

## بررسی خصوصیات اپیدمیولوژیک و بالینی بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس با شروع زودرس و مقایسه آن با موارد شروع شده در دوران بلوغ، شهر همدان سال 83-84

شهیر مظاهری<sup>1</sup>، محمد مهدی فضلیان<sup>2</sup>، اکرم حسین زاده<sup>3</sup>

1- استادیار، گروه نورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان

2- پزشک عمومی، اورژانس بیمارستان تخصصی و فوق تخصصی بعثت، دانشگاه علوم پزشکی همدان

3- پزشک عمومی، مرکز بهداشت شهرستان همدان

یافته / دوره نهم / شماره 4 / زمستان 86 / مسلسل 34

### چکیده

دریافت مقاله: 86/8/12، پذیرش مقاله: 86/10/3

مقدمه: مولتیپل اسکلروزیس (MS) یکی از مهمترین بیماری‌های ناتوان کننده نورولوژیک در بالغین است. با این حال گزارشاتی دال بر بروز آن در سنین کمتر از 18 سال وجود دارد که از آن تعبیر MS با شروع زودرس می‌شود. برای کسب اطلاعات دقیق‌تر در خصوص MS با شروع زودرس در غرب ایران، ویژگی‌های اپیدمیولوژیک و بالینی بیماران مراجعه کننده به یک بیمارستان دانشگاهی در شهر همدان مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها: در قالب یک مطالعه توصیفی تعداد 155 بیمار مبتلا به MS مراجعه کننده به بیمارستان سینا شهر همدان در طی سالهای 1383 الی 1384 مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران مطابق معیار Poser انتخاب شدند. علاوه بر آن ویژگی‌های بالینی و اپیدمیولوژیک بیماران مبتلا به شروع زودرس بیماری با موارد معمول آن مقایسه و مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: در خصوص MS با شروع زودرس در این مطالعه، 23 نفر دارای سن کمتر یا مساوی 18 سال بودند که از این بین 7 بیمار مرد و 16 بیمار زن بودند. میانگین سنی این گروه  $16/63 \pm 16/22$  با محدوده 14 تا 18 سال بود. نوع بیماری MS در این گروه سنی به ترتیب 17 بیمار پس‌رونده-عودکننده، 5 بیمار پیشرونده ثانویه و یک بیمار پیشرونده اولیه بود. در هیچ یک از ویژگی‌های بالینی و اپیدمیولوژیک این بیماران تفاوتی آماری معنی داری بین گروه بالغین و این گروه مشاهده نگردید.

بحث و نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان دهنده تشابه ویژگی‌های اپیدمیولوژیک و بالینی بیماری MS در این مرکز دانشگاهی با سایر مراکز است. به جز آنکه در این مرکز موارد بیماری با شروع زودرس با شیوع بیشتری دیده می‌شود.

کلید واژه‌ها: تصلب متعدد (MS)، همه‌گیری شناسی، شروع زودرس، ارزیابی بالینی

آدرس مکاتبه: همدان، خیابان میرزاده عشقی، چهار راه پاستور، بیمارستان سینا، بخش نورولوژی

پست الکترونیک: [dr\\_sh\\_mazaheri@yahoo.com](mailto:dr_sh_mazaheri@yahoo.com)

## مقدمه

تصلب متعدد<sup>1</sup> یک بیماری وابسته به سیستم ایمنی با علل ناشناخته است که بخش میلین سیستم اعصاب مرکزی (CNS) در آن درگیر و تخریب می‌شود. این بیماری دارای تظاهرات گوناگون و متنوع بالینی است که در مطالعات متعدد تفاوت‌های قابل توجهی بین شیوع و علائم بالینی آن در نقاط مختلف دنیا گزارش گردیده است. این امر مؤید نقش عوامل محیطی و تفاوت‌های نژادی بر این بیماری است (1).

در این بین، کشور ایران در دسته کشورهای با شیوع پائین MS قرار گرفته است. این شواهد در چندین مطالعه منطقه‌ای به خصوص در کشورهای واقع در خاورمیانه گزارش گردیده است (2-5). نکته قابل تأمل آن است که کشور ایران به لحاظ موقعیت جغرافیایی و مساحت دارای شرایط محیطی و اقلیمی متفاوت و گوناگونی است، به گونه‌ای که پراکندگی قومی و آب و هوایی ساکنین جنوب، شمال، غرب و شرق آن با یکدیگر دارای تفاوت‌های اساسی و قابل توجهی است.

