

## عوامل خطر ساز بیماری پارکینسون در خراسان جنوبی

دکتر کاویان فندهاری<sup>۱</sup>، دکتر محمد افشار<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup>نویسنده مسئول: دانشیار نورولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند E-mail: kavianghandehari@yahoo.com

<sup>۲</sup>استادیار علوم تشریح دانشگاه علوم پزشکی بیرجند

### چکیده

**زمینه و هدف:** عوامل شخصی و محیطی در ایجاد و جلوگیری از بیماری پارکینسون مؤثر است. جنس، سابقه خانوادگی بیماری پارکینسون، شغل کشاورزی، باسوادی، سابقه ضربه به سر، مصرف سیگار، مصرف آب چاه، مصرف زیاد دانه های روغنی، تماس با حشره کش ها و سموم نباتی را در ایجاد بیماری پارکینسون مؤثر می دانند. این مطالعه با هدف بررسی عوامل خطر ساز بیماری پارکینسون انجام شد.

**روش کار:** در این مطالعه مورد-شاهدی ۱۰۰ بیمار پارکینسونی و ۲۰۰ فرد غیر پارکینسونی هم سن مراجعه کننده به درمانگاه اعصاب دانشگاه علوم پزشکی بیرجند در طی سال های ۸۲-۱۳۸۱ بررسی شدند. تشخیص بیماری پارکینسون توسط متخصص بیماری های مغز و اعصاب صورت می گرفت و عوامل شخصی و محیطی ذکر شده در پرسشنامه ثبت می شدند. از آزمون های تی و مجذور کای برای تجزیه و تحلیل آماری استفاده شد.

**یافته ها:** ۶۸٪ بیماران پارکینسونی مرد و ۳۲٪ زن بودند. در گروه شاهد ۵۳٪ مرد و بقیه زن بودند. در تحلیل آماری سابقه خانوادگی، ابتلا به بیماری پارکینسون، شغل کشاورزی، باسوادی، وجود استرس و مصرف آب چاه بطور معنی داری در گروه مورد بیشتر بود ( $p < 0/05$ ). استعمال دخانیات و مصرف زیاد دانه های روغنی بطور معنی داری در گروه شاهد بیشتر بود ( $p = 0/001$  و  $p = 0/007$ ). در مورد متغیرهای تماس با حشره کش ها، سموم نباتی و سابقه ضربه به سر در دو گروه تفاوت معنی داری وجود نداشت.

**نتیجه گیری:** سابقه خانوادگی بیماری پارکینسون، شغل کشاورزی، باسوادی، استرس و مصرف آب چاه بعنوان عوامل خطر ساز بیماری پارکینسون مطرح است. مصرف سیگار و دانه های روغنی می توانند عوامل محافظت کننده در مقابل بیماری پارکینسون باشند.

**واژه های کلیدی:** پارکینسون، نوروترانسمیتر، عوامل خطر

تاریخ وصول: ۸۳/۳/۹ درخواست اصلاحات نهایی: ۸۳/۹/۱۵ پذیرش: ۸۴/۳/۱۶

### مقدمه

سلول های عصبی نیگرو استریاتال و کاهش تولید و آزاد شدن دوپامین در استریاتوم است. فرضیه عوامل محیطی در ۲۰ سال قبل با گزارش سندرم پارکینسونیسم در بالغین جوانی که مسمومیت با سم عصبی MPTP<sup>۱</sup> داشتند مطرح شد [۱]. این سم عصبی در انسان و میمون منجر به ایجاد سندرم پارکینسونیسم توسط تخریب سلول های عصبی نیگرواستریاتال می

بیماری پارکینسون از جمله شایع ترین بیماری های تخریبی سیستم اعصاب مرکزی بوده که با تخریب تدریجی سلول های عصبی نیگرواستریاتال همراه است. علت قطعی تخریب این سلول های عصبی در بیماری پارکینسون تاکنون ناشناخته است. در بیماری پارکینسون تعادل نوروترانسمیتر های دوپامین و استیل کولین در استراتوم به هم می خورد. این پدیده ناشی از تخریب

