



اپیدمیولوژی و کنترل بیماری‌های شایع در ایران

ویراست چهارم



دکتر فریدون عزیزی

دکتر حسین حاتمی دکتر محسن جانقربانی

پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی

بیماری‌های دستگاه عصبی

بخش

پنجم

گفتار ۲۰: بیماری آلزایمر

گفتار ۲۱: بیماری پارکینسون

گفتار ۲۲: اسکروز منتشر

گفتار ۲۳: صرع

گفتار ۲۴: میگرن و سایر سر دردها

آلزایمر

دکتر محسن جانقربانی، دکتر ناهید بلادی مقدم

بیماری آلزایمر^۱ شایعترین بیماری دژنراتیو مغزی است (۱، ۲). کاهش پیشرونده‌ی حافظه، عملکردهای ادراکی و مشکل رفتاری، باعث اختلال در زندگی مستقل و روزمره‌ی فرد مبتلا به آلزایمر می‌شود. بیماری آلزایمر ۶۰ تا ۷۰ درصد موارد دمانس (اختلال‌های شناختی و زوال عقلی) را تشکیل می‌دهد که به آهستگی شروع شده و با گذشت زمان بدتر می‌شود (۳، ۴). این بیماری نخستین بار در سال ۱۰۹۶ توسط الویس آلزایمر روان‌پزشک و پاتولوژیست آلمانی توصیف شد (۵). در مورد ارتباط این بیماری با پدیده مسن شدن^۲، هنوز ابهام‌های زیادی وجود دارد. بطور طبیعی با افزایش سن درجانی از آتروفی و کاهش وزن مغز رخ می‌دهد که لزوماً بطور شاخصی با شرایط بالینی افراد ارتباط ندارد. از طرف دیگر، درجات شدیدی از آتروفی مغز در افراد با دمانس رخ می‌دهد (۲). شروع بیماری بسیار بی‌سروصداست، به گونه‌ای که اطرافیان نمی‌توانند شروع علائم را به یاد آورند، اگرچه گاهی بدنبال یک بیماری تب‌دار و یا یک عمل جراحی، مصرف یک دارو و یا ضربه به سر، علائم قابل تشخیص می‌شوند. بروز تدریجی فراموشی، عدم به خاطر آوردن نامهایی که به ندرت استفاده می‌شده‌اند، پرسشهای مکرر، و بتدریج بروز اختلال‌های کلامی و محدود شدن دامنه واژه‌ها، ناتوانی در نوشتن، انعطاف ناپذیری در جنبه‌های احساسی کلام، و عمیقتر شدن بعدی اختلال‌های کلامی تا حد اکولالیا (تکرار عبارات شنیده شده)، کاهش مهارت‌های ریاضی، اختلال در مهارت‌های تجسم فضایی و برای مثال ناتوانی در مرتب کردن آستین و پشت و رو کردن صحیح لباسها (آپراکسی لباس پوشیدن)، ناتوانی در نحوه کاربرد اشیاء، بیقراری، و با شدت یافتن بیماری ناتوانی در انجام امور شخصی، بهداشتی، بروز توهم‌ها و عدم شناخت بستگان نزدیک، ناتوانی در کنترل ادرار و مدفوع و اختلال‌های خوردن و در نهایت ناتوانی در حرکت و وابسته شدن در تمام نیازهای زندگی و یک وضعیت پاراپلژیک و بروز عوارض مرتبط با این شرایط پایانی بر زندگی این بیماران خواهد بود (۱، ۲).

ویژگی آسیب شناختی این بیماری، کلافه‌های نوروفیبریلری (لایه‌های فیبروز) و رسوب پروتئینی به نام بتا آمیلوئید موسوم به پلاک‌های پیری یا نرونی است. این اختلال با ازدست دادن نرون‌ها در قشر گیجگاهی - میانی و فرونتال با خودنمایی‌های نورولوژیک درهم و برهم شدن الیاف عصبی، پلاک‌های پیری و رسوب بتا آمیلوئید پراکنده خارج سلولی مشخص می‌شود. این یافته‌های آسیب شناختی با میزان از دست دادن حافظه همبستگی مستقیم دارد. سن قوی‌ترین عامل خطر بیماری است و بطور معمول افراد ۶۵ سال و بیشتر را گرفتار می‌کند. افراد جوانتر نیز ممکن است گرفتار شوند، ولی چندان شایع نیست. در سال ۲۰۰۶ برآورد شده ۲۶/۶ میلیون نفر در جهان به انواع دمانس مبتلا هستند که تا سال ۲۰۵۰ چهار برابر خواهد شد (۶).

¹ Alzheimer Disease

² Aging

علائم و نشانه‌ها

دوره بیماری برحسب الگوی پیشرفت نقص ادراکی و عملکردی به چهار مرحله پره دمانس، اولیه، متوسط و پیشرفته تقسیم می‌شود.

مرحله پره دمانس

اغلب نخستین علائم بطور اشتباه به فرایند پیری یا استرس نسبت داده می‌شود (۷). آزمونه‌های نوروسایکولوژی مفصل می‌توانند مشکل‌های ادراکی خفیف را تا ۸ سال قبل از اینکه بیمار، معیارهای بالینی تشخیص قطعی بیماری را بدست آورد، نشان دهند (۸). این علائم اولیه می‌توانند روی پیچیده‌ترین فعالیت‌های روزانه بیمار اثر کنند (۹). قابل توجه‌ترین نقص در این مرحله از دست دادن حافظه کوتاه مدت است که به صورت اشکال در یادآوری حقایق اخیراً آموخته شده و ناتوانی در کسب اطلاعات جدید است (۸). اخیراً "یک متاآنالیز نشان داد که حدود یک چهارم افراد با نقص حافظه خفیف به جای پیشرفت به بیماری آلزایمر به حافظه طبیعی بر می‌گردند (۱۰).

مرحله اولیه

افزایش نقص در یادگیری و حافظه سرانجام باعث تشخیص قطعی بیماری می‌شود. درنسبت کمی از بیماران اشکال در صحبت کردن، عملکردهای اجرایی، ادراک، یا انجام حرکات^۱، بیش از مشکلات مربوط به حافظه دیده می‌شود (۱۱). آلزایمر روی تمام ظرفیت‌های حافظه به یک اندازه اثر نمی‌کند. حافظه‌های قدیمی‌تر زندگی فرد (حافظه اپیزودیک)، آموخته‌های حافظه کلامی، حافظه پیچیده (حافظه انجام کارها، نظیر استفاده از چنگال هنگام غذاخوردن) به میزان کمتری اثر می‌کند (۱۲).

مرحله متوسط

با پیشرفت بیماری سرانجام استقلال بیمار از بین می‌رود به طوری که قادر به انجام بیشتر فعالیت‌های روزانه خود نخواهد بود (۱۱). اشکال در تکلم بخاطر عدم توانایی یادآوری واژه‌ها آشکار می‌شود. مهارت‌های خواندن و نوشتن نیز بطور پیشرونده از بین می‌روند (۱۳، ۱۱). باگذشت زمان حرکت‌های پیچیده کمتر با هم هماهنگ می‌باشند و با پیشرفت بیماری خطر زمین خوردن افزایش می‌یابد (۱۱). در این مرحله، حافظه بدتر می‌شود و ممکن است فرد، بستگان نزدیک را نشناسد (۱۱). حافظه دراز مدت که قبلاً خوب بود، ضعیف می‌شود (۱۱). تغییرات رفتاری و نورو سیکیتیک^۲ شایعتر می‌شود که تظاهرات شایع شامل سردرگمی و سرگردانی، تحریک پذیری، بی‌ثباتی که باعث گریه کردن، پرخاشگری یا مقاومت در برابر مراقب مشاهده می‌شود. به تقریب ۳۰٪ مبتلایان به آلزایمر دچار توهم می‌شوند. فرد نمی‌تواند فرایند بیماری و محدودیت‌ها را در خود تشخیص دهد. بی‌اختیاری ادرار ایجاد می‌شود و این علائم به اطرافیان بیمار استرس وارد می‌کند (۱۱).

¹ Apraxia

² Neuropsychiatric

مرحله پیشرفته

در آخرین مرحله، بیمار بطور کامل به مراقبان خود وابسته است (۱۱). تکلم به عبارتهای ساده یا حتی تک واژه کاهش می‌یابد و در نهایت باعث از دست دادن کامل قدرت تکلم می‌شود (۱۱، ۱۳). با وجود از دست دادن قدرت تکلم، بیماران اغلب می‌فهمند و پاسخهای عاطفی نشان می‌دهند. اگر چه هنوز پرخاشگری می‌تواند وجود داشته باشد، بی‌احساسی و ضعف شدید، علایم بسیار شایعتری هستند. مبتلایان به آلزایمر در نهایت نمی‌توانند حتی ساده‌ترین کارها را بطور مستقل انجام دهند. علت مرگ بطور معمول یک عامل خارجی نظیر عفونت، زخم بستر یا پنومونی است و خود بیماری علت مرگ نیست (۱۱).

شیوع و بروز

مطالعه‌های همگروهی طولی (مطالعه‌هایی که یک جمعیت بدون بیماری را سال‌ها پیگیری می‌کنند)، میزانهای بروز را بین ۱۰ و ۱۵ در هزار شخص-سال برای تمام دمانس‌ها و ۵ تا ۸ در هزار شخص-سال برای بیماری آلزایمر برآورد کرده‌اند (۱۴، ۱۵). این بدین معنی است که موارد جدید ابتلا به بیماری آلزایمر در هر سال نصف موارد جدید دمانس است. افزایش سن، عامل خطر اصلی این بیماری است و بروز آن در تمام سنین یکسان نیست، به ازای هر ۵ سال پس از ۶۵ سالگی، خطر ابتلا به بیماری آلزایمر به تقریب دو برابر می‌شود به طوری که از ۳ در هزار شخص-سال به ۶۹ در هزار شخص-سال افزایش می‌یابد (۱۴ و ۱۵). میزان بروز آلزایمر در زنان به خصوص پس از ۸۵ سالگی بیشتر از مردان است (۱۵، ۱۶).

شیوع بیماری آلزایمر در جمعیت‌ها به عوامل مختلفی از جمله بروز و بقای بیماری بستگی دارد. از آنجا که بروز بیماری با سن افزایش می‌یابد، متوسط سن جمعیت مورد بررسی در برآورد شیوع باید در نظر گرفته شود. در ایالات متحده آمریکا، در سال ۲۰۰۰ شیوع آلزایمر ۱/۶٪ در کل و در گروه سنی ۷۴-۶۵ سال برآورد شده است و این میزان در گروه سنی ۸۴-۷۵ سال به ۱۹٪ و در گروه بیش از ۸۵ سال به ۴۲٪ افزایش یافته است (۱۷-۱۹). شیوع در مناطق کمتر توسعه یافته، پایین‌تر است (۲۰). بر اساس برآورد سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۰۵، ۰/۳۷۹٪ مردم در دنیا به دمانس مبتلا هستند که در سال ۲۰۱۵ شیوع آن به ۰/۴۴۱٪ و در سال ۲۰۳۰ به ۰/۵۵۶٪ افزایش می‌یابد (۲۰). مطالعه‌های دیگر نیز اعداد مشابهی را برآورد کرده‌اند (۲۱). مطالعه دیگری در سال ۲۰۰۶ برآورد کرد که ۰/۴۰٪ جمعیت دنیا (بین ۰/۱۷ تا ۰/۸۹ درصد، و تعداد موارد مطلق آن ۲۶/۶ میلیون نفر) بین ۱۱/۴-۵۹/۴ میلیون نفر) به بیماری آلزایمر مبتلا هستند و تا سال ۲۰۵۰ شیوع آن سه برابر و تعداد موارد مطلق آن چهار برابر می‌شود (۲۲). در سال ۲۰۱۵، به تقریب ۴۸ میلیون نفر در جهان به آلزایمر مبتلا هستند (۲۳). بیماری اغلب در افراد ۶۵ سال و بیشتر شروع می‌شود، هر چند ۳ تا ۵ درصد موارد آلزایمر با شروع زودرس می‌باشد که قبل از ۶۵ سالگی شروع می‌شود (۲۴). آلزایمر حدود ۶٪ افراد ۶۵ ساله و بیشتر را مبتلا می‌کند (۲۲). در سال ۲۰۱۰ دمانس باعث حدود ۴۸۶۰۰۰ مورد مرگ در جهان شد (۲۳). بقای عمری این بیماران به نصف بقای عمری مورد نظر کاهش می‌یابد که بدلیل مشکلات ریوی و قلبی - عروقی و حتی علل نامعلوم می‌باشد. متوسط دوره بیماری، از نخستین علایم مشخص بیماری تا زمان مرگ، بین ۳ تا ۹ سال متغیر است (۱، ۲). متوسط امیدزندگی پس از

تشخیص حدود ۶ سال است (۲۴). کمتر از ۳٪ مبتلایان بیش از ۱۴ سال زندگی می‌کنند (۲۵). ویژگی‌های بیماری که با کاهش بقا رابطه دارند، عبارتند از افزایش نقص ادراکی، کاهش سطح عملکردی، سابقه زمین خوردن و اختلال در معاینه نورولوژیک. سایر بیماری‌های همراه نظیر مشکلات قلبی، دیابت یا سابقه سوء مصرف الکل نیز با بقای کمتر بیمار، رابطه دارد (۲۴ و ۲۶ و ۲۷). بقای بیماری در مردان نسبت به زنان نامطلوب‌تر است (۲۵ و ۲۸). در کشورهای توسعه یافته آلزایمر یکی از پرهزینه‌ترین بیماری‌ها است (۲۹). خطر مرگ از بیماری آلزایمر در سفیدپوستان غیر اسپانیایی تبار آمریکا در مقایسه با سیاهپوستان غیر اسپانیایی تبار ۲۶٪ بیشتر است، در حالی که در اسپانیایی تبارها ۳۰٪ کمتر از سفید پوستان غیر اسپانیایی تبار است (۱۷). متأسفانه در ایران مطالعه اپیدمیولوژیک جامع در زمینه میزان بروز و شیوع بیماری انجام نشده است. در یک متاآنالیز مطالعه‌هایی که در مورد شیوع و بروز دمانس در ایران از سالهای ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۳ انجام شده است، با توجه به ناهمگونی مطالعه‌های انجام شده، لزوم یک مطالعه با ساختار صحیح را خاطر نشان کرده است (۳۰). در مطالعه‌ای که بر روی عوامل خطر این بیماری انجام شده، از پرفشاری خون به عنوان مهم‌ترین عامل پس از سن یاد شده است (۳۱). یک مطالعه نیز به نقش ژنوتیپ آپولیپوپروتئین E و آللهایش در جمعیت ایرانی با آلزایمر پرداخته است و به فراوانی قابل توجه این ژنوتیپ اشاره کرده است (۳۲). در یک مطالعه در شمال غرب تبریز شیوع آلزایمر ۲ تا ۱۰ مورد در هر ۱۰۰/۰۰۰ نفر برآورد شده است (۳۳).

عوامل خطر

علت بیماری آلزایمر بخوبی درک نشده است (۴) و اعتقاد بر این است که احتمالاً هم عوامل ژنتیک و هم عوامل محیطی در ابتلا به این بیماری نقش دارند (۲۲). عوامل خطر متعددی برای آلزایمر ذکر شده اند که عبارتند از سن، جنس، سابقه خانوادگی سندروم داون، افسردگی، و شاید سابقه ضربه به سر (۴). شایان ذکر است که بسیاری از عوامل خطر شناخته شده قلبی - عروقی برای بیماری آلزایمر هم عامل خطر می‌باشند. دیابت، پرفشاری خون، سیگار کشیدن و چاقی خطر بیماری آلزایمر را نیز افزایش می‌دهند. سکنه مغزی خطر دمانس و/یا آلزایمر را افزایش می‌دهد. مطالعات مشاهده‌ای رابطه بین افزایش سطح فشارخون در میان‌سالی (۴۰-۶۰ سالگی) و نقص ادراکی در پیری را نشان داده‌اند (۳۴-۳۸). یک مطالعه مروری نشان داد که دیابت نوع ۲ خطر ابتلا به بیماری آلزایمر را ۵۴٪ و چاقی خطر ابتلا به آن را ۵۹٪ افزایش می‌دهد (۳۹). چندین مطالعه رابطه بین سندرم متابولیک و خطر بیماری آلزایمر را بررسی کرده‌اند و بیشتر آن‌ها یک رابطه مثبت بین سندرم متابولیک و اختلال حافظه یافته‌اند (۴۰-۴۲). رابطه سیگار کشیدن و کاهش حافظه هنوز نامعلوم است. مطالعات مورد - شاهدهی پیشنهاد می‌کنند که سیگار کشیدن خطر بیماری آلزایمر را کاهش می‌دهد (۴۳-۴۶)، در حالیکه مطالعات آینده‌نگر نشان داده‌اند که سیگار کشیدن خطر ابتلا به آلزایمر را افزایش می‌دهد یا اثری ندارد. (۴۷-۵۰). یک مطالعه متاآنالیز بررسی کننده ارتباط مصرف سیگار و آلزایمر نشان داد که ۱۸ مطالعه مقطعی بدون وابستگی به صنعت دخانیات، رابطه معنی داری را گزارش نکرده‌اند در حالیکه در ۸ مطالعه مقطعی وابسته به صنعت دخانیات، اثر محافظتی مصرف سیگار با ابتلا به آلزایمر نشان داده شده است (۵۱). تحلیل ۱۴ مطالعه همگروهی که به صنعت دخانیات وابسته نبودند،

افزایش معنی دار خطر بیماری آلزایمر را در سیگاری‌ها نشان دادند. در رابطه سابقه ضربه به سر و بیماری آلزایمر، مطالعات گذشته نگر، این رابطه را پیشنهاد کرده‌اند (۵۲-۵۴). دو مطالعه متاآنالیز (۵۵، ۵۶) نشان دادند که در بیماران با سابقه ضربه به سر خطر دمانس در مردان بیشتر از زنان است. مطالعات آینده نگر در رابطه سابقه ضربه به سر و بیماری آلزایمر نتایج متناقضی ارائه کرده‌اند (۵۷-۵۹) ولی مطالعات پس از مرگ و تجربی از رابطه بین ضربه به سر و بیماری آلزایمر حمایت کرده‌اند (۶۰، ۶۱). مطالعات مشاهده‌ای، شامل مطالعات مقطعی و طولی، که رابطه بین سطح فعالیت فیزیکی و کاهش حافظه یا دمانس را بررسی کرده‌اند نیز نتایج متناقضی را نشان داده‌اند. در حالیکه برخی از مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت فیزیکی روی فعالیت مغزی اثر سودمندی دارد، سایر مطالعات، رابطه‌ای بین این متغیرها پیدا نکردند (۶۲-۶۶). عوامل خطر مرتبط با اوایل زندگی نیز مطرح شده‌اند (۶۷)، مانند رتبه تولد، سن مادر در زمان تولد، زندگی داخل رحمی، تعداد خواهران و برادران، و تغذیه (۶۷-۶۹) و حتی در این راستا در برخی مطالعات به نقش اندازه دور سر و طول پاها (۷۰، ۷۱) در بروز بعدی آلزایمر نیز پرداخته‌اند، با این وجود به دلیل تناقض در یافته‌ها، نتیجه‌گیری قطعی غیرممکن است. هنوز در مورد نقش تحصیلات کمتر به عنوان عامل خطر و یا نقش محافظتی برای مشاغلی که نیاز به شرایط فکری بیشتری دارند، نمی‌توان اظهار نظر قطعی کرد (۲).

بطور معمول بیماری آلزایمر را بر حسب سن شروع آن طبقه بندی می‌کنند. بیشتر مبتلایان (بیش از ۹۵٪) سن بیش از ۶۵ سال دارند (آلزایمر دیررس). تعداد کمی از موارد آلزایمر (۵٪-۱) شروع زودرس دارند که بطور مشخص در اواخر دهه ۴۰ یا اوایل دهه ۵۰ سالگی شروع می‌شود (آلزایمر زودرس). از نظر بالینی نمی‌توان بین بیماری آلزایمر دیررس و زودرس فرق قایل شد، ولی بطور معمول نوع زودرس شدیدتر از نوع دیررس است و با سرعت بیشتری پیشرفت می‌کند. این دو شکل بیماری آلزایمر الگوی ژنتیک متفاوتی دارند. موتاسیون در ۳ ژن زیر منجر به بروز انواع اتوزومال غالب بیماری می‌شود که در سنین پایین‌تری هم بروز می‌کنند (۷۲):

۱. ژن پروتئین پیش ساز آمیلوئید (APP) بر روی کروموزوم ۲۱

۲. ژن Presenilin 1 بر روی کروموزوم ۱۴

۳. ژن Presenilin 2 بر روی کروموزوم ۱

ژن‌های درگیر در بیماری آلزایمر دیررس خطر بیماری را افزایش می‌دهند و بطریق مندلی به ارث نمی‌رسند. بستگان درجه اول مبتلایان به بیماری آلزایمر دو برابر بیشتر از افرادی که بستگان درجه اول آن‌ها مبتلا نیستند، به بیماری مبتلا می‌شوند (۷۳). به علاوه، بیماری آلزایمر در دو قلوهای تک تخمکی بیش از دو قلوهای دو تخمکی روی می‌دهد (۷۴) که دلالت بر نقش ژنتیک در این اختلال دارد. در بزرگترین مطالعه دو قلوها شامل ۱۱۸۸۴ شرکت کننده که سن بیش از ۶۵ سال داشتند، ۳۹۵ نفر دوقلو شناسایی شدند که یکی یا هر دو قل بیماری آلزایمر داشتند (۷۴). این مطالعه توارث ۷۹-۵۸٪ را برای بیماری آلزایمر دیررس نشان داد.

