

ارتباط افزایش سن پدران و بروز اسکیزوفرنی در فرزندان

Relationship Between Fathers' Age and Incidence Rate of Schizophrenia

A. Manteghi* A. Ziaee** A. Ussefi***

Objectives: 1% of world population is afflicted by schizophrenia and its destructive consequences. Both genetic and environmental factors are supposed to have a causative role. Genetic mutations occur under environmental influences or spontaneously. The second process occurs more frequently in the gametes of older men. So increased age of father is an important risk factor for genetic mutations.

Method: To study this relation, we compared paternal age of schizophrenic patients with healthy subjects and other non-schizophrenic psychotic patients. Study group included 465 persons (155 in each group) diagnosed according to DSM-IV diagnostic criteria, in Ebn-e-Sina Psychiatric Hospital during a 4 month period.

Findings: Average paternal age in schizophrenic, non-schizophrenic psychotic patients and healthy volunteers were: 33, 31.5 and 30 accordingly. Average maternal age was 27.6, 27.7 and 27.0 accordingly.

Paternal age of schizophrenic patients was significantly higher than the other two groups (and so about paternal age higher than 40).

In the previous studies both parental ages were reported to be important, but in our study there were no similar findings. Another interesting finding was a similar relation between paternal age and psychotic mood disorder in children.

Results: There is an important relation between age of father and risk of schizophrenia in his children.

Keywords: Schizophrenia, Father's age, Genetic Mutation.

*Assistant Professor of Mashad University of Medical Sciences

** Assistant Professor of Mashad Azad university

***Medical Doctor

چکیده

هدف: اسکیزوفرنی حدود ۱٪ افراد جامعه را مبتلا می کند (۲) و عواقب فردی، خانوادگی و اجتماعی ویرانگری به بار می آورد. هم عوامل وراثتی و هم عوامل محیطی در ایجاد آن مؤثر فرض شده اند (۱).

بررسی ارتباط افزایش سن پدران و بروز

اسکیزوفرنی در فرزندان

دکتر علی منطقی

استادیار روان پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

دکتر علیرضا ضیایی

استادیار دانشگاه آزاد مشهد

اشکان یوسفی

پزشک عمومی

کل واژگان: اسکیزوفرنی، سن پدری، جهش های

ژنتیک

مقدمه:

اسکیزوفرنی یک معضل عمده در سلامتی بشر است که حدود ۱٪ از جمعیت جهان را مبتلا می کند. هزینه های مستقیم و غیر مستقیم آن در سال ۱۹۹۰ از تمام بیمارهای سرطانی در آمریکا بیشتر بوده است. در سراسر جهان تحقیقات وسیعی در مورد این بیماری در دست انجام است. عاملی که اخیراً به عنوان یک عامل خطر در افزایش شانس ابتلاء به اسکیزوفرنی مطرح شده است افزایش سن پدری است. پژوهشی در دانشگاه کلمبیا مشخص کرده است که بالای بودن سن مردان در زمان بارور کردن همسرانشان باعث افزایش خطر ابتلاء به اسکیزوفرنی در فرزندان آنها می گردد. این تحقیق یافته های نوینی در حمایت از وجود ساعت بیولوژیک در مردان ارائه می دهد. همچنین باعث تأیید نظریه تجمع جهشی در اسپرم های مردان بر اثر افزایش سن، که قابل انتقال به فرزندان آنها هست نیز می گردد.

روشن تحقیق و مواد:

این تحقیق یک مطالعه کاربردی است روی ۱۸۵ بیمار مبتلاء به اسکیزوفرنی که در یک فاصله زمانی ۴ ماهه در مرکز روان پزشکی ابن سینای مشهد بستری شده اند. در ابتدا بیماران مورد مصاحبه قرار گرفتند و پس از اطمینان از سلامتی حافظه و جهت یابی، پرسش نامه ای که به این منظور تهیه شده بود تکمیل گردید. در مواردی که در سلامتی حافظه یا قابل اعتماد بودن اطلاعات بیمار تردید وجود داشت پرسش نامه با کمک خانواده بیمار تکمیل شد. ۳۰ نفر بعلت وجود سابقه خانوادگی مثبت از نمونه ها حذف شدند و ۱۵۵ نفر باقیمانده به عنوان گروه بیمار در نظر گرفته شدند. ۲ گروه شاهد (یک گروه بیمار روانی غیر اسکیزوفرنی و گروه دوم افراد سالم) نیز با همین حجم انتخاب شدند. گروه شاهد بیمار از بیماران همین مرکز که با تشخیص دیگری تحت درمان بودند گزینش شدند و به این ترتیب پرسش نامه در هر سه گروه تکمیل شد. در

