

## *Multiple Sclerosis Registry in Kermanshah Province, Iran 2018*

Nazanin Razazian<sup>1</sup>,  
Soraya Siabani<sup>2</sup>,  
Daryoush Afshari<sup>3</sup>,  
Mansour Rezaei<sup>4</sup>,  
Negin Fakhri<sup>5</sup>,  
Kianoosh Khamooshian<sup>6</sup>,  
Marjan ghavimi<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Professor, Department of Neurology, Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

<sup>2</sup> Assistant Professor, Faculty of Public Health, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

<sup>3</sup> Associate Professor, Department of Neurology, Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

<sup>4</sup> Professor, Department of Biostatistics, Social Development and Health Promotion Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

<sup>5</sup> MSc in Biostatistics, Student Research Committee, Faculty of Health, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

<sup>6</sup> Neurologist, Imam Reza Hospital, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

(Received January 20, 2020 ; Accepted August 11, 2020)

### **Abstract**

**Background and purpose:** Multiple sclerosis (MS) is the most prevalent neurological disability in young adults. This study aimed at reporting MS registry in Kermanshah province, Iran 2018.

**Materials and methods:** In this cross-sectional study, demographic and clinical characteristics of 353 patients were recorded in MS registry. Data analysis was done in SPSS V25.

**Results:** Patients aged 18-62 years, including 80% females (mean age: 36.1 years) and 20% males (mean age: 37.9 years). Almost 45% were born between 1981 and 1991. Relapsing-remitting MS (RRMS) was seen in 72%. Visual symptoms were initial signs of the disease in 37% of the patients. The mean age of onset of the disease was found to be high in patients with primary progressive MS (PPMS) and low in those with progressive-relapsing MS (PRMS). Among the patients, 87% were able to walk at least 100 meters.

**Conclusion:** The epidemiological situation of MS in Kermanshah province is similar to other parts of Iran. Planning according to national programs are suggested for the management and control of this disease in Kermanshah province.

**Keywords:** Multiple Sclerosis, registry, Kermanshah

**J Mazandaran Univ Med Sci 2020; 30 (189): 147-152 (Persian).**

\* **Corresponding Author: Negin Fakhri** - Faculty of Health, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran  
(E-mail: n.fakhri94@yahoo.com)

## نتایج ثبت بیماری مالتیپل اسکلروزیس در کرمانشاه در سال ۱۳۹۷

نازنین رزایان<sup>۱</sup>  
ثریا سیابانی<sup>۲</sup>  
داریوش افشاری<sup>۳</sup>  
منصور رضایی<sup>۴</sup>  
نگین فخری<sup>۵</sup>  
کیانوش خاموشیان<sup>۶</sup>  
مرجان قویمی<sup>۶</sup>

## چکیده

**سابقه و هدف:** مالتیپل اسکلروزیس (Multiple Sclerosis) یا MS شایع‌ترین بیماری ناتوان‌کننده نورولوژیک در بالغین جوان است. هدف مطالعه حاضر گزارش نتایج ثبت بیماری MS در سال ۱۳۹۷ در استان کرمانشاه می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه مقطعی، که از شهریور ۱۳۹۶ تا شهریور ۱۳۹۷ انجام شد، ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی ۳۵۳ بیمار در سامانه ثبت بیماری MS ثبت گردید. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS25 پردازش شدند.

**یافته‌ها:** بیماران در دامنه سنی ۱۸ تا ۶۲ سال بودند. ۸۰ درصد افراد زن و ۲۰ درصد مرد بودند. میانگین سنی در مردان ۳۷/۹ و در زنان ۳۶/۱ سال بود. ۴۵ درصد بیماران متولد سال‌های ۱۳۶۰ تا ۱۳۷۰ بودند. ۷۲ درصد بیماران، MS نوع RR (عودکننده-فروکش‌یابنده) داشتند. علامت اولیه بیماری در ۳۷ درصد افراد علائم بینایی بود. میانگین سن شروع بیماری در MS نوع PP (پیشرونده اولیه) از همه بیش تر و در MS نوع PR (عودکننده-پیشرونده) از همه کم تر بود. ۸۷ درصد از افراد توانایی حداقل ۱۰۰ متر پیاده روی را داشتند.