عوامل محافظ

در بیماران با سابقه آرتريت روماتويد، نقرس وسابقه مصرف داروی ضد التهابی غیر استروئیدی، آلازیمر کمتر دیده شده است (۷۲). افرادی که خود را درگیر فعالیت‌های ذهنی نظیر مطالعه، بازی شطرنج، حل جدول، نواختن موسیقی یا تعامل‌های اجتماعی منظم می‌کنند، کاهش خطر ابتلا به بیماری آلازیمر را نشان می‌دهند (۷۵). تحصیلات و آموختن زبان دوم حتی در اواخر زندگی، شروع ابتلا به آلازیمر را به تاخیر می‌اندازد (۷۵، ۷۶). فعالیت فیزیکی نیز با کاهش خطر بیماری آلازیمر رابطه دارد (۷۵). خطر ابتلا به آلازیمر در افرادی که از رژیم غذایی سالم، رژیم غذایی ژاپنی یا مدیترانه‌ای استفاده می‌کنند، کمتر است (۷۷، ۷۸).

پیشگیری و کنترل

در حال حاضر، شواهد معتبری برای تعیین راه‌کارهای مناسب پیشگیری و درمان که بتواند بطور چشمگیری سیر بیماری آلازیمر را تغییر دهد، وجود ندارد (۷۲). مطالعات جهانی برای اقدام‌های پیشگیری یا به تاخیر انداختن شروع علائم بالینی بیماری آلازیمر نتایج یکسانی نداشته‌اند. مطالعات اپیدمیولوژیک، رابطه بین عوامل قابل اصلاح مشخصی نظیر رژیم غذایی، عوامل خطر قلبی-عروقی، داروها یا فعالیت‌های ذهنی و بیماری آلازیمر را پیشنهاد کرده‌اند، ولی تنها پژوهش‌های بیشتر شامل کارآزمایی‌های بالینی می‌توانند مشخص کنند که آیا این عوامل می‌توانند در پیشگیری از آلازیمر موثر باشند یا خیر (۷۹). از آنجا که نماگر^۱ تشخیصی خاصی برای آسیب‌های مغزی مرتبط با آلازیمر وجود ندارد، پیشگیری از دمانس بطور شایع مرتبط با به تاخیر انداختن شروع علائم بالینی است تا اینکه به معنای پرهیز از نوروپاتولوژی زمینه‌ای و یا آهسته کردن تغییرات پاتولوژیک باشد. بطور متوسط به ازای هر ۵ سال تاخیر در شروع علائم، شیوع بیماری تا ۵۰ درصد در جمعیت کم می‌شود (۷۲، ۷۹). رشد و تکامل در اوایل زندگی، میزان تحصیلات بالاتر، فعالیت‌های محرک ذهنی، فعالیت‌های اجتماعی، فعالیت فیزیکی و ورزش، تعدیل عوامل خطر قلبی - عروقی (دیابت، پرفشاری خون، چاقی، هیپرلیپیدمی) از عواملی هستند که بعنوان تاثیر گذار در روند آلازیمر از آنها نام برده شده و در عین حال قابل تعدیل می‌باشند (۷۹). هنوز شواهد قوی که نشانگر این باشد که تغییر در شیوه زندگی از بروز دمانس پیشگیری می‌کند، وجود ندارد (۷۲).

داروها

هرچند عوامل خطر قلبی-عروقی، نظیر هیپرکلسترولمی، پرفشاری خون، دیابت و سیگار کشیدن با خطر بیشتر شروع و سیر بیماری آلازیمر رابطه دارد (۷۹، ۸۰)، مصرف استاتین‌ها که داروهای پایین آورنده کلسترول می‌باشند، در پیشگیری یا بهبود سیر بیماری تاثیری نداشته است (۸۱-۸۳). مصرف دراز مدت داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی با کاهش احتمال ابتلا به بیماری آلازیمر رابطه دارند (۸۴، ۸۵). همچنین شواهد حاکی از این است که داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی می‌توانند التهاب مربوط به پلاک‌های آمیلوئیدی را کم کنند (۴۵)، ولی تاکنون

^۱ Biomarker

کارآزمایی برای آن انجام نشده است و به نظر نمی‌رسد به عنوان درمان موثر باشد (۸۳، ۸۵). مصرف استروژن پس از یائسگی ممکن است خطر دمانس را افزایش دهد (۸۶). چندین کارآزمایی شاهددار تصادفی شده منافع درمان ضد پرفشاری خون را در مبتلایان به نقص حافظه بررسی کرده‌اند و سه مطالعه نشان داده‌اند که داروهای پایین آورنده فشار خون اثر سودمندی بر کاهش دمانس دارند (۸۷-۸۹) در حالیکه سایر کارآزمایی‌ها نتوانستند چنین ارتباطی را نشان دهند (۹۰-۹۳). بنابراین، اثر داروهای پایین آورنده فشار خون بر حافظه هنوز روشن نیست.

رژیم غذایی

افرادی که از رژیم غذایی سالم، رژیم غذایی ژاپنی یا مدیترانه‌ای استفاده می‌کنند در خطر کمتر ابتلا به بیماری آلزایمر قرار دارند (۷۷). رژیم غذایی مدیترانه‌ای می‌تواند پیامدهای مبتلایان را بهبود بخشد (۷۷). خطر ابتلا به آلزایمر در افرادی که رژیم غذایی سرشار از چربی‌های اشباع شده و کربوهیدرات ساده دارند، بیشتر است (۹۴). اثرات سودمند رژیم غذایی مدیترانه‌ای بر سیستم قلبی-عروقی به عنوان سازوکار عمل آن پیشنهاد شده است (۹۵). در حال حاضر نتیجه گیری در مورد نقش عوامل غذایی دشوار است، زیرا که بین مطالعات مبتنی بر جمعیت و کارآزمایی‌های شاهددار تصادفی شده تفاوت وجود دارد (۷۷). شواهد کمی وجود دارد مبنی بر اینکه مصرف کم تا متوسط الکل، به ویژه شراب قرمز، با خطر کمتر بیماری آلزایمر رابطه دارد (۹۶). کافئین ممکن است خطر ابتلا را کاهش دهد (۹۷). تعدادی از غذاهای سرشار از فلاونوئیدها نظیر کاکایو، شراب قرمز، و چای می‌توانند خطر بیماری آلزایمر را کاهش دهند (۹۸ و ۹۹). مروری بر مصرف ویتامین‌ها و مواد معدنی، شواهدی که بتوان مصرف آنها را برای پیشگیری از آلزایمر توصیه کرد نشان نمی‌دهند. این ویتامین‌ها و مواد معدنی عبارتند از ویتامین A (۱۰۰، ۱۰۱)، C (۱۰۲، ۱۰۳)، E (۱۰۳، ۱۰۴)، سلنیوم (۱۰۵)، روی (۱۰۶)، و اسید فولیک با و بدون ویتامین B12 (۱۰۷). بعلاوه، مصرف ویتامین E با خطرهای سلامتی همراه است (۱۰۳). کارآزمایی‌هایی که اسید فولیک و سایر ویتامین‌های B را می‌آزمودند، رابطه معنی‌داری با کاهش ادراک نشان ندادند (۱۰۸). در مبتلایان به آلزایمر افزودن اسید چرب امگا ۳ به رژیم غذایی، پیشرفت بیماری را کند نکرد (۱۰۹). با وجودی که شواهد تجربی روی حیوان اثر زردچوبه را نشان داد (۱۱۰) تا سال ۲۰۱۰ چنین اثری در انسان گزارش نشد. شواهد ناهمسو و غیر متقاعدکننده‌ای مبنی بر اینکه ژنگو (درخت معبد) اثر مثبتی بر نقص ادراک و دمانس دارد، وجود دارد (۱۱۱). تا سال ۲۰۰۸ شواهد محکمی دال بر اینکه کانابینوئیدها در بهبود علائم آلزایمر یا دمانس موثرند، وجود ندارد (۱۱۲، ۱۱۳).

غربالگری

شناسایی افرادی که از نظر حافظه در میان‌سالی و پیری طبیعی هستند ولی در معرض خطر بالای ابتلا به بیماری آلزایمر می‌باشند، ضروری است تا در صورت وجود مداخله موثر، بتوان فرایند بیماری را کند کرد. در حال حاضر ناگر تشخیصی خاصی برای آسیب‌های مغزی مرتبط با آلزایمر و در نتیجه آزمون غربالگری برای شناسایی زودتر آن وجود ندارد، ولی پژوهش‌های روی بیماری بر تشخیص بیماری قبل از شروع علائم تاکید دارند (۱۱۴). چندین

آزمون بیوشیمیایی برای کشف زودتر بیماری ایجاد شده است. یکی از این آزمون‌ها تجزیه و تحلیل مایع مغزی نخاعی برای پیدا کردن بتا آمیلوئید یا پروتئین‌های Tau می‌باشد (۱۱۵-۱۱۷).

درمان

برای بیماری آلزایمر درمانی وجود ندارد و درمان‌های موجود، اثر درمان علامتی به نسبت کمی دارند و ماهیت آن‌ها تسکینی است. درمان‌های جاری را می‌توان به درمان‌های دارویی، روانی-اجتماعی و مراقبتی تقسیم کرد.

منابع

1. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 329-44.
2. Todd S, Barr S, Roberts M, Passmore AP. Survival in dementia and predictors of mortality: a review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013; 28: 1109-24.
3. Dementia Fact sheet N°362. World Health Organization. March 2015.
4. Burns A, Iliffe S. Alzheimer's disease. *BMJ* 2009; 338: b158.
5. Berchtold NC, Cotman CW. Evolution in the Conceptualization of Dementia and Alzheimer's disease: Greco-Roman Period to the 1960s. *Neurobiol Aging* 1998; 19:173-89.
6. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2007; 3:186-91.
7. Waldemar G, Dubois B, Emre M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS Guideline. *Eur J Neurol* 2007; 14:e1-26.
8. Bäckman L, Jones S, Berger AK, et al. Multiple cognitive deficits during the transition to Alzheimer's disease. *J Intern Med* 2004; 256:195-204.
9. Nygard L. Instrumental activities of daily living: A Stepping-stone Towards Alzheimer's disease diagnosis in subjects with mild cognitive impairment?. *Acta Neurol Scand* 2003; 117:42-6.
10. Wood H. Alzheimer disease: Meta-analysis finds high reversion rate from MCI to normal cognition. *Nat Rev Neurol* 2016; 12:189.
11. Förstl H, Kurz A. Clinical features of Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249:288-90.
12. Jelicic M, Bonebakker AE, Bonke B. Implicit memory performance of patients with Alzheimer's disease: A brief review. *Int Psychogeriatr* 1995; 7:385-92.
13. Frank EM. Effect of Alzheimer's disease on communication function. *J S C Med Assoc* 1994; 90:417-23.
14. Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, et al. Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain. *J Neurol Sci* 2008; 264:63-72.
15. Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, et al. Incidence of dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia in Italy. The ILSA Study. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:41-8.
16. Andersen K, Launer LJ, Dewey ME, et al. Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: The EURODEM Studies. EURODEM Incidence Research Group. *Neurology* 1999; 53:1992-7.
17. Tejada-Vera B. Mortality from Alzheimer's disease in the United States: Data for 2000 and 2010. Hyattsville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics 2013.

18. Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, et al. Alzheimer disease in the US population: Prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol* 2003; 60:1119–22.
 19. Profiles of General Demographic Characteristics, 2000 Census of Population and Housing, United States. U.S. Census Bureau. 2001.
 20. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: A Delphi Consensus Study. *Lancet* 2005; 366:2112–7.
 21. World Health Organization (2006). *Neurological Disorders: Public Health Challenges*. Switzerland: World Health Organization. pp. 204–207.
 22. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, et al. Alzheimer's disease. *Lancet* 2011; 377:1019–31.
 23. Lozano R, Naghavi M, Foreman K. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380:2095–128.
 24. Mölsä PK, Marttila RJ, Rinne UK. Survival and cause of death in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Acta Neurol Scand* 1986; 74:103–7.
 25. Mölsä PK, Marttila RJ, Rinne UK. Long-term survival and predictors of mortality in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Acta Neurol Scand* 1995; 91:159–64.
 26. Bowen JD, Malter AD, Sheppard L, et al. Predictors of mortality in patients diagnosed with probable Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 47:433–9.
 27. Dodge HH, Shen C, Pandav R, et al. Functional transitions and active life expectancy associated with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60:253–9.
 28. Ganguli M, Dodge HH, Shen C, et al. Alzheimer disease and mortality: A 15-year epidemiological study. *Arch Neurol* 2005; 62:779–84.
 29. Bonin-Guillaume S, Zekry D, Giacobini E, et al. Impact économique de la démence (English: The economical impact of dementia). *Presse Médicale* 2005; 34:35–41.
 30. Sharifi F, Najafi B, Fakhrzadeh H, et al. National and sub-national trend of prevalence and burden of dementia in Iran, from 1990 to 2013; Study Protocol. *Arch Iran Med* 2014; 17:816 – 20.
 31. Foroughan M, Farahani ZG, Shariatpanahi M, et al. Risk factors of Alzheimer's disease among Iranian population. *Curr Alzheimer Res* 2008; 5:70-2.
 32. Gozalpour E, Kamali K, Mohammad K, et al. Association between Alzheimer's Disease and Apolipoprotein E Polymorphisms. *Iranian J Publ Health* 2010; 39:1-6.
۳۳. شفیع‌ی ش، اریلو ه ، طالبی م و همکاران. شیوع بیماری های مغز و اعصاب در منطقه شمال غرب تبریز ۱۳۷۹. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز ۱۳۸۲، دوره ۳۷، پاییز، شماره ۵۹، ص ۶۱-۶۳.
34. Kivipelto M, Helkala EL, Hänninen T, et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: apolipoprotein-based study. *Neurology* 2001; 56:1683–9.
 35. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, et al. The association between midlife bloodpressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu–Asia Aging Study. *JAMA* 1995; 274:1846–51.
 36. Swan GE, Carmelli D, Larue A. Systolic blood pressure tracking over 25 to 30 years and cognitive performance in older adults. *Stroke* 1998; 29:2334–40.
 37. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, et al. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology* 2005; 64:277–81.
 38. Glynn RJ, Beckett LA, Hebert LE, et al. Current and remote blood pressure and cognitive decline. *JAMA* 1999; 281:438–45.
 39. Profenno LA, Porsteinsson AP, Faraone Sv. Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biol. Psychiatry* 2010; 67:505–12.
 40. Raffaitin C, Gin H, Empana JP, et al. Metabolic syndrome and risk for incident Alzheimer's disease or vascular dementia: the Three-City Study. *Diabetes Care* 2009; 32:169–174.

41. Solfrizzi V, Scafato E, Capurso C, et al. Metabolic syndrome and the risk of vascular dementia: the Italian Longitudinal Study on Ageing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81:433–440.
42. Yaffe K, Weston AL, Blackwell T, Krueger KA. The metabolic syndrome and development of cognitive impairment among older women. *Arch Neurol* 2009; 66:324–28.
43. Tyas SL. Are tobacco and alcohol use related to Alzheimer's disease? A critical assessment of the evidence and its implications. *Addict Biol* 1996; 1:237–54.
44. Brenner DE, Kukull WA, van Belle G, et al. Relationship between cigarette smoking and Alzheimer's disease in a population-based case-control study. *Neurology* 1993; 43:293–300.
45. Ferini-Strambi L, Smirne S, Garancini P, et al. Clinical and epidemiological aspects of Alzheimer's disease with presenile onset: a case control study. *Neuroepidemiology* 1990; 9:39–49.
46. Merchant C, Tang MX, Albert S, et al. The influence of smoking on the risk of Alzheimer's disease. *Neurology* 1999; 52:1408–12.
47. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. *European Studies of Dementia. Neurology* 1999; 52:78–84.
48. Ott A, et al. Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: the Rotterdam Study. *Lancet* 1998; 351:1840–43.
49. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Smoking and dementia in male British doctors: prospective study. *BMJ* 2000; 320:1097–1102.
50. Hebert LE, Scherr PA, Beckett LA, et al. Relation of smoking and alcohol consumption to incident Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol* 1992; 135:347–55.
51. Cataldo JK, Prochaska JJ, Glantz SA. Cigarette smoking is a risk factor for Alzheimer's disease: an analysis controlling for tobacco industry affiliation. *J. Alzheimers Dis* 2010; 19:465–80.
52. Mayeux R, Ottman R, Maestre G, et al. Synergistic effects of traumatic head injury and apolipoprotein-epsilon-4 in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1995; 45:555–7.
53. Rasmusson DX, Brandt J, Martin DB, Folstein MF. Head injury as a risk factor in Alzheimer's disease. *Brain Inj* 1995; 9:213–9.
54. Schofield PW, Tang M, Marder K, et al. Alzheimer's disease after remote head injury: an incidence study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62:119–124.
55. Fleming S, Oliver DL, Lovestone S, et al. Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease: the evidence 10 years on, a partial replication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:857–62.
56. Mortimer JA, van Duijn CM, Chandra V, et al. Head trauma as a risk factor for Alzheimer's disease: a collaborative reanalysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol* 1991; 20:S28–S35.
57. Guo Z, Cupples LA, Kurz A, et al. Head injury and the risk of AD in the MIRAGE study. *Neurology* 2000; 54:1316–23.
58. Mehta KM, Ott A, Kalmijn S, et al. Head trauma and risk of dementia and Alzheimer's disease: the Rotterdam Study. *Neurology* 1999; 53:1959–62.
59. Plassman BL, Havlik RJ, Steffens DC, et al. Documented head injury in early adulthood and risk of Alzheimer's disease and other dementias. *Neurology* 2000; 55:1158–66.
60. Hartman RE, Laurer H, Longhi L, et al. Apolipoprotein E4 influences amyloid deposition but not cell loss after traumatic brain injury in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2002; 22:10083–7.
61. Franz G, Beer R, Kampfl A, et al. Amyloid β 1–42 and tau in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury. *Neurology* 2003; 60:1457–61.
62. Abbott RD, White LR, Ross GW, et al. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA* 2004; 292:1447–53.

63. Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* 2004; 3:343–53.
64. Scarmeas N, Levy G, Tang MX, et al. Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 57:2236–42.
65. Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348:2508–16.
66. Rovio S, Kåreholt I, Helkala EL, et al. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2005; 4:705–11.
67. Knesevich JW. Birth order and maternal age effect in dementia of the Alzheimer type. *Psychiatry Research* 1983; 7:345-50.
68. Borenstein AR, Copenhaver CI, Mortimer JA. Early-life risk factors for Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*; 20: 63-72.
69. Freeman HE, Klein RE, Kagan J, Yarbrough C. Relations between nutrition and cognition in rural Guatemala. *Am J Public Health* 1977; 67: 233-9.
70. Wadsworth ME, Hardy RJ, Paul AA, et al. Leg and trunk length at 43 years in relation to childhood health, diet and family circumstances; evidence from the 1946 national birth cohort. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 383-90.
71. Kim JM, Stewart R, Shin IS, Yoon JS. Limb length and dementia in an older Korean population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 427-32.
72. Hughes TF, Ganguli M. Modifiable midlife risk factors for late-life cognitive impairment and dementia. *Curr Psychiatry Rev* 2009; 5: 73-92.
73. Green RC, Cupples LA, Go R, et al. Risk of dementia among white and African American relatives of patients with Alzheimer disease. *JAMA* 2002; 287:329–36.
74. Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, et al. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:168–174.
75. Paradise M, Cooper C, Livingston G. Systematic review of the effect of education on survival in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2009; 21:25–32.
76. Neergaard L. Speaking 2 languages may delay getting Alzheimer's. *The Denver Post*. Associated Press 2011.
77. Hu N, Yu JT, Tan L, et al. Nutrition and the Risk of Alzheimer's disease. *Biomed Res Int* 2013; 2013.
78. Solfrizzi V, Panza F, Frisardi V, et al. Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention: the current evidence. *Expert Rev Neurother* 2011; 11:677–708.
79. Patterson C, Feightner JW, Garcia A, et al. Diagnosis and treatment of Dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *CMAJ* 2008; 178:548–56.
80. Rosendorff C, Beeri MS, Silverman JM. Cardiovascular risk factors for Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Cardiol*. 2007; 16:143–9.
81. Reiss AB, Wirkowski E. Role of HMG-CoA reductase inhibitors in neurological disorders: Progress to date. *Drugs* 2007; 67:2111–20.
82. Kuller LH. Statins and Dementia. *Curr Atheroscler Rep* 2007; 9:154–61.
83. Szekely CA, Breitner JC, Zandi PP. Prevention of Alzheimer's disease. *Int Rev Psychiatry* 2007; 19:693–706.
84. McGuinness B, Craig D, Bullock R, et al. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 7: CD007514.
85. Szekely CA, Town T, Zandi PP. NSAIDs for the chemoprevention of Alzheimer's disease. *Sub-Cellular Biochemistry* 2007; 42:229–48.