جهش های ژنتیک تحت تأثیر عوامل محیطی و گاهی خودبه خودی اتفاق می افتد که شکل دوم آن در گامت های مردان مسن بیشتر رخ می دهد (۴). ولذا افزایش سن پدران یک عامل خطر مهم برای پیدایش جهش های ژنتیک است (۳). در این تحقیق جستجو جهت یافتن اثر افزایش سن پدران بر بروز اسکیزوفرنی به عنوان یک عامل خطر انجام شد.

روش: به این منظور سن پدر در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی به هنگام تولد آنها با گروههایی از افراد سالم و نیز بیماران روانی مبتلاء به سایر اختلالات (در هر گروه ۱۵۵ نفر) مورد مقایسه قرار گرفت. گروه مورد مطالعه از میان بیماران بستری در مرکز روان پزشکی ابن سینا در یک فاصله ۴ ماهه که بر اساس ملاک های DSM-IV واجد تشخیص اسکیزوفرنی یا سایر اختلالات روان پزشکی بودند انتخاب شدند.

یافته ها: سن متوسط پدر در گروه بیماران بستری مبتلا به اسکیزوفرنی ۳۳ سال و در گروه کنترل بیمار و شاهد سالم به ترتیب ۳۱/۵ و ۳۰ سال بود. متوسط سن مادر در سه گروه نیز به ترتیب ۲۷/۶، ۲۷/۷ و ۲۷ سال بود. سن متوسط پدر در گروه بیماران اسکیزوفرن با دو گروه کنترل بیمار و کنترل سالم تفاوت معناداری داشت و در گروه بیمار بالاتر بود. با در نظر گرفتن سن بالای چهل سال نیز تفاوت معناداری بین سن پدر در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی با ۲ گروه دیگر مشاهده شد.

در تحقیقات قبلی سن هردو والد در ایجاد بیماری دخیل شناخته شده بود اما در تحقیق ما چنین یافته ای وجود نداشت. یافته دیگر این پژوهش مشخص شدن ارتباط مشابه برای اختلالات خلقی بود. که نشان دهنده افزایش شانس بروز اختلال خلقی در فرزندان، با افزایش سن پدران بود.

نتیجه: یافته های این تحقیق می تواند راه گشای تحقیقات بزرگتر بوده و در پیشگیری از تولد بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی بیشتر مؤثر باشد.

گروه بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی: از ۱۵۵ بیمار این گروه ۹۰ نفر مرد و ۶۵ نفر زن بودند و میانگین سن آنها ۳۰/۱۲ یعنی حدود ۳۰ سال بود (جدول شماره ۱).

سن متوسط پدران به هنگام تولد نمونه ها ۳۲/۹۵ یعنی حدود ۳۳ سالگی بود و سن متوسط مادران به هنگام تولد نمونه ها ۲۷/۷۸ یعنی حدود ۲۸ سالگی بود. حدود ۲۴ درصد بیماران دارای سن پدر مساوی یا بیشتر از ۴۰ سال به هنگام تولدشان بودند و ۵/۸ یعنی حدود ۶ درصد آنها سن مادر مساوی یا بیشتر از ۴۰ سال به هنگام تولد داشتند. جدول شماره ۲ مقایسه جنس درسه گروه مورد مطالعه را نشان میدهد (۳۰ بیمار به علت داشتن سابقه فامیلی مثبت از بررسی حذف شدند و شرایط مکانی و زمانی در نمونه ها یکسان بود).

طبق نتیجه آزمون سه گروه از نظر جنس تفاوت معناداری نداشته و هماهنگ هستند.

پرسش نامه اطلاعات دموگرافیک بیمار به علاوه سابقه فامیلی، سایر بیماری ها، مشخصات و سن پدر، مشخصات و سن مادر درج شده بود. متغیرهای حذفی درهرسه گروه عبارتند از: سابقه فامیلی برای اسکیزوفرنی، سابقه فامیلی برای سایر بیماریهای روانی و سن نمونه بیش از ۴۰ سال.

