

Demographic and Clinical Characteristics of Multiple Sclerosis

Mahmoud Abedini¹,
Masumeh Paksersht²,
Alireza Rafiei³,
Reza Valadan⁴,
Omolbanin Amjadi⁵,
Rezvan Khajavi⁵,
Said Abediankenari⁶,
Reza Habibi⁷

¹ Assistant professor, Department of Neurology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² MSc Student in Immunology, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Professor, Department of Immunology, Molecular Cell Biology Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Assistant professor, Department of Immunology, Molecular Cell Biology Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ MSc in Molecular Biology, Molecular Cell Biology Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁶ Associate professor, Department of Immunology, Immunogenetic Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁷ Ph.D Student in Candidate of Health in Disasters and Emergencies, School of Health Management and information Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received August 9, 2015 Accepted November 29, 2015)

Abstract

Background and purpose: Multiple sclerosis (MS) is one the most prevalent diseases associated with neurological and non-traumatic disability in adults. This autoimmune disease affects the central nervous system (CNS) and manifests different signs and symptoms. The prevalence of disease and age of onset varies considerably across the world. This study aimed at investigating demographic, clinical characteristics, and different risk factors in patients with MS.

Materials and methods: The study was performed on 152 MS patients from May 2013-July 2014. McDonald diagnostic criteria were used for disease diagnosis. Data was recorded and analyzed in SPSS V.17.

Results: The mean age of patients was 31.6 ± 7.3 and females were three times more likely to be afflicted with MS. Most of the female patients were married. The majority of patients had benign disease (86.4%), and positive family history of MS was found in 21.2%. Plaque lesions in MRI were seen in 94% of the patients. Sensory loss, visual impairment and depression were observed in 45.7%, 43.8%, and 9.2%, respectively. Visual impairment was the first sign of the disease that was observed in most of the patients (41.3%). Fatigue and sexual dysfunction were significantly different between relapse-remitting, primary progressive, and secondary progressive form of MS ($P= 0.05$ and $P= 0.02$, respectively). Fatigue was associated with disease progression but other symptoms were not significantly different between three forms of the disease.

Conclusion: Demographic and clinical characteristics of MS in Mazandaran province were similar to those reported from other countries. MS registry is recommended to record all MS cases in order to increase knowledge on demographic and clinical characteristics, treatment options, and patient's response to medications. Furthermore, high familial prevalence of multiple sclerosis in Mazandaran province compared with other regions in Iran calls for further genetic analyses.

Keywords: multiple sclerosis, risk factors, clinical finding

ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروز

محمود عابدینی^۱
معصومه پاک سرشت^۲
علیرضا رفیعی^۳
رضا ولدان^۴
ام البنین امجدی^۵
رضوان خواجهی^۵
سعید عابدیان کناری^۶
رضا حبیبی ساروی^۷

چکیده

سابقه و هدف: بیماری مالتیپل اسکلروزیس (MS) یکی از شایع‌ترین اختلالات عصبی و عامل غیر تروماتیک ناتوانی در جوانان اکثر کشورها می‌باشد. MS نوعی بیماری خود ایمنی است که با درگیری سیستم اعصاب مرکزی منجر به بروز علائم و عوارض گوناگونی می‌گردد. شیوع این علائم در مناطق مختلف و سن ابتلا در مبتلایان به این بیماری متغیر بوده است لذا این مطالعه با هدف ارزیابی وضعیت دموگرافیک، بالینی و فاکتورهای خطر بیماران مبتلا به MS انجام شده است.

مواد و روش‌ها: مطالعه توصیفی- مقطعی حاضر روی ۱۵۲ نفر از بیماران مبتلا به MS انجام شد که از اردیبهشت ۱۳۹۲ تا تیرماه ۱۳۹۳ وارد مطالعه شدند. تشخیص بیماری MS بر اساس تست‌های آزمایشگاهی و علائم بالینی و تایید قطعی آن بر اساس کرایتریای مک دونالد انجام گرفت. اطلاعات به دست آمده در پرسش‌نامه ثبت گردید و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: میانگین سنی بیماران $31/6 \pm 7/3$ سال بود و نسبت فراوانی زنان به مردان بیش از ۳ برابر بود و اکثر زنان مبتلا، متأهل بودند. بیش تر بیماران مبتلا به فرم خفیف بیماری بودند (۸۶/۴ درصد)، ۲۱/۲ درصد سابقه خانوادگی درجه ۲ یا ۳ بیماری MS و ۹۴ درصد ضایعات پلاک در تصویر MRI داشتند. ۴۵/۷ درصد از مبتلایان علائم بی‌حسی و ۴۳/۸ درصد مشکلات بینایی داشتند اما افسردگی در ۹/۳ درصد از مبتلایان دیده شد. اختلالات بینایی، اولین علامت بیماری در اکثر بیماران (۴۱/۳ درصد) است. از بین علائم مربوط به بیماری، تنها علامت ضعف و اختلالات جنسی در هر سه فرم بیماری (عودکننده- بهبود یابنده، پیشرونده اولیه و ثانویه) از لحاظ آماری تفاوت معناداری داشت (به ترتیب $p=0/05$ و $p=0/02$) که ضعف در بیماران با افزایش وخامت بیماری تشدید می‌گردد اما در سایر علائم تفاوت معنی‌داری میان سه فرم بیماری مشاهده نگردید.

استنتاج: ویژگی‌های بالینی و اپیدمیولوژیکی MS در استان مازندران در مقایسه با جهان و سایر مراکز انجام گرفته مشابهت داشته است. راه‌اندازی ثبت نظام‌مند بیماری MS در کشور می‌تواند اطلاعات بیش‌تری در خصوص وضعیت این بیماران از نظر دموگرافیک، بالینی، نوع درمان و پاسخ به درمان فراهم نماید اما با توجه به بالا بودن شیوع فامیلی بیماری MS در استان مازندران نسبت به سایر مناطق کشور، بررسی‌های بیش‌تر خصوصاً در زمینه ژنتیک ضرورت می‌یابد.