86. Hoozemans JJ, Veerhuis R, Rozemuller JM, Eikelenboom P. Soothing the inflamed brain: effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on Alzheimer's disease pathology. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2011; 10: 57–67.
87. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7:CD004143.
88. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur.) study. *Arch Intern Med* 2002; 162:2046–52.
89. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163:1069–75.
90. Starr JM, Whalley LJ, Deary IJ. The effects of antihypertensive treatment on cognitive function: results from the HOPE study. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44:411–15.
91. Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, Mann AH. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. *BMJ* 1996; 312:801–5.
92. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older person with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991; 265:3255–64.
93. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21:875–86.
94. Peters R, Pinto E, Beckett N, et al. Association of depression with subsequent mortality, cardiovascular morbidity and incident dementia in people aged 80 and over and suffering from hypertension. Data from the Hypertension in the very Elderly Trial (HYvET). *Age Ageing*. 2010; 39:439–445.
95. Kanoski SE, Davidson TL. Western diet consumption and cognitive impairment: links to hippocampal dysfunction and obesity. *Physiol Behav* 2011; 103:59–68.
96. Solfrizzi V, Capurso C, D'Introno A, et al. Lifestyle-related factors in predementia and dementia syndromes. *Expert Rev Neurother* 2008; 8:133–58.
97. Panza F, Capurso C, D'Introno A, et al. Alcohol drinking, cognitive functions in older age, predementia, and dementia syndromes. *J Alzheimers Dis* 2009; 17:7–31.
98. Santos C, Costa J, Santos J, et al. Caffeine intake and dementia: systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2010; 20:S187–204.
99. Nehlig A. The neuroprotective effects of cocoa flavanol and its influence on cognitive performance. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 75:716–27.
100. Stoclet JC, Schini-Kerth V. Dietary flavonoids and human health. *Ann Pharm Fr.* 2011; 69:78–90.
101. Ono K, Yamada M. Vitamin A and Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12:180–8.
102. Lerner AJ, Gustaw-Rothenberg K, Smyth S, Casadesus G. Retinoids for treatment of Alzheimer's disease. *Biofactors* 2012; 38:84–9.
103. Heo JH, Lee KM. The possible role of antioxidant vitamin C in Alzheimer's disease treatment and prevention. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2013; 28:120–5.
104. Boothby LA, Doering PL. Vitamin C and vitamin E for Alzheimer's disease. *The Ann Pharmacother* 2005; 39:2073–80.
105. Farina N, Isaac MG, Clark AR, Rusted J, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11: CD002854.

106. Loef M, Schrauzer GN, Walach H. Selenium and Alzheimer's disease: a systematic review. *J Alzheimers Dis.* 2011; 26:81–104.
107. Loef M, von Stillfried N, Walach H. Zinc diet and Alzheimer's disease: a systematic review. *Nutr Neurosci* 2012; 15:2–12.
108. Malouf R, Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B₁₂ for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (4):CD004514.
109. Wald DS, Kasturiratne A, Simmonds M. Effect of folic acid, with or without other B vitamins, on cognitive decline: Meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2010; 123:522–7.
110. Cunnane SC, Chouinard-Watkins R, Castellano CA, Barberger-Gateau P. Docosahexaenoic acid homeostasis, brain aging and Alzheimer's disease: Can we reconcile the evidence? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2013; 88(1):61–70.
111. Hamaguchi T, Ono K, Yamada M. REVIEW: Curcumin and Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther* 2010; 16:285–97.
112. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo Biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD003120.
113. Krishnan S, Cairns R, Howard R. Cannabinoids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD007204.
114. Bilkei-Gorzo A. The endocannabinoid system in normal and pathological brain ageing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2012; 367:3326–41.
115. Chong MS, Sahadevan S. Preclinical Alzheimer's disease: diagnosis and prediction of progression. *Lancet Neurol* 2005; 4:576–9.
116. Marksteiner J, Hinterhuber H, Humpel C. Cerebrospinal fluid biomarkers for diagnosis of Alzheimer's disease: Beta-amyloid (1–42), Tau, Phospho-tau-181 and total protein. *Drugs of Today* 2007; 43:423–31.
117. Sui X, Liu J, Yang X. Cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease. *Neurosci Bull* 2014; 30: 233–42.

پارکینسون

دکتر محسن جانقربانی، دکتر ناهید بلادی مقدم

بیماری پارکینسون نخستین بار در سال ۱۸۱ توسط جیمز پارکینسون پزشک انگلیسی شرح داده شد (۱). بیماری پارکینسون، یک اختلال مزمن و پیشرونده حرکتی دستگاه عصبی و دومین بیماری شایع نورودژنراتیو پس از بیماری آلزایمر است که ویژگی‌های بالینی اصلی آن شامل لرزش^۱، سفتی ماهیچه‌ها^۲، کندی حرکت^۳ و ناپایداری وضعیت قرارگیری بدن^۴ است. در مجموع تشخیص موارد تیبیک بیماری مشکل نیست و گاهی به راحتی و فقط با مشاهده فردی با وضعیت خمیده، همراه با لرزش دست در حال استراحت، کندی حرکت، دستخط ریز و طرز راه رفتن (قامت خمیده، قدم‌های کوتاه، و کشیدن پاها بر روی زمین)، می‌توان به وجود بیماری پی‌برد (۲،۳). این علائم ناتوان‌کننده و سیر مزمن و پیشرونده بیماری می‌تواند باعث کاهش کیفیت زندگی هم در بیماران و هم مراقبان بیماران شوند. علاوه بر اختلال‌های حرکتی، مبتلایان به پارکینسون، علائم غیر حرکتی هم می‌توانند داشته باشند که از آن جمله می‌توان به اختلال‌های شناختی، افسردگی و گاه در مواردی توهم، اختلال‌های گوارشی (یبوست، جاری شدن بزاق و دیسفاژی در مراحل پیشرفته)، اختلال عملکرد سیستم اتونوم و افت فشارخون در وضعیت ایستاده، استئوپروز، اختلال‌های کنترل ادرار و اختلال‌های خواب، اشاره کرد (۳). از نظر پاتوفیزیولوژی، بیماری پارکینسون با دژنراسیون انتخابی نورون‌های تولیدکننده دوپامین (یک ماده شیمیایی که به قسمتی از مغز که حرکت و هماهنگی حرکات بدن را کنترل می‌کنند، پیام می‌فرستد) در جسم سیاه و وجود فراوان اجسام لوی در نورون‌های زنده مشخص می‌شود. با پیشرفت بیماری مقدار دوپامین در مغز کاهش می‌یابد، در نتیجه بیمار نمی‌تواند بطور طبیعی حرکت را کنترل کند. تجمع پروتئین آلفا سینوکلین در نورون‌ها باعث ایجاد اجسام لوی می‌شود که مانع از انتقال دوپامین از یک نورون به نورون دیگر می‌گردد. از این رو، بیماری پارکینسون بعنوان سینوکلئوپاتی^۵، به علت تجمع غیر طبیعی پروتئین آلفا سینوکلین^۶ در مغز به شکل اجسام لوی، شناخته می‌شود. بر خلاف بیماری‌های دیگر نظیر بیماری آلزایمر که تجمع پروتئین tau^۶ به شکل کلافه‌های نوروفیبریلی

¹ Tremor

² Muscle rigidity

³ Bradykinesia

⁴ postural instability

⁵ synucleopathy

⁶ alpha-synuclein

(لایه‌های فیروز) وجود دارد. با وجود این، هم پوشانی بالینی و پاتولوژیک بین تاپاتی‌ها^۱ و سینوکلئوپاتی‌ها^۲ وجود دارد. مشخص‌ترین علامت بیماری آلزایمر، یعنی دمانس، در مراحل پیشرفته بیماری پارکینسون نیز روی می‌دهد، بطوری که کلافه‌های نوروفیبری (لایه‌های فیروز) در مغز مبتلایان بیه بیماری پارکینسون نیز شایع است (۴).

طبقه بندی

بیماری پارکینسون باید از گروهی از اختلال‌هایی که علایمی به نسبت مشابه، ولی پاسخ‌های درمانی، پیش‌آگهی و سیری متفاوت دارند و در اصطلاح پارکینسونیسم گفته می‌شوند (با یک طبقه بندی از انواع علت‌ها و بیماری‌هایی که در این گروه قرار دارند)، افتراق داده شود. واژه پارکینسونیسم به سندروم حرکتی اتلاق می‌شود که علایم اصلی آن عبارتند از لرزش در هنگام استراحت، سفتی عضله‌ها، کندی حرکت و ناپایداری وضعیت قرارگیری بدن و بر حسب علت یه چهار گروه تقسیم می‌شوند:

۱. اولیه یا بدون علت

۲. ثانویه یا اکتسابی

۳. پارکینسونیسم ارثی

۴. پارکینسون با سندروم‌ها یا دژنراسیون چندین دستگاه

بیماری پارکینسون شایعترین شکل پارکینسونیسم است و به صورت پارکینسونیسم اولیه، یعنی پارکینسونیسم بدون علت خارجی تعریف می‌شود (۵، ۶). در سال‌های اخیر چندین ژن پیدا شده‌اند که بطور مستقیم با بعضی موارد بیماری پارکینسون رابطه دارند. بطوری که با تعریف بیماری پارکینسون به عنوان یک بیماری ایدیوپاتیک در تضاد است. بطور کلی، اختلال‌های پارکینسونیسم ژنتیک با سیر بالینی شبیه بیماری پارکینسون ایدیوپاتیک تحت عنوان بیماری پارکینسون در نظر گرفته می‌شود و از واژه بیماری پارکینسون خانوادگی و بیماری پارکینسون اسپورادیک برای افتراق بین شکل ژنتیک و شکل ایدیوپاتیک بیماری می‌توان استفاده کرد (۷). از واژه پارکینسونیسم ثانویه برای علایمی که علت آن‌ها معلوم است، نظیر علایم پارکینسونی ناشی از سکته مغزی، عفونت، داروهای نورولپتیک و عوامل سمی نیز استفاده می‌شود.

بطور معمول بیماری پارکینسون به عنوان یک اختلال حرکتی طبقه بندی می‌شود، ولی در بیماری پارکینسون چندین علایم غیر حرکتی نظیر اختلال حسی، مشکلات حافظه، و مشکلات خواب نیز وجود دارد (۸). پارکینسون با سندروم‌ها یا دژنراسیون چندین دستگاه عبارت است از پارکینسونیسم اولیه با ویژگی‌های اضافی دیگر (۵) که شامل آتروفی چندین دستگاه، فلج پیشرونده *supranuclear*، دژنراسیون *corticobasal* و دمانس با اجسام لوی می‌باشد (۵، ۹).

¹ *Taupathies*

² *Synucleopathies*

اپیدمیولوژی توصیفی

در سال ۲۰۱۳ در دنیا ۵۳ میلیون نفر به بیماری پارکینسون مبتلا بودند و این بیماری باعث مرگ حدود ۱۰۳۰۰۰ نفر شد (۱۱، ۱۰). به خاطر افزایش متوسط سن، انتظار می‌رود فراوانی بیماری پارکینسون در ۵۰ سال آینده سه برابر شود (۱۲). شیوع جغرافیایی این بیماری متفاوت است و از ۱۵ در ۱۰۰/۰۰۰ نفر در چین تا ۶۵۷ در ۱۰۰/۰۰۰ نفر در آرژانتین (۱۳، ۱۴) و بین ۱۰۰ تا ۲۵۰ در ۱۰۰/۰۰۰ نفر در آمریکا و اروپا گزارش شده است. شیوع این بیماری در کل در کشورهای صنعتی حدود ۰/۳ درصد تخمین زده می‌شود. این بیماری در افراد مسن شایعتر است و میزان آن به تقریب از ۰/۵ تا ۱ درصد در افراد ۶۵ تا ۶۹ سال تا یک تا ۳ درصد در افراد بیش از ۸۰ سال است (۲، ۱۶-۱۴). متوسط سن شروع بیماری حدود ۶۰ سال است. شیوع بیماری به سادگی تحت تاثیر عوامل اقتصادی-اجتماعی و عوامل موثر بر بقای بیمار قرار دارد. بیماری پارکینسون به ندرت قبل از ۵۰ سالگی رخ می‌دهد و بروز آن بطور قابل ملاحظه‌ای پس از ۶۰ سالگی افزایش می‌یابد. این بیماری می‌تواند باعث افزایش مرگ شود و نسبت خطر مرگ را بین ۰/۸ تا ۳/۵ قرار می‌دهد (۲، ۳، ۱۴). تعداد موارد جدید بیماری پارکینسون در سال بین ۸ و ۱۸ در ۱۰۰/۰۰۰ شخص-سال برآورد شده است با این وجود به دلیل این که ممکن است تظاهرات بالینی بیماری پارکینسون با یک دوره پنهان طولانی و پیشرفت بالینی آهسته همراه باشد، برآورد صحیح بروز بیماری مشکل است. همچنین بروز بیماری در نواحی مختلف متفاوت گزارش شده است. بخشی از تفاوت‌های گزارش شده در بروز بیماری می‌تواند ناشی از تفاوت‌ها در طراحی مطالعه‌ها، نظیر معیارهای تشخیصی و نحوه یافتن بیماران باشد. در مورد تفاوت بروز بیماری از نظر جنس، در بیشتر مطالعه‌ها، بروز آن در مردان کمی بیشتر بوده است و در موارد دیگر بروز آن در زن و مرد یکسان بوده است. شیوع بیماری در سفید پوستان آمریکای شمالی و اروپا بیشتر است و بیماری پارکینسون در آفریقای و آسیای تبارها کمتر شایع است، هر چند این یافته مورد تردید است (۱۵).

متأسفانه در مورد اپیدمیولوژی این بیماری در ایران مطالعه‌ای انجام نشده است. در یک مطالعه گذشته نگر که بر روی ۱۶۵۶ بیمار مبتلا به پارکینسون در مرکز اختلال‌های حرکتی بیمارستان حضرت رسول اکرم در تهران انجام شده است، نسبت مرد به زن در بیماران ۲ به ۱ بوده است که از نسبتی که از مطالعه‌های کشورهای دیگر گزارش شده، بیشتر است و حتی پروفایل علایم بیماری هم در این مطالعه در بین زنان و مردان متفاوت بوده است. این تفاوت ممکن است به دلیل اثر هورمون‌های جنسی بوده و یا عوامل دیگری مانند تفاوت در دسترسی به مراقبت‌ها، تطابق با بیماری، در معرض عوامل محیطی بودن و پاسخ به داروها در آن نقش داشته باشد (۱۷).

علایم بیماری پارکینسون در شروع بیماری بصورت غیر قرینه تظاهر می‌کند و از اندام‌های یک سمت بدن شروع می‌شود، در ۴۹/۵ درصد بیماران ایرانی، علایم در شروع از سمت چپ شروع شده است

(۱۷). در مطالعه‌ای در ایران، ۷۸٪ بیماران بین سنین ۵۱ تا ۸۰ سال بوده‌اند و بیماران با سن بالاتر از ۸۱ سال، ۸/۷ درصد بیماران را تشکیل می‌دادند.

عوامل خطر

علت بیماری پارکینسون مشخص نیست. نقش عوامل متعددی شامل سن، جنس، نژاد/قومیت، عوامل ژنتیک و مواجهه‌های محیطی با انواع سموم، رژیم‌های غذایی و سایر عوامل مرتبط با شیوه‌ی زندگی و ضربه به سر با ابتلا به بیماری پارکینسون بررسی شده است (۲، ۳، ۱۴، ۱۸، ۱۹). ولی شواهد متقاعد کننده برای هیچکدام از عوامل محیطی بطور قطعی ارایه نشده است (۱۸، ۱۹). مطالعات اپیدمیولوژیک بررسی ارتباط بین یک عامل محیطی مشخص و بیماری پارکینسون اغلب دارای نقص بوده و یافته‌های آن‌ها در برخی موارد متضاد است (۱۵). فراوان‌ترین ارتباط که بطور مکرر نشان داده شده است افزایش خطر بیماری در افراد مواجهه با افت‌کش‌ها و حشره‌کش‌ها و کاهش خطر در سیگاری‌ها است (۱۵). همواره سابقه خانوادگی با بروز بیماری پارکینسون مرتبط بوده است، حدود ۱۵٪ مبتلایان به این بیماری یکی از بستگان درجه اول مبتلا داشته‌اند (۵). این موضوع به ویژه در مورد بیماران با شروع زودرس (شروع قبل از ۵۰ سالگی) صحیح است. مطالعات روی دوقلوها نشان می‌دهد که وراثت نقش کوچکی در جمعیت بزرگ بیماران دارد. ولی اگر یک قل در سن پایین‌تر از ۵۰ سال دچار بیماری شود، وراثت نقش مهمی خواهد داشت. در بزرگترین مطالعه دوقلوها که برای بررسی ارتباط ژنتیکی طراحی شده است تفاوتی بین دوقلوهای تک تخمکی و دو تخمکی برای افرادی که پس از ۵۰ سالگی مبتلا شده‌اند یافت نشد. ولی میزان توافق برای افرادی که قبل از ۵۰ سالگی مبتلا شده‌اند در دوقلوهای تک تخمکی دو برابر دوقلوهای دو تخمکی بود که اساس ژنتیک را برای بیماران با سن شروع بیماری جوان‌تر مطرح می‌سازد (۲۰). در مطالعات ژنتیک، پارکینسونیسم پاسخ دهنده به لوودوپا را به موتاسیون‌هایی در هفت ژن، نسبت داده‌اند. دلایل موثر بودن عوامل محیطی در بروز این بیماری دو مورد می‌باشد: ۱- کشف پارکینسونیسم در سوء مصرف مواد وریدی آلوده با ترکیبی بنام ۱- متیل-۴- فنیل-۱، ۲، ۳، ۶ تتراهیدروپیریدین^۱ (MPTP) و ۲- ارتباط‌های اپیدمیولوژیک بیماری پارکینسون اسپورادیک و سایر پارکینسونیسم‌ها با شیوه‌های خاصی از زندگی و یا مشاغل (۲).

در سال ۱۹۷۶ یک دانشجو که سعی داشت MPPP^۲ (هرویین سنتتیک) بسازد، در ساخت آن اشتباه کرد و در سنتز آن، MPTP تولید کرد. وی سه روز پس از مصرف، علائم بیماری پارکینسون را نشان داد و دو سال بعد خودکشی کرد (۲۱). در کالبد شکافی وی استحال‌های سلول‌ها در ماده سیاه مشاهده شد. در سال ۱۹۸۲، یک بار دیگر از MPTP استفاده شد که باعث سفتی عضله‌ها و کندی حرکت در مصرف کنندگان جوان شد (۲۱). در سال ۱۹۸۳، لانگستون و همکاران چهار مورد بیماری پارکینسون را گزارش کردند. این بیماری به سرعت در عرض چند روز در مصرف کنندگان جوان چهار دارو که ترکیب سنتتیک شبیه هرویین تزریق کرده بودند و داروهایشان با

^۱ 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine

^۲ 1-Methyl-4-phenyl-4-propionoxypiperidine

MPTP آلوده شده بود، ایجاد شده بود. در این موارد، علایم قابل برگشت نبود و از نظر بالینی از بیماری پارکینسون قابل تشخیص نبود (۲۱). این یافته که MPTP می‌تواند باعث پارکینسونیسم شود منجر به افزایش علاقه به ارزیابی نقش سبب شناختی سایر سموم محیطی گردید. MPTP به عنوان منبع ایجاد پارکینسونیسم تلقی شد و در حال حاضر از این ماده برای ایجاد بیماری پارکینسون در مدل‌های حیوانی استفاده می‌شود و از آن به عنوان ابزار ارزشمندی برای بررسی ساز و کار ایجاد بیماری پارکینسون استفاده می‌شود.

در اوایل قرن گذشته، پارکینسونیسم به عنوان عواقب یک اپیدمی آنسفالیت که در سال ۱۹۱۹ رویداد، تلقی شد. هر چند در این سندرم می‌توان شواهدی ارائه نمود دال بر این که یک عامل ویروسی ممکن است باعث تخریب انتخابی نورون‌ها در ماده سیاه گردد، ولی هیچکدام از مطالعه‌های بعدی یک علت ویروسی را برای بیماری پارکینسون بدون علت مشخص نکرد (۳،۲۲) در سال ۱۹۵۵ گزارش‌هایی نشان داد چگونه مواجهه با منگنز در معادن می‌تواند باعث ایجاد تغییرات شخصیتی، لرزش و کندی حرکت مشابه با علایم بیماری پارکینسون شود (۲،۳). این موضوع که آیا مواجهه با فلزات خاص، خواه به تنهایی یا به صورت ترکیب به‌ویژه در یک دوره زمانی طولانی می‌تواند باعث ایجاد بیماری پارکینسون شود، مورد بحث است (۱۶، ۲۳). رابطه معنی‌داری بین بیماری پارکینسون و مواجهه با منگنز و مس در بیماران با بیش از ۲۰ سال سابقه مواجهه شغلی، گزارش شده است (۲۴). هنوز مکانیسمی که مواجهه با فلز ممکن است باعث بیماری پارکینسون شود معلوم نیست و نیز چنین ارتباطی با اغلب موارد بیماری پارکینسون مشخص نشده است. برخی مطالعات اپیدمیولوژی، سکونت در روستا و سایر جنبه‌های زندگی روستایی مانند نوشیدن آب از چاه، کشاورزی و مواجهه با سمومی که در کشاورزی استفاده می‌شود را به عنوان عوامل همراه با بیماری پارکینسون مطرح کرده‌اند (۱۵، ۲۵). سایر مطالعات نتوانستند این ارتباط را نشان دهند. اگر چه چندین مطالعه رابطه بین مواجهه با مواد شیمیایی مورد استفاده در کشاورزی را گزارش کرده‌اند، ولی تلاش برای شناسایی یک ماده شیمیایی خاص کشاورزی یا علف کش بی‌نتیجه بوده است. رابطه‌ی بین ضربه به سر و بیماری پارکینسون از اوایل دهه ۱۹۰۰ مورد بحث و جدل بوده است. در سال ۱۹۲۲ پاتریک و لوی ادعا کردند که ضربه به سر با بیماری پارکینسون رابطه دارد در حالی که دیگران اظهار کردند فقط ضربه‌های شدید نظیر آن‌هایی که باعث خونریزی در ساقه‌ی مغز شود باعث پارکینسون می‌شود (۲، ۳، ۲۲). از نظر بالینی مشاهده شده است که پارکینسونیسم می‌تواند در بوکس بازان قدیمی دیده شود. این مشاهدات رابطه‌ی بین ضربه به سر و ایجاد پارکینسونیسم را مطرح می‌کند، ولی ضربه به سر لزوماً دلالت بر پاتوژنز و سیر بیماری پارکینسون بدون علت نمی‌کند (۲، ۳).