<sup>۱</sup> 1 Methyl-4 Phenyl 1,2,5,6 Tetrahydro Pyridine

خلاصه در جمع بندی مطالعات انجام شده فرضیه چند عاملی بودن بیماری پارکینسون بصورت ترکیبی از تداخل عوامل محیطی و ارثی مطرح است. در بررسی محققین تاکنون تحقیقی در این زمینه در ایران انجام نشده است. در این مطالعه مورد-شاهدی تاثیر عوامل احتمالی محیطی و زمینه خانوادگی تاثیر گذار بر بیماری پارکینسون در خراسان جنوبی بررسی شده است.

### روش کار

این مطالعه مورد-شاهدی آینده نگر بر روی ۱۰۰ بیمار پارکینسونی و ۲۰۰ مورد غیر پارکینسونی مراجعه کننده به درمانگاه مغز و اعصاب دانشگاه علوم پزشکی بیرجند طی سال های ۸۲-۱۳۸۱ انجام شد. تشخیص بیماری پارکینسون توسط متخصص مغز و اعصاب و بر اساس معیار تشخیصی انجمن پارکینسون انگلستان به صورت زیر انجام گرفت [۷].

شروع تدریجی کندی حرکتی و حداقل یکی از موارد زیر ۱- سفتی عضلانی ۲- رعشه استراحتی ۳- هرگز ۴- عدم ثبات وضعیتی که ناشی از اختلال اولیه بینایی مخچه ای وستیبولر و حس عمقی نباشد و نداشتن شرایط شامل ۱- سابقه سکتة های مغزی ۲- مصرف داروهای ضد جنون در زمان شروع علائم ۳- سابقه آنسفالیت ثابت شده ۴- علایم مخچه ای بانبسکی و دمانس زودرس ۵- سابقه ضربه مکرر به سر ۶- پاسخ منفی به درمان با لودوپا.

عوامل تاثیر گذار احتمالی نیز بصورت زیر تعریف شدند. ۱- سابقه خانوادگی یعنی وجود بیماری پارکینسون تشخیص داده شده توسط متخصص مغز و اعصاب در پدر، مادر، خواهر، برادر، عمه، عمو، دایی، خاله، پدر بزرگ و مادر بزرگ ۲- سابقه ضربه به سر در ۲۰ سال گذشته که منجر به مراجعه به بیمارستان شده باشد ۳- مصرف مداوم آب چاه بمدت حداقل ۱۰ سال ۴- شغل کشاورزی در ۲۰ سال اخیر ۵- استفاده شغلی از حشره کش ها و سموم نباتی در ۲۰ سال اخیر ۶- سیگار کشیدن حداقل نصف پاکت در روز در ۱۰ سال اخیر ۷- استرس روانی در ۵ سال اخیر که منجر به

شود. تزریق داخل صفاقی سم پاراکوت در موش ها نیز منجر به تخریب انتخابی سلول های عصبی نیگرواستریاتال شده است [۲]. پس از آن تاثیر عوامل محیطی مانند تماس شغلی با حشره کش ها و سموم نباتی، شغل کشاورزی و مصرف آب چاه در ایجاد بیماری پارکینسون گزارش شد. عوامل خطر ساز محیطی مانند حشره کش ها و سموم نباتی احتمالا با آسیب رساندن به سلول های عصبی نیگرواستریاتال منجر به کاهش دوپامین و بروز پارکینسونیسم می شوند ولی مکانیسم دقیق آسیب سلولی این مواد تاکنون مشخص نشده است [۱].

عامل بیماری پارکینسون شناخته نشده ولی بعضی از عوامل شغلی و محیطی را در بروز آن موثر می دانند. سایر موارد مانند مصرف داروهای ضد جنون و آنسفالیت نیز می توانند منجر به سندرم پارکینسونیسم شوند که در تشخیص افتراقی بیماری پارکینسون مطرح هستند. از سوی دیگر تاثیر سیگار کشیدن و مصرف زیاد دانه های روغنی به عنوان عوامل محافظت کننده در برابر این بیماری گزارش شده است [۱].