یکی از این موارد تفاوت، عرض جغرافیایی است. طبق شواهد منتج از مطالعات صورت گرفته در کشورهای دارای شیوع بالا (6-8) و شیوع پائین MS (9-11)، با افزایش عرض جغرافیایی میزان شیوع این بیماری افزایش می‌یابد. این یافته حتی در یک کشور نیز در استان‌ها و ایالات دارای چنین اختلافاتی نیز گزارش گردیده است (12). همچنین برخی از رژیم‌های غذایی و تفاوت‌های قومی نیز بین نقاط مختلف کشور متداول است که می‌تواند منشاء برخی تفاوت‌ها در الگوی پراکندگی بیماری MS در ایران باشد (10).

استان همدان با مرکزیت شهر همدان در طول جغرافیایی 20° 48' الی 27° 49' و عرض جغرافیایی 25° 34' الی 35° در غرب ایران و در دامنه‌ی کوه الوند با آب و هوایی سرد و خشک قرار دارد. جمعیت این استان طبق آخرین سرشماری 1/7 میلیون نفر است. در این استان گروه‌های قومی فارس،

ترک، لر، کرد با پراکندگی‌های مشخص جغرافیایی زندگی می‌کنند.

در خصوص MS با شروع زودرس اطلاعات دقیقی در کشور قابل دسترسی نبود و نویسندگان قادر به یافتن مطالعاتی که به مقایسه این گروه با گروه بالغین پرداخته باشد، نشدند. بنابر مطالب فوق و از آنجا که تعداد مطالعات موجود در خصوص پراکندگی این بیماری در ایران محدود است و همچنین تجربه عملی محققین در خصوص گزارش موارد MS با شیوع زودرس، این مطالعه در پی آن است تا به بررسی دوساله خصوصیات اپیدمیولوژیک و بالینی بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس با شروع زودرس و مقایسه آن با موارد شروع شده در دوران بلوغ در شهر همدان بپردازد.

## مواد و روشها

در قالب یک مطالعه توصیفی تعداد 155 بیمار مبتلا به MS که در بین سال‌های 83 الی 84 که به بیمارستان دانشگاهی سینای شهر همدان مراجعه کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند.

معیارهای ورود به مطالعه انطباق علائم بالینی و سابقه بیماران با معیارهای مطرح شده توسط Poser و همکاران بود (13). همچنین از یافته‌های مثبت در MRI این بیماران جهت تأیید تشخیص استفاده گردید. معیارهای خروج از مطالعه وجود سایر شرایطی بود که می‌توانست سبب بروز علائم کلینیکی مشابهی در بیماران شود که از آن جمله می‌توان به بیماری‌های لوپوس اریتماتوس، بهجت، شوگرن، واسکولیت‌ها، HIV، سیفلیس و لنفوم‌های گوناگون اشاره کرد. همچنین بیمارانی که دارای اطلاعات ناقص بودند یا تمایل به همکاری نداشتند نیز از مطالعه خارج شدند. دوره بیماری MS طبق معیار Lublin و Reingold به

### 1. Multiple Sclerosis

هیچ یک از ویژگی‌های بالینی و اپیدمیولوژیک این بیماران تفاوتی بین گروه بالغین و این گروه مشاهده نگردید. مدرک تحصیلی یک بیمار (0/6%) دکتری، 18 بیمار (11/6%) لیسانس، 46 بیمار (29/7%) دیپلم، 83 بیمار (53/5%) زیر دیپلم و هفت بیمار (4/5%) بی‌سواد بودند. تنها 30 نفر (19/4%) از بیماران دارای شغل ثابت بودند و بیشتر آنها بی‌کار (110 نفر)، از کار افتاده (14 نفر) و بازنشسته (یک نفر) بودند. 90 بیمار (58/1%) از شهرستان همدان و مابقی از سایر شهرستانها و استانهای مجاور به این مرکز درمانی مراجعه کرده بودند. از بین بیماران ساکن شهرستان همدان 35 بیمار (22/6%) سابقه مهاجرت در پنج سال گذشته را به این شهرستان داشتند. 101 نفر (65/2%) از بیماران مورد مطالعه متاهل بودند. غالب بیماران از خانواده‌های با جمعیت 4 الی 5 نفر بودند (69 بیمار) متوسط درآمد آنها بین 1/200 الی 2/500 میلیون ریال در ماه بود (61 بیمار). شایان ذکر است با استفاده از آزمون آماری مجذور کا، هیچ تفاوت آماری بین نوع بیماری MS و جنسیت بیماران فوق الذکر دیده نشد ( $P > 0/05$ ).