میتلایان به پارکینسون در معرض خطر بیشتری برای سکتة‌های مغزی، اختلال‌های روانپزشکی، عوارض ناشی از ضربه‌های متعاقب زمین خوردن و بیماری قلبی هستند و تصحیح عوامل خطر مرگ در این بیماران می‌تواند مسأله مهمی در مراقبت‌های پیشگیرانه باشد. در برخی مطالعات به افزایش خطر همراهی پارکینسون با سرطان پوستی ملانوما نیز اشاره شده است (۲، ۲۶، ۲۷). برای سایر سرطان‌ها یک رابطه معکوس با سرطان‌های مرتبط با سیگار کشیدن گزارش شده است (۲۹-۲۷). ارتباط ضعیفی بین بیماری پارکینسون و ضربه به سر، مصرف آب فراوان و در معرض حشره کش‌ها قرار گرفتن، ذکر شده است (۳، ۱۴). عوامل مستعد کننده محیطی که بنظر

می‌رسد در بروز پارکینسون نقش محافظتی دارند شامل مصرف کافئین، سیگار کشیدن، فعالیت فیزیکی، ویتامین ها، داروهای ضد التهابی و استروژن می‌باشد.

پیشگیری و کنترل

از آنجا که علت بیماری پارکینسون معلوم نیست، روش‌های پیشگیری ثابت شده‌ای برای بیماری وجود ندارد. با این وجود، پژوهشها نشان داده‌اند که فعالیت فیزیکی در میان‌سالی خطر ابتلا به بیماری پارکینسون را در اواخر زندگی کاهش می‌دهد (۳۰). مصرف زیاد نوشابه‌های کافئین‌دار، قهوه، چای و کولا با کاهش خطر بیماری ارتباط داشته‌اند که ممکن است ناشی از اثر کافئین باشد (۳۱). چای سبز نیز ممکن است خطر بیماری را کاهش دهد. اگر چه استعمال دخانیات اثرات زیانبار برای سلامتی دارد و باعث کاهش طول عمر و کیفیت زندگی می‌شود، ممکن است خطر بیماری پارکینسون را یک سوم کاهش دهد (۱۵). علت این اثر معلوم نیست، ولی احتمالاً ناشی از اثر نیکوتین به عنوان محرک دوپامین می‌باشد (۱۵، ۳۲، ۳۳). آنتی‌اکسیدان‌ها، نظیر ویتامین‌های C و D به عنوان محافظ بیماری پیشنهاد شده‌اند، ولی نتایج مطالعات یکسان نبوده و اثر آن‌ها ثابت نشده است (۱۵). چندین مطالعه نقش حفاظتی مصرف زیاد ویتامین E را نشان داده‌اند (۳۴) ولی برای نتیجه‌گیری قطعی نیاز به مطالعات بیشتری است. یافته‌های در خصوص چربی و اسیدهای چرب نیز یکسان نیستند، برخی مطالعات، اثر حفاظتی و برخی دیگر اثر افزایش خطر یا بی‌اثر بودن آن‌ها را گزارش کرده‌اند (۱۵). همچنین شواهدی از احتمال نقش حفاظتی استروژن و داروهای ضد التهابی وجود دارد (۱۶۵، ۳۵). یک متاآنالیز نشان داد که داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی (بجز آسپیرین) حداقل با کاهش ۱۵ درصدی بروز بیماری پارکینسون ارتباط دارند (۳۶).

درمان

اگر چه هیچ درمانی مانع از پیشرفت استحالتهای نورونی در بیماری پارکینسون نمی‌شود، با درمان علامتی و توانبخشی می‌توان عملکرد بیمار را بهبود بخشید. بجز در رابطه با پاسخ به درمان با لوودوپا، مطالعات معدودی به بررسی عوامل موثر در پیش آگهی بیماری پارکینسون پرداخته‌اند. از تجویز دوپامین (مانند لوودوپا) یا آگونیست‌های دوپامین (مانند پرامیپکسول و روپیرینول) و یا مهارکننده‌های آنزیم‌های تجزیه‌کننده دوپامین مانند یک بازدارنده MAO-b^۱ بنام سلزبیلین و یا مهارکننده آنزیم COMT^۲ بنام انتاکاپون برای بهبود کندهی حرکت‌ها و عدم تعادل بدن استفاده می‌شود. آمانتادین که به نوعی عمل دوپامین را تقویت می‌کند نیز در درمان، به‌ویژه کندهی حرکت بیماران، بکار می‌رود. از کاشت برخی استیمولاتورها^۳ در نواحی هسته‌های قاعده‌ای مغز که به آن جراحی محرک عمیق مغزی (DBS)^۴ می‌گویند نیز جهت کنترل علائم در مواردی خاص استفاده می‌شود (۲).

^۱ Monoamine oxidase

^۲ Catechol-O-methyltransferase

^۳ Neurostimulator

^۴ Deep brain stimulation

منابع

1. Shulman JM, De Jager PL, Feany MB. Parkinson's disease: genetics and pathogenesis. *Annu Rev Pathol* 2011; 6: 193–222.
2. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*, 6th ed. by Daroff RB, Jankovic J, Pomeroy SL. Saunders; 2012.
3. *Adams and Victor's Principles of Neurology 10th Edition* by Ropper A and Samuels M. McGraw-Hill Education, 2014.
4. Galpern WR, Lang AE. Interface between tauopathies and synucleinopathies: a tale of two proteins. *Ann Neurol* 2006; 59: 449–58.
5. Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. *Lancet* 2004; 363: 1783–93.
6. Schrag A. Epidemiology of movement disorders. In Tolosa E, Jankovic JJ. *Parkinson's disease and movement disorders*. Hagerstown, Maryland: Lippincott Williams & Wilkins. pp. 50–66, 2007.
7. Davie CA. A review of Parkinson's disease. *Br Med Bull* 2008; 86: 109–27.
8. Barnett-Cowan M, Dyde RT, Foxe SH, et al. Multisensory determinants of orientation perception in Parkinson's disease. *Neuroscience* 2010; 167: 1138–50.
9. Nuytemans K, Theuns J, Cruts M, Van Broeckhoven C. Genetic etiology of Parkinson disease associated with mutations in the SNCA, PARK2, PINK1, PARK7, and LRRK2 genes: a mutation update. *Hum Mutat* 2010; 31: 763–80.
10. Global Burden of Disease Study 2013, Collaborators. Mortality and Causes of Death, Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 385: 117–71.
11. Global Burden of Disease Study 2013, Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386: 743–800.
12. Goldman SM, Tanner C. Etiology of Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E (eds). *Parkinson's disease and movement disorders*. 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins: 1998:133–158.
13. Melcon MO, Anderson DW, Vergara RH, et al. Prevalence of Parkinson's disease in Junin, Buenos Aires Province, Argentina. *Mov Disord* 1997; 12:197-205.
14. Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, et al. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol* 2008; 255:18–32.
15. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5: 525–35.
16. Tanner CM, Goldman SM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol Clin* 1996; 14:317-35.
17. Roohani M, Ali Shahidi G, Miri S. Demographic study of Parkinson's disease in Iran: Data on 1656 cases. *Iran J Neurol* 2011; 10:19-21.
18. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, Schrag A. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Annals of Neurology* 2012; 72: 893–901.
19. Van Maele-Fabry G, Hoet P, Vilain F, Lison D. Occupational exposure to pesticides and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Environ Int* 2012; 46: 30–43.
20. Marras CTanner CM. Epidemiology of parkinson's disease. In: Watts RL, Whitaker JN Editors, *Movements Disorders: Neurologic Principle and Practice* (3rd Ed.), McGraw-Hill, New York, NY (2011), pp. 177-195.

21. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 1983; 219:979-80.
22. De Lau LM, Giesbergen PC, de Rijk MC, et al. Incidence of parkinsonism and Parkinson's disease in a general population: The Rotterdam Study. *Neurology* 2004; 63:1240-4.
23. Gorell JM, Peterson EL, Rybicki BA, Johnson CC. Multiple risk factors for Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2004; 217:169-74.
24. Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Kortsha GX, Brown GG, Richardson RJ. Occupational exposure to manganese, copper, lead, iron, mercury and zinc and the risk of Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 1999; 20:239-47.
25. IOM (Institute of Medicine), ed. (2009). *Neurologic disorders. Veterans and Agent Orange: Update 2008.* Washington D.C.: The National Academies press. pp. 510–45.
26. Olsen JH, Friis S, Frederiksen K. Malignant melanoma and other types of cancer preceding Parkinson disease. *Epidemiology* 2006; 17:582–7.
27. Zanetti R, Rosso S, Loria DI. Parkinson's disease and Cancer .*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16:1081.
28. Driver JA, Logroscino D, Buring GE, Gaziano JM, Kurth T. A prospective cohort study of cancer incidence following the diagnosis of Parkinson's disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16:1260–5.
29. Jansson B, Jankovic J. Low cancer rates among patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1985; 17:505–9.
30. Ahlskog, JE. Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease? *Neurology* 2011; 77: 288–94.
31. Costa J, Lunet N, Santos C, et al. Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Alzheimers Dis.* 2010; 20: S221–38.
32. Castagnoli K, Murugesan T. Tobacco leaf, smoke and smoking, MAO inhibitors, Parkinson's disease and neuroprotection; are there links?". *Neurotoxicology* 2004; 25: 279–91.
33. Quik M, Huang LZ, Parameswaran N, et al. Multiple roles for nicotine in Parkinson's disease. *Biochem Pharmacol* 2009; 78:677–85.
34. Golbe LI, Farrell TM, Davis PH. Follow-up study of early-life protective and risk factors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1990; 5:66-70.
35. Saunders-Pullman R. Estrogens and Parkinson disease: neuroprotective, symptomatic, neither, or both? *Endocrine* 2003; 21:81–87.
36. Gagne JJ, Power MC. Anti-inflammatory drugs and risk of Parkinson disease: a meta-analysis. *Neurology* 2010; 74: 995–1002.

اسکلروز منتشر

دکتر محسن جانقربانی، دکتر ناهید بلادی مقدم

اسکلروز منتشر^۱، یک بیماری اتوایمیون تخریب کننده غلاف میلین^۲ است که در آن پوشش میلین سلول‌های عصبی در مغز و نخاع آسیب می‌بیند و با التهاب و پلاک‌ها یا ضایعه‌های غلاف میلین (ماده چرب سفید اطراف نورون‌های ساماته عصبی مرکزی) مشخص می‌شود (۱). این آسیب توان ارتباط قسمت‌های مختلف سامانه عصبی را قطع می‌کند و باعث دامنه‌ای از علائم و نشانه‌ها شامل مشکلات فیزیکی، روانی و گاهی روانپزشکی می‌شود (۲-۴). بخاطر ضایعه‌ها و پلاک‌های زیادی که در ماده سفید مغز و نخاع ایجاد می‌کند به آن اسکلروز منتشر گویند (۵). اسکلروز منتشر، یک اختلال مزمن پیشرونده و ناتوان‌کننده با عواقب اجتماعی و اقتصادی زیاد است. اسکلروز منتشر قسمتی از طیف بیماری‌های غلاف میلین سامانه عصبی مرکزی است که از نظر اندازه و تعداد ضایعه‌ها، آسیب شناسی و پیامد بالینی با همدیگر متفاوتند (۶). علائم بیماری بسیار متغیر است، ولی بیشتر شامل اختلالات بینایی (دوبینی، کوری یک چشم)، ضعف، حرکت‌های غیرارادی، اختلال‌های حسی یا هماهنگی و مشکل‌های روده‌ای یا مثانه‌ای می‌باشند (۲).

هر چند هنوز پاتوژنز بیماری مشخص نیست، معتقدند تظاهرات بالینی بیماری ناشی از یک واکنش ایمنی است که از سدهای جریان خون مغزی عبور می‌کند و بداخل سامانه عصبی مرکزی وارد می‌شود. اسکلروز منتشر، چهار سیر بالینی به نسبت متمایز از یکدیگر دار (۷). ۱- سیر عودکننده بهبودپذیر^۳ که با حمله‌های خود محدود شونده و اختلال سامانه‌عصبی مشخص می‌شود و شایع‌ترین شکل تظاهر بالینی بیماری است. در طی روزها یا هفته‌ها حمله‌ها بطور حاد گسترش می‌یابند و طی یک دوره هفته‌ای یا ماهیانه بهبود عملکردی پیدا می‌کنند و در بین دو حمله بیمار از نظر نورولوژی و علامتی در حالت پایدار می‌ماند. ۲- سیر پیشرونده ثانویه^۴ که همانند سیر عود کننده متناوب شروع می‌شود ولی در سیر بیماری، یک تخریب مداوم عملکرد بروز می‌کند که به حمله حاد بیماری ربطی ندارد. ۳- سیر پیشرونده اولیه^۵ که بدون حمله حاد بوده و از همان ابتدا با کاهش مداوم عملکرد مشخص می‌شود. ۴- سیر پیشرونده - عود کننده^۶ که با سیری پیشرونده شروع می‌شود ولی بیمار گاهی حمله‌هایی را تجربه می‌کند (۲، ۸، ۹). در یک مطالعه در ایران ۸۸٪ بیماران سیر بالینی عود کننده متناوب، ۷٪ سیر پیشرونده اولیه و ۵٪ سیر پیشرونده ثانویه داشتند. در این مطالعه سیر پیشرونده - عود کننده مشاهده نشد (۱۰).

¹ Multiple sclerosis

² Demyelinating

³ Relapsing – remitting MS

⁴ Secondary Progressive MS

⁵ Primary progressive MS

⁶ Relapsing progressive MS

اسکلروز منتشر، شایعترین اختلال اتوایمیون است که سامانه عصبی مرکزی را درگیر می‌کند (۱۱) و هنوز درمان شناخته شده‌ای برای آن وجود ندارد (۱) و هزینه‌های اجتماعی اسکلروز منتشر خیلی زیاد است. هزینه‌های اسکلروز منتشر بین کشورهای مختلف متفاوت است، ولی با پیشرفت بیماری هزینه‌ها، به ویژه هزینه‌های غیر مستقیم، افزایش می‌یابد. در سال ۱۹۹۴ در ایالات متحده آمریکا هزینه اسکلروز منتشر، ۶/۸ میلیارد دلار در سال برآورد شد و هزینه تمام عمر آن برای هر بیمار ۲/۲ میلیون دلار می‌باشد (۱۲). درمان‌های موجود عملکرد را پس از حمله بهتر می‌کنند و از حمله‌های جدید پیشگیری می‌نمایند (۳). داروهایی که برای درمان اسکلروز منتشر استفاده می‌شوند عوارض جانبی دارند و به خوبی تحمل نمی‌شوند (۱). اسکلروز منتشر در کودکان و در افراد مسن (شروع بیماری پس از ۵۰ سالگی) نادر است. بروز آن پس از بلوغ به شدت افزایش می‌یابد، در سن ۲۵ و ۳۵ سالگی به اوج می‌رسد و سپس به آهستگی کاهش می‌یابد.

اپیدمیولوژی توصیفی

بروز و شیوع

اسکلروز منتشر شایعترین بیماری مزمن عصب شناختی است که بزرگسالان ۲۰ تا ۵۰ سال را مبتلا می‌کند و متوسط سن شروع آن اواخر بیست سالگی یا اوایل دهه سی سالگی است و بندرت در کودکی و پس از ۵۰ سال شروع می‌شود (۱۳، ۱۴). امید به زندگی مبتلایان ۷۵٪ است و میانه بقای آن‌ها، ۳۰ سال پس از آغاز بیماری است. بطور متوسط مبتلایان ۵ تا ۱۰ سال کمتر از غیر مبتلایان عمر می‌کنند (۲). به تقریب ۴۰٪ مبتلایان به دهه هفتم عمر می‌رسند (۱۵). ولی دوسوم مرگ‌ها ناشی از عواقب بیماری هستند (۲). خودکشی در مبتلایان شایع تر است، همچنین عفونت‌ها و سایر عوارض به ویژه برای افراد ناتوان تر خطرناک است (۲). هرچند بیشتر مبتلایان قبل از مرگ قدرت راه رفتن خود را از دست می‌دهند، ۹۰٪ تا ده سال و ۷۵٪ تا پانزده سال پس از شروع بیماری قادر به راه رفتن هستند (۱۶). در سال ۲۰۱۳ در سراسر جهان حدود ۲/۳ میلیون نفر مبتلا به این بیماری بودند (در حدود ۳۰ در ۱۰۰،۰۰۰) و میزان ابتلا به بیماری در نواحی مختلف و در بین جمعیت‌های گوناگون بسیار متفاوت است (۱۳، ۱۷). میزان شیوع آن در افریقا کمتر از ۰/۵ در ۱۰۰،۰۰۰ نفر است، در حالیکه در جنوب شرقی آسیا ۱/۸ در ۱۰۰،۰۰۰، در آمریکا ۸/۳ در ۱۰۰،۰۰۰ و در اروپا ۸۰ در ۱۰۰،۰۰۰ است (۱۳). در برخی جمعیت‌های اروپای شمالی این میزان به ۲۰۰ در ۱۰۰،۰۰۰ می‌رسد (۱۴). تعداد موارد جدید در سال حدود ۲/۵ در ۱۰۰،۰۰۰ است (۱۳). در ایالات متحده آمریکا میزان بروز سالانه بین ۳ تا ۶ درصد هزار نفر است (۱۷). اسکلروز منتشر در زنان دو برابر شایعتر از مردان است (۱۴) و در مردان دیرتر تظاهر می‌کند و پیش‌آگهی آن بدتر است (۱۸). در کودکان نیز در دختران شایع تر از پسران است (۲)، در حالیکه در افراد بیش از ۵۰ سال به تقریب در زنان و مردان یکسان است (۱۹). در آمریکا در سفید پوستان شایعتر از سایر نژادها است و در افراد گروه‌های اقتصادی - اجتماعی بالاتر متداول تر است. در سال ۲۰۰۰، شیوع بیماری در بین سفید پوستان ایالات متحده آمریکا ۱۹۱ درصد هزار و میزان بروز آن ۷/۳ درصد هزار شخص - سال در خطر بود (۱۷).

برآورد شیوع اسکروز منتشر در سه دهه گذشته در اروپا ۸۳ در ۱۰۰،۰۰۰ نفر بود که شیوع آن در کشورهای اروپای شمالی بیشتر می‌باشد. در تمام اروپا میزان‌های شیوع در زنان بیشتر از مردان گزارش شده است. برآورد بروز سالانه اسکروز منتشر در اروپا ۴/۳ مورد در ۱۰۰،۰۰۰ نفر است (۱۸). در دهه‌های اخیر به نظر می‌رسد شیوع اسکروز منتشر افزایش یافته است که ممکن است ناشی از تشخیص زودتر و بقای طولانی‌تر بیماری باشد (۱۴). همچنین برخی مطالعه‌ها پیشنهاد کرده‌اند که بروز بیماری نیز ممکن است در حال افزایش باشد و این روند را نمی‌توان تنها براساس پیشرفت‌های تشخیصی توجیه کرد (۲۰). با وجود بررسی‌های اپیدمیولوژی متعدد در چند دهه گذشته در بسیاری از نقاط جهان، توزیع جغرافیایی و شیوع و بروز واقعی اسکروز منتشر هنوز مشخص نمی‌باشد. در سال‌های اخیر درک روشن‌تری از توزیع بیماری شده، هر چند هنوز چالش‌های زیادی وجود دارد و ابهام‌ها هنوز پا برجاست. اخیراً مطالعه‌ای در اصفهان شیوع بیماری را ۳۵/۵ درصد هزار نفر برآورد کرده است (۲۱).

توزیع جغرافیایی

میزان شیوع و بروز اسکروز منتشر به طور پیوسته با افزایش فاصله از استوا افزایش می‌یابد (۲، ۲۳، ۲۲). هر چند استثناهایی نیز وجود دارد. این استثناها عبارتند از گروه‌های قومی که در خطر چندانی نیستند ولی خیلی دور از خط استوا زندگی می‌کنند (۱۴، ۲۲) و نیز گروه‌هایی که به نسبت در خطر زیاد ابتلا به بیماری هستند ولی نزدیک خط استوا زندگی می‌کنند، نظیر ساکنان ساردینیا (۱۴)، جزیره سیسیل (۲۴)، فلسطینی‌ها و پارسی‌ها (۲۵). علت این الگوی توزیع جغرافیایی معلوم نیست (۲۲)، در حالیکه شیب شمال- جنوب بروز در حال کاهش است (۱۴) هنوز تا سال ۲۰۱۰ این روند وجود داشت (۲۲). اسکروز منتشر در جمعیت‌های نواحی اروپای شمالی شایعتر است (۲) و توزیع جغرافیایی متفاوت آن می‌تواند به سادگی بازتاب توزیع جهانی جمعیت‌های در خطر زیاد بیماری باشد (۱۴). کاهش تابش آفتاب و در نتیجه کاهش تولید ویتامین D به عنوان دلیل این توزیع جغرافیایی ذکر شده است (۲۶-۲۸). بطوری که توزیع جغرافیایی آن را می‌توان به ۳ منطقه تقسیم کرد: ۱- مناطقی با فراوانی بالا که شیوع بیش از ۳۰ درصد هزار دارند مانند اروپا و آمریکای شمالی، جنوب استرالیا، نیوزیلند و شرق روسیه، ۲- مناطق با فراوانی متوسط که شیوع ۳۰-۵ درصد هزار دارند مانند آفریقای جنوبی، جنوب مدیترانه، اکراین، جنوب ایالات متحده آمریکا، اروپای جنوبی و شمال استرالیا و ۳- مناطقی با فراوانی کم که شیوع کمتر از ۵ درصد هزار نفر دارند مانند آسیا و آفریقا که در آنجا نسبت سفیدپوستان کمتر است.