یافته های تحقیق:

در این تحقیق تعداد کل افراد مورد مطالعه ۴۶۵ نفر بودند که درسه گروه ۱۵۵ نفری بشرح فوق قرار داشتند. گروه های فوق پس از تأثیر متغیرهای حذفی و متغیرهای زمینه ای مثل سن مادر و مکان و زمان بررسی، و متغیرهای اصلی شامل سن پدران و نوع بیماری مورد بررسی قرار گرفتند.

نتایج حاصله به شرح زیر است:

جدول ۱ - مقایسه میانگین سن در سه گروه مورد مطالعه

گروه	متغیر	میانگین	انحراف معیار	تعداد	حداقل	حداکثر
نرمال		۲۹/۳۴	۴/۳۸	۱۵۵	۲۰	۴۰
اسکیزوفرنی		۳۰/۱۲	۵/۰۴	۱۵۵	۲۰	۴۰
سایر اختلالات روانی		۲۹/۹۷	۴/۷۳	۱۵۵	۲۰	۴۰
جمع		۲۹/۹۶	۴/۷۶	۴۶۵	۲۰	۴۰

$$P = 0.308(\text{ns})$$

گروه کنترل بیمار: این گروه شامل ۱۵۵ بیمار مبتلا به سایر اختلالات روان پزشکی بجز اسکیزوفرنی منجر به بستری بود که با حذف ۳۵ نفر از نمونه اولیه به علت سابقه مثبت فامیلی برای بیماری روانی بدست آمده بود. شرایط مکانی و زمانی نیز یکسان بود.

این گروه شامل ۷۶ مرد و ۷۹ زن بودند. میانگین سن افراد مورد مطالعه ۲۹/۹۷ یعنی حدود ۳۰ سال بود. تعداد بیماران هرگروه به تفکیک اختلال روان پزشکی در جدول ۴ آمده است.

جدول شماره ۳ مقایسه میانگین سن پدران درسه گروه مورد مطالعه را نشان می دهد. طبق نتیجه آزمون آنالیز واریانس یک طرفه، میانگین سن پدر در سه گروه مورد مطالعه با یکدیگر تفاوتی معنی دار دارد. بطوریکه درگروه اسکیزوفرنی با میانگین سن تقریباً ۳ سال بیشتر از افراد نرمال است همچنین میانگین سن پدر بیماران دارای اختلال خلقی حدود ۲ سال بیشتر از افراد نرمال است (جدول شماره ۳).

جدول شماره ۲: مقایسه جنس درسه گروه مورد مطالعه

گروه	فراوانی		نرمال		اسکیزوفرنی		سایر اختلالات روانی		کل	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
مرد	۹۱	۵۸/۷	۹۰	۵۸/۱	۷۶	۴۹/۰	۲۵۷	۵۵/۳		
زن	۶۴	۴۱/۳	۶۵	۴۱/۹	۷۹	۵۱/۰	۲۰۸	۴۴/۷		
جمع	۱۵۵	۱۰۰/۰	۱۵۵	۱۰۰/۰	۱۵۵	۱۰۰/۰	۴۶۵	۱۰۰/۰		

Chi-square: P=0.160 (Ns)

جدول شماره ۳: مقایسه سن پدران در سه گروه مورد مطالعه

سن پدر	میانگین	انحراف معیار	تعداد	حداقل	حداکثر
نرمال	۳۰/۹۰	۷/۳۱	۱۵۵	۱۵/۰	۵۵/۰
اسکیزوفرنی	۳۲/۹۵	۸/۱۱	۱۵۵	۱۸/۰	۵۴/۰
سایر اختلالات روانی	۳۱/۵۰	۷/۵۴	۱۵۵	۱۸/۰	۵۵/۰

P=%005 (Sig)

جدول شماره ۴: توزیع فراوانی افراد مورد مطالعه برحسب گروه

اختلال روانی	تعداد	درصد
اختلال هذیبانی	۸	۵/۱۶
اختلال سایکوتیک. وابسته به مواد	۳۰	۱۹/۳۵
اختلال خلقی (با تابلو سایکوتیک)	۷۴	۴۷/۷۵
اختلال سایکوتیک گذرا	۱۵	۹/۶۷
اختلال اسکیزوافکتیو	۳	۱/۹۴
اختلال سایکوتیک NOS	۲۵	۱۶/۱۳
جمع	۱۵۵	۱۰۰

حدود ۶٪ از بیماران دارای سن مادری بیشتر یا مساوی ۴۰

سال به هنگام تولد بوده اند.