واژه‌های کلیدی: مالتیپل اسکلروزیس، فاکتورهای خطر، یافته‌های بالینی

مقدمه

مالتیپل اسکلروزیس (Multiple sclerosis (MS)، مرکزی را درگیر می‌کند و با ایجاد اختلال در انتقال پیام عصبی منجر به بروز علائم و عوارض مختلف می‌گردد. از دسته بیماری‌های خود ایمنی است که سیستم عصبی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی شماره ۲۰۱-۹۳ است که توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تامین شده است.

E-mail: rafiei1710@gmail.com

مؤلف مسئول: علیرضا رفیعی - ساری: ۱۸ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی

۱. استادیار، گروه اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. دانشجوی کارشناس ارشد ایمونولوژی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. استاد، گروه ایمونولوژی، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. استادیار، گروه ایمونولوژی، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۵. کارشناس ارشد بیولوژی مولکولی، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۶. دانشیار، گروه ایمونولوژی، مرکز تحقیقات ایمونونوتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۷. دانشجوی دکتری تشخیص سلامت در پلایا و فوریت‌ها، دانشکده مدیریت و اطلاع‌رسانی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۵/۱۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۴/۹/۸ تاریخ تصویب: ۱۳۹۴/۹/۸

تشخیص بیماری MS روش‌های متعددی وجود دارند مثلاً تصویربرداری با مغناطیس (MRI) و پتانسیل برانگیخته بینایی (VEP) و بررسی مایع مغزی-نخاعی که از میان آن‌ها MRI مغزی مفیدترین روش تشخیصی معرفی شده است (۱۱). امروزه از روش‌های درمانی متعددی برای این بیماری استفاده می‌شود و اغلب این داروها برای کاهش سرعت پیشرفت بیماری و کاستن از علائم آزاردهنده آن می‌باشد. از جمله این داروها می‌توان به تجویز اینترفرون بتا اشاره نمود. با این وجود هنوز درمان قطعی برای MS پیدا نشده است (۱۲). در مبتلایان به MS علائم مختلفی بروز می‌نماید. بیماران دچار کاهش توانایی فعالیت‌های جسمی و فعالیت‌های روزانه خود می‌شوند و در نتیجه این بیماری می‌تواند به‌عنوان تهدیدی برای استقلال و توانایی فرد برای مشارکت مؤثر در خانواده و جامعه باشد (۱۳). از آن جایی که ابتلا به بیماری‌های خودایمن هم چون MS در جهان سیر صعودی داشته و شیوع بیماری MS در استان مازندران متوسط به بالا مطرح شده است (۳)، این مطالعه با هدف به روزرسانی وضعیت دموگرافیک و بالینی بیماران مبتلا به MS انجام شد.

مواد و روش‌ها

مطالعه توصیفی - مقطعی حاضر روی ۱۵۲ نفر از بیماران مبتلا به MS صورت گرفت که از اردیبهشت ماه ۱۳۹۲ تا تیرماه ۱۳۹۳ وارد مطالعه شدند. تشخیص بیماری MS بر اساس تست‌های آزمایشگاهی و علائم بالینی بود. در این مطالعه تایید قطعی ابتلا به MS بر اساس کرایتریای مک دونالد (۱۳) و توسط نورولوژیست مجرب با استفاده از روش‌های تشخیصی مختلف هم چون MRI و VEP و بررسی مایع مغزی-نخاعی، مورد تأیید قرار گرفت. قبل از انجام مصاحبه از بیماران رضایت‌نامه کتبی اخذ گردید. پرسش‌نامه ساختار یافته شامل اطلاعات دموگرافیک مانند اطلاعات فردی (سن، جنس، ملیت، نژاد)، سطح تحصیلات، وضعیت تأهل، اشتغال، نوع و محل سکونت، سابقه مصرف دخانیات،

این بیماری اغلب جوانان را مبتلا می‌کند و بیش‌تر در افراد ۲۰ تا ۴۵ سال مشاهده می‌شود (۲،۱). MS در زنان ۲ تا ۳ برابر مردان بروز می‌نماید (۳). طبق جدیدترین آمار به‌دست آمده، تعداد بیماران مبتلا به MS از سال ۲۰۰۸ تا سال ۲۰۱۳، دویست هزار نفر افزایش پیدا کرده است و هم‌اکنون حدود دو میلیون و سیصد هزار نفر مبتلا به این بیماری در جهان وجود دارد و شیوع این بیماری در جهان ۳۳ در ۱۰۰۰۰۰۰ نفر برآورد شده است (۴). شیوع این بیماری در کشور ایران متوسط بوده و در حدفاصل کشورهای اروپایی و آسیای شرقی می‌باشد حال آن‌که بیماری در مناطقی با آب‌وهوای معتدل شیوع بیش‌تری دارد (۵). آمار دقیقی از شیوع این بیماری در ایران وجود ندارد اما شیوع ۵۷ در ۱۰۰۰۰۰ نفر برای کشور ایران تخمین زده می‌شود و استان مازندران نیز جزء مناطق با شیوع متوسط به بالا می‌باشد (۳). علل این بیماری تاکنون مشخص نشده است اما در مطالعات مختلف مجموعه‌ای از عوامل خطر برای آن مطرح نموده‌اند. استعداد ژنتیکی فرد همانند میگرن (۸-۶)، سابقه فامیلی، عوامل عفونی مختلف به‌ویژه ویروس ابستین بار (۸)، سیگار، کمبود ویتامین D، منطقه جغرافیایی و استرس از جمله این عوامل محسوب می‌شوند (۶) و با توجه به درگیری غلاف میلین سیستم اعصاب مرکزی علائم مختلفی در این بیماران دیده می‌شود که بسته به نواحی درگیر، این علائم و عوارض خود را بارز می‌کنند. از جمله نواحی که بیش‌ترین درگیری را دارند می‌توان به اعصاب بینایی، مخ، مخچه، ساقه مغز و نخاع اشاره نمود (۹). از عوارضی با فراوانی بیش‌تر می‌توان به اختلال بینایی، فلج اسپاستیک اندام‌ها و عدم تعادل، اختلال عملکرد ادراری، اختلال عملکرد جنسی، کرخ شدن، ضعف و افسردگی اشاره نمود (۱۰).