توزیع جغرافیایی اسکروز منتشر ممکن است با اختلاف در استعداد برحسب نژاد یا قومیت، تفاوت در دسترسی به مراقبت‌های پزشکی، یا عوامل محیطی در رابطه با آب و هوا یا عرض جغرافیایی مرتبط باشد. مطالعه‌های مهاجران نشان داده است که سن بلوغ ممکن است برای ابتلا به اسکروز منتشر سن بحرانی باشد. بنظر می‌رسد افرادی که قبل از ۱۵ سالگی از مناطق پرخطر مهاجرت کرده‌اند، خطر کمتری در محل مهاجر پذیر داشته‌اند، در حالیکه کسانی که در بلوغ مهاجرت کرده‌اند، خطر بالای مناطقی را نشان می‌دهند که از آن مهاجرت نموده‌اند (۲، ۲۹).

عوامل خطر

عوامل ژنتیک

اتیولوژی اسکلروز منتشر معلوم نیست و یک اختلال چند عاملی پیچیده است که از تعامل عوامل محیطی و ژنتیکی ایجاد می شود. تعدادی تغییرات ژنتیکی خطر ابتلا به بیماری را افزایش می دهند (۳۰). شواهدی که از نقش عوامل ژنتیک در رویداد اسکلروز منتشر حمایت می کنند عبارتند از تجمع خانوادگی (۳)، استعداد ابتلای کمتر در نژادهای غیر سفید پوست (۳۱)، رویداد زیاد هاپلوتیپهای HLA خاص در بین موارد اسکلروز منتشر، رویداد زیادتر بیماری در اروپای شمالی نسبت به افراد بومی همان مناطق جغرافیایی، عدم وجود موارد اسکلروز منتشر زیادتر در فرزند خواندگان مبتلایان به اسکلروز منتشر (۳۲-۳۴). بین ۵ تا ۱۵ درصد مبتلایان به اسکلروز منتشر یک مورد یا بیشتر از بیماری را در بستگان خود دارند. اگر هر دو پدر و مادر مبتلا باشند، خطر ابتلای فرزند آن‌ها ده مرتبه بیشتر است (۱۴). قویترین شواهد دال بر وجود اجزای ژنتیک در اسکلروز منتشر از یک مطالعه دوقلوها در کانادا بدست آمد که در آن ۲۸٪ دوقلوهای تک تخمکی و تنها ۵٪ دوقلوهای دوتخمکی و ۲/۵٪ خواهران و برادران برای اسکلروز منتشر با هم جور بودند (۳۷، ۹۲-۳۹، ۹۳، ۱۰۷). اگر چه عوامل ژنتیکی می‌توانند در ایجاد اسکلروز منتشر موثر باشند، به نظر نمی‌رسد دلیل تفاوت در توزیع جغرافیایی این بیماری باشند زیرا عامل خطر اسکلروز منتشر با عرض جغرافیایی برای بیشتر گروه‌های قومی مشابه است. اسکلروز منتشر به احتمال زیاد ناشی از تعامل بین یک عامل محیطی و یک پاسخ ایمنی شناختی نسبت به یک عامل مشخص ژنتیک می‌باشد. مطالعه‌های دوقلوهای تک تخمکی نشان می‌دهند که ۳۰-۲۵ درصد خطر اسکلروز منتشر، ژنتیکی است و خطر در دوقلوهای دو تخمکی به سرعت به ۵-۳٪ کاهش می‌یابد (جدول ۱).

جدول ۱- خطر ابتلا به اسکلروز منتشر در رابطه با سابقه خانوادگی و دوقلوها (۳۲-۳۴)

رابطه با اسکلروز منتشر	شانس ابتلا به اسکلروز منتشر (%)
دوقلوهای تک تخمکی	۲۵-۳۰
دوقلوهای دو تخمکی	۳-۵
بستگان درجه اول (فرزندان یا خواهران و برادران)	۲-۴

ژن‌های خاصی که با اسکلروز منتشر رابطه دارند عبارتند از تفاوت در سامانه آنتی ژن لکوسیت انسانی (HLA) (گروهی از ژن‌ها روی کروموزوم ۶). سازگارترین یافته، رابطه بین اسکلروز منتشر و HLA-DR15 و HLA-DQ6 است (۲). لوکوس‌های دیگر نظیر HLA-DRB1*11 و HLA-C22 نیز اثر محافظت‌کننده نشان داده‌اند (۲). ۲۰ تا ۶۰ درصد استعداد ژنتیکی، ناشی از تغییرات HLA برآورد شده است (۴۰). با روش‌های ژنتیک جدید، حداقل دوازده ژن دیگر که خارج از لوکوس HLA هستند و احتمال اسکلروز منتشر را تا حدودی افزایش

می‌دهند، شناسایی شده است (۴۰). سایر عوامل ژنتیک احتمالاً نقش جزئی‌تری در سبب شناسی اسکروز منتشر دارند (۴۱-۴۴). در مطالعه‌ای که در ایران روی ۷۹ بیمار مبتلا به اسکروز منتشر و ۱۰۰ نفر شاهد از نظر HLA انجام شد، حاکی از شیوع HLA-A24 ۳۰/۳٪ در مقابل ۱۸٪، HLA-DR2 ۴۳٪ در مقابل ۲۸٪ و HLA-DR15 ۳۶/۷٪ در برابر ۲۳٪ بود که همبستگی بین HLA و بیماری اسکروز منتشر را نشان می‌دهد (۴۵).

عوامل خطر محیطی

با توجه به تفاوت شیوع و بروز اسکروز منتشر در عرض جغرافیایی، تاثیر مهاجرت بر میزان شیوع آن و همچنین تجمع‌های نادری از اپیدمی‌های اسکروز منتشر (مانند اپیدمی جزایر فارو و ایسلند) و توافق ناقص در دو قلوهای دو تخمکی (۳۳، ۳۴)، مطالعه‌های اپیدمیولوژی و آزمایشگاهی به بررسی نقش احتمالی عوامل محیطی پرداخته‌اند. عوامل خطر محیطی اسکروز منتشر بخوبی درک نشده است، ولی مطالعه‌های اخیر عواملی نظیر مواجهه‌های ویروسی (ویروس اپشتین بار، ویروس هرپس انسانی ۶)، اسیدهای چرب رژیم غذایی، ویتامین D، مواجهه با پرتوی فرابنفش خورشید، مواجهه با حلال‌های آلی و سیگار کشیدن را مطرح کرده‌اند (۴۶، ۴۷). هر چند عوامل عفونی زیادی به عنوان شعله‌ور کننده اسکروز منتشر پیشنهاد شده است ولی هنوز نقش عفونت‌های اولیه در ایجاد اسکروز منتشر ثابت نشده است (۳، ۴۶، ۴۷) و نیز عدم وجود رابطه بین خطر اسکروز منتشر و رتبه تولد که اساس فرضیه مواجهه زودرس با عفونت از خواهران و برادران است یک اتیولوژی بعید به نظر می‌رسد (۴۸).

مهاجرت در اوایل زندگی از یک محل به محلی دیگر در دنیا خطر ابتلای فرد به اسکروز منتشر را تغییر می‌دهد (۴۹). توضیح این پدیده می‌تواند وجود برخی انواع عفونت‌ها باشد (۴۹). ساز و کارهای پیشنهادی عبارتند از فرضیه بهداشتی و فرضیه شیوع. فرضیه بهداشتی ادعا می‌کند که مواجهه افراد در اوایل زندگی با عوامل عفونی معینی در مقابل بیماری محافظت‌کننده است (۲). فرضیه شیوع اظهار می‌دارد که بیماری ناشی از یک عامل عفونی است که در مناطقی که اسکروز منتشر شایع است، فراوان‌ترند و در بیشتر افراد باعث یک عفونت بدون علایم می‌شود و تنها در موارد معدودی و پس از سال‌ها باعث تخریب غلاف میلین می‌گردد (۴۹، ۵۰). از فرضیه بهداشتی بیشتر از فرضیه شیوع حمایت شده است (۴۹). شواهد دال بر علت ویروسی بیماری وجود باندهای اولیگوکولونال در مغز و مایع مغزی نخاعی بیشتر مبتلایان به اسکروز منتشر و رابطه چندین ویروس با تخریب غلاف میلین در انسفالومیلیت انسانی و تخریب غلاف میلین در حیوانات بعثت برخی ویروس‌ها می‌باشد (۵۱). ویروس‌های هرپس انسانی، گروهی از این ویروس‌ها هستند. افرادی که هرگز با ویروس اپشتین بار آلوده نشده‌اند در خطر کمتر ابتلا به اسکروز منتشر هستند، در حالیکه افرادی که در نوجوانی به این ویروس آلوده شده‌اند بیش از کسانی که در کودکی آلوده شده‌اند در خطر ابتلا هستند (۴۹، ۲). هرچند برخی معتقدند این بر خلاف فرضیه بهداشتی است، زیرا افرادی که آلوده نشده‌اند احتمالاً زندگی بهداشتی‌تری را تجربه کرده‌اند. دیگران معتقدند که تناقضی وجود ندارد، زیرا این نخستین مواجهه با ویروس در زمانی به نسبت دیرتر در زندگی است که بیماری را شعله‌ور می‌کند (۲). بیماری‌های دیگری که ممکن است با بیماری اسکروز منتشر رابطه داشته باشند عبارتند از سرخک، اورپیون و سرخجه. در یک مطالعه مورد-شاهدی لانه‌گزیده کوچک در پرستاران، وجود ویروس اپشتین بار در پلاسما با روند

افزایش خطر اسکلروز منتشر حتی پس از تطبیق برای سیگار کشیدن، سابقه خانوادگی و عرض جغرافیایی محل سکونت دیده شد (۵۱). در یک مطالعه مورد - شاهدهی لانه گزیده جدیدتر که در بیش از ۳ میلیون از افراد ارتش ایالات متحده آمریکا انجام شد، تیترا آنتی بادی ضد ویروس اپشتین بار در بین افراد گروه مورد در مقایسه با شاهد، ۵ سال یا بیشتر از قبل از شروع بیماری بطور معنی داری افزایش یافته بود (۳۸). مطالعه‌های بیشتری جهت اثبات نقش ویروس اپشتین بار در استعداد ابتلا به اسکلروز منتشر لازم است. گسترده‌ترین نظریه در مورد سبب‌شناسی اسکلروز منتشر این است که فردی که از نظر ژنتیکی مستعد باشد و سال‌ها قبل از بروز علائم در کودکی با ویروسی مواجهه یابد، خواه این مواجهه با عفونت مجدد باشد یا از طریق سازوکار ایمنی شناختی که نهفته می‌ماند، خطر ابتلا افزایش می‌یابد. به سرخک به عنوان عامل عفونی بالقوه بیشتر توجه شده است ولی مطالعه‌های اپیدمیولوژی هنوز نتوانسته‌اند سرنخی در مورد این عامل عفونی خاص در گیر پیدا کنند. برخی مطالعه‌ها مشخص کرده‌اند که سطوح پادتن سرخک در مبتلایان به اسکلروز منتشر بالاتر از افراد شاهد است و هنگامی که عفونت سرخکی در دوران کودکی دیرتر از معمول روی دهد، خطر اسکلروز منتشر افزایش می‌یابد. چندین مطالعه نشان داده‌اند که مبتلایان به اسکلروز منتشر بیشتر از افراد شاهد در کودکی به بیماری‌های عفونی مبتلا شده‌اند، با این وجود این مطالعه‌ها می‌توانند تحت تأثیر سوگرایی یادآوری و اشکال در تعیین سنی که عفونت روی داده، باشند. رویداد اپیدمی اسکلروز منتشر در جزایر فارو پس از جنگ جهانی دوم بنظر می‌رسد با ورود سربازان بریتانیایی به این جزایر مصادف بوده است، یافته‌ای که با ورود یک عامل عفونی به منطقه سازگار است (۴۶). همچنین کورنا ویروس‌ها ممکن است در بیماری‌های غلاف میلین نقش داشته باشند. با بررسی گونه‌های خاصی از موش‌ها که با کورناویروس‌ها، ویروس هیپاتیت موش، آلوده شده بودند، آنسفالیتهای شدید (شبيه به اسکلروز منتشر در انسان) مشاهده شد (۳۷). پژوهشگران تلاش کرده‌اند به طریقی اسکلروز منتشر و کورناویروس‌ها را بهم ربط دهند، ولی شواهد موجود قطعی نمی‌باشند. آن‌ها نشان داده‌اند که کورناویروس‌های انسانی می‌توانند بافت عصبی را بصورت حاد و مزمن آلوده کنند (۴۳). پروتئین‌های کورناویروس‌ها با پروتئین پایه غلاف میلین واکنش متقاطع می‌دهند و گمان می‌رود تشابه مولکولی پایه و اساس پاتوژن بیماری باشد. همینطور RNA کورناویروس‌های انسانی 0C43 و 229E از مایع مغزی نخاعی مبتلایان به اسکلروز منتشر و نیز بافت مغز جدا شده‌اند (۴۳).

همچنین در برخی بررسی‌ها توانسته‌اند سطوح آنتی بادی‌های ضد سرخک، سرخجه، هرپس، HTLV-1، ویروس اپشتین بار و دیگر ویروس‌ها را در مایع مغزی نخاعی مبتلایان به اسکلروز منتشر اندازه‌گیری کنند که همگی احتمال دخالت عفونت‌های ویروسی را در این بیماری مطرح می‌نماید (۳۷).

یکی دیگر از عواملی که با عرض جغرافیایی تغییر می‌کند، میزان مواجهه با نورخورشید است که بطور موثری در جذب ویتامین D تأثیر دارد. مواجهه قبلی با آفتاب و مصرف مکمل ویتامین D با کاهش خطر ابتلا به اسکلروز منتشر همراه است (۴۶، ۵۳، ۴۷، ۵۴). این مطالعه‌ها نقش متابولیسم ویتامین D را بعنوان توضیح محتمل افزایش خطر اسکلروز منتشر با افزایش فاصله از خط استوا مطرح می‌سازد.

خطر اسکروز منتشر با مواجهه با حلال‌های آلی یا فلزات کمیاب (مثل روی) همراه است، هر چند شواهد کافی در این زمینه وجود ندارد (۴۶، ۴۷، ۵۷-۵۵). در مطالعه‌ای در جمعیت ساکن در نزدیکی یک پالایشگاه نفتی که محل زندگی و خاک آنها آلوده به نفت خام و سایر مواد شیمیایی بود، افزایش شیوع اسکروز منتشر مشاهده نشد (۵۸). یکی دیگر از عوامل محیطی که ممکن است در ابتلا به اسکروز منتشر دخالت داشته باشد، سیگار کشیدن است. خطر اسکروز منتشر ۱/۸ مرتبه در بین سیگاری‌ها در مقایسه با غیر سیگاری‌ها بیشتر است (۱۸، ۲۶). یک مطالعه مورد-شاهدی لانه گزیده نیز این یافته را تایید کرد. همچنین مشخص نمود که خطر پیشرفت ثانویه بیماری در بین سیگاری‌ها در مقایسه با غیر سیگاری‌ها ۳/۶ مرتبه بیشتر است (۵۹). این داده‌ها بر لزوم توصیه به مبتلایان به اسکروز منتشر برای ترک سیگار تأکید بیشتری می‌کند (۶۰). رابطه بین سیگار کشیدن و خطر اسکروز منتشر نخستین بار چهل سال قبل در یک مطالعه مورد - شاهدی پیدا شد (۶۱) و سپس بررسی‌های مورد - شاهدی (۶۲-۶۴) و مبتنی بر جمعیت (۶۵) جدیدتر نیز آنرا تایید کردند. شواهد قوی‌تر مبنی بر اینکه سیگار کشیدن خطر اسکروز منتشر را زیاد می‌کند، بوسیله ترکیبی از یافته‌های چهار مطالعه طولی حاصل شد. دو تا از این مطالعه‌ها در بین زنان بریتانیایی انجام شد تا تعیین کنند آیا مصرف قرص‌های پیشگیری از بارداری با خطر اسکروز منتشر رابطه دارد یا خیر (۶۶، ۶۷). در هر دوی این مطالعه‌ها در زنانی که بطور منظم سیگار می‌کشیدند خطر اسکروز منتشر بیشتر بود. در مطالعه سوم که روی بیش از ۲۰۰،۰۰۰ زن و ۳۱۵ مورد بروز اسکروز منتشر انجام شد، افزایش معنی‌دار خطر اسکروز منتشر در بین سیگاری‌ها و نیز رابطه روشن مقدار - پاسخ دیده شد (۶۸). سرانجام، یک رابطه مثبت بین سیگار کشیدن و خطر اسکروز منتشر در یک مطالعه مورد-شاهدی یافت شد (۶۹). هر چند این احتمال که این رابطه ناشی از برخی عوامل دیگر باشد که بطور قوی هم روی سیگار کشیدن و هم روی خطر اسکروز منتشر اثر می‌کند را نمی‌توان رد کرد. سیگار کشیدن ممکن است روی پیشرفت بیماری نیز موثر باشد. بدتر شدن علائم حاد اسکروز منتشر بلافاصله پس از استعمال سیگار در چند مطالعه گزارش شده است (۷۰، ۷۱).

برای توجیه افزایش خطر اسکروز منتشر در سیگاری‌ها چندین فرضیه پیشنهاد شده است که عبارتند از اثرات عروقی، اثر روی سیستم ایمنی، افزایش تولید اکسید نیتریک، افزایش فراوانی عفونت‌های تنفسی و اثر مسمومیت عصبی سیانورها و سایر ترکیب‌های دود سیگار (۶۸، ۶۹). این مشاهده که سیگار کشیدن نه تنها خطر اسکروز منتشر را افزایش می‌دهد، بلکه خطر سایر بیماری‌های خود ایمنی نظیر آرتریت روماتوئید، لوپوس اریتمای سیستمیک، و بیماری گریو را نیز افزایش می‌دهد از اثر سیستمیک دود سیگار بر روی سیستم ایمنی حمایت می‌کند (۷۲). از سوی دیگر، نیکوتین یا سایر ترکیب‌های دود سیگار روی یکپارچگی و عملکردی خون مغزی، و روی جریان خون مغزی اثر دارد (۷۳، ۷۴) و می‌تواند روی افزایش خطر اسکروز منتشر موثر باشد. ساز و کار احتمالی آن شامل اثر اکسیدنیتریک است که در دود سیگار وجود دارد و در پاسخ به نیکوتین در مغز آزاد می‌شود (۷۳، ۷۴). مطالعه‌های بیشتر روی سازوکار اثر سیگار کشیدن و خطر اسکروز منتشر و پیشرفت آن می‌تواند حایز اهمیت باشد و باعث کشف سر نخ‌های جدید در پیشگیری و درمان اسکروز منتشر شود.

غلاف میلین مقدار زیادی چربی دارد که باعث شده برخی از پژوهشگران روی نقش احتمالی مصرف رژیم غذایی چرب تمرکز کنند، ولی مطالعه‌ها نتوانستند همبستگی بین رژیم غذایی چرب و اسکلروز منتشر را نشان دهند. این پیشنهاد که ضربه و استرس از عوامل خطر اسکلروز منتشر می‌باشند بشدت مورد بحث و جدل است. به احتمال زیادتر ضربه یا استرس می‌تواند بیماری را در مبتلایان شعله‌ور سازد (۴۶). برخی پژوهشگران پیشنهاد کرده‌اند اختلال‌های خود ایمنی مانند دیابت، آرتربت روماتوئید و بیماری خود ایمنی تیروئید در مبتلایان به اسکلروز منتشر بیشتر روی می‌دهد، ولی این یافته‌ها هنوز تأیید نشده‌اند. نقرس در مبتلایان به اسکلروز منتشر کمتر از انتظار روی می‌دهد و سطح اسید اوریک آن‌ها پایین‌تر است. این موضوع باعث مطرح شدن این نظریه شده که اسید اوریک در مقابل بیماری محافظ است، هرچند اهمیت واقعی آن هنوز مشخص نیست (۴۰).