در خصوص سابقه خانوادگی MS در 14 بیمار (9%) در اقوام درجه یک، در 6 بیمار در اقوام درجه دوم و مجموعاً در 20 بیمار (12/9%) گزارش گردید. اکثر بیماران (77/4%) سابقه بستری در بیمارستان جهت مشکل فوق را داشتند که در این بین 77 بیمار (49/7%) یک یا دو بار، 32 بیمار (20/6%) بین سه الی چهار بار و 11 بیمار (7/1%) بیشتر از پنج بار در بیمارستان بستری شده بودند.

دارو درمانی در بیشتر این بیماران (93/5%) انجام پذیرفته بود. که در این بین معمولاً از بتا اینترفرون (Avonex or 1a) (Rebif) استفاده می‌شد. همچنین 104 بیمار (70/3%) از داروهای اکسی‌توسین، آمانتادین، آرام بخش‌ها، گاباپنتین و چند داروی دیگر به صورت منفرد یا ترکیبی برای درمان علامتی بیماری استفاده می‌نمودند. درمانهای جایگزین (مانند گیاهان

پس رونده - عود کننده (Relapsing-Remitting)، پیشرونده ثانویه (Secondary Progressive)، پیشرونده اولیه (Primary Progressive) و خوش خیم (Benign) تقسیم بندی می شود (14). با توجه به معیارهای فوق اطلاعات به صورت دستی استخراج و توسط نرم افزار SPSS 13 و آزمون‌های Student t test و Chi square مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. مقادیر P کمتر از 0/05 در این مطالعه معنی‌دار در نظر گرفته شد.

## نتایج

از 155 بیمار مورد بررسی 35 نفر (22/6%) مرد و 120 نفر (77/4%) زن بودند. میانگین سنی آنها در بدو شروع علائم  $27/71 \pm 9/41$  سال بود که میانگین سن مردان و زنان به ترتیب  $27/86 \pm 9/30$  و  $27/67 \pm 9/48$  سال بود که با یکدیگر اختلاف معنی داری نداشتند ( $P = 0/917$ ). نسبت زن به مرد در مطالعه حاضر 3/43 به یک برآورد شد.

در این بین 103 بیمار (66/5%) مبتلا به نوع پس‌رونده - عود کننده، 35 بیمار (22/6%) مبتلا به پیشرونده ثانویه، 16 بیمار (10/3%) مبتلا به پیشرونده اولیه و یک بیمار (0/6%) مبتلا به نوع خوش خیم MS بود. اولین علامت در 54 بیمار (34/84%) علائم چشمی (نوریت اپتیک)، در 45 بیمار (29/04%) علائم حرکتی، در 38 بیمار (24/51%) علائم حسی و در 25 بیمار (16/70%) علائم تعادلی (اختلالات مخچه‌ای و ساقه مغز) بود. همچنین در 25 بیمار (16/1%) بیش از دو اختلال در زمان شروع بیماری وجود داشته است.

در خصوص بیماری MS با شروع زودرس در این مطالعه، 23 نفر (14/83%) دارای سن کمتر یا مساوی 18 سال بودند. از این بین 7 بیمار مرد (30/44%) و 16 بیمار (69/56%) زن بودند. میانگین سنی این گروه  $16/63 \pm 16/22$  با محدوده 14 تا 18 سال بود. نوع بیماری MS در این گروه سنی به ترتیب 17 بیمار (73/92%) پس‌رونده-عودکننده، 5 بیمار (21/73%) پیشرونده ثانویه و یک بیمار (4/35%) پیشرونده اولیه بود. در