بیماری MS بر اساس سیر بالینی به انواع عودکننده-بهبود یابنده (Relapsing-Remitting)، پیش‌رونده اولیه (Primary-Progressive) و پیش‌رونده ثانویه (Secondary-Progressive) تقسیم می‌گردد (۳). برای

دامنه سنی بیماران شرکت کننده ۱۸ تا ۴۸ سال با میانگین 31.6 ± 7.3 سال بود (جدول شماره ۱) که نشان می‌دهد بیش تر افراد مبتلا در هنگام تشخیص بیماری جوان تا میان سال بودند.

تعداد ۱۱۵ نفر از بیماران زن (۷۵/۲ درصد) و ۳۸ نفر از آن‌ها مرد بودند به عبارت دیگر تعداد زنان بیمار بیش از ۳ برابر مردان بود. از این تعداد اکثراً متأهل بودند (۶۷/۱ درصد). از نظر ویژگی‌های فرهنگی - اجتماعی بیش از نیمی از بیماران دارای تحصیلات دانشگاهی (۵۱/۶ درصد) بوده و تنها تعداد معدودی به علت بیماری شغل خود را از دست داده بودند. با توجه به مؤلفه‌های تعیین کننده سطح اقتصادی افراد مبتلا نظیر نوع مسکن، میزان درآمد ماهیانه (کم تر از ۵۰۰ هزار تومان (وضعیت اقتصادی ضعیف) - درآمد ۲۰۰۰۰۰-۵۰۰۰۰۰ تومان (وضعیت اقتصادی متوسط) و درآمد بیش تر از ۲ میلیون تومان (وضعیت اقتصادی خوب)، وضعیت اشتغال مشخص گردید که اکثر بیماران مورد بررسی از وضعیت متوسطی برخوردار بودند (۵۸/۱ درصد). با توجه به ریسک فاکتورهای شناخته شده برای بیماری نظیر جنسیت، عفونت ویروسی EBV، سیگار، استرس، مهاجرت، سابقه خانوادگی بیماری و کمبود ویتامین D (داده‌های منتشر نشده) مشخص گردید زنان بیش از ۳ برابر مردان به MS مبتلا شده‌اند و ۶/۶ درصد بیماران دارای سابقه مصرف روزانه ۵ تا ۱۵ نخ سیگار طی یک یا دو سال قبل از تشخیص بیماری بوده‌اند و ۲۱/۲ درصد آنان دارای سابقه خانوادگی بیماری در بستگان درجه ۱ و ۲ بودند. بیش از ۵۰ درصد بیماران سابقه زندگی پر تنش را بیان می‌کردند و ۳۲/۳ درصد سابقه مهاجرت به شهر ساری و ۳۹/۴ درصد مبتلا به بیماری‌های ویروسی شامل هرپس سیمپلکس انسانیو EBV را ذکر کردند.

ویژگی‌های بالینی بیماران MS

جدول شماره ۲ خصوصیات بالینی و تشخیصی بیماران MS را نشان می‌دهد. میان سن شروع بیماری ۲۸ سال و متوسط مدت تشخیص بیماری تا زمان ورود به مطالعه ۳

سابقه خانوادگی بیماری، سن شروع بیماری، مدت بیماری، ارزیابی میزان ناتوانی بر اساس معیار نمره‌بندی وضعیت ناتوانی به صورت گسترده (Expanded disability status scale (EDSS)، ایندکس پیشرفت بیماری، سطح اجتماعی - اقتصادی، مهاجرت، وضعیت بارداری، ابتلا به عفونت‌های ویروسی نظیر عامل تبخال، سرخک، سرخجه و اوریون، زندگی پر تنش همراه با استرس مداوم و نوع آسیب مغزی تشخیص داده شده در MRI بوده است. همه بیماران از نظر بالینی معاینه و مصاحبه شده و اطلاعات پزشکی آن‌ها نیز به صورت گذشته‌نگر از پرونده پزشکی شان استخراج شد. معیارهای خروج از مطالعه شامل داشتن سابقه بیماری‌های خود ایمن دیگر و یا بیماری‌های دیگری که از نظر بالینی علائم مشابه با این بیماری داشتند از جمله سندرم بهجت، لوپوس اریتماتوزیس، شوگرن، سیفلیس، واسکولیت، لنفوم‌های گوناگون و هم چنین اختلالات نورودژنراتیو غیر از MS بود (۱۴).

پس از جمع‌آوری کلیه اطلاعات، داده‌ها کد گذاری شده و با استفاده از نسخه ۱۷ نرم‌افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. داده‌های کمی به صورت میانگین و انحراف معیار و میانه (دامنه صدکی) و داده‌های کیفی به صورت فراوانی مطلق و نسبی گزارش شدند. هم چنین از آمار تحلیلی مربعات کای دو برای مقایسه فاکتورهای خطر بین فرم‌های مختلف بیماری، شدت بیماری یا جنسیت استفاده شد و برای مقایسه بین داده‌های کمی بسته به نحوه توزیع داده‌ها از آزمون‌های آماری t-student و یا کروسکال والیس استفاده گردید. $p < 0.05$ به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

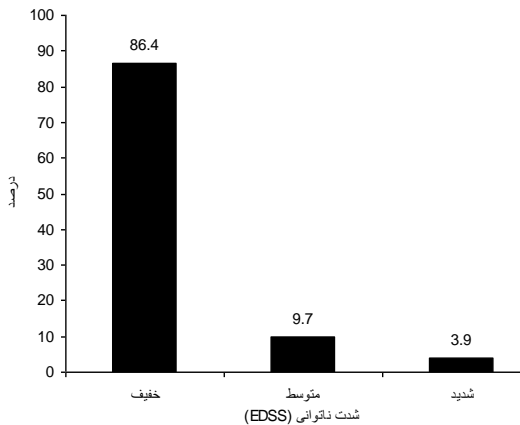
یافته‌های دموگرافیک و فاکتورهای خطر در بیماران

مبتلا به MS

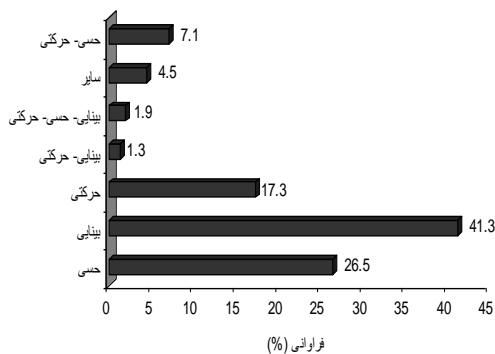
جامعه آماری این مطالعه را ۱۵۲ بیمار مبتلا به MS مراجعه کننده به انجمن MS مازندران تشکیل می‌دادند.