فرضیه بهداشتی و نقش ویروس اپشتین بار

در سال ۱۹۶۳، Poskanzer و همکاران، تشابهی بین اپیدمیولوژی اسکلروز منتشر و پولیومیلیت یافتند و پیشنهاد نمودند که اسکلروز منتشر مثل پولیومیلیت می‌تواند تظاهر نورولوژی نادر یک عفونت روده‌ای شایع باشد (۷۵). همانطور که در مورد پولیومیلیت صحت دارد، خطر اسکلروز منتشر با افزایش سن در هنگام عفونت با عامل بیماری‌زای مسئول افزایش می‌یابد و در نتیجه در جمعیت‌های با سطوح بهداشتی بالاتر که انتقال عفونت در آن‌ها بتأخیر می‌افتد، شایع‌تر است. یافته‌های افزایش اسکلروز منتشر با بالا رفتن سطح بهداشت در اسرائیل (۷۶) و افزایش وضع اقتصادی اجتماعی در ایالات متحده آمریکا (۷۷) و بریتانیا (۷۸) از این فرضیه حمایت کردند. ولی عامل بیماری‌زای خاصی که باعث اسکلروز منتشر شود، پیدا نشد. فرضیه بهداشتی بر این اساس است که مواجهه با عفونت‌های متعدد در دوران کودکی خطر اسکلروز منتشر را با تنظیم پاسخ ایمنی سلول‌های T کمک‌کننده Th2 و سلول‌های T تنظیم‌کننده و تضعیف ایمنی سلولی Th1 کاهش می‌دهد (۷۹، ۸۰). برای مثال، عفونت با کرم‌های روده‌ای اثر مفیدی در مبتلایان به اسکلروز منتشر داشته است (۸۱-۸۳). این فرضیه بهداشتی می‌تواند تا حدودی توزیع جغرافیایی خاص اسکلروز منتشر را نیز توجیه کند. در مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری که فراوانی اسکلروز منتشر کمتر است، بیشتر مردم در شرایطی زندگی می‌کنند که به نفع انتقال عوامل عفونی متعدد است و عفونت‌های ویروسی شایع در اوایل کودکی زیاد روی می‌دهند و عفونت‌های باکتریایی و انگلی دستگاه گوارش شایع است. در مقابل، در مناطق معتدل که خطر اسکلروز منتشر زیادتر است، عفونت‌های ویروسی شایع اغلب تا اواخر کودکی یا بلوغ بتاخیر می‌افتند و انگل‌های روده‌ای شایع نیستند. ویروس اپشتین بار مثالی از نوسان در سن عفونت در جمعیت‌های گوناگون فراهم می‌کند. در کشورهای در حال توسعه به تقریب تمام کودکان در چند سال نخست زندگی به این ویروس آلوده می‌شوند و شیوع سرولوژی مثبت در سن ۴ سالگی بیش از ۹۰٪ است. در حالی که، در بیشتر کشورهای توسعه یافته، بسیاری از کودکان نه تنها تا سن بلوغ به عفونت با ویروس اپشتین بار مبتلا نمی‌شوند، بلکه شیوع سرمی مثبت ویروس اپشتین بار با عرض جغرافیایی شیبی را نشان می‌دهد که موازی با شیب عرض جغرافیایی اسکلروز منتشر است. برای مثال، در ایالات متحده آمریکا شیوع سرمی مثبت ویروس اپشتین بار در جوانان در جنوب غربی بیش از ۸۰٪ تا فقط بیش از ۵۰٪ در شمال شرقی است (۸۴).

برخلاف انگل‌های رودهای، ویروس اپشتین بار از طریق مدفوع منتقل نمی‌شود، بلکه بوسیله بزاق منتقل می‌شود. در نتیجه، سنی که عفونت روی می‌دهد، تا حدودی تفاوت‌های فرهنگی (نظیر غذا و ظروف غذای مشترک) را نشان می‌دهد و عفونت با ویروس اپشتین بار در سن پائین تر بخودی خود نشانگر سطح بهداشت پائین نیست. سن زودتر عفونت با ویروس اپشتین بار نه تنها در مناطق گرمسیر، بلکه در تمام عرض جغرافیایی آسیا، شامل ملل کاملاً صنعتی نظیر ژاپن (۸۵) و در بین اسکیموها در گرینلند نیز دیده می‌شود. جالب این است که خطر اسکروز منتشر نیز در این جمعیت‌ها کم است (۸۶). شایان ذکر است، که سن در هنگام عفونت با ویروس اپشتین بار، مانند اسکروز منتشر، با وضع اقتصادی - اجتماعی بالاتر نیز بطور مثبت همبستگی دارد (۸۶). بدلیل همبستگی بین سن دیرتر در هنگام عفونت با ویروس اپشتین بار و اسکروز منتشر، اپیدمیولوژی اسکروز منتشر بسیار شبیه اپیدمیولوژی منونوکلئوز عفونی است (۸۷). تشابه بین اپیدمیولوژی اسکروز منتشر و منونوکلئوز بقدری است که این پرسش مطرح شده که آیا منونوکلئوز به سادگی یک نشانگر سطح بهداشت بالا در دوران کودکی است یا ویروس اپشتین بار نقش مستقیم تری در اتیولوژی اسکروز منتشر ایفا می‌کند. براساس مشاهده‌ها پاسخ به این پرسش متضاد است. بزرگ‌سالان جوانی که ویروس اپشتین بار در آنها منفی است، زیر مجموعه‌ای از مجموعه افرادی هستند که «بهداشت بالایی» دارند و بر طبق فرضیه بهداشتی در خطر زیادتیر اسکروز منتشر هستند. در مقابل این پیشگویی، این موضوع مطرح است که این افراد نه تنها در خطر زیادتیر اسکروز منتشر نیستند، بلکه تا زمانی که از نظر ویروس اپشتین بار منفی بمانند، خطر ابتلای آن‌ها به اسکروز منتشر حدود ۱۰ مرتبه کمتر از آنهایی است که در همان سن عفونت با ویروس اپشتین بار دارند (۸۸، ۸۹). این تضاد را می‌توان اینطور توجیه کرد که این افراد، که درصد کوچکی از جمعیت را تشکیل می‌دهند، ممکن است حامل موتاسیون ژن نادری باشند که هم نسبت به عفونت با ویروس اپشتین بار و هم نسبت به اسکروز منتشر مقاوم می‌باشند. در حقیقت این توجیه به این دلیل شکیب گرفت که خطر کم اسکروز منتشر مشابهی در کودکانی یافت شد که با ویروس اپشتین بار آلوده نبودند (۹۰، ۹۱). این کودکان نمی‌توانند از نظر ژنتیک نسبت به عفونت با ویروس اپشتین بار مقاوم باشند، زیرا دیرتر به عفونت مبتلا می‌شوند و شیوع ویروس اپشتین بار از حدود ۵۰٪ در کودکی تا حدود ۹۵٪ در بلوغ متغیر است. اگر عفونت باعث منونوکلئوز شود خطر اسکروز منتشر دو تا سه برابر بیش از خطر مشاهده شده در افراد از نظر ویروس مثبت ولی بدون سابقه منونوکلئوز است (۹۱-۹۳). این داده‌ها در صورتی عفونت با ویروس اپشتین بار را بعنوان یک عامل خطر قوی اسکروز منتشر مطرح می‌کنند که افرادی که در محیط‌های بهداشتی تر رشد می‌کنند بیشتر به عفونت با ویروس اپشتین بار مبتلا شوند (۹۴).

هنوز سازوکاری که باعث می‌شود ویروس اپشتین بار خطر اسکروز منتشر را افزایش دهد، معلوم نشده است (۹۴). بنظر می‌رسد که این ویروس شخص را مستعد خود ایمنی می‌کند، زیرا این رابطه مثبت با لوپوس اریتماتوسی سیستمیک نیز یافت شده است (۹۵). در یک مطالعه پاتولوژی، شواهدی قوی یافت شده دال بر اینکه عفونت با ویروس اپشتین بار می‌تواند در مغز مبتلایان به اسکروز منتشر اختلال ایجاد کند (۹۶). برای درک بهتر رابطه زمانی بین عفونت با ویروس اپشتین بار و اسکروز منتشر و نقش احتمالی این ویروس در ایجاد اسکروز منتشر،

باید بطور طولی پاسخ‌های آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های مختلف ویروس اپشتین بار در بزرگ‌سالان سالمی بررسی شود که متعاقباً به اسکلروز منتشر مبتلا می‌شوند و با افرادی که مبتلا نمی‌شوند مقایسه شود (۳۸، ۹۷-۹۹).

اسکلروز منتشر در ایران

سازمان جهانی بهداشت شیوع اسکلروز منتشر را در ایران ۴ در صد هزار نفر برآورد کرده است (۹۷) ولی در مطالعه‌ای که در اصفهان انجام شده شیوع ۳۵/۵ درصد هزار نفر را نشان می‌دهد (۲۱). مطالعه دیگر در استان فارس شیوع آن را ۵/۳ درصد هزار نفر برآورد کرده است (۵۲). همچنین برخی داده‌ها افزایش شیوع را طی سالهای ۱۹۹۶-۱۹۹۲ پیشنهاد می‌کنند (۱۰). اخیراً در یک مطالعه مروری شامل ۱۱ مطالعه، شیوع اسکلروز منتشر در ایران بین ۵/۳ تا ۷۴/۳ در صد هزار نفر و بروز آن در ۵ مطالعه بین ۰/۶۸ تا ۹/۱ در صد هزار نفر در سال گزارش شده است (۱۰۰).

در بیشتر مطالعه‌های انجام شده در ایران، میانگین سن همانند دیگر نقاط دنیا گزارش شده است. متوسط سن شروع بیماری در دهه چهارم عمر بوده است و تفاوت جنسی معنی‌داری نیز دیده شده است که شیوع آن در زنان بطور چشمگیری بیشتر از مردان است (۲۱، ۱۰۰). در رابطه با تأثیر وضع اقتصادی - اجتماعی بر بیماری در معدود مطالعه‌هایی که در ایران انجام شده نتایج ضد نقیضی گزارش شده است که می‌تواند ناشی از خطاهای روش شناختی این مطالعه‌ها باشد. مثلاً در مطالعه‌ای که از طریق نشر آگهی در روزنامه، مبتلایان شناسایی شدند، اغلب بیماران از وضع اقتصادی - اجتماعی بهتری برخوردار بودند (۹۷)، که می‌تواند ناشی از سوگرایی انتخاب باشد. در حالیکه در مطالعه دیگری که روی بیماران مراجعه‌کننده به یک مرکز ارجاع صورت گرفته بود نسبت بیماران با وضع اقتصادی - اجتماعی و سطح فرهنگی پائین تر بطور معنی‌دار بیشتر بود (۵۲). در یک مطالعه مورد - شاهدی در شیراز عواملی چون ضربه‌های فیزیکی، استرس جراحی، استرس روانی - رفتاری و تولد نوزاد بعنوان عوامل خطر بیماری و نیز احتمال اثرات هم‌افزایی برای این عوامل مطرح شده است (۵۲).

پیش‌آگهی در اسکلروز منتشر

از چندین مقیاس برای سنجش ناتوانی در اسکلروز منتشر استفاده می‌شود، که هدف آن ارزیابی اثربخشی برنامه‌های مداخله‌ای در مطالعه‌های طولی است. ولی، بخاطر ماهیت ارزیابی مقطعی یا گذشته‌نگر، در مطالعه‌های اپیدمیولوژی توصیفی بطور معمول از امتیاز وضع ناتوانی گسترده^۱ (EDSS)، Kurtzke برای برآورد میزان ناتوانی استفاده می‌شود. ناتوانی بخاطر اسکلروز منتشر را می‌توان در عملکرد سیستم‌های نورولوژیکی (هرمی، مخچه‌ای، ساقه مغز، حسی، روده‌ای و مثانه‌ای، بینایی، مغزی و غیره) با دادن امتیاز به هر یک اندازه گرفت. توزیع امتیازهای سیستم‌های عملکردی با هم ترکیب می‌شوند، سپس میزان آن به یکی از ۲۰ گروه (۰، ۰/۵، ۱، ۱، ۱۰، ...) تخصیص می‌یابد، که سطح ناتوانی را نشان می‌دهد. وقتی در مطالعه‌های مقطعی و گذشته‌نگر امتیازهای دقیقی را نتوان ارزیابی کرد، اغلب لازم است این معیارها را با هم جمع کرد، بطوری که اگر EDSS بین ۰-۳/۵ باشد بیمار

¹ Expanded disability status Score (EDSS)

کاملاً قادر به راه رفتن است با ناتوانی جزئی حداقل در یک سیستم عملکردی، اگر بین ۶/۵-۴ باشد قادر به راه رفتن است، هر چند به نسبت با ناتوانی شدید، بطوری که در نهایت به کمک دو طرفه جهت ۲۰ متر راه رفتن نیاز دارد و اگر بین ۹/۵-۷/۰ باشد بیمار به صندلی چرخدار یا بستر محدود است و کاملاً وابسته می‌باشد و امتیاز ۱۰ مرگ ناشی از اسکروز منتشر است. حدود ۵۰٪ مبتلایان به اسکروز منتشر پس از ۱۵ سال حداقل در راه رفتن به کمک نیاز پیدا می‌کنند (۱۰۱، ۱۰۲)، در حالی که تنها ۱۰ درصد پس از ۲۵ سال حتی بدون درمان بدون ناتوانی عمده باقی می‌مانند (۱۰۱). بر اساس یک مطالعه مبتنی بر جمعیت در صورتی که مبتلایان به اسکروز منتشر امتیاز EDSS آنها برای ۱۰ سال یا بیشتر، ۲ یا کمتر باشد، به احتمال ۹۰٪ وضع به نسبت ثابتی خواهند داشت (۱۰۳). این گروه بیماران ۱۷٪ موارد اسکروز منتشر را تشکیل می‌دهند (۱۰۴). وجود اسکروز منتشر خوش خیم قبلاً کاملاً شناخته شده بود، ولی این مطالعه شیوع مطلق را در این زیر گروه نشان داد. اساس زیست‌شناختی این تغییر پذیری در پیش‌آگهی دراز مدت بیماری بخوبی درک نشده است و پیشگویی‌کننده‌های بالینی در سطح فردی کافی نیستند (۱۸).

سیر مورد انتظار بیماری به سیر بالینی آن بستگی دارد. به‌رحال، چندین عامل با پیش‌آگهی دراز مدت بیماری همراهند که عبارتند از جنس مرد، شروع بیماری در سنین بالاتر (بیش از ۴۰ سال)، علایم حرکتی، مخچه ای یا اسفنگتری در آغاز بیماری، شروع علایم در چند محل، حمله‌های به نسبت فراوان، بویژه در طی ۵ سال اول، فاصله کوتاه بین دو حمله، به سرعت در زمان کوتاهی به سطح امتیاز EDSS ۴ برسد، و سیر پیشرونده داشته باشد (۱۸). ولی پس از اینکه ناتوانی متوسط فرا رسید (EDSS تقریباً برابر ۴) ناتوانی در راه رفتن در اسکروز منتشر خیلی زود ایجاد می‌شود. یک پیش‌آگهی نامطلوب در اسکروز منتشر پیشرونده اولیه با پیشرفت سریع ناتوانی و درگیری سه سامانه یا بیشتر مشخص می‌شود (۱۰۵). مردان بطور معمول سن شروع بالاتری دارند و تمایل به سیر پیشرونده بیشتری نشان می‌دهند و رویداد بیماری با علایم حرکتی، مخچه ای و یا اسفنگتری در آنها شایعتر است (۱۰۲).

پیشگیری و کنترل

در فقدان یک واکسن موثر، مداخله واضحی که بتواند از اسکروز منتشر پیشگیری کند، وجود ندارد. ترک سیگار احتمالاً می‌تواند در پیشگیری از تعداد زیادی از موارد اسکروز منتشر موثر باشد، بویژه در افرادی که سابقه خانوادگی دارند و در خطر بیشتر بیماری می‌باشند. اگر ویتامین D بطور موثر خطر اسکروز منتشر را کاهش دهد، می‌توان از مکمل‌های ویتامین D در بلوغ و جوانی برای پیشگیری از اسکروز منتشر استفاده کرد.

هرچند درمان شناخته شده‌ای برای اسکروز منتشر وجود ندارد، چندین درمان مفید پیشنهاد شده است. هدف اصلی از درمان بازگرداندن عملکرد پس از حمله، پیشگیری از حمله جدید و پیشگیری از ناتوانی است. مثل هر درمان طبی، داروهای که در درمان اسکروز منتشر استفاده می‌شوند چندین اثر جانبی دارند. درمان بالینی اسکروز منتشر شامل درمان جهت تخفیف علایم و روش‌های توانبخشی برای بهبود عملکردی بیماران است. درمان با استروئیدها می‌تواند مدت تشدید علایم حاد اسکروز منتشر را کوتاه کند ولی روی سیر بعدی بیماری

تأثیری ندارد. در سال های اخیر درمان های سیستمیک تنظیم ایمنی (مانند تابش پرتو به تمام لنفوئیدها، سیسکلوفسفامید و سیکلوسپیرین) در کند نمودن سیر پیشرفت بیماری در مبتلایان به سیر مزمن یا بیشرونده بیماری تا حدودی موثر بوده است.

در یک کار آزمایشی بالینی با هدف ارزیابی اثر بخشی و بی خطری بتافرون، آونکس و ربیف در درمان اسکلروز منتشر عود کننده متناوب که در اصفهان انجام شده، معلوم شد که درمان با بتا فرون، آونکس و ربیف بطور معنی دار میزان عود و امتیاز EDSS را در مبتلایان کاهش می دهد (۱۰۶). برای تقویت اقدام های پیشگیری مطالعه هایی که نقش احتمالی عوامل هورمونی را در سبب شناسی این بیماری و نیز تعامل بین استعداد ژنتیکی و مواجهه با عوامل عفونی یا محیطی را مشخص می کنند، ضروری است.

منابع

1. NINDS Multiple Sclerosis Information Page. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. November 19, 2015. Retrieved 6 March 2016.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 1502–17.
3. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359: 1221–31.
4. Murray ED, Buttner EA, Price BH. Depression and Psychosis in Neurological Practice. In Daroff R, Fenichel G, Jankovic J, Mazziotta J. Bradley's neurology in clinical practice. (6th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders 2012s.
5. Clanet M. Jean-Martin Charcot. 1825 to 1893. *Int MS J* 2008; 15: 59–61.
6. Lucchinetti CF, Parisi J, Bruck W. The pathology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005; 23:77–105.
7. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis, the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278–86.
8. Kalani H, Gharagozli K, Hemmati A, et al. Interferon beta-1° and intravenous immunoglobulin treatment for multiple sclerosis in Iran. *Eur J Neurol* 2004; 52:202-6.
9. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50:121–7.
10. Kalani H, Gharagozli K, Kalani AR. Multiple sclerosis: reports on 200 cases from Iran. *Mult Scler* 2003; 9:36-8.
11. Berer K, Krishnamoorthy G. Microbial view of central nervous system autoimmunity. *FEBS Lett* 2014; 588:4207-13.
12. Whetten-Goldstein K, Sloan FA, Goldstein LB, Kulas ED. A comprehensive assessment of the cost of multiple sclerosis in the United States. *Mult Scler* 1998; 4:419–25.
13. World Health Organization. Atlas: Multiple Sclerosis Resources in the World 2008. Geneva: World Health Organization. pp. 15–16.
14. Milo R, Kahana Multiple sclerosis: geoeidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev* 2010; 9: A387–94.
15. Phadke JG. Survival pattern and cause of death in patients with multiple sclerosis: results from an epidemiological survey in north east Scotland. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1987; 50: 523–31.
16. Myhr KM, Riise T, Vedeler C, et al. Disability and prognosis in multiple sclerosis: demographic and clinical variables important for the ability to walk and awarding of disability pension. *Mult Scler* 2001; 7:59-67.

17. Mayr WT, Pittock SJ, McClelland RL, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1985–2000. *Neurology* 2003; 61:1373–7.
18. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, Milanov I. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 2006; 13:700-22.
19. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2007; 6: 903–12.
20. Wynn DR, Rodriguez M, O’Faallon WM, Kurland LT. A reappraisal of the epidemiology of multiple sclerosis in Olmsted Country, Minnesota. *Neurology* 1990; 40: 780-6.
21. Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V, Ashtari F. Prevalence of multiple sclerosis in Isfahan, Iran. *Neuroepidemiology* 2006; 27:39-44.
22. Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* 2008; 71: 129–35.
23. Kurtzke JF. Epidemiologic contributions to multiple sclerosis: an overview. *Neurology* 1980; 30:61-70.
24. Grimaldi LM, Salemi G, Grimaldi G, et al. (27 November 2001). High incidence and increasing prevalence of MS in Enna (Sicily), southern Italy. *Neurology* 2001; 57: 1891–3.
25. Pugliatti M, Sotgiu S, Rosati G. The worldwide prevalence of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 182–91.
26. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Annals of Neurology* 2007; 61: 504–13.
27. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neuro* 2010; 9: 599–612.
28. Koch MW, Metz LM, Agrawal SM, Yong VW. Environmental factors and their regulation of immunity in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2013; 324: 10–16.
29. Alter M, Kahana F, Lowewenson R. Migration and risk of multiple sclerosis. *Neurology* 1978; 28: 1089-93.
30. Dyment DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neuro* 2004; 3: 104–10.
31. Rosati G (April 2001). The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci* 2001; 22: 117–39.
32. Oksenberg JR, Barcellos LF. The complex genetic aetiology of multiple sclerosis. *J Neurovirol* 2000; 6:S10–S14.
33. Ebers GC, Sadovnick AD, Risch NJ. A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. Canadian Collaborative Study Group. *Nature* 1995; 377:150–1.
34. Weinschenker BG. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1996; 14:291–308.
35. Ebers GC, Bulman D, Sadovnick AD, et al. A population – based study of multiple sclerosis in twins. *N Engl J Med* 1986; 64: 808-17.
36. Ebers GC. A twin consensus in MS. *Mult Scler* 2005; 11:497–499. GAMES, Transatlantic Multiple Sclerosis Genetics Cooperative. A meta-analysis of whole genome linkage screens in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2003; 143:39–46.
37. Hay CM. Coronaviruses. Up-to-date 13.1; 2005. Available: WWW.uptodate.com.
38. Levin LI, Munger KL, Rubertone MV, et al. Temporal relationship between elevation of Epstein - Barr virus antibody titers and initial onset of neurological symptoms in multiple sclerosis. *JAMA* 2005; 293:2496–2500.
39. Geeraedts F, Wilczak N, van Binnendijk R, De Keyser J. Search for morbillivirus proteins in multiple sclerosis brain tissue. *Neuroreport* 2004; 15:27–32.
40. Baranzini SE. Revealing the genetic basis of multiple sclerosis: are we there yet? *Current Opinion in Genetics & Development* 2011; 21: 317–24.