در مطالعات اپیدمیولوژیک سابقه خانوادگی بیماری پارکینسون در ۲۵-۱۰ درصد این بیماران وجود دارد. جهش در ژن آلفا سینوکلئین که در تشکیل اجسام لویی نقش دارد در این بیماران دیده شده است [۳]؛ همچنین اشکال ارثی کمیاب اتوزومال غالب و مغلوب نیز در این بیماری گزارش شده است [۱]. در مطالعات انجام شده در مناطق روستایی فرانسه تاثیر حشره کش ها و سموم نباتی بر ایجاد بیماری پارکینسون در افرادی که جهش در ژن مولد آنزیم سیتوکروم CYP2D6 دارند بیشتر از سایر افراد بوده است زیرا این آنزیم منجر به شکسته شدن و دفع بسیاری از حشره کش ها می گردد [۴]. در افراد با سابقه خانوادگی بیماری پارکینسون تاثیر تماس شغلی با حشره کش ها و سموم نباتی و همچنین مقادیر زیاد مس، سرب و منگنز در آب آشامیدنی نیز در ایجاد بیماری پارکینسون بیشتر از سایر افراد بوده است [۵]؛ بنابراین فرضیه ارثی بودن بیماری پارکینسون توجه زیادی در دهه اخیر ایجاد نموده است. بطور

و ۲۰/۷٪ گروه شاهد وجود داشت که تفاوت آن معنی دار نبود ( $p=0/08$ ). ۷/۷٪ گروه مورد و ۲۶/۱٪ گروه شاهد سیگاری بودند که تفاوت آن از نظر آماری معنی دار بود ( $p=0/007$ ).

جدول ۱. فراوانی نسبی عوامل شخصی و محیطی در یکصد بیمار پارکینسونی و دوپست فرد غیر پارکینسونی

گروه مطالعه	مورد	شاهد	سطح معنی
متغیر	درصد	درصد	داری
جنس مرد	۶۸	۵۳	۰/۰۸۴
سابقه خانوادگی	۲۱	۴	۰/۰۱۲
مصرف آب چاه	۱۵	۵	۰/۰۲۱
شغل کشاورزی	۴۳	۲۲	۰/۰۲
باسوادی	۲۴	۱۱	۰/۰۲
استرس	۵۳	۳۲	۰/۰۱۳
حشره کش ها و سموم	۱۹	۱۲	۰/۲۵۵
ضربه مغزی	۹	۲۱	۰/۰۸
مصرف دانه هاش روغنی	۱۰	۶۰	۰/۰۰۰۱
سیگار	۸	۲۶	۰/۰۰

مصرف زیاد دانه های روغنی نیز در ۹/۸٪ گروه مورد و ۶۰/۵٪ گروه شاهد وجود داشت ( $p=0/0001$ ). بنابراین سیگار کشیدن و مصرف زیاد دانه های روغنی بعنوان عوامل محافظت کننده در برابر بیماری پارکینسون در این مطالعه شناخته شدند. جدول (۱) فراوانی نسبی عوامل شخصی و محیطی در دو گروه را نشان می دهد.

### بحث

مطالعه حاضر نشان داد که بیماری پارکینسون دارای فراوانی نسبی بیشتر در مردان نسبت به زنان می باشد که با نتایج تحقیقات جمعیتی که نشان دهنده بالا بودن بیماری در مردان (۱/۵ برابر) است همخوانی دارد [۸]. گرچه این مطالعه تعیین کننده نوع خاصی از وراثت مندلی و یا جهش در گروه مورد نمی باشد ولی در گروه مورد سابقه خانوادگی بیماری پارکینسون بطور معنی داری بیشتر از گروه شاهد بود. منظور از سابقه خانوادگی فقط خویشاوندان درجه یک نبوده و تمام بستگان ذکر شده را شامل می شود. سایر تحقیقات نیز

مراجعه به پزشک و مصرف داروی اعصاب شود ۸- تحصیلات یعنی سواد خواندن و نوشتن ۹- مصرف دانه های روغنی شامل تخم آفتاب گردان، بادام، گردو، فندق و بنه بیشتر از ۵۰ گرم حداقل دو بار در هفته در ۵ سال اخیر.