**استنتاج:** وضعیت اپیدمیولوژیک بیماری MS در استان کرمانشاه مشابه با سایر نقاط ایران است. برنامه‌ریزی مشابه با برنامه‌های کشوری برای مدیریت و کنترل این بیماری در استان کرمانشاه پیشنهاد می‌شود.

**واژه‌های کلیدی:** مالتیپل اسکلروزیس، رجیستری، کرمانشاه

## مقدمه

که تأثیر به‌سزایی در کیفیت زندگی آن‌ها دارد (۱). MS می‌تواند باعث ایجاد اختلال حسی، شناختی، بینایی، گفتاری، تعادل و نیز ضعف و گرفتگی عضلانی، خستگی، لرزش اندام‌ها و غیره در بیماران

بیماری مالتیپل اسکلروزیس: Multiple Sclerosis (MS) یکی از بیماری‌های مزمن سیستم عصبی مرکزی و از ناتوان‌کننده‌ترین بیماری‌ها در بالغین است. این بیماران عوارض گوناگونی را تجربه می‌کنند

E-mail: n.fakhri94@yahoo.com

**مؤلف مسئول: نگین فخری** - کرمانشاه: دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، دانشکده بهداشت

۱. استاد، گروه مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۲. استادیار، گروه بهداشت عمومی، دانشکده علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۳. دانشیار، گروه مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۴. استاد، گروه آمار زیستی، مرکز تحقیقات توسعه اجتماعی و ارتقاء سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۵. کارشناس ارشد آمار زیستی، کمیته تحقیقات توسعه دانشجویی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۶. متخصص مغز و اعصاب، دانشکده علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۱۰/۳۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۸/۱۱/۱۹ تاریخ تصویب: ۱۳۹۹/۵/۲۱

سطح استان کرمانشاه است که برای برنامه‌ریزی، مدیریت و کنترل این بیماری مفید خواهد بود.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه مقطعی در دوره زمانی یک ساله از شهریور ۱۳۹۶ تا شهریور ۱۳۹۷ اجرا شد. جامعه مطالعه بیماران MS ساکن در استان کرمانشاه بود. همه نمونه‌های ثبت شده در رجیستری به روش در دسترس مورد مطالعه قرار گرفتند. معیار ورود به مطالعه (ثبت در رجیستری) تشخیص قطعی بیماری MS با تایید پزشک و انجام MRI بود. داده‌های پژوهش در سامانه ثبت بیماری MS ثبت شد. تغییرهای دموگرافیک شامل جنسیت، سن، وضعیت تاهل، وضعیت تحصیلی و شغلی و متغیرهای بالینی شامل مصرف سیگار، سابقه خانوادگی بیماری، سن شروع و علامت اولیه بیماری، نوع MS و پیشرفت آن و وضعیت جسمانی و توانایی راه رفتن بودند جهت افزایش پوشش ثبت، علاوه بر بیماران MS معرفی شده از بیمارستان‌ها یا مطب متخصصین مغز و اعصاب، از پرونده‌های موجود در حوزه معاونت درمان و انجمن MS نیز استفاده شد. هرچند اطلاعات پرونده‌های اشاره شده کامل نبود و امکان دسترسی به همه بیماران وجود نداشت، اما تلاش شد تا صحت و دقت داده‌های مطالعه حفظ شود. رضایت بیماران جهت ثبت در رجیستری، با توضیح اهداف و اطمینان به آن‌ها در مورد محرمانه ماندن اطلاعات جلب شد. پژوهش و استخراج داده‌ها از سامانه با اخذ مجوز از مالک حقوقی (مرکز تحقیقات MS دانشگاه علوم پزشکی تهران) بود. داده‌ها پس از کنترل کیفی با نرم افزار آماری SPSS-25 توصیف و تحلیل شدند.