جدول شماره ۱: ویژگی‌های دموگرافیک و اجتماعی-فرهنگی و فاکتورهای خطر بیماران مبتلا به MS

خفیف ($EDSS < 3/5$)، متوسط ($EDSS = 3/5 - 5/5$) و شدید ($EDSS > 5/5$) طبقه‌بندی شدند. اکثر بیماران دارای بیماری خفیف بودند به طوری که ۸۶/۴ درصد از بیماران دارای EDSS کم‌تر از ۳/۵ بوده و تنها ۳/۹ درصد بیماران در حالت شدید بیماری به سر می‌بردند (نمودار شماره ۱). بیش‌تر بیماران دارای ضایعات پلاک در تصویر MRI بودند و تنها ۶/۵ درصد از مبتلایان آتروفی در مغز را نشان می‌دادند. ۱۶/۵ درصد اختلال عملکرد اسفنگتر متانه، ۱۳/۱ درصد اختلال عملکرد جنسی، ۱۳/۶ درصد اختلال تعادل، ۴۴/۳ درصد اختلال بینایی، ۵۲ درصد استرس مزمن و ۹/۷ درصد افسردگی داشتند و ۳۳/۶ درصد از خستگی و ضعف شدید رنج می‌بردند. در مورد اولین علامت بیماری ۴۱/۳ درصد بیماران اختلال بینایی، ۲۶/۵ درصد حسی و تنها ۱۳/۳ درصد بیماران علائم بینایی-حرکتی را گزارش کردند (نمودار شماره ۲).



نمودار شماره ۱: وضعیت سیر بیماری MS بر اساس معیار EDSS



نمودار شماره ۲: اولین نشانه بیماری در مبتلایان به MS

متغیر

سن

جنس

زن

مرد

نسبت زن به مرد

وضعیت تأهل

مجرد

متأهل

مطلقه

سطح سواد

بی سواد

تحصیلات ابتدایی

تحصیلات متوسطه

تحصیلات دانشگاهی

اشتغال

بیکار (محصل - غیرمحصل)

شاغل

خانه‌دار

سابقه مصرف سیگار

مهاجرت

سابقه خانوادگی MS

سابقه عفونت ویروسی HSV, EBV

زندگی پر تنش

وضعیت اقتصادی

ضعیف

متوسط

خوب

متغیر	فراوانی یا میانگین یا میانه
سن	۳۱/۶ ± ۷/۳
جنس	
زن	۱۱۵ (۷۵/۲)
مرد	۳۸ (۲۴/۸)
نسبت زن به مرد	۳
وضعیت تأهل	
مجرد	۴۵ (۲۹/۶)
متأهل	۱۰۲ (۶۷/۱)
مطلقه	۵ (۳/۳)
سطح سواد	
بی سواد	۲ (۱/۳)
تحصیلات ابتدایی	۴ (۲/۶)
تحصیلات متوسطه	۶۸ (۴۴/۴)
تحصیلات دانشگاهی	۷۹ (۵۱/۶)
اشتغال	
بیکار (محصل - غیرمحصل)	۴۱ (۲۷)
شاغل	۵۰ (۳۲/۹)
خانه‌دار	۶۱ (۴۰/۱)
سابقه مصرف سیگار	۱۰ (۶/۶)
مهاجرت	۶۰ (۳۹/۴)
سابقه خانوادگی MS	۳۳ (۲۱/۲)
سابقه عفونت ویروسی HSV, EBV	۵۰ (۳۲/۳)
زندگی پر تنش	۷۹ (۵۲)
وضعیت اقتصادی	
ضعیف	۵۰ (۳۲/۳)
متوسط	۹۰ (۵۸/۱)
خوب	۱۵ (۹/۷)

جدول شماره ۲: یافته‌های بالینی بیماران مبتلا به MS

متغیر	فراوانی (درصد) یا میانه (دامنه صدکی)
سن شروع بیماری (سال) - میانه (IQR)	۲۸ (۲۲-۲۸)
دوره بیماری (سال) - میانه (IQR)	۳ (۱-۵)
شاخص ناتوانی (EDSS) - میانه (IQR)	۱/۵ (۱-۲)
اختلال دفع	۲۶ (۱۶/۹)
ناتوانی جنسی	۲۰ (۱۳/۱)
اختلال تعادل	۲۱ (۱۳/۶)
افسردگی	۱۵ (۹/۷)
خستگی	۵۱ (۳۳/۶)
اختلال بینایی	۶۶ (۴۴/۳)
سابقه جراحی	۳۱ (۲۰)
نوع ضایعات مغزی در MRI	
پلاک	۱۴۳ (۹۴)
آتروفی	۱۰ (۶/۵)
تعداد حملات - میانه (دامنه)	۲ (۱-۵)
نوع MS	
عودکننده - بهبود یافته	۱۲۲ (۷۸/۷)
پیش‌رونده اولیه	۲۸ (۱۸/۱)
پیش‌رونده ثانویه	۵ (۳/۲)

سال بود که نشان می‌دهد بیش‌تر بیماران تقریباً جدید می‌باشند. بر اساس معیار EDSS بیماران به سه فرم

و پیش‌رونده ثانویه بود هر چند این اختلاف معنی‌دار نبود. سطح اجتماعی- اقتصادی بیش‌تر مبتلایان به MS متوسط بود که این یافته به‌ویژه در مبتلایان به نوع عودکننده- بهبودیابنده مشهود می‌باشد. بااین‌وجود از نظر سطح اجتماعی- اقتصادی و نوع آسیب مغزی تفاوت آماری معناداری در این سه گروه دیده نشد. وضعیت اقتصادی هر فرد بر اساس وضعیت مسکن، میانگین درآمد ماهیانه و نوع اشتغال فرد ارزیابی شد.