مقادیر بالایی از شروع زودرس در اردن 19/8% (17) و مقادیر پائینی از آن در روسیه 3/6% (18) گزارش گردیده است. در خصوص سن شروع بیماری در انواع بیماری MS، هرچند این مطالعه قادر به یافتن رابطه معنی‌داری در این بین نشد اما در سایر مطالعات سن ابتلا در نوع پیشرونده اولیه و ثانویه بیشتر گزارش گردیده است (19-21). نکته قابل توجه شیوع علائم بینایی در این مطالعه است. همانگونه که دیده شد 34/84% از بیماران دارای علائم بینایی و نوریت اپتیک به عنوان اولین علامت شده‌اند. این یافته از مقادیر گزارش شده در اکثر مطالعات بیشتر است. مثلاً در ژاپن 16/3 و در انگلیس 6% گزارش شده است. هرچند گزارشات نیز از شیوع 42% علائم چشمی در این بیماران در شروع بیماری وجود دارد (22-23).

مدت زمان نسبتاً طولانی بین شروع علائم و تشخیص این بیماران نشان دهنده این مهم است که تشخیص این بیماری خصوصاً انواع پیشرونده اولیه و ثانویه مورد غفلت قرار می‌گیرد. به همین دلیل توصیه می‌شود که تشخیص این بیماری در تشخیص افتراقی بیماران دارای علائم حسی، حرکتی و بینایی قرار گیرد. هرچند در این مطالعه جمعیت قابل قبولی از بیماران تحت درمان قرار داشتند، اما عدم پوشش 100% بیماران باید مورد توجه سیستم‌های درمانی قرار گیرد. یکی از دلایلی که به نظر می‌رسد در این امر دخیل باشد وضع اقتصادی بیماران است. زیرا درآمد آنها غالباً در حد متوسط بوده یا اینکه شغل خاصی نداشته‌اند.

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که ویژگی‌های اپیدمیولوژیک و بالینی بیماری MS در این مرکز دانشگاهی با سایر مراکز مشابه است بجز آنکه در این مرکز موارد بیماری با شروع زودرس و علائم چشمی با شیوع بیشتری دیده می‌شود. در این راستا در نظر داشتن تشخیص این بیماری در سنین زیر 18 سال و دقت در ارزیابی بیماران مبتلا به علائم حسی، حرکتی و چشمی بخصوص در زنان توصیه می‌شود.

دارویی، نیش زنبور عسل، همیوپاتی و ... در این بیماران با اقبال زیادی روبرو نبود (11/6%). همچنین از فیزیوتراپی در بهبود علائم 32 بیمار (20/6%) استفاده شده بود. مدت زمان بین شروع علائم تا تشخیص قطعی بیماری 14/49±25/75 ماه بود که این زمان بین زنان و مردان دارای تفاوت معنی‌داری نبود. همچنین این زمان در نوع پیشرونده-عود کننده 11/86±25/22 ماه، در نوع پیشرونده اولیه 15/55±13/79 ماه و در نوع پیشرونده ثانویه 21/98±30/43 ماه محاسبه گردید، که تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند (P= 0/132).

### بحث و نتیجه‌گیری

بیماری MS یک بیماری ناتوان کننده است که به دلیل ناشناخته و با واسطه سیستم ایمنی سبب آسیب به سیستم اعصاب مرکزی و دمیالینیزه شدن آن می‌گردد. در اکثر گزارش‌های نسبت ابتلای زنان به مردان بیشتر گزارش گردیده است. زنان 2 تا 3 برابر بیشتر از مردان به این بیماری دچار می‌شوند. در این مطالعه این نسبت 3/43 به یک محاسبه گردید که نسبت به سایر گزارش‌ها مقدار بیشتری را نشان می‌دهد. به طور نمونه در ژاپن این میزان 2/4 به یک (12)، در تهران 2/5 به یک (15) و بزریل 3 به یک (16) گزارش گردیده است. همانگونه که دیده می‌شود نسبت ابتلای زنان در این مطالعه حتی نسبت به مطالعه انجام شده در تهران بالاتر است.