## یافته‌ها و بحث

در این مطالعه ۳۵۳ بیمار مبتلا به MS در دامنه سنی ۱۸ تا ۶۲ سال بررسی شدند. در حدود ۸۰ درصد بیماران (۲۸۳ نفر) زن بودند و نسبت جنسیتی زن به مرد ۴ به

شود (۲) علت اصلی MS ناشناخته است و تحقیقات مختلف نشان می‌دهند که مجموعه‌ای از عوامل محیطی و ژنتیکی در بروز آن نقش دارند (۳). مکان جغرافیایی زندگی، سابقه فامیلی مثبت، وجود نوعی ژن شناخته شده و نژاد از عوامل خطر شناخته شده این بیماری هستند. در کسانی که از نظر ژنتیکی به این بیماری مستعد می‌باشند، عوامل محیطی می‌تواند در خطر بروز بیماری تاثیرگذار باشد (۴). دارا بودن اطلاعات پایه دموگرافیک و اپیدمیولوژیک این بیماری، کمک شایانی به شناسایی، تشخیص، درمان و در نهایت کنترل آن می‌کند.

برنامه‌های ثبت بیماری‌ها شامل فرآیندهای ساختارمند شامل جمع‌آوری و ثبت اطلاعات، پالایش، ذخیره‌سازی، آنالیز و تهیه گزارش‌های منظم از داده‌های مربوط به بیماری می‌باشد. ثبت بیماری MS از ده‌ها سال پیش در کانادا، ایالات متحده و اروپا آغاز شده است (۵). بهترین سیستم ثبت بیماری MS مرتبط به کشورهای اروپایی است که ۷۷ درصد رجیستری‌ها مبتنی بر بیمارستان، ۳۸ درصد مبتنی بر جمعیت و ۱۳ درصد شامل هر دو نوع است. هدف اولیه سیستم ثبت MS در کشور نروژ، تحقیقات بود، اما به کنترل کیفیت ارائه خدمات بهداشتی به بیماران MS گسترش داده شد. سیستم ثبت MS کرواسی در سال ۲۰۰۷ توسط انجمن MS کرواسی آغاز شد. هدف مهم از ثبت بیماری MS در این کشور، برآورد هزینه و مقرون به صرفه بودن درمان MS است (۶). تاکنون در ایران برنامه ثبت مدون برای بیماران مبتلا به MS وجود نداشته است. اخیراً معاونت تحقیقات وزارت بهداشت، برنامه ثبت کشوری بیماران MS با مرکزیت دانشگاه تهران را به رسمیت شناخته و سایر دانشگاه‌ها را تشویق به پیوستن به این برنامه نموده است. پیرو راه‌اندازی این سیستم در استان کرمانشاه، امکان بررسی اپیدمیولوژیک بیماری MS در این استان فراهم شد. مقاله حاضر گزارشی از نتایج ثبت یک ساله MS و بررسی وضعیت موجود بیماری در