جدول شماره ۳: ویژگی‌های بالینی و ریسک فاکتورها در اشکال مختلف بیماری MS

عودکننده- بهبودیابنده n=122	پیش‌رونده اولیه n=28	پیش‌رونده ثانویه n=5	سطح معنی‌داری
۳۰/۹±۷/۳	۳۳/۸±۷/۲	۳۵±۷/۶	۰/۹۴۹
۳۰/۸۹	۸/۲۰	۰/۵	۰/۵۹۳
۲۷ (۲۲/۷)	۳۶ (۳۶/۱)	۳ (۶۰/۳)	۰/۰۰۶
۲۷/۴±۷/۲	۲۹/۳±۸/۴	۳۱±۸/۳	۰/۴۷۴
۴۱±۴/۴	۲/۴±۳/۸	۳/۹±۲/۷	۰/۱۴۹
۱/۹±۱/۱	۲/۲±۱/۴	۱/۸±۰/۴	۰/۵۶
۳/۳	۴/۷	۱/۳	۰/۶۷
۳۷ (۳۱/۱)	۱۱ (۳۹/۳)	۱ (۲۰/۱)	
۷۲ (۶۰/۵)	۱۲ (۴۲/۹)	۴ (۸۰/۴)	۰/۲۹۴
۱۰ (۸/۴)	۵ (۱۷/۹)	۰	
۴۹ (۴۱/۲)	۹ (۳۲/۱)	۲ (۴۰/۲)	۰/۶۷۹
۵۴ (۴۵/۴)	۱۳ (۴۶/۴)	۴ (۸۰/۴)	۰/۳۱۵
۴۳ (۳۶/۱)	۵ (۱۷/۹)	۲ (۴۰/۲)	۰/۱۷
۶۴ (۵۵/۲)	۱۱ (۳۹/۳)	۳ (۶۰/۳)	۰/۳
۱۱۲ (۹۴/۱)	۲۶ (۹۲/۹)	۴ (۸۰/۴)	۰/۴۵۵
۷ (۵/۹)	۲ (۷/۱)	۱ (۲۰/۱)	

نتایج مربوط به بررسی‌های علائم بالینی در فرم‌های مختلف بیماری در جدول شماره ۴ نشان داده شده است. همان‌طور که دیده می‌شود اختلال حسی گزگز بیش‌ترین شکایت بیماران (۴۵/۷ درصد) بوده که به‌ویژه در تیپ‌های وخیم‌تر بیماری نظیر فرم پیش‌رونده اولیه یا ثانویه فراوان‌تر دیده می‌شود به طوری که ۸۰ درصد مبتلایان به فرم پیش‌رونده ثانویه از این مشکل رنج می‌برند. در این دسته از مبتلایان هم چنین اختلالات بینایی نیز شیوع زیادتری دارد. بااین‌حال آنالیز آماری این اختلافات را تأیید نکرد. تعداد اندکی از بیماران افسرده بودند (۹/۳ درصد). در ۱۳/۲ درصد از بیماران

ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی اشکال مختلف MS مبتلایان به MS بر اساس فنوتیپ بیماری و مرحله بیماری به انواع عودکننده- بهبودیابنده، پیش‌رونده اولیه و پیش‌رونده ثانویه طبقه‌بندی شدند. همان‌طور که جدول شماره ۲ نشان می‌دهد اغلب بیماران از نوع عودکننده- بهبودیابنده (۷۸/۷ درصد) بودند و تنها در ۳/۲ درصد مبتلایان، بیماری از نوع MS پیش‌رونده- ثانویه بود. چنان‌چه در جدول شماره ۳ دیده می‌شود میانگین سنی بیماران مبتلا به فرم عودکننده- بهبودیابنده از مبتلایان به دو شکل دیگر بیماری پایین‌تر بود ولی این کاهش سن از نظر آماری معنی‌دار نشد ($p=0/949$). همان‌گونه که در کل بیماران نسبت ۳ به ۱ برای ابتلا در زنان نسبت به مردان مشاهده شد، در اشکال مختلف بیماری MS نیز این وضعیت تقریباً مشاهده شد با این تفاوت که تمامی بیماران مبتلا به MS پیش‌رونده ثانویه زن بودند (جدول شماره ۳). سابقه فامیلی MS نیز در ۶۰ درصد مبتلایان به MS پیش‌رونده ثانویه و ۲۲/۷ درصد از مبتلایان به MS عودکننده- بهبودیابنده دیده شد حال آن‌که تنها ۳/۶ درصد بیماران با MS پیش‌رونده اولیه دارای سابقه فامیلی این بیماری بودند ($p=0/006$). گرچه میانگین شاخص گسترش ناتوانی در جمعیت بیمار مورد مطالعه پایین بود ($EDSS=1/82$) ولی تفاوت معنی‌داری از نظر شدت ناتوانی در اشکال مختلف بیماری مشاهده نشد ($p=0/56$). هم چنین گرچه مدت ابتلای بیماران MS پیش‌رونده ثانویه کم‌تر از دو فرم دیگر بیماری بود ولی آنالیزهای آماری تفاوت قابل توجهی را نشان نداد ($p=0/149$). میانه طول دوره بیماری در تمام بیماران ۳ سال بود حال آن‌که مدت ابتلا به بیماری در بیماران با MS عودکننده- بهبودیابنده و بیماران مبتلا به فرم پیش‌رونده ثانویه به مراتب از بیماران به MS پیش‌رونده اولیه، بیش‌تر بود ولی این تفاوت معنی‌دار نشد. فاکتورهای خطر بیماری نظیر میزان مهاجرت، بارداری، عفونت‌های ویروسی و استرس‌های مزمن در نوع عودکننده- بهبودیابنده بیش‌تر از پیش‌رونده اولیه