همانند سایر مطالعات، میزان موارد پیشرونده-عود کننده در صدر انواع MS در این شهر قرار دارد. با این حال شیوع نوع پیشرونده اولیه و ثانویه از سایر گزارشات منتشره از تهران بیشتر است. شیوع نوع پیشرونده اولیه در 200 بیمار مورد بررسی در تهران 7% و پیشرونده ثانویه 5% بوده است (15). در حالیکه این میزان در استان همدان به ترتیب 10/3% و 22/6% بوده است.

همچنین میزان موارد با شروع زودرس در همدان از سایر آمار منتشره دارای تفاوت‌هایی بود. بدین صورت که در همدان 14/83% از بیماران کمتر یا مساوی 18 سال سن داشتند ولی

## References

- Ebers GC. The natural history of MS. In: Paty DW, Ebers GC (eds). Multiple sclerosis. Philadelphia: FA Davis and Co, 1998.
- al Rajeh S, Bademosi O, Ismail H, Awada A, Dawodu A, al-Freihi H, et al. A community survey of neurological disorders in Saudi Arabia: the Thughbah study. *Neuroepidemiology* 1993;12:164-78.
- Yaqub BA, Daif AK. Multiple sclerosis in Saudi Arabia. *Neurology* 1988;38:621-23.
- al-Din AS, Khogali M, Poser CM, al-Nassar KE, Shakir R, Hussain J, et al. Epidemiology of multiple sclerosis in Arabs in Kuwait: a comparative study between Kuwaitis and Palestinians. *J Neurol Sci* 1990;100:137-41.
- Najim Al-Din AS, Kurdi A, Mubaidin A, El-Khateeb M, Khalil RW, Wriekat AL. Epidemiology of multiple sclerosis of Arabs in Jordan. *J Neurol. Sci* 1996;135:162-67.
- Islam T, Gauderman WJ, Cozen W, Hamilton AS, Burnett ME, Mack TM. Differential twin concordance for multiple sclerosis by latitude of birthplace. *Ann Neurol*. 2006;60:56-64.
- Rosati G, Aiello I, Pirastru MI, Mannu L, Sanna G, Sau GF, et al. Epidemiology of multiple sclerosis in northwestern Sardinia: further evidence for higher frequency in Sardinians compared to other Italians. *Neuroepidemiology* 1996;15:10-19.
- Kremenutzky M, Cottrell D, Rice G, Hader W, Baskerville J, Koopman W, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1999;122:625-39.
- Compston A, Ebers G, Lassmann H, McDonald I, Matthews B, Wekerle H. *McAlpine's multiple sclerosis*, 3rd edition. London: Churchill Livingstone; 1998.
- Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci* 2001;22:117-39.
- Rosati G. Descriptive epidemiology of MS in Europe in the 1980s: a critical overview. *Ann Neurol* 1994;36 (Suppl. 2):S164-74.
- Houzen H, Niino M, Kikuchi S, Fukazawa T, Nogoshi S, Matsumoto H, et al. The prevalence and clinical characteristics of MS in northern Japan. *J Neurol Sci* 211: 49-53, 2003.
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983;13:227-31.
- Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996;46:907-11.
- Kalanie H, Gharagozli K, Kalanie AR. Multiple sclerosis: report on 200 cases from Iran. *Mult Scler*. 2003;9:36-38.
- Arruda WO, Scola RH, Teive HA, Werneck LC. Multiple sclerosis: report on 200 cases from Curitiba, Southern Brazil and comparison with other Brazilian series. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59:165-70.

18. El-Salem K, Khader Y. Comparison of the natural history and prognostic features of early onset and adult onset multiple sclerosis in Jordanian population. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006 Jul 24; [Epub ahead of print].
19. Gaikova ON, Bisaga GN, Onishchenko LS, Chikurov AA, Pakhomov IM, Pozdniakov AV, et al. New morphological data on multiple sclerosis. *Arkh Patol*. 2006; 68: 28-34.
20. McDonnell GV, Hawkins SA. Primary progressive multiple sclerosis: increasing clarity but many unanswered questions. *J Neurol Sci* 2002;199:1–15.
21. Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, McDonald WI, Brochet B, Filippi M et al. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:1085–1096.
22. Bashir K, Whitaker JN. Clinical and laboratory features of primary progressive and secondary progressive MS. *Neurology* 1999;53:765–771.
23. Aribal ME, Altun E. Optic neuritis due to multiple sclerosis. *JBR BTR*. 2006; 89:114-5.