دست آمد. طبق گزارش مطالعه مروری نظام مند "اپیدمیولوژی مالتیپل اسکلروزیس در ایران" نسبت زن به مرد در مطالعات مختلف در محدوده ۱/۸ تا ۳/۶ گزارش شد (۷). شیوع بیش تر بیماری در زنان در مطالعه حاضر ممکن است مرتبط با کمبود ویتامین دی در زنان این منطقه باشد (۸). بیش از ۹۰ درصد این افراد متولد استان کرمانشاه و حدود ۶۳ درصد متولد شهر کرمانشاه بودند. میانگین سنی در زنان  $36/1 \pm 9/5$  و در مردان  $37/9 \pm 11/4$  سال بود. میانگین سنی در مطالعه شرف‌الدین زاده (۹) در زنان و مردان به ترتیب  $30/7 \pm 8/48$  و  $33/4 \pm 8/46$  سال گزارش شد. میانگین سنی بیماران در مطالعه ما بیش تر بود. به نظر می‌رسد اختلاف در زمان انجام مطالعه علت این موضوع باشد. پژوهش اشاره شده ۷ سال پیش اجرا شد. حدود نیمی از بیماران (۴۵ درصد) متولد دهه ۱۳۷۰-۱۳۶۰ بودند و متولدین ده‌های ۱۳۸۰-۱۳۷۰، ۱۳۶۰-۱۳۵۰ و ۱۳۵۰-۱۳۴۰ به ترتیب (۲۰، ۱۸ و ۱۷) درصد از موارد را به خود اختصاص دادند. تاکنون پژوهشگران بیش ترین موارد زمان ابتلا به MS را در سنین ۲۰ تا ۴۰ سالگی گزارش نموده‌اند. بیماران مطالعه حاضر به انتهای این بازه سنی نزدیک تر هستند. تاثیر استرس و یا محدودیت مراقبت‌های مادران باردار مربوط به دوره ۸ ساله جنگ در این استان را می‌توان از عوامل احتمالی افزایش این بیماری در متولدین دهه ۱۳۶۰-۱۳۷۰ دانست. اگرچه استرسی مانند جنگ نمی‌تواند علت بیماری باشد اما ممکن است در ظهور بیماری نقش داشته باشد. Golan و همکاران (۱۰) با بررسی ۱۵۶ بیمار مبتلا به MS نشان دادند که مواجهه افراد با استرس جنگ موجب افزایش خطر عود MS می‌شود. مطالعه Gardener (۱۱) در سال ۲۰۰۹ نشان داد که شروع دیررس مراقبت‌های پره‌ناتال با ریسک بالاتر بروز MS در فرزندان همراه است. از سویی دیگر بیش تر بودن فراوانی بیماران MS متولد دهه ۶۰ در مطالعه حاضر، می‌تواند به دلیل بیش تر بودن جمعیت این افراد در نتیجه افزایش قابل توجه رشد جمعیت ایران در دهه ۶۰ باشد.

در این مطالعه حدود ۶۰ درصد از بیماران تحصیلات دیپلم و دانشگاهی داشتند. در مطالعه عباسی در ایران (۱۲) نیز شیوع بیش تر MS در افراد با تحصیلات بالاتر گزارش شد. حدود ۱۰ درصد از بیماران این مطالعه سیگار مصرف می‌کردند. یافته‌های مطالعه عباسی در ایران بر روی ۶۶۰ نمونه MS بیانگر فراوانی ۹/۸ درصد بیماران سیگاری و عدم ارتباط بین MS و مصرف سیگار بود. از سویی دیگر نتایج مطالعه Riise و همکاران در جمعیت عمومی ساکن هوردلند (نروژ) نشان داد که خطر ابتلا به MS برای افراد سیگاری بیش تر از افراد غیرسیگاری است (۱۳). جدول شماره ۱ نتایج مربوط به سایر متغیرهای دموگرافیک را نشان می‌دهد.

جدول شماره ۱: برخی اطلاعات دموگرافیک بیماران ثبت شده در برنامه ثبت بیماری MS کرمانشاه در سال ۱۳۹۷\*

متغیر	گروه بندی	تعداد (درصد)	
فصل تولد	بهار	۵۳ (۲۴/۵)	
	تابستان	۶۷ (۳۱)	
	پاییز	۳۵ (۱۶/۲)	
جمع	زمستان	۶۱ (۲۸/۲)	
		۲۱۶	
	وضعیت تاهل	مجرد	۱۰۵ (۳۰/۶)
متاهل		۲۰۹ (۶۰/۹)	
بیوه و مطلقه		۲۹ (۸/۵)	
جمع		۳۴۳	
	وضعیت شغلی	شاغل	۶۲ (۱۸/۶)
		بیکار	۸۳ (۲۴/۹)
بازنشسته		۲ (۰/۶)	
جمع	ناخوان	۱۲ (۳/۶)	
	خانه دار	۱۵۵ (۴۶/۴)	
	دانشجو- دانش آموز	۲۰ (۶)	
		۳۴۴	

\* تفاوت جمع‌ها به دلیل وجود اطلاعات گمشده در برخی داده‌ها است

در مطالعه حاضر ۶۵ نفر (۱۹ درصد از کل افراد) دارای سابقه خانوادگی MS بودند. صحرائیان (۱۱) و اعتمادی فر (۷) در مطالعات خود در مناطق مختلف ایران درصد بیماران دارای سابقه خانوادگی را کم تر از مطالعه ما و به ترتیب ۹/۵ درصد و ۱۱/۶ درصد گزارش نمودند. بیش تر بودن این فراوانی در مطالعه حاضر می‌تواند به علت فراوانی بیش تر موارد ازدواج‌های فامیلی در مناطق غرب کشور از جمله استان کرمانشاه باشد. جدول