گروه شاهد سالم: این گروه شامل ۱۵۵ نفر افراد سالم بودند که سابقه ابتلاء روان پزشکی در خود و خانواده شان نداشتند. افراد سالم به روش نمونه گیری ساده و از یک

متوسط سن پدری ۳۱/۵ سال و متوسط سن مادری

۲۷/۶ یعنی حدود ۲۸ سال بود.

۱۶/۷۷ درصد یا حدود ۱۷٪ این گروه از بیماران دارای

سن پدری بیشتر یا مساوی ۴۰ سال بودند و درمورد مادران

هرچند نمونه های اختلال خلقی نسبت به بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی فراوانی کمتری داشت اما وجود چنین رابطه ای می تواند بعنوان یک یافته مقدماتی دراختلالات خلقی مطرح شود. در سایر اختلالات گروه بیمار چنین رابطه ای ملاحظه نشد اما بررسی های جداگانه در مورد هراختلال با تعداد نمونه های بیشتری می تواند مفید باشد.

در این مطالعه برای بیان متغیرهای اسمی از جدول توزیع فراوانی و در مورد متغیرهای کمی از میانگین و انحراف معیار استفاده شد. همچنین مقایسه گروه های مورد مطالعه از نظر متغیرهای کیفی توسط آزمون کای اسکوار و در مورد متغیرهای کمی توسط آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و t تست انجام شد. برای میزان های بدست آمده شاخص OR (نسبت شانس) و فاصله اطمینان ۹۵٪ نیز محاسبه شد تا شانس افراد مبتلا برای داشتن عامل خطر (سن بالای پدر هنگام تولد) در مقایسه با افراد دو گروه مقایسه گردد.

در آزمون های انجام شده ضریب اطمینان ۹۵٪ مدنظر بوده لذا در مواردی که مقدار P محاسبه شده کمتر از ۵٪ بوده فرضیه آماری مبنی بر تفاوت یا ارتباط معنی دار متغیرها تأیید گردیده است.

جدول ۵ میانگین سن مادران در گروههای مورد مطالعه

گروه	سن مادر	میانگین	انحراف معیار	تعداد	حداقل	حداکثر
نرمال	۲۶/۹۳	۶/۳۳	۱۵۵	۱۵	۴۹	
اسکیزوفرنیک	۲۷/۷۸	۶/۳۶	۱۵۵	۱۶	۴۵	
اختلال خلقی	۲۷/۷۶	۶/۰۸	۷۴	۱۷	۴۵	
سایر اختلالات روانی	۲۷/۴۶	۵/۷۸	۸۱	۱۷	۴۳	
جمع	۲۷/۴۴	۶/۳۲	۴۶۵	۱۵	۴۹	

Oneway- ANOVA : P=%649 (N.sig)

بالتر از آنها بود. همچنین سن متوسط مادری در هر سه گروه فاقد تفاوت معنادار و تأثیر آماری بود. جهت بررسی نقش و تأثیر افزایش سن بر ازدیاد پیدایش بیماری، گروه های مورد مطالعه را از نظر سن والدین هنگام تولد تقسیم بندی کرده، مسن بودن پدران را طبق نظر اکثر منابع

جامعه آماری یکسان از نظر مکانی و زمانی انتخاب شدند و موارد حذفی و زمینه ای در موردشان اجرا شده بود. در این گروه ۶۴ زن و ۹۱ مرد با سن متوسط ۲۹/۳۴ یعنی حدود ۳۰ سال و متوسط سن پدری ۳۰/۹۰ یعنی حدود ۳۰ سال و متوسط سن مادری ۲۶/۹۳ یعنی حدود ۲۷ سال بود.