41. Sawcer S, Compston A. The genetic analysis of multiple sclerosis in Europeans: concepts and design. *J Neuroimmunol* 2003; 143:13–6.
42. Consortium IMSG. A high-density screen for linkage in multiple sclerosis. *Am J Hum Genet* 2005; 77:454–67.
43. Oksenberg JR, Barcellos LF, Cree BA, et al. Mapping multiple sclerosis susceptibility to the HLA-DR locus in African Americans. *Am J Human Gen* 2004; 74:160–7.
44. Lincoln MR, Montpetit A, Cader MZ, et al. A predominant role for the HLA class II region in the association of the MHC region in multiple sclerosis. *Nature Genet* 2005; 37:1108–1112.
45. Kalani H, Kamgooyan M, Sadeghian H, Kaqlani AR. Histocompatibility antigen (HLA) association with multiple sclerosis in Iran. *Mult Scler* 2000; 6:317-9.
46. Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol* 2004; 3:709–18.
47. Coo H, Aronson KJ. A systematic review of several potential non-genetic risk factors for multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 2004; 23:1–12.
48. Sadovnick AD, Yee IM, Ebers GC. Canadian Collaborative Study G. Multiple sclerosis and birth order: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol* 2005; 4:611–7.
49. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Annals of Neurology* 2007; 61: 288–99.
50. Kurtzke JF. Epidemiologic evidence for multiple sclerosis as an infection. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 382–427.
51. Gildeen DH. Infectious causes of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 2005; 4: 195–202.
52. Yousefipour GA, Rasekhi AR. Multiple sclerosis: a risk factor analysis in Iran. *Arch Iranian Med* 2002; 5:191-3.
53. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62:60–5.
54. Soilu-Hanninen M, Airas L, Mononen I, et al. 25-Hydroxyvitamin D levels in serum at the onset of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11:266–71.
55. Reis J, Dietemann JL, Warter JM, Poser CM. A case of multiple sclerosis triggered by organic solvents. *Neurol Sci* 2001; 22:155–158.
56. Riise T, Moen BE, Kyvik KR. Organic solvents and the risk of multiple sclerosis. *Epidemiology* 2002; 13:718–720.
57. Schiffer RB, McDermott MP, Copley C. A multiple sclerosis cluster associated with a small, north-central Illinois community. *Arch Environ Health* 2001; 56:389–95.
58. Neuberger JS, Lynch SG, Sutton ML, et al. Prevalence of multiple sclerosis in a residential area bordering an oil refinery. *Neurology* 2004; 63:1796–802.
59. Riise T, Nortvedt MW, Ascherio A. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 61:1122–4.
60. Hernan MA, Jick SS, Logroscino G, et al. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128:1461–5.
61. Brey RL. Patient page. Cigarette smoking and multiple sclerosis (MS): yet another reason to quit. *Neurology* 2003; 61:E11–E12.
62. Antonovsky A, Leibowitz U, Smith HA. Epidemiologic study of multiple sclerosis in Israel. *Arch Neurol* 1965; 13: 183-93.
63. Ghadirian P, Dadgostar B, Azani R, Maisonneuve P. A case-control study of the association between socio-demographic, lifestyle and medical history factors and multiple sclerosis. *Can J Public Health* 2001; 92: 281-285.
64. Zorzon M, Capus L, Pellegrino A, et al. Familial and environmental risk factors in Parkinson's disease: a case-control study in north-east Italy. *Acta Neurol Scand* 2002; 105: 77-82.

65. Riise T, Nortvedt MW, Ascherio A. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 61: 1122-4.
66. Villard-Mackintosh L, Vessey MP. *Contraception* 1993; 47: 161-168.
67. Thorogood M, Hannaford PC. The influence of oral contraceptives on the risk of multiple sclerosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 1296-9.
68. Hernán MA, Olek MJ, Ascherio A. Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 69-74.
69. Hernán MA, Jick SS, Logroscino G, et al. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128: 1461-5.
70. Courville CB, Maschmeyer JE, DeLay CP. Effects of smoking on the acute exacerbations of multiple sclerosis. *Bull Los Angeles Neurol Soc* 1964; 29: 1-6.
71. Emre M, de Decker C. Effects of cigarette smoking on motor functions in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1992; 49: 1243-7.
72. Costenbader KH, Karlson EW. Cigarette smoking and autoimmune disease: what can we learn from epidemiology?. *Lupus* 2006; 15: 737-45.
73. Hawkins BT, Brown RC, Davis TP. Smoking and ischemic stroke: a role for nicotine?. *Trends Pharmacol Sci* 2002; 23: 78-82.
74. Vleeming W, Rambali B, Opperhuizen A. The role of nitric oxide in cigarette smoking and nicotine addiction. *Nicotine Tob Res* 2002; 4: 341-8.
75. Poskanzer DC, Schapira K, Miller H. Multiple sclerosis and poliomyelitis. *Lancet* 1963; 2: 917-921.
76. Leibowitz U, Antonovsky A, Medalie JM. Epidemiological study of multiple sclerosis in Israel. II. Multiple sclerosis and level of sanitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1966; 29: 60-8.
77. Beebe GW, Kurtzke JF, Kurland LT, et al. Studies on the natural history of multiple sclerosis. 3. Epidemiologic analysis of the Army experience in World War II. *Neurology* 1967; 17: 1-17.
78. Russell WR. Multiple sclerosis: occupation and social group at onset. *Lancet* 1971; 2: 832-834.
79. Sewell DL, Reinke EK, Hogan LH, Sandor M, Fabry Z. Immunoregulation of CNS autoimmunity by helminth and mycobacterial infections. *Immunol Lett* 2002; 82: 101-10.
80. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002; 347: 911-20.
81. Maizels RM, Bundy DA, Selkirk ME, Smith DF, Anderson RM. Immunological modulation and evasion by helminth parasites in human populations. *Nature* 1993; 365: 797-805.
82. Correale J, Farez M. Association between parasite infection and immune responses in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007; 61: 97-108.
83. Fleming J, Fabry Z. The hygiene hypothesis and multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007; 61: 85-9.
84. Niederman JC, Evans AS. Epstein-Barr virus In: Evans AS, Kaslow RA, Eds.; *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control*. 4th ed. Plenum Medical Book Company New York: 1997, p. 253-283.
85. Takeuchi K, Tanaka-Taya K, Kazuyama Y. Prevalence of Epstein-Barr virus in Japan: trends and future prediction. *Pathol Int* 2006; 56: 112-6.
86. Kurtzke JF. Multiple sclerosis in time and space: geographic clues to cause. *J Neurovirol* 2000; 6: S134-S140.
87. Warner HB, Carp RI. Multiple sclerosis and Epstein-Barr virus. *Lancet* 1981; 2: 1290.
88. Ascherio A, Munch M. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Epidemiology* 2000; 11: 220-4.
89. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. *Ann Neurol* 2007; 61: 288-99.
90. Alotaibi S, Kennedy J, Tellier R, Stephens D, Banwell B. Epstein-Barr virus in pediatric multiple sclerosis. *JAMA* 2004; 291: 1875-9.

91. Pohl D, Krone B, Rostasy K. High seroprevalence of Epstein-Barr virus in children with multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 67: 2063-5.
92. Thacker EL, Mirzaei F, Ascherio A. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis. *Ann Neurol* 2006; 59: 499-503.
93. Nielsen TR, Rostgaard K, Nielsen NM. Multiple sclerosis after infectious mononucleosis. *Arch Neurol* 2007; 64: 72-5.
94. Cook SD. Does Epstein Barr virus cause multiple sclerosis?. *Rev Neurol Dis* 2004; 1: 115-123.
95. James JA, Harley JB, Scofield RH. Epstein-Barr virus and systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 462-7.
96. Serafini B, Rosicarelli B, Franciotta D. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain. *J Exp Med* 2007; 204: 2899-912.
97. Ale-yasin H, Sarai A, Alaeddini F, et al. Multiple sclerosis: a study of 318 cases. *Arch Iranian Med* 2002; 5:24-27.
98. Ascherio A, Munger KL, Lennette ET. Epstein Barr virus antibodies and risk of multiple sclerosis: a prospective study. *JAMA* 2001; 286: 3083-8.
99. DeLorenze GN, Munger KL, Lennette E. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: evidence of association from a prospective study with long-term follow-up. *Arch Neurol* 2006; 63: 839-844.
100. Etemadifar M, Sajjadi S, Nasr Z, et al. Epidemiology of multiple sclerosis in Iran: a systematic review. *Eur Neurol* 2013; 70:356-63.
101. Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 1. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112:133-46.
102. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989; 112:1419-28.
103. Kantarci O, Siva A, Eraksoy M, et al. Survival and predictors of disability in Turkish MS patients. Turkish Multiple Sclerosis Study Group (TUMSSG). *Neurology* 1998; 51:765-72.
104. Pittock SJ, McClelland RL, Mayr WT, et al. Clinical implications of benign multiple sclerosis: a 20-year population-based follow-up study. *Ann Neurol* 2004; 56:303-6.
105. Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1999; 122:625-39.
106. Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2006; 113:283-7.

صرع

دکتر محسن جانقربانی، دکتر ناهید بلادی مقدم

بیماری صرع، از جمله بیماری‌های نورولوژی است که با تشنج‌های صرعی مشخص می‌شود و چهارمین بیماری شایع نورولوژی پس از میگرن، سکته‌های مغزی و آلزایمر به‌شمار می‌رود (۱، ۲). تشنج^۱، که در لاتین به معنای وقفه است، رویدادی است که به دو صورت مختصر و غیر قابل کشف و یا شدید و طولانی مدت می‌تواند روی دهد (۳). تشنج، ناشی از فعالیت الکتریکی غیرطبیعی سلول‌های عصبی در کورتکس مغز است که به‌طور ناگهانی و گذرا رخ می‌دهد و این امر منجر به بروز علایمی از نظر بالینی می‌شود که چگونگی این علایم مرتبط با محل این فعالیت‌های غیرطبیعی در سلول‌های کورتکس مغزی است (۴). برای مثال، اگر این تغییرات گذرا و ناگهانی در فعالیت سلول‌های کورتکس بینایی رخ دهد، بیمار دچار اختلال‌های ناگهانی و گذرای بینایی خواهد شد و یا اگر در ناحیه کورتکس حرکتی مغز رخ دهد، منجر به انقباض‌های غیرارادی عضلانی و یا ضعف عضله‌ها در اندام‌های مقابل می‌گردد و اگر این فعالیت‌های الکتریکی غیرعادی به تمام کورتکس مغز منتشر شود، تشنج همراه با بیهوشی خواهد بود. کانوالژن^۲، به بروز انقباض‌های عضلانی به حالت تونیک و یا کلونیک در حین حمله صرعی، گفته می‌شود (۵، ۶) و شایع‌ترین نوع تشنج است (۶۰٪). از این تشنج‌ها، یک سوم به‌صورت تشنج‌های منتشر است که روی هر دو نیمکره مغز اثر می‌کند و دو سوم به‌صورت کانونی است که یک نیمکره مغز را درگیر می‌کند و ممکن است به تشنج‌های منتشر پیشرفت کند (۴). ۴۰٪ بقیه تشنج‌ها، غیرکانوالژن هستند، نظیر تشنج‌های افسانس. بیماری که به دو یا چند حمله تشنجی از هر نوعی و با فاصله حداقل ۲۴ ساعت دچار گردد، مبتلا به صرع یا اپی‌لپسی است (۷). همه تشنج‌ها نشانه بیماری اپی‌لپسی نیستند. در واقع ممکن است در جریان یک بیماری حاد داخلی و یا نورولوژیک، تشنج رخ دهد و با کنترل آن بیماری، دیگر هیچ‌گاه تشنج اتفاق نیفتد. برای مثال، تشنج‌های ناشی از هیپوناترمی و یا یک آنسفالیت ویروسی از این قبیل هستند. اپی‌لپسی یا صرع به تشنج‌های تکرارشونده گفته می‌شود و یک بیماری مزمن است و در اغلب موارد علت خاصی برای آن پیدا نمی‌شود و معمولاً غیر قابل پیش‌بینی است (۵، ۶). همانطور که گفته شد، تشنج بر اساس محل شروع اختلال عملکرد نورون‌های کورتیکال به دو نوع منتشر (ژنرالیزه) و یا موضعی (فوکال) تقسیم می‌شوند و تشنج‌های

¹ Seizure

² Convulsion

موضوعی هم شامل دو نوع ساده و کمپلکس هستند. از تشنج‌های منتشر می‌توان به تشنج‌های ژنرالیزه تونیک-کلونیک، تونیک، کلونیک، میوکلونیک، افسانس و اتونیک اشاره کرد (۵، ۶، ۱۰-۸).

اپیدمیولوژی توصیفی

اپی‌لپسی از قدیمی‌ترین بیماری‌های تشخیص داده شده در تاریخ بشر است. در سال ۲۰۱۳، حدود ۵۰ میلیون نفر در جهان به صرع مبتلا بودند (۱۱) که ۱۱۶۰۰۰ نفر از آنها مرده‌اند (۱۲). نزدیک به ۸۰ درصد این بیماران در کشورهای با اقتصاد ضعیف تا متوسط زندگی می‌کنند (۳) و متأسفانه در این مناطق حدود سه چهارم بیماران تحت درمان‌های لازم نیستند. حدود ۱۰-۵ درصد مردم جهان در طول زندگی خود یک تشنج را یکبار تجربه می‌کنند. شیوع بیشتر صرع با زتاب شدت یا مزمن بودن بیماری است و سنجشی از تعامل چندین عامل با هم است، مانند بروز، مرگ، تسکین بیماری با یا بدون مراقبت پزشکی و مهاجرت افراد. در محاسبه شیوع صرع باید معیارهای ورود به مطالعه مشخص شود (مانند صرع فعال، صرع در حال تسکین با درمان، صرع در حال تسکین بدون درمان). میزان شیوع صرع، نسبت موارد شناخته‌شده به کل جمعیت است که به‌طور معمول در ۱۰۰۰ نفر بیان می‌شود. شیوع عمری، افرادی را در نظر می‌گیرد که بدون توجه به درمان دریافتی یا فعالیت تشنجی اخیر، حداقل یک حمله صرعی تحت بررسی را در طول عمر خود تجربه کرده باشند و شامل بیماران با سابقه صرع فعال یا صرع در حال تسکین است. در شیوع عمری فرض می‌شود اگر فردی صرع داشته باشد، همیشه مبتلا باقی می‌ماند. شیوع لحظه‌ای، تعداد مبتلایان به «صرع فعال» را در لحظه‌ای از زمان، به‌طور معمول یک روز خاص، توصیف می‌کند. صرع فعال، به صرعی اطلاق می‌شود که معیارهای صرع را دارد و طی ۵ سال گذشته حداقل یک تشنج داشته است. شیوع لحظه‌ای بار اضافی بیماری را در یک جمعیت تعریف‌شده نشان می‌دهد و نیازهای مراقبت پزشکی و پیشگیری را مشخص می‌کند. میزان بروز صرع عبارت است از تعداد موارد جدید صرع در یک دوره زمانی مشخص در افراد در معرض خطر و به‌صورت موارد جدید در ۱۰۰/۰۰۰ شخص-سال بیان می‌شود. شیوع تطبیق شده سنی صرع در مطالعاتی که از روش بررسی خانه به خانه استفاده کرده‌اند، بین ۲/۲ در هزار در هندوستان (۴۵) تا ۴۱/۰ در هزار در نیجریه متفاوت گزارش شده است (۲۲). به‌طور کلی، میزان شیوع تطبیق شده سنی در آمریکای شمالی در یک مطالعه ۵ (۱۳) و در مطالعه دیگر ۷/۱ در هزار گزارش شده است (۱۴). دامنه میزان‌های شیوع تطبیق شده سنی در آمریکای مرکزی و جنوبی بین ۳/۷ در هزار در آرژانتین (۱۵) تا ۲۲/۲ در هزار در اکوادور (۱۶) متغیر است. جمعیت مورد مطالعه در اکوادور، افرادی بوده‌اند که شیوع گواتر بومی در آنها بالاست. یافته‌های مطالعه جدیدتری که در آمریکای جنوبی انجام گرفته حاکی از آن است که کمترین میزان شیوع تطبیق شده سنی ۳/۷ در هزار است (۱۵). در اروپا، میزان شیوع تطبیق شده سنی، ۲/۷ و ۳/۳ در هزار در ایتالیا (۱۷) و ۱۸ در مقایسه با ۷/۰ در هزار در قسمت اروپایی ترکیه است (۱۹). میزان شیوع تطبیق شده سنی در قسمت آسیایی ترکیه در یک مطالعه ۱۰/۲ در هزار (۲۰) و در مطالعه دیگر ۶/۶ در هزار (۲۱) و در پاکستان ۹/۸ در هزار (۲۱) گزارش شده است. اگر میزان شیوع تطبیق شده سنی در نیجریه را نادیده بگیریم (نیجریه از این حیطه آمار

بالایی را در بین کشورهای آفریقایی دارد (۲۲)، دامنه شیوع تطبیق‌شده سنی در آفریقا بین ۳/۹ در هزار در تونس (۲۳) تا ۱۳/۲ در هزار در زیمبابوه است (۲۴).

دامنه میزان‌های شیوع لحظه‌ای در کشورهای توسعه‌یافته بین ۳ تا ۱۰ در هزار است (۲۵). از برخی کشورهای در حال توسعه شیوع مشابهی گزارش شده است و در برخی کشورهای دیگر شیوع بالاتری گزارش شده که دامنه آن بین ۳/۷ (۲۶) تا ۸ (۲۷) در هزار متغیر است. برخی از این مطالعات میزان‌های متفاوتی را برای مناطق شهری و روستایی گزارش کرده‌اند، که به‌طور معمول میزان شیوع در مناطق روستایی بالاتر از مناطق شهری است.

به‌نظر می‌رسد شیوع کلی صرع حدود ۱۰-۳ نفر در هر هزار نفر باشد (۳، ۲۵). در یک مطالعه در ایالات متحده آمریکا که بزرگترین مطالعه تاکنون بوده است، شیوع صرع ۸ در هزار نفر یعنی زیر ۱ درصد گزارش شد و بروز بیماری را بر حسب سن نیز بررسی کردند، ولی در مجموع ۷۹/۱ در هر صد هزار نفر اعلام گردید (۲۸). میزان بروز صرع در مطالعات مختلف متفاوت گزارش شده است. بر اساس متاآنالیزی که در سال ۲۰۰۲ منتشر شد، متوسط میزان بروز صرع در کشورهای توسعه‌یافته ۴۳/۴ و در کشورهای در حال توسعه ۶۸/۷ در صد هزار است (۲۹).

در کشورهای با درآمد بالا، هر سال برای ۲/۴ میلیون نفر تشخیص صرع داده می‌شود. دامنه میزان‌های بروز در کشورهای توسعه‌یافته بین ۳۰ تا ۵۰ در صد هزار و در کشورهای در حال توسعه این رقم حدود دو برابر بیشتر است (۳). در آمریکای شمالی، دامنه بروز تطبیق‌شده سنی صرع از ۱۶ در ۱۰۰/۰۰۰ شخص-سال (۳۰) تا ۵۱ در ۱۰۰/۰۰۰ شخص-سال متغیر است (۳۱). بروز صرع و مرگ ناشی از آن در کشورهای توسعه‌یافته از یک توزیع U شکل پیروی می‌کند به طوری که بالاترین میزان بروز اختصاصی سنی در کودکان و افراد مسن دیده می‌شود. تقریباً ۵۰٪ تمام موارد صرع در کودکی یا اوایل بلوغ روی می‌دهد. در کشورهای توسعه‌یافته، میزان بروز در سن ۷۵ سال و بیشتر، شیوع بیشتری دارد. این‌گو در کشورهای در حال توسعه متفاوت است. در این کشورها، میزان بروز در سالمندان چندان زیاد نیست. بروز بالاتر صرع در سالمندان در کشورهای توسعه‌یافته احتمالاً ناشی از سلامت بهتر سالمندان در این کشورهاست که در اثر بیماری‌های دیگر تلف نمی‌شوند و شانس ابتلا به صرع افزایش می‌یابد (۳۱). با افزایش سن، صرع نیز شایع‌تر می‌شود (۳۲ و ۳۳). بروز صرع در مردان اندکی بیشتر از زنان است (۲۵، ۳۴). مطالعات محدودی شیوع صرع را بین نژادها و اقوام مختلف مقایسه کرده‌اند. سیاهپوستان آمریکا و افراد طبقه اقتصادی-اجتماعی پایین میزان بروز بالاتری دارند (۳۵). روند زمانی در سی سال گذشته کاهش بروز را در کودکان و افزایش آنرا در بزرگسالان نشان می‌دهد که دلیل آن به‌طور کامل مشخص نیست (۲۵). ولی افزایش روند در بزرگسالان می‌تواند ناشی از بقاء بهتر پس از سکنه مغزی و کاهش روند آن در کودکان می‌تواند ناشی از شیوه زندگی بهداشتی‌تر مادران باردار و افزایش برنامه‌های ایمن‌سازی باشد (۲۵). این اقدامات می‌تواند باعث کاهش آسیب‌های مغزی، کاهش هیپوکسی هنگام تولد و کاهش عفونت‌های ویروسی دستگاه عصبی مرکزی شود.

میزان مرگ مبتلایان به اپی‌لپسی در مقایسه با جمعیت عمومی ۱/۶ تا ۴/۱ برابر بیشتر است (۳۶، ۳۷). مرگ از این بیماری هم به دلیل عوامل مرتبط با تشنج است (مثلاً وقوع تشنج‌های مکرر طول کشیده و بدون برگشت هشیاری که استاتوس اپی‌لپتیکوس گفته می‌شود و یا مرگ‌های ناگهانی بدون علت حین تشنج) و یا به دلیل عوامل غیرمرتبط با تشنج مانند: خودکشی‌ها و تصادف‌ها. در مجموع، مرگ ناشی از این بیماری در مردان بیشتر است (۵، ۶، ۳۶).