شهرهای مختلف ایران ۲۴/۹ سال و در مطالعه طغیانی فر در اصفهان ۲۹/۷ سال گزارش شد. با توجه به این که سن بالاتر در شروع MS با پیش آگهی بدتری همراه است (۱۶)، نیاز به مراقبت‌ها و خدمات درمانی بیش‌تر برای بیماران این منطقه در سال‌های آتی پیش‌بینی می‌شود. میانگین سن شروع بیماری در بیماران MS نوع PR از همه کم‌تر بود. تفاوت معنی‌داری از نظر میانگین فاصله زمانی شروع علائم تا تشخیص بیماری در بین انواع مختلف بیماری وجود داشت. این فاصله زمانی در MS نوع PP از همه بیش‌تر بود (۹/۳ ± ۶/۱ سال).

در مطالعه ما علائم چشمی با فراوانی ۳۷ درصد و پس از آن علائم حسی و حرکتی شایع‌ترین تظاهر اولیه بودند. این یافته با نتایج اکثر مطالعات از جمله مطالعه صحرایان و عابدینی (۱۷، ۱۴) مطابقت دارد. همچنین ۸۷ درصد از نمونه‌ها توانایی حداقل ۱۰۰ متر پیاده‌روی و ۱۱ درصد افراد تجربه تشنج در طول دوره بیماری خود داشتند.

از محدودیت‌های این مطالعه، حجم نمونه کم به دلیل عدم دسترسی به کلیه بیماران بود. ضروری به نظر می‌رسد که ثبت بیماری با هدف پوشش تمامی بیماران انجام شود تا امکان جمع‌آوری اطلاعات یکپارچه، دقیق‌تر و با حجم نمونه بیش‌تر فراهم شود.

## سپاسگزاری

از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه جهت تصویب و حمایت از طرح مربوطه با کد کمیته اخلاق IR.KUMS.REC.1396.411 سپاسگزاری می‌گردد.

شماره ۲ نتایج مربوط به متغیرهای بالینی را نشان می‌دهد. در این مطالعه فراوانی MS نوع RR (۷۲ درصد) بسیار بیش‌تر از انواع دیگر MS بود و این یافته موافق با نتایج تقریباً همه مطالعات مشابه دیگر است از جمله پژوهش Alonso، مغزی و همکاران (۱۵) که در سال ۱۳۹۰ با هدف بررسی شیوه زندگی و عوامل خطر محیطی MS در جمعیت ایران انجام شد و در آن ۳۹۴ بیمار MS و ۳۹۴ فرد سالم در کلینیک‌های MS شهرهای مختلف ایران مورد بررسی قرار گرفتند.

جدول شماره ۲: اطلاعات بالینی بیماران ثبت شده در برنامه ثبت

بیماری MS کرمانشاه در سال ۱۳۹۷\*

متغیر	گروه‌بندی	تعداد (درصد)
سابقه	دارد	۶۵ (۱۹/۳)
خانوادگی MS	ندارد	۲۷۱ (۸۰/۷)
جمع		۳۳۶
نوع سابقه خانوادگی MS	فامیل درجه ۱	۲۱ (۳۲/۸)
	فامیل درجه ۲	۶ (۹/۴)
	فامیل درجه ۳	۳۷ (۵۷/۸)
جمع		۶۴
نوع MS**	SP	۲۴ (۸/۱)
	PR	۲۷ (۹/۲)
	PP	۱۲ (۴/۱)
	RR	۲۱۲ (۷۱/۹)
	CIS	۲۰ (۶/۸)
جمع		۲۹۵
اولین تظاهر بیماری	علائم حرکتی	۷۹ (۲۳/۸)
	علائم اختلال مخچه	۲۹ (۸/۷)
	علائم اختلال ساقه مغز	۱۸ (۵/۴)
	سرگیجه	۱ (۰/۳)
	علائم حسی	۸۱ (۲۴/۴)
	علائم چشمی	۱۲۳ (۳۷/۰)
	غیره	۱ (۰/۳)
جمع		۳۳۲