افرادی که سن پدری بیشتر یا مساوی چهل سال به هنگام تولد داشتند ۱۹ نفر یا ۱۲/۳٪ بوده و افرادی که به هنگام تولد سن مادران ۴۰ سال یا بیشتر بوده ۷ نفر یا ۴/۵ درصد بودند. (جدول ۳ و ۲)

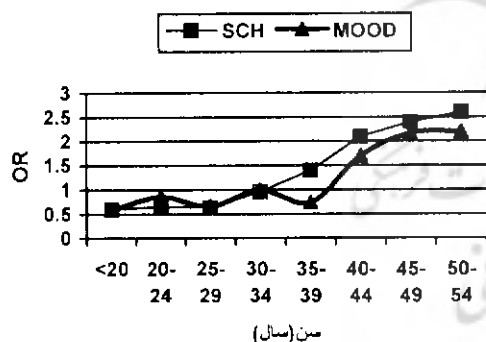
یافته های دیگر: در بررسی گروه کنترل بیمار ملاحظه شد که اختلال خلقی فراوانی بیشتری در مقایسه با سایر اختلالات ذکر شده در این تحقیق داشت (حدود ۴۸٪). پس از جدا کردن موارد شامل اختلالات خلقی مشاهده شد که سن پدری در مورد اختلالات خلقی هم می تواند یک عامل خطر باشد. بطوری که حدود ۲۲٪ از بیماران دارای سن پدری بیش از ۴۰ سال بودند حال آنکه در سایر اختلالات در گروه کنترل بیمار چنین رابطه ای دیده نشد. گروه بیماران دارای اختلال خلقی شباهت بیشتری با بیماران اسکیزوفرنیک از نظر سن پدری داشتند.

بحث و نتیجه گیری:

تفاوت معناداری بین جنس و سن افراد سه گروه مشاهده نشد. لذا متغیرهای نامبرده تأثیر معناداری در نتایج به دست آمده نداشته اند. سن متوسط پدران بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی تفاوت معناداری با دو گروه دیگر داشت و

نمودار رسم شده این مقایسه نشان داد که پس از ۴۰ سالگی پدران، احتمال بروز بیماری فرزندان بطور خطی زیاد می شود بطوریکه در ۵۰ سالگی و بیشتر به بالاترین مقدار خود که بیش از ۲ برابر گروه سالم است می رسد. این نمودار در مورد سن مادران نیز رسم شد که چنین رابطه خطی مشاهده نشد. (نمودار ۱)

در بررسی گروه کنترل بیمار و مقایسه آن با گروه بیماران و شاهد سالم مشاهده شد که افراد این گروه ها مجموعاً آزمون پدري بالا به هنگام تولد متأثر نشده اند. ولی پس از تقسیم این گروه به موارد خلقی و غیر خلقی مشاهده شد که در مورد اختلال خلقی وضعیت مشابه اسکیزوفرنی است.



نمودار ۱- رابطه سن پدر و بروز اسکیزوفرنی

(۴) داشتن سن بالای ۴۰ سال در نظر گرفتیم. مشاهده شد تفاوت مشاهده شده در گروه بیمار با دو گروه کاملاً معنادار است بطوری که یک چهارم از بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی دارای سن پدري بالای چهل سال بهنگام تولد بوده اند.

چنین تفاوت معناداری برای سن مادران در سه گروه دیده نشد. شاخص OR یا نسبت شانس که نسبت سن پدران در گروه های بیمار و کنترل را می سنجد در مورد بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی صعودی بوده و بیانگر شانس بیشتر ابتلاء همگام با افزایش سن پدري بود.

باتوجه به چند عاملی بودن بیماری اسکیزوفرنی سعی کردیم تا حد امکان متغیرهای مداخله ای و زمینه ای را در این بررسی تعدیل نماییم تا بررسی را در شرایط بیطرفانه تری انجام داده باشیم. از جمله بیماران بالای چهل سال به جهت بررسی اثرات در یک یا حداکثر ۲ نسل حذف شدند. موارد دارای سابقه مثبت فامیلی به جهت اثر احتمالی آن در بروز بیماری نیز حذف شدند.

با حداکثر سعی در تعدیل متغیرهای مداخله ای نیز تفاوت های مشاهده شده معنی دار ماند. برای بررسی اینکه با افزایش سن پدري از ۴۰ سالگی به بعد احتمال ابتلاء بازم بیشتر می شوند یا نه از فاکتور آماری **Odds Ratio** یا نسبت خطر استفاده کردیم و نسبت مذکور بین دو گروه بیمار و شاهد بیمار و سالم را بدست آوردیم.