جدول شماره ۴: مقایسه علائم بالینی بیماران مبتلا به MS در اشکال مختلف بیماری

علامت	کل تعداد (درصد)	عودکننده - بهبود یابنده تعداد (درصد)	پیش‌رونده - اولیه تعداد (درصد)	پیش‌رونده - ثانویه تعداد (درصد)	سطح معنی داری
اختلال بینایی	۶۴ (۴۳/۸)	۵۰ (۳۴/۹)	۱۰ (۳۷)	۴ (۸۰)	۰/۲۰۶
ضعف و خستگی	۵۱ (۳۴/۲)	۳۴ (۲۹/۳)	۱۴ (۵۰)	۳ (۶۰)	۰/۰۵
گرفتگی عضلات حرکتی	۶۰ (۴۰/۳)	۴۷ (۳۹/۸)	۱۳ (۴۸/۱)	۰	۰/۱۸۲
حساسیت به گرما	۲۸ (۱۸/۷)	۲۰ (۱۷/۱)	۸ (۲۸/۶)	۰	۰/۲۰۷
حسی به صورت گزگز	۶۹ (۴۵/۷)	۵۱ (۳۴/۲)	۱۴ (۵۰)	۴ (۸۰)	۰/۲۴
درد	۳۸ (۲۵)	۲۹ (۲۴/۴)	۹ (۳۲/۱)	۰	۰/۲۹۳
اختلال تعادل	۲۰ (۱۳/۲)	۱۶ (۱۳/۶)	۳ (۱۰/۷)	۱ (۲۰)	۰/۸۳۳
اختلال ادراکی	۲۶ (۱۷/۱)	۲۲ (۱۸/۵)	۳ (۱۰/۷)	۱ (۲۰)	۰/۶۰۸
اختلال عملکرد جنسی	۲۰ (۱۳/۲)	۱۱ (۹/۲)	۸ (۲۸/۶)	۱ (۲۰)	۰/۰۲
افسردگی	۱۴ (۹/۳)	۱۲ (۱۰/۱)	۲ (۷/۴)	۰	۰/۷

فعالیت جنسی دچار اختلال بود که کم‌ترین اختلال جنسی (۹/۲ درصد) به‌طور معنی‌داری در مبتلایان به MS عودکننده - بهبود یابنده گزارش شد ($p=0/02$). ضعف و خستگی نیز در ۳۴/۲ درصد بیماران دیده شد که این علامت با افزایش وخامت بیماری تشدید می‌یافت به‌طوری‌که در مبتلایان به فرم‌های پیش‌رونده اولیه و ثانویه این یافته به‌طور معنی‌داری از MS عودکننده - بهبود یابنده بیش‌تر بود ($p=0/05$). شکایت درد در ۲۵ درصد از کل بیماران MS مشاهده گردید اما بین سه فرم بیماری MS تفاوت معنی‌داری مشاهده نگردید ($p=0/29$).

بحث

مطالعات انجام گرفته در استان مازندران نشان داده‌اند که این استان به‌عنوان یک منطقه با ریسک بالا برای بیماری MS می‌باشد (۳) بنابراین تلاش برای مشخص ساختن علل بیماری و فاکتورهای خطر مرتبط با بیماری به‌شدت می‌تواند در اتخاذ تدابیر درمانی و پیش‌گیری مناسب تأثیرگذار باشد. محدوده سنی گزارش شده برای بیماری MS در کتب مرجع بین ۲۰ تا ۴۰ سالگی ذکر شده است (۱۵) که با نتایج این مطالعه مطابقت دارد. میانگین سنی بیماران در این مطالعه نیز $31/6 \pm 7/3$ سال برآورد شد. این یافته‌ها مشابه مطالعه قبلی انجام گرفته در مازندران بوده است اما میانگین سن شروع بیماری در کشورهای انگلیس ۳۱/۷، عربستان ۲۵/۹، ایران ۲۶/۶ و تونس ۳۲/۴ سال گزارش شده

است (۱۶). هم‌چنین وجود ارتباط مستقیم بین زمینه ژنتیکی مثبت در خانواده و ابتلا به MS نشان از الگوی توارثی ابتلا به بیماری می‌دهد. گزارش‌های مختلفی در مورد نقش سابقه خانوادگی در بیماری MS وجود دارد (۳ تا ۲۳ درصد) که در این مطالعه سابقه خانوادگی ابتلا به MS ۲۱/۲ درصد گزارش شده است که این یافته با نتایج مطالعه اصفهان مطابقت دارد (۱۷). مقطعی بودن این مطالعه را می‌توان یکی از دلایل بالا بودن این گزارش مطرح نمود. هرچند مطالعات آینده‌نگر هم‌گروهی لازم است تا بتوانند وجود این ارتباطات را تأیید نمایند. در مطالعه ای سیستماتیک که در سال ۲۰۱۴ در خاورمیانه انجام گرفت، دامنه تغییرات شیوع بیماری MS در زنان نسبت به مردان از ۰/۸ در کشور عمان تا ۴/۳ در کشور عربستان متغیر بود (۱۸) که این نسبت در مطالعه حاضر بیش از ۳ برابر بود و از نسبت بالایی در مقایسه با مطالعات داخل و خارج از ایران برخوردار است (۱۹) که احتمالاً به دلیل مقطعی بودن این مطالعه چنین نتیجه ای به دست آمده است. هم‌چنین مطالعه حاضر مشابه مطالعه انجام گرفته در تهران می‌باشد که این نسبت ۳/۷ گزارش شده است (۱۸) در صورتی که در مطالعه مورد - شاهدی که اخیراً در کویت انجام شده است نسبت ابتلای زنان نسبت به مردان کم‌تر از دو برابر بود (۲۰). فراوانی MS عودکننده - بهبود یابنده در این مطالعه ۷۸/۷ درصد بود که تقریباً مشابه سایر گزارش‌ها در جهان می‌باشد به‌طوری‌که فراوانی این فرم از بیماری در کویت ۷۸/۴