ایدیوپاتی و عوامل خطر

طبقه‌بندی وسیع صرع عبارت است از صرع ایدیوپاتیک، صرع علامت‌دار و صرع کریپتوژنیک. صرع‌های ایدیوپاتیک (با علت نامعلوم) بر پایه این فرض هستند که اساس ژنتیک دارند و به‌طور معمول در دوران کودکی شروع می‌شوند. صرع‌های علامت‌دار، معمولاً یک علت مشخص مغزی دارند. در صرع‌های کریپتوژنیک علت صرع معلوم نیست، ولی بسیاری از پژوهشگران معتقدند که با بررسی کافی می‌توان علت آنرا مشخص کرد (۳۸). صرع می‌تواند هم علل ژنتیک و هم علل اکتسابی داشته باشد و در بسیاری از موارد هر دو با هم تعامل می‌کنند (۳۹). علل اکتسابی شناخته‌شده عبارتند از آسیب‌های شدید مغزی، سکته مغزی، تومورها و مشکلات مغزی ناشی از عفونت‌های قبلی (۳۹). علت حدود ۶۰٪ موارد معلوم نیست (۳، ۱۰). صرع ناشی از شرایط ژنتیک، مادرزادی یا تکاملی در جوانترها شایع‌تر است، در حالی که صرع ناشی از تومورهای مغزی و سکته مغزی در مسن‌ترها محتمل‌تر است (۱۰). یک حمله صرعی ممکن است تحت شرایطی خاص در مغز طبیعی نیز رخ دهد. برای مثال، تب می‌تواند در کودکان طبیعی به تشنج منجر شود. حدود ۳٪ کسانی که تومور مغزی دارند، صرع هم دارند که علت حدود ۴٪ موارد صرع را تشکیل می‌دهد (۴۰). بین ۲ تا ۴ درصد کسانی که سکته مغزی کرده‌اند، به علت محدودیت رسیدن اکسیژن به مغز، صرع نیز دارند (۴۰). ۶ تا ۲۰ درصد موارد صرع می‌تواند ناشی از ضربه به سر باشد (۴۰). آسیب‌های مغزی خفیف خطر ابتلا را دو برابر و آسیب‌های مغزی شدید خطر ابتلا را هفت برابر افزایش می‌دهد (۴۰). خطر ابتلا به صرع پس از مننژیت کمتر از ۱۰٪ است (۴۰). صرع می‌تواند پس از عفونت‌های مغزی نظیر مالاریای مغزی، توکسوپلاسموز، توکسوکاریازیس، آنسفالیت ناشی از تبخال، نوروسیستی سرکوزیس نیز روی دهد (۴۰). مصرف مزمن الکل نیز خطر ابتلا به صرع را افزایش می‌دهد (۴۰). عوامل خطر اکتسابی دیگر عبارتند از بیماری آلزایمر، اسکروز منتشر، اسکروز توبروز و آنسفالیت اتوایمیون (۴۰). تجویز واکسن شانس ابتلا به صرع را افزایش نمی‌دهد (۴۰). سوءتغذیه عامل خطر دیگری است که بیشتر در کشورهای در حال توسعه دیده می‌شود، هرچند هنوز معلوم نیست که آیا علت مستقیم صرع است یا با آن رابطه دارد (۳۵). خطر ابتلا به صرع برای افراد فلج مغزی بیشتر است (۴۱). اعتقاد بر این است که در اغلب موارد صرع، ژنتیک به‌طور مستقیم یا غیر مستقیم نقش دارد (۴۲). برخی از صرع‌ها ناشی از یک نقص ژنتیکی است (۱-۲٪)، ولی بیشتر آنها ناشی از تعامل چندین ژن با هم و با عوامل محیطی است (۴۲). در دوقلوهای تک‌تخمکی اگر یک قل

مبتلا شود شانس ابتلای قل دیگر ۶۰-۵۰ است، ولی در دوقلوهای دوتخمکی شانس ابتلا ۱۵٪ است (۴۲). بستگان نزدیک مبتلایان به صرع ۵ مرتبه بیشتر از جمعیت عمومی در خطر ابتلا به صرع هستند (۴۲). از نظر اتیولوژی، حملات صرعی را بر اساس سن بیمار تقسیم‌بندی می‌کنند. مثلاً در زمان نوزادی و شیرخوارگی شایع‌ترین علت، اختلال‌های سیستمیک متابولیک مانند هیپوکسی در زمان تولد، هیپوگلیسمی و هیپوکلسمی و یا کمبود ویتامین B6 (پیریدوکسین) است (۵،۶).

پس از شیرخوارگی و در نخستین سال‌های زندگی، حملات صرعی می‌تواند ناشی از تب و نیز اختلال‌های ژنتیک و بیماری‌های سیستمیک متابولیک باشد و البته در نهایت تشنج‌های ایدیوپاتیک نیز در این رده سنی رخ می‌دهند. در سنین مدرسه، تشنج‌های ایدیوپاتیک بیشتر دیده می‌شوند. در بزرگسالان، تشنج به‌دلیل ضربه‌های مغزی، محرومیت از الکل، سوءمصرف مواد و تومورهای مغزی بیشتر مطرح می‌شوند. در افراد بالای ۶۰ سال حوادث عروقی مغز از شایع‌ترین علل تشنج هستند (۵، ۶). عوامل خطر قابل اصلاح بیماری صرع در جدول ۱ آورده شده است.

جدول ۱- عوامل خطر قابل اصلاح بیماری صرع

عامل خطر	اهمیت
آنوکسی - ناهنجاری‌های مادرزادی - ناهنجاری‌های ساختمانی مغز	نوزادی
عقب‌افتادگی ذهنی - فلج مغزی	کودکان
عفونت دستگاه عصبی مرکزی - ضربه مغزی متوسط تا شدید - بیماری‌های عروق مغزی	بزرگسالان
جراحی روی دستگاه عصبی مرکزی - مصرف مزمن الکل و هروئین	تمام گروه‌های سنی
ندارد	متوسط (خطر نسبی ۴-۲)
مایه‌کوبی علیه سیاه سرفه - ضربه مغزی خفیف	احتمالی
	ضعیف (خطر نسبی کمتر از ۲)

عوامل برانگیزاننده تشنج

در بیمار مبتلا به صرع عواملی که برانگیزاننده برای حملات صرعی هستند عمدتاً شامل محرومیت از خواب و عفونت‌های تباداری می‌شوند و البته در زنان تغییرات هورمونی در دوره قاعدگی هم موثر است. مصرف الکل و برخی داروها، گرسنگی، خستگی و استرس‌های عاطفی و مصرف برخی مواد غذایی از جمله کافئین زیاد هم در این رابطه مطرح شده‌اند (۴۳).

صرع در کشورهای در حال توسعه

حدود ۸۰٪ از ۵۰ میلیون بیمار مبتلا به صرع در کشورهای در حال توسعه یا توسعه‌نیافته زندگی می‌کنند که امکانات تشخیصی و درمانی ضعیفی دارند (۳). حدود سه چهارم از این مبتلایان به صرع، درمان کافی نمی‌گیرند، زیرا دارو وجود ندارد یا به‌دلایل فرهنگی، سیاسی، اقتصادی و اجتماعی آنها را مصرف نمی‌کنند (۳). امکانات تصویربرداری عصبی ممکن است وجود داشته باشد، ولی بیماران فقیرتر از آن هستند که بتوانند از این امکانات استفاده کنند. در کشورهای توسعه‌یافته موارد جدید بیشتر در نوزادان و سالمندان روی می‌دهد (۳۵، ۴۴). در حالی که در کشورهای در حال توسعه به‌علت میزان‌های بالاتر آسیب و بیماری‌های عفونی، صرع بیشتر در کودکان و بزرگسالان جوان دیده می‌شود که دلیل آن تفاوت علل بیماری در این کشورهاست (۳۵). شواهد علمی مشخصی وجود ندارد که نشان دهد جنبه‌های بالینی و سیر طبیعی بیماری بین کشورهای توسعه‌یافته و در حال توسعه فرق داشته باشد. ولی برخی مطالعات اپیدمیولوژی در کشورهای در حال توسعه، یافته‌های ضد و نقیضی را نشان داده‌اند.

شیوع صرع در کشورهای گرمسیری، به‌ویژه آفریقا، که شیوع آن بین ۱۰ تا ۵۵ در ۱۰۰۰ با متوسط ۱۵ در ۱۰۰۰ گزارش شده، بسیار بالاست. شیوع مشابهی از کشورهای آمریکای لاتین گزارش شده است. این میزان شیوع بالا احتمالاً ناشی از عوامل ژنتیک و محیطی است. عوامل اقتصادی - اجتماعی، مطالعات شیوع در برخی جمعیت‌های اقلیت را پیچیده‌تر می‌سازند. میزان شیوع، رابطه معکوسی با طبقه اقتصادی - اجتماعی دارد (۲۵). در این مطالعات محدودیت‌های روش‌شناختی بسیاری به چشم می‌خورد و همین مسئله، صحت یافته‌های آنها را با تردید مواجه می‌سازد. مهم‌ترین این محدودیت‌ها عبارتند از تعریف مورد، تشخیص مورد، سوگرایی انتخاب و طبقه‌بندی. در بیشتر مطالعات اپیدمیولوژی، از پرسشنامه سازمان جهانی بهداشت استفاده شده است. بعید به نظر می‌رسد با این پرسشنامه بتوان طبقه‌بندی درستی از نوع تشنج یا طبقه‌بندی سندرم به‌دست آورد. مقایسه میزان‌های اختصاصی سنی با میزان‌های کشورهای توسعه‌یافته مشکل است که ناشی از تفاوت ساختار سنی این جمعیت‌هاست.

صرع در ایران

در ایران مطالعات محدود و پراکنده‌ای به بررسی اپیدمیولوژی صرع پرداخته است. میزان شیوع صرع در یک مطالعه مبتنی بر جمعیت در ایران ۱/۸ درصد برآورد شده است. در این بیماران، شیوع سایر اختلال‌های روانی نظیر افسردگی، اختلال دوقطبی، سوماتیزاسیون، اسکیزوفرنی و اختلال‌های وسواسی بیشتر از جمعیت عمومی بود. مبتلایان به صرع در معرض خطر بیشتر اقدام به خودکشی نیز هستند (۴۶). در یک متآنالیز در سال ۲۰۱۴ (۴۷)، میزان شیوع صرع ۵٪ (۹۵٪ دامنه اطمینان ۲ تا ۸ درصد) برآورد شد. این درصد برای افراد زیر ۲۰ سال، ۳٪ و برای افراد بالای ۲۰ سال ۶٪ بوده است. شیوع صرع در مناطق مرکزی ۵٪ (۹۵٪ دامنه اطمینان ۲ تا ۸ درصد)، در مناطق شمالی ۱٪ (۹۵٪ دامنه اطمینان ۱ تا ۳ درصد) و در مناطق شرقی ۴٪ (۹۵٪ دامنه اطمینان ۳ تا ۱۱ درصد) برآورد شد. مهم‌ترین عوامل خطر به‌ترتیب شیوع عبارت بودند از بیماری‌های سوماتیک (۳۹٪)، تشنج (۳۸٪) بیماری‌های روانی (۳۶٪) و تکامل ارثی (۲۶٪). هرچند

شیوع صرع در این متآنالیز بیشتر از سایر کشورهاست، روند شیوع صرع در ده سال گذشته در حال کاهش بوده است. در مطالعه‌ای که روی کودکان بستری در بخش کودکان در تبریز انجام شد، ۵۱٪ مبتلایان به صرع پسر بودند، ۲۳٪ سابقه خانوادگی مثبت داشتند، ۱۷٪ هم‌زمان به فلج مغزی یا عقب‌ماندگی ذهنی مبتلا بودند و ۷۵٪ صرع منتشر داشتند (۴۸). صرع در افراد مبتلا به عقب‌ماندگی ذهنی شایع‌تر است. شیوع صرع در دانش‌آموزان کم‌توان ذهنی ۲۱-۶ ساله، ۰/۶٪ برآورد شد (۴۹). یکی از عوامل خطر ابتلا به صرع در کودکان ایرانی هم‌خون (خویشاوند) بودن پدر و مادر گزارش شده است (۵۰). مطالعات محدود دیگری نیز در خصوص دانش‌آموزان وجود دارد که میزان‌های شیوع متفاوتی را گزارش کرده‌اند. در ماهشهر خوزستان، شیوع آن ۲٪ برآورد شده است که این میزان در بین دانش‌آموزان ۲/۷٪ بوده است (۵۱). در مطالعه دیگری در تبریز، شیوع صرع در دانش‌آموزان ۰/۹٪ گزارش شده است (۵۲). در تمام این بررسی‌ها، شیوع صرع در مردان بیشتر از زنان گزارش شده است.

پیشگیری

صرع ایدیوپاتیک قابل پیشگیری نیست، ولی در صرع ثانویه با علت معلوم می‌توان بیماری را پیشگیری کرد. این بیماری در جنبه‌های مختلف زندگی از احساس فرد نسبت به هویت خود، تا توانایی در داشتن یک شغل، ازدواج و برنامه‌ریزی برای آینده، به‌طور جدی موثر است (۵۳). بنابراین، با توجه به شیوع آن، پیشگیری از بروز صرع امری مهم در بهبود کیفیت زندگی افراد جامعه است. سازمان جهانی بهداشت موارد زیر را برای پیشگیری از بروز صرع پیشنهاد کرده است (۳):

۱. پیشگیری از تصادف‌ها و آسیب‌های به سر: پیشگیری از ضربه به سر موثرترین راه پیشگیری از صرع پس از ضربه به سر است.
 ۲. مراقبت‌های کافی پری‌ناتال، می‌تواند از موارد جدید صرع ناشی از آسیب‌های هنگام تولد جلوگیری کند.
 ۳. پایین آوردن تب در کودکان تب‌دار، برای کاهش احتمال تشنج‌های ناشی از تب.
 ۴. پیشگیری از عفونت‌های دستگاه عصبی مرکزی که در کشورهای نواحی گرمسیری و با اقتصاد ضعیف تا متوسط، از عوامل مهم بروز صرع هستند.
- به‌طور خلاصه، پیشگیری از علل شناخته‌شده اصلی صرع به احتمال زیاد شامل پیشگیری از آنوکسی در نوزادان، عفونت‌های دستگاه عصبی مرکزی در کودکان، بیماری عروق مغزی در بزرگسالان، ضربه مغزی و سوءمصرف الکل و هروئین می‌شود. در بیشتر مبتلایان به صرع، مصرف منظم و مناسب داروهای ضد صرع می‌تواند از عود تشنج‌ها یا مرگ زودرس پیشگیری کند. لاقلاً ۷۰٪ مبتلایان، به یک تشنج منفرد، عود ندارند و نباید آنها را بیمار صرعی به شمار آورد (۵۴). بیشتر مبتلایان تحت درمان (۸۰٪-۷۰٪) با مصرف منظم دارو تشنج نخواهند کرد (۵۵). در کسانی که تشنج‌هایشان با دارو پاسخ نمی‌دهد، می‌توان جراحی و محرک‌های عصبی یا تغییر رژیم غذایی را در نظر گرفت (۵۶ و ۵۷). احتمال رهایی از صرع برای بیمارانی که عود تشنج داشته‌اند و برای ۵ سال تحت درمان بوده‌اند

و نیز کودکان مبتلا به عقب‌افتادگی ذهنی یا فلج مغزی، کمتر است. مهمترین اقدام پیشگیری از صرع در سطح اول، مراقبت‌های دقیق دوران بارداری و پیشگیری از هر گونه استرس و آسیب به جنین است. مایه‌کوبی علیه سرخچه قبل از بارداری به پیشگیری از عفونت در دوران بارداری و ایجاد سندرم سرخچه مادرزادی کمک می‌کند. مراقبت‌های دوران بارداری برای پیشگیری از هر گونه عفونت در دوران بارداری، در پیشگیری از عوارض مغزی و تشنج‌های متعاقب آن سودمند است. پیشگیری از رویداد هیپوکسی در نوزادان اقدام بسیار موثری در پیشگیری از آسیب‌های مغزی است. کنترل تشنج متعاقب تب و پیشگیری از تب با داروهای تب‌بر و کاهش درجه حرارت در کودکان، اصل مهمی در کنترل تشنج متعاقب تب است. در پیشگیری سطح دوم، درمان مبتلایان به صرع و اطمینان از ادامه درمان توصیه می‌شود. کنترل عوارض دارو نیز از عوامل مهم در مراقبت در سطح دوم پیشگیری است. کنترل صرع شدید در صورت عدم پاسخ به درمان دارویی در برخی موارد ممکن است استفاده از عمل‌های جراحی روی سامانه عصبی مرکزی را ایجاد کند. پس از ۲ تا ۵ سال درمان موفق و بدون تشنج در ۷۰٪ کودکان و ۶۰٪ بزرگسالان بدون عود تشنج، می‌توان درمان را قطع کرد (۳). تشخیص و درمان موارد صرع بدون نیاز به وسایل پیچیده، در مراکز مراقبت‌های اولیه امکان‌پذیر است (۳). پیشگیری در سطح سوم شامل حمایت‌های خانوادگی و اجتماعی از مبتلایان و درمان عوارض جسمی و روانی ناشی از بیماری است. درمان افسردگی و اضطراب در مبتلایان به صرع همراه با درمان بیماری، از اهمیت به‌سزایی برخوردار است.

منابع

1. Chang BS, Lowenstein DH. Epilepsy. *N Engl J Med* 2003; 349: 1257–66.
2. Fisher R S, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 475–82.
3. Epilepsy Fact sheet. WHO. February 2016. Retrieved 4 March 2016.
4. National Clinical Guideline Centre. The Epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. National Institute for Health and Clinical Excellence. pp. 21–28; 2012.
5. Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazziotta JC. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*, Saunders; 6th edition, 2012.
6. Ropper A, Samuels MA, Klein GP. *Adams and Victor's Principles of Neurology*, McGraw-Hill Education / Medical; 10th edition, 2014.
7. Jerome Engel Jr, Pedley TA, Aicardi J, et al. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*, LWW; Second, Plus Integrated Content Website edition, 2007.
8. Hammer GD, McPhee SJ. *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine*. McGraw-Hill Education / Medical; 7 edition 2014.
9. Hughes JR. Absence seizures: a review of recent reports with new concepts. *Epilepsy Behav* 2009; 15:404–12.
10. National Clinical Guideline Centre. The Epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. National Institute for Health and Clinical Excellence. pp. 119–129, 2012.
11. Global Burden of Disease Study 2013, Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188

- countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386: 743-800.
12. GBD 2013 Mortality and Causes of Death, Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 385: 117-71.
 13. Kelvin EA, Hesdorffer DC, Bagiella E, et al. Prevalence of self-reported epilepsy in a multiracial and multiethnic community in New York City. *Epilepsy Res* 2007; 77:141-50.
 14. Haerer AF, Anderson DW, Schoenberg BS. Prevalence and clinical features of epilepsy in a biracial United States population. *Epilepsia* 1986; 27:66-75.
 15. Melcon MO, Kochen S, Vergara RH. Prevalence and clinical features of epilepsy in Argentina. A community-based study. *Neuroepidemiology* 2007; 28:8-15.
 16. Cruz ME, Schoenberg BS, Ruales J, et al. Pilot study to detect neurologic disease in Ecuador among a population with a high prevalence of endemic goiter. *Neuroepidemiology* 1985; 4:108-16.
 17. Reggio A, Failla G, Patti F, et al. Prevalence of epilepsy. A door-to-door survey in the Sicilian community of Riposto. *Ital J Neurol Sci* 1996; 17:147-51.
 18. Rocca WA, Savettieri G, Anderson DW, et al. Door-to-door prevalence survey of epilepsy in three Sicilian municipalities. *Neuroepidemiology* 2001; 20: 237-41.
 19. Onal AE, Tumerdem Y, Ozturk MK, et al. Epilepsy prevalence in a rural area in Istanbul. *Seizure* 2002; 11:397-401.
 20. Karaagac N, Yeni SN, Senocak M, et al. Prevalence of epilepsy in Silivri, a rural area of Turkey. *Epilepsia* 1999; 40:637-42.
 21. Aziz H, Guvener A, Akhtar SW, Hasan KZ. Comparative epidemiology of epilepsy in Pakistan and Turkey: population-based studies using identical protocols. *Epilepsia* 1997; 38:716-22.
 22. Osuntokun BO, Adeuja AO, Nottidge VA, et al. Prevalence of the epilepsies in Nigerian Africans: a community-based study. *Epilepsia* 1987; 28:272-9.
 23. Attia-Romdhane N, Mrabet A, Ben Hamida M. Prevalence of epilepsy in Kelibia, Tunisia. *Epilepsia* 1993; 34:1028-32.
 24. Birbeck G, Chomba E, Atadzhanov M, et al. The social and economic impact of epilepsy in Zambia: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 2007; 6:39-44.
 25. Neligan A, Hauser WA, Sander JW. The epidemiology of the epilepsies. *Handbook of clinical neurology* 2012; 107: 113-33.
 26. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34:453-68.
 27. Gudmundsson G. Epilepsy in Iceland. A clinical and epidemiological investigation. *Acta Neurol Scand* 1966; 43: 1-124.
 28. Helters SL, Thurman DJ, Durgin TL, et al. Descriptive epidemiology of epilepsy in the U.S. population: A different approach. *Epilepsia* 2015; 56:942-8.
 29. Kotsopoulos IA, van Merode T, Kessels FG, et al. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia* 2002; 43:1402-9.
 30. Benn EK, Hauser WA, Shih T, et al. Estimating the incidence of first unprovoked seizure and newly diagnosed epilepsy in the low-income urban community of Northern Manhattan, New York City. *Epilepsia* 2008