جدول ۶: مقایسه سن پدر افراد نرمال با دو گروه اسکیزوفرنی و اختلالات خلقی

سن پدر	اسکیزوفرنی		اختلالات خلقی	
	OR	CI 95%	OR	CI 95%
<20	۰/۶۶	۰/۱۸-۲/۳۸	۰/۶۹	۰/۱۴-۳/۵
۲۰-۲۴	۰/۶۶	۰/۳۶-۱/۲	۰/۸۶	۰/۵۶-۲/۲
۲۵-۲۹	۰/۶۴	۰/۳۸-۱/۱	۰/۶۷	۰/۳۵-۱/۳
۳۰-۳۴	۰/۹۶	۰/۵۶-۱/۷	۱/۰	۰/۵۳-۲/۰
۳۵-۳۹	۱/۴	۰/۷۶-۲/۷	۰/۷۵	۰/۲۹-۱/۹
۴۰-۴۴	۱/۲	۰/۹۹-۴/۳	۱/۷	۰/۶۶-۱/۴
۴۵-۴۹	۲/۴	۰/۶۱-۵/۷	۲/۱۷	۰/۶۱-۷/۸
۵۰-۵۴	۲/۶	۰/۴۹-۱۳/۴	۲/۲	۰/۲۹-۱۵/۴

بررسیهای بیشتر با حجم نمونه های کافی برای هر کدام از اختلالات روان پزشکی دیگر قابل توصیه است .
طبق نتیجه آزمون آنالیز واریانس یکطرفه سن پدر در ۴ گروه مورد مطالعه با یکدیگر تفاوت معنادار دارد بطوریکه در گروه مبتلا به اسکیزوفرنی با میانگین تقریباً ۳ سال بیش از افراد نرمال است میانگین سن پدران بیماران اختلال خلقی حدود ۲ سال بیشتر از افراد نرمال است . (جدول ۳)

اگر این تفاوت در تمام اختلالات روانی وجود داشت، می باید آنرا در مورد تمام بیماران گروه شاهد بیمار ملاحظه می کردیم که چنین نشد و تفاوت تنها هنگامی ظاهر شد که بیماران با اختلال خلقی را از سایر بیماران جدا نمودیم . البته حجم نمونه در بررسی ها جهت بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی تعیین شده بود و نه اختلالات خلقی ، لذا

منابع

7 -Fathers age tied to schizizophrenia
(<http://www.nimh.nih.gov/home.htm>)

Accessed: Agust 28;2004.

8- Friedman J. M.: "Genetic disease in the offspring of older fathers " . obstet gynecol ; 1981, 57 : 754 .

9-. Human genetic, Humman mutation & paternal age 1972, ; 16 :77

10- Lcarp L . E.: Older fathers & Genetic, mutationsAM J.Med gent. 1980, 7 : 405 . 410 .

11- Kaplan & Saduck ,Comprebensive textbook of psychiatry 2000, volume one,chapter 12, schizophrenia.

12- Kinnell H .G.: parental age in schizophrenia, Br. J psychiatry , 1983, 142 : 201-204 .

13- The mutant theory of sbizophrenia; washington post . com

14-Zena stein & susser M.: The risk of having children in later life med; 2000, 173 : 295.

۱- کاپلان و سادوک : خلاصه روانپزشکی و علوم

رفتاری ، ترجمه دکتر رفیعی ، ویراست هشتم ، تهران :

نشر سالمی ۱۳۷۸ ، جلد دوم ، فصل ۱۳ ، اسکیزوفرنی .

2-Bassett Anne: Progress on the genetics of schizophrenia, J Medical Post, 1998,23(5):270-3

3- Ceow J. F.: The high spontaneous mutation rate : is it a health risk ? proc natl Acad sciusa , 1997 , 94 : 80-83.

4-Crow, J.F.: Spontaneous mutation as a risk factors. EXP clin Immunogenet, 1995, 12: 121.

5- Goode E.: Fathers Age Linked to Risk of Schizophrenia, J Archive of psychiatry, 2001, april 20:21-27.

6-Glausiusz J.: The Biology of ...schizophrenia seeds of psychosis, Discover,2001, Vol.22 No 10:243-247.