درصد (۲۰) و ایران ۶۵/۸ تا ۸۷/۸ درصد (۲۱) بوده است. میزان موارد عودکننده - بهبود یابنده مانند سایر مطالعات از درصد بالاتری برخوردار بوده است اما شیوع نوع پیش‌رونده اولیه در تهران ۷ درصد و MS پیش‌رونده ثانویه ۵ درصد گزارش شده است (۱۹). این در حالی است که در این مطالعه میزان پیش‌رونده اولیه ۱۸ درصد و پیش‌رونده ثانویه ۳ درصد به دست آمده است که درصد پیش‌رونده ثانویه در مقایسه با مطالعه قبلی انجام شده در این استان کم تر گزارش شده است (۳). این بیماری در افراد متأهل ۲/۲ برابر بیش تر از افراد مجرد گزارش شده است که تقریباً مشابه مطالعه قبلی انجام گرفته در مازندران بوده است (۳). هم‌چنین در همدان بیش از ۶۵ درصد بیماران متأهل بودند که با این مطالعه مطابقت داشت (۱۹). درصد بالایی از بیماران تحصیلات عالی داشتند که این نسبت در مطالعه قبلی مازندران نیز ۱/۲ برابر بوده است (۳). نتایج این یافته‌ها با مطالعه انجام گرفته در همدان نیز مطابقت داشت (۱۹). در این مطالعه ۳۹/۵ درصد از بیماران سابقه مهاجرت به شهرستان ساری در طی ۱۰ سال اخیر را داشتند که این آمار مهاجرت نسبت به مطالعه انجام گرفته در همدان (۲۲/۶ درصد) بالاتر می‌باشد (۱۹). از نظر وضعیت اقتصادی نزدیک به ۹۰ درصد افراد مبتلا در سطح متوسط و متوسط به پایین بوده‌اند. از آن جا که استرس مزمن نقش مؤثری در بروز این بیماری دارد می‌توان به تأثیر مزمن و طولانی مدت مشکلات اقتصادی در ایجاد زمینه بروز بیماری MS اشاره نمود. متوسط درجه ناتوانی (EDSS) در بیماران مطالعه حاضر ۱/۸ بود که با یافته‌های مطالعه اصفهان (۱۷) و تهران (۲۲) مطابقت دارد. این یافته نشان می‌دهد در اغلب بیماران MS سیر بیماری خفیف می‌باشد. شاید بتوان گفت که به علت وجود سیستم ثبت بیماری در استان مازندران همانند برخی دیگر از استان‌ها از یک طرف و افزایش حساسیت و تجربه پزشکان در تشخیص بیماری، اغلب بیماران در همان مراحل اولیه تشخیص داده می‌شوند و برای آن‌ها پروتکل درمانی مناسبی اجرا می‌گردد که

باعث کنترل سیر بیماری می‌شود. میزان عود بیماری در این مطالعه نظیر سایر نواحی جهان می‌باشد که در اغلب موارد عود بیماری در سال به کم تر از ۲ بار (۱/۹ درصد) می‌رسد. دفعات عود بیماری در زنان بیش تر از مردان بود (۱/۹۵ در مقابل ۱/۶۴ درصد) ولی ارتباطی بین سن و دفعات عود بیماری دیده نشد. این در حالی می‌باشد که دامنه عود بیماری از ۰/۲۷ تا ۱/۶۶ در مطالعات جهانی است (۲۳) و با افزایش سن ابتلا به MS دفعات عود بیماری کاهش می‌یابد.

نخستین تظاهر بیماری MS در این مطالعه با نتایج مطالعه Cossburn و همکاران (۲۴) هم‌راستا می‌باشد. هم‌چنین شیوع اختلال تعادل (مخچه) (۱۳/۲ درصد)، اختلال عملکرد اسفنگتر مثانه (۱۷/۱ درصد)، اختلال عملکرد جنسی (۱۳/۲ درصد) و افسردگی (۹/۱ درصد) بود. در مطالعه مزده و همکاران مشخص شد که یک یا چند اختلال جنسی در ۴۳/۸ درصد از بیماران مبتلا به MS وجود دارد و ۷۶/۶ درصد از بیماران MS مشکلات ادراکی دارند (۲۵). یافته‌های این مطالعه از نظر اختلال ادراکی و جنسی مشابه شیوع جهانی بوده است (۴). در سال ۲۰۱۳ اطلس بیماری MS تعیین شد. شایع‌ترین علامت بیماری به ترتیب علامت حسی (۴۰ درصد)، حرکتی (۳۹ درصد)، بینایی و ضعف (۳۰ درصد) می‌باشد. نتایج این مطالعه نیز ثابت کرد که علامت حسی، شایع‌ترین علامت مربوط به بیماری MS می‌باشد. در سال ۲۰۰۸ بررسی جهانی بیماری MS انجام گرفت و به ترتیب علائم حرکتی (۵۰ درصد)، حسی (۴۰ درصد)، ضعف (۴۰ درصد) و مشکل بینایی (۳۱ درصد) گزارش شدند که با نتایج این مطالعه تفاوت اندکی نشان می‌دهد (۲۶). در بررسی استان اصفهان، علامت حرکتی شایع‌ترین علامت بوده و علائم حسی و اختلال بینایی در رتبه‌های بعدی قرار گرفتند (۱۷) که با این مطالعه مشابهت داشته است. در بررسی انجام گرفته در تهران نیز ۶۶/۷ درصد از بیماران، علائم بینایی و حسی را به‌عنوان اولین علامت بیماری گزارش کردند و ۳۳/۳ درصد از

بررسی‌های بیش‌تر ژنتیکی را در این زمینه داشته باشد. هم‌چنین آگاهی یافتن از علائم این بیماری خصوصاً علائم حسی و بینایی می‌تواند در تشخیص زودرس این بیماری کمک‌کننده باشد.

سپاسگزاری

این مقاله که بخشی از پایان‌نامه کارشناسی ارشد ایمنولوژی خانم معصومه پاک سرشت می‌باشد با تصویب مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی و با حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران (۲۰۱-۹۳) انجام گردید.

از کلیه بیمارانی که با فروتنی و وقار امکان انجام این مطالعه را فراهم آوردند صمیمانه تشکر و قدردانی می‌گردد. هم‌چنین از اعضای محترم انجمن MS استان مازندران کمال تشکر و قدردانی می‌گردد.