گروه شاهد از بین افراد غیر پارکینسونی مراجعه کننده به درمانگاه اعصاب که با گروه مورد هم سن بودند، بطور تصادفی انتخاب شدند. اطلاعات بیماران و گروه شاهد در پرسشنامه استاندارد ثبت شد. برای تحلیل آماری از آزمون های مجذور کای و تی استفاده شد.

### یافته ها

در گروه مورد ۶۸ مرد (۶۸٪) و ۳۲ زن (۳۲٪) و در گروه شاهد ۱۰۶ مرد (۵۳٪) و ۹۴ زن (۴۷٪) وجود داشت. فراوانی بیماری پارکینسون در جنس مذکر بیشتر بود، هر چند این یافته از نظر آماری معنی دار نبود. بیشترین دهه شروع بیماری ۶۹-۶۰ سال (۳۸٪) بود و میانگین سنی افراد در زمان شروع بیماری  $63/6 \pm$  سال بود. سابقه خانوادگی بیماری پارکینسون در ۲۱/۲٪ گروه مورد و ۴/۲٪ گروه شاهد وجود داشت ( $p=0/012$ ). ۱۵/۱٪ گروه مورد و ۵/۴٪ گروه شاهد از آب چاه استفاده می کردند ( $p=0/021$ ). در گروه مورد ۴۳/۴٪ و در گروه شاهد ۲۲/۴٪ افراد کشاورز بودند ( $p=0/02$ ). ۲۴/۵٪ گروه مورد و ۱۰/۹٪ گروه شاهد با سواد بودند ( $p=0/03$ ). ضمناً هیچکدام از افراد با سواد در دو گروه تحصیلات بالاتر از دیپلم نداشتند. سابقه استرس در ۵۲/۸٪ گروه مورد و ۳۱/۹٪ گروه شاهد وجود داشت که تفاوت آن معنی دار است ( $p=0/03$ ). بنابراین سابقه خانوادگی بیماری پارکینسون، مصرف آب چاه، با سوادی، شغل کشاورزی و سابقه استرس بعنوان عوامل خطر ساز بیماری پارکینسون در این مطالعه مطرح می شوند. استفاده شغلی از حشره کش ها و سموم نباتی در ۱۸/۹٪ گروه مورد و ۱۲٪ گروه شاهد وجود داشت که تفاوت آن معنی دار نبود. سابقه ضربه به سر در ۹/۴٪ گروه مورد

به سر در گروه شاهد بیشتر بود که دلیل آن حذف بیماران با سابقه ضربه های مکرر از گروه مورد بر اساس معیار تشخیصی نامبرده است [۷۶].

مهمترین یافته این مطالعه فراوانی نسبی بیشتر سیگاری بودن در گروه شاهد است. در واقع مصرف سیگار بعنوان یک عامل محافظت کننده در برابر بیماری پارکینسون است. در مطالعه انجام شده در کالیفرنیا بر روی ۳۹۵ بیمار پارکینسونی، مصرف سیگار (حداقل یک بسته در روز) خطر بروز بیماری پارکینسون را بطور معنی داری کم نموده است [۱۸].

در مطالعه مشابه در هند نیز مصرف سیگار بمدت طولانی تر از ۲۰ سال خطر بروز بیماری پارکینسون را بطور معنی داری کاهش داد [۱۱]. در مطالعه انجام شده در ۳۰۰ بیمار پارکینسونی در چین مصرف سه بسته سیگار در روز بمدت ۱۰ سال خطر ابتلای به بیماری پارکینسون را ۶۲٪ کاهش داده است [۱۹].

