2000. PP. 1308-1318.
3. Berrettini WH, Goldin IR, Nurnberger JI JR. Genetic factors in affective illness. *J psychiatr Res.* 1984; 18: 329-350.
 4. Bertelsen, A. in *Origin Prevention and Treatment of Affective Disorders* (eds Schou, M. & Stromgren, E.) London: Academic. 1979: 227-239.
 5. Cadoret, R. *Am. J. Psychiat.* 1978; 135: 463-466.
 6. Von Knorring, A, Cloninger C.R., Bohman M. & Sigvardsson, S. Archs gen. *Psychiat.* 1983; 40: 943-950.
 7. Mendlewicz, J.& Rainer, J.D. *Nature* 1977; 268: 327-329.
 8. Gersshon, E.S. in *Psychiatry Update* (ed. Grinspoon, L.) 434-456 Washington DC. American Psychiatric Press.
 9. Egeland, J.A.& Hostetter, A.M. *Am. J. Psychiat.* 1983; 140: 56-61.
 10. Egeland, J.A (ed.) *Descendants of Christian Fisher and other Amish and Mennonite Pioneer Families* Baltimore: Johns Hopkins. 1972.
 11. Sadock BJ, Sadock VA. Mood disorders. In: *Synopsis of Psychiatry*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2003. PP534-590
 12. Joffe RT, Horvath Z, Tarvydas I: Bipolar affective disorder and thalassemia minor. *Am J psychiatry*, 1986; 143(7): 933.
 13. Quirolo K and Vichinsky E. Hemoglobin disorders. In *Nelson Textbook of Pediatrics*. Edited by R.E. Behrman, R.M. Kliegman and H.B Jenson. Saunders, 2004. PP: 1623-1634.
 14. Leboyer M, Malafosse A, Bouland S. Tyrosin hydroxylase polymorphism associated with manic-depressive illness. *Lancet* 1990; 335: 1219.
 15. Singh AN, Maguire J: Bipolar Affective Disorder and Thalassaemia Minor - A genetic Linkage? *British Journal of Psychiatry* 1988; 152: 581.
 16. Scherer J. Eberle E: Minor affective disorder and heterozygous beta-thalassaemia. *Psychopharmacology (suppl)*; 1988; 96: 145.
 17. Harada H, Nakajima T, Inazawa J, Abe T: Bipolar affective disorder associated with β -thalassemia minor. *Biological psychiatry*, 1995; 37(7): 477-480.
 18. Bren A, Dunn P. Bipolar affective disorder and thalassaemia minor. Australia and New Zealand *Journal of Psychiatry*. 1998; 32(1): 141.
 19. Bocchetta A, and Del Zompo M: Bipolar affective disorder and Heterozygous β -thalassemia. *Am. J. psychiatry*. 1990; 147(8): 1094.

20. Weatherall DJ, Clegg JB, eds. *Thalassaemia syndromes*. Oxford: Blakwall Scientific Publication. 1981; P: 120.
۲۱. مجتهد زاده فریدون. انواع موتاسیون‌های بتاتالاسمی در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی سینا ساری در سال ۱۳۷۳. *نامه دانشگاه*، مجله علمی-پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، سال نهم، شماره ۲۲، ۲۳، بهار و تابستان ۱۳۷۸ ص ۳۲-۳۷.
22. Egeland JA, Gerhard S, Pauls DL. Bipolar affective disorders linked to DNA markers on chromosome 11. *Nature*, 1987; 325: 783-787.
23. Kelsoe JR, Ginns EI, Egeland JA. Re-evaluation of the linkage relationship between chromosome 11 p loci and the gene for bipolar affective disorder in the Old Order Amish. *Nature*. 1989; 342: 238-243.
۲۴. اصغری قراخیلی محمد و عابدیان صادق. بررسی میزان شیوع بیماری تالاسمی ماژور در استان مازندران در ۳ ماهه اول سال ۱۳۷۶. *پایان نامه* (شماره ۲۲۸) جهت اخذ درجه دکترای پزشکی عمومی. به راهنمایی دکتر فرهنگ بابامحمودی. دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مازندران.
25. Gelder M, Mayou R, Cowen Ph. Schizophrenia and Schizophrenia-like disorders. In: *Shorter Oxford Textbook of Psychiatry*. Oxford university Press. 2001; PP: 327-378.
26. Blazer DG: Mood disorders: epidemiology. In *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Edited by BJ Sadock and VA sadock. Lippincott Williams and Wilkins. 2000; PP: 1298-1308.
27. Gelder M, Mayou R, Cowen Ph. Mood disorders. In: *Shorter Oxford Textbook of Psychiatry*. Oxford university Press. 2001; PP: 269-326.
28. Hoing GR: Hemoglobin Disorders. In *Nelson Texbook of pediatrics*. Edited by RE Behman, RM Kliegman and HB Jenson WB saunders 2000; PP: 1478-1488.
29. Mendelewicz J, Linkoweski P, Guroff JJ VanPragg HM: Colour blindness linkage to bipolar manic-depressive illness. *Archives of General Psychiatry*, 1979; 36: 1442-1449.
30. Berrettini WH, Goldin LR, Nurenberger JI: Genetic factors in affective illness. *Journal of Psychiatric Research*, 1984; 18: 329-350.
۳۱. کوثریان مهنوش. بررسی موارد تالاسمی مینور در دانش آموزان پسر شهرستان ساری در سال ۱۳۶۹. *مجموعه مقالات سومین کنگره بیماری‌های کودکان*. دانشگاه علوم پزشکی تهران. تهران-چاپ شفق. مهر ماه ۱۳۷۰. ص ۷۰.
۳۲. کوثریان مهنوش، مهدوی محمدرضا، ولایی ناصر، رهبر فرانک و مرادی مرتضی. تأثیر تجویز سولفات آهن بر میزان هموگلوبین A₂. *نامه دانشگاه*. مجله علمی-پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، سال دوازدهم. شماره ۳۵، تابستان ۱۳۸۱، ص ۵۳-۵۹.