\* تفاوت جمع‌ها به دلیل وجود اطلاعات گمشده در برخی داده‌ها است

\*\* SP: پیش‌رونده ثانویه، PR: عود کننده - پیش‌رونده، PP: پیش‌رونده اولیه، RR: عود کننده - فروکش‌یافته، CIS: سندرم یک علامت مجزای بالینی

در بررسی ما میانگین سن شروع بیماری ۳۰/۳ سال محاسبه شد که این میانگین در مطالعه Alonso در

## References

1. Baghbanian SM, Cheraghmakani H, HabibiSaravi R, Azar A, Ghasemihamedani F. Does the multiple sclerosis (MS) map need to change again? An update of MS prevalence in Mazandaran province of Iran in 2018. BMC Neurology 2020; 20(1): 1-7.
2. Madani H, Navipoor H, Roozbayani P. Effect of self-care program on the level of applying

- comparative methods on multiple sclerosis patients. *FEYZ* 2005; 9(3): 53-58.
3. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: geoeidemiology, genetics and the environment. *Autoimmuni Rev* 2010; 9(5): A387-A94.
  4. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol* 2007; 61(6): 504-513.
  5. Hurwitz BJ. Registry studies of long-term multiple sclerosis outcomes: description of key registries. *Neurology* 2011; 76(1 Suppl 1): S3-S6.
  6. Flachenecker P, Buckow K, Pugliatti M, Kes VB, Battaglia MA, Boyko A, et al. Multiple sclerosis registries in Europe—results of a systematic survey. *Mult Scler* 2014; 20(11): 1523-1532.
  7. Etemadifar M, Sajjadi S, Nasr Z, Firoozeei TS, Abtahi S-H, Akbari M, et al. Epidemiology of multiple sclerosis in Iran: a systematic review. *Eur Neurol* 2013; 70(5-6): 356-363.
  8. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 2010; 9(6): 599-612.
  9. Sharafaddinzadeh N, Moghtaderi A, Majdinasab N, Dahmardeh M, Kashipazha D, Shalbafan B. The influence of ethnicity on the characteristics of multiple sclerosis: a local population study between Persians and Arabs. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115(8): 1271-1275.
  10. Golan D, Somer E, Dishon S, Cuzin-Disegni L, Miller A. Impact of exposure to war stress on exacerbations of multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2008; 64(2): 143-148.
  11. Gardener H, Munger KL, Chitnis T, Michels KB, Spiegelman D, Ascherio A. Prenatal and perinatal factors and risk of multiple sclerosis. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2009; 20(4): 611.
  12. Maryam Abbasi M, Nabavi SM, Seyed-Mohammad Fereshtehnejad M, Nikan Zerafatjou M, Vahid Shayegannejad M, Seyed Ehsan Mohammadianejad M, et al. Risk factors of Multiple sclerosis and their Relation with Disease Severity: A Cross-sectional Study from Iran. *Arch Iran Med* 2016; 19(12): 852-860.
  13. Riise T, Nortvedt MW, Ascherio A. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 61(8): 1122-1124.
  14. Sahraian MA, Khorramnia S, Ebrahim MM, Moinfar Z, Lotfi J, Pakdaman H. Multiple sclerosis in Iran: a demographic study of 8,000 patients and changes over time. *Eur Neurol* 2010; 64(6): 331-336.
  15. Alonso A, Cook SD, Maghzi A-H, Divani AA. A case-control study of risk factors for multiple sclerosis in Iran. *Mult Scler* 2011; 17(5): 550-555.
  16. Cierny D, Lehotsky J, Hanysova S, Michalik J, Kantorova E, Sivak S, et al. The age at onset in Multiple Sclerosis is associated with patient's prognosis. *Bratisl Lek Listy* 2017; 118(6): 374-377.
  17. Abedidni M, Saravi RH, Zarvani A, Farahmand M. Epidemiologic study of multiple sclerosis in Mazandaran, Iran, 2007. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2008; 18(66): 82-86.