گر چه نتایج تحقیقات اپیدمیولوژیک بیانگر نقش محافظتی سیگار کشیدن در برابر بیماری پارکینسون است ولی با توجه به مضرات مصرف سیگار در بروز سایر بیماری ها استفاده از سیگار با این بهانه منطقی نمی باشد. در مطالعه حاضر مصرف زیاد دانه های روغنی نیز بعنوان یک عامل محافظت کننده در برابر بیماری پارکینسون بدست آمد. در مطالعه انجام شده در آلمان نیز مصرف دانه های روغنی حداقل دو بار در هفته تاثیر مشخص محافظتی در برابر بیماری پارکینسون داشت [۲۰].

عوامل ارثی و محیطی بعنوان عوامل خطر ساز و گاهی محافظت کننده در بیماری پارکینسون تاثیر گذار بوده و بررسی نحوه تاثیر آنها نیازمند تحقیقات بیشتر در این زمینه می باشد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی مصوب در دانشگاه علوم پزشکی بیرجند بوده است. بدینوسیله از زحمات شورای پژوهشی و معاونت محترم پژوهشی دانشگاه تقدیر می گردد.

تاثیر مستقیم زمینه ارثی را در ایجاد بیماری پارکینسون نشان داده اند [۱۰ و ۹]. مصرف آب چاه بعنوان یک عامل خطر ساز بطور معنی داری در گروه مورد بیشتر بوده که در راستای نتایج مطالعات مشابه در این زمینه است [۱۲ و ۱۱]. وجود مقادیر زیادی از آهن، مس و منگنز در آب چاه به عنوان دلیل این امر در مناطق روستایی کالیفرنیا ذکر شده است [۱۳]. در واقع بعضی فلزات سنگین مانند منگنز در آب چاه ممکن است در بروز این بیماری نقش داشته باشند. فراوانی نسبی شغل کشاورزی بطور معنی داری در گروه مورد بیشتر بود که مشابه نتایج مطالعات جمعیتی در دانمارک و سایر مناطق در این زمینه می باشد [۱۵ و ۱۴]. در واقع عوامل محیطی اثر گذار در ایجاد بیماری پارکینسون که قبلا به آنها اشاره شده بیشتر در زندگی روستایی و شغل کشاورزی وجود دارند. فراوانی نسبی تحصیلات در گروه مورد بطور معنی داری بیشتر از گروه شاهد بود. در مرور مطالعات جمعیتی و اپیدمیولوژیک یافته ای به نفع و یا بر علیه این نتیجه به دست نیامده و تحقیقات بعدی در این زمینه ممکن است راهگشا باشد. فراوانی بیشتر استرس در گروه بیماران پارکینسونی این مطالعه، استرس را به عنوان یک عامل خطر ساز در بیماری پارکینسون مطرح می کند که نیاز به تایید این یافته در مطالعات مشابه بعدی دارد. در مطالعه حاضر ارتباط معنی داری بین تماس شغلی با حشره کش ها، سموم نباتی و بروز بیماری پارکینسون مشاهده نشده است، گرچه در گروه مورد سابقه تماس شغلی با مواد فوق فراوانی بیشتری داشت. در سایر بررسی های انجام شده تماس شغلی با حشره کش ها و سموم نباتی به عنوان عامل خطر ساز در ایجاد بیماری پارکینسون گزارش شده است [۱۶ و ۱۵، ۱۴]. از سوی دیگر در بررسی ۳۷۷ بیمار پارکینسونی در هند تاثیر تماس شغلی با حشره کش ها و سموم نباتی در ایجاد بیماری پارکینسون معنی دار نبود [۱۱]. سابقه ضربه به سر در مطالعه انجام شده در تایوان بعنوان عامل خطر ساز ایجاد بیماری پارکینسون در افراد جوانتر از ۴۰ سال گزارش شده است [۱۷]. در مطالعه حاضر سابقه ضربه

14-Tuchsen F, Jensen AA. Agricultural work and the risk of Parkinson's disease in Denmark, 1981-1993. *Scand J Work Environ Health*. 2000 Aug;26(4):359-62.