بیماران سایر علائم را نشان دادند که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد (۲۲) این مطالعه از نظر مشکل تعادلی شیوع پایین‌تری از آمار جهانی در سال ۲۰۱۳ و ۲۰۰۸ داشته است. هم‌چنین میزان شیوع درد در این مطالعه ۲۵ درصد محاسبه گردیده است که نسبت به آمار جهانی (۱۵ درصد) بالاتر بوده است (۴). با توجه به تفاوتی که میان زمان تشخیص و شروع علائم بیماری وجود دارد، نشان می‌دهد که فاصله زیادی بین این دو می‌باشد که می‌تواند منجر به بروز مشکلات متعددی برای بیماران شود و آگاهی از این علائم می‌تواند پزشکان را در تشخیص بیماری یاری نماید.

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که ویژگی‌های بالینی و اپیدمیولوژیکی MS در استان مازندران با جهان و سایر مراکز انجام گرفته مشابهت داشته است. افزایش شیوع خانوادگی MS در استان مازندران و ارتباط سابقه خانوادگی با فرم‌های وخیم‌تر بیماری می‌تواند اهمیت

References

1. Das Sarma J. A mechanism of virus-induced demyelination. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2010; 2010: 109239.
2. Kakalacheva K, Munz C, Lunemann JD. Viral triggers of multiple sclerosis. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812(2): 132-140.
3. Abedidni M, Habibi Saravi R, Zarvani A, Farahmand M. Epidemiologic study of multiple sclerosis in Mazandaran. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2008; 18(66): 82-86 (Persian).
4. MS international Federation (MSI). *Atlas OF MS* 2013. 2013.
5. Etemadifar M, Sajjadi S, Nasr Z, Firoozeei TS, Abtahi SH, Akbari M, Fereidan-Esfahani M. Epidemiology of multiple sclerosis in Iran: a systematic review. *Eur Neurol* 2013; 70(5-6): 356-363.
6. Rafiei A, Abedini M, Hosseini SH, Hosseini-Khah Z, Bazrafshan B, Tehrani M. Toll like receptor-4 896A/G gene variation, a risk factor for migraine headaches. *Iran J Immunol* 2012; 9(3): 159-167.
7. Mazaheri S, Hajilooi M, Rafiei A. The G-308A promoter variant of the tumor necrosis factor-alpha gene is associated with migraine without aura. *J Neurol* 2006; 253(12): 1589-1593.
8. Pakseresht M, Shobeyri S, Rafiei A, Amjadi O, Abedini M. The Role of Infectious Agents on Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2015; 24 (122): 456-474 (Persian).
9. Nedjat S, Montazeri A, Mohammad K, Majdzadeh R, Nabavi N, Nedjat F, et al. Quality of Life in Multiple Sclerosis Compared to the Healthy Population in Tehran. *Iranian Journal of Epidemiology* 2006; 2(3): 19-24 (Persian).

10. Dehghani A, Shaygannejad V, Ferdosi F, Shayganfar A. Optic Neuritis as the First Attack of Multiple Sclerosis. *Journal of Ophthalmology Bina* 2005; 10(5): 544-547 (Persian).
11. Cosh A, Carslaw H. Multiple sclerosis: symptoms and diagnosis. *InnovAiT* 2014; 7(11): 651-657.
12. Haghjooy Javanmard S, Saadatnia MM, Homayouni VV, Nikoogoftar MM, Maghzi AH, Etemadifar M, et al. Interferon-beta-1b protects against multiple sclerosis-induced endothelial cells apoptosis. *Front Biosci (Elite Ed)* 2011; 4: 1368-1374.
13. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69(2): 292-302.
14. Zadeh H. Clinical and Epidemiological Features of Early and Adult Onset Multiple Sclerosis in Hamedan, Iran, 2004-2005. *YAFT-E* 2008; 9(4): 39-44 (Persian).
15. Harrison T. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Fauci AS, Longo DL, Jameson JL, (eds). United States of America: McGraw-Hill-Medical Publishing Division; 2005.
16. Wasay M, Khatri IA, Khealani B, Sheerani M. MS in Asian countries. *Int MS J* 2006; 13(2): 58-65.
17. Ashtari F, Shaygannejad V, Heidari F, Akbari M. Prevalence of Familial Multiple Sclerosis in Isfahan, Iran. *Journal of Isfahan Medical School* 2011; 29(138): 555-561 (Persian).
18. Heydarpour P, Khoshkish S, Abtahi S, Moradi-Lakeh M, Sahraian MA. Multiple sclerosis epidemiology in Middle East and North Africa: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2015; 44(4): 232-244.
19. Kingwell E, Zhu F, Marrie RA, Fisk JD, Wolfson C, Warren S, et al. High incidence and increasing prevalence of multiple sclerosis in British Columbia, Canada: findings from over two decades (1991–2010). *J Neurol* 2015; 262(10): 2352-2363.
20. Al-Shammri SN, Hanna MG, Chattopadhyay A, Akanji AO. Sociocultural and demographic risk factors for the development of multiple sclerosis in Kuwait :a case-control study. *PloS one* 2015; 10(7): e 0132106.
21. 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.
22. Beladi Moghaddam N, Bakhshandeh Moghaddam E, Baghizadeh S, Amjadi H. Clinical response to interferon beta 1a in patients with in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Research in Medicine* 2011; 34(4): 239-243.
23. Kerbrat A, Hamonic S, Leray E, Tron I, Edan G, Yaouanq J. Ten year prognosis in multiple sclerosis: a better outcome in relapsing-remitting patients but not in primary progressive patients. *Eur J Neurol* 2015; 22(3): 507-e35.
24. Cossburn M, Ingram G, Hirst C, Ben-Shlomo Y, Pickersgill TP, Robertson NP. Age at onset as a determinant of presenting phenotype and initial relapse recovery in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18(1): 45-54.
25. Mazdeh M, Jafari M. Prevalence of bladder and sexual dysfunctions in patients with multiple sclerosis. *J Qazvin Univ Med Scie.* 2009; 12(4): 27-32 (Persian).
26. World Health Organization .Atlas: multiple sclerosis resources in the world 2008. World Health Organization, multiple sclerosis international federation, 2008.