15-Herishanu YO, Medvedovski M, Goldsmith JR. A case-control study of Parkinsons disease in urban population of southern Israel. *Can J Neurol Sci*. 2001 May; 28(2): 144-7.

16-Baldereschi M, Dicarlo A, Chetti A, Carbonin P. Life style-related risk factors for Parkinsons disease: A population-based study. *Acta Neurol Scand*. 2003; 108(4):239-44.

17-Tsai CH, Lo SK, Chen HZ, Chen RS, Weng YH, Chang FC, et al. Environmental risk factors of young onset Parkinson disease: A case-control study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2002 Sep; 104(4): 328-33.

18-Paganini-Hill HA. Risk factors for Parkinson's disease: the leisure world cohort study. *Neuroepidem*. 2001 May, 20(2): 118-74.

19-Tan EK, Tan C, Fook-Chong SM, Lum SY, Chai A, Chung H, et al. Dose-dependent protective effect of coffee, tea and smoking in Parkinson's disease: a study in ethnic Chinese. *J Neurol Sci*. 2003 Dec; 261(1):163-7.

20-Hellenbrand W, Bauer G, Boeing H, Seidler A. Diet and Parkinson disease: a possible role for past intake of specific foods and food groups. Results from a self administrated food-frequency questionnaire in a case-control study. *Neurology*. 1996 Sep; 47(3):39-43.

## منابع

1-Samii A, Calne DB. Research into the etiology of Parkinson disease, In: Lewill PA, Oertel WH, editors, *Parkinson disease*. London: Martin Dunitz, 1999: 229-36.

2-McCormack AL, Thiruchelvam M, Manning-Bog AB, Thiffault C. Environmental risk factors and Parkinson's disease: Selective degeneration of nigral dopaminergic neurons caused by the herbicide Paraquat. *Neurobiol Dis*. 2002 Jul; 10(2): 119-27.

3-Broussolle E, Thobois S. Genetics and environmental factors of Parkinson disease. *Rev Neurol*. 2002 Dec; 158(1):11-23.

4-Elbaz A, Levecque C, Clavel J, Vidal JS, Richard F. CYP2D6 polymorphism, pesticide exposure, and Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2004 Mar; 55(3):430-4.

5-Gorell JM, Peterson EL, Rybicki BA. Multiple risk factors for Parkinson disease. *J Neurol Sci*. 2004; 217(2):169-74.

6-Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol*. 1999 Jan; 56(1): 33-9.

7-Clarke CE. *Parkinson Disease in Practice*, 1<sup>st</sup> ed. London: Royal Society of Medicine Press, 2001: 44-7.

8-Wooten GF. Male gender bias confirmed for Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:637-9.

9-Taylor CA, Saint-Hilaire MH, Cupples LA, Thomas CA. Environmental, medical and family history risk factors for Parkinson disease: A New England based case-control study. *Am J Med Genet*. 1999Dec;88(6):742-9.

10-Zorzon M, Capus L, Pellegrino A, Cazzato G, Zivadinov R. Familial and environmental risk factors in Parkinson disease: A case-control study in north east Italy. *Acta Neurol Scand*. 2002 Feb;105(2): 77-82.

11-Behari M, Srivastava AK, Das RR. Risk factors of Parkinson's disease in Indian patients. *J Neurol Sci*. 2001 Sep; 190(1-2): 49-55.

12-Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Priyadarshi SS. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a metaanalysis. *Environ Res*. 2001 Jun;86(2):122-7.

13-Powers KM, Smith-Weller T, Franklin GM. Parkinson's disease risks associated with dietary iron manganese and other nutrients intakes. *Neurology*. 2003 Jan; 60(11): 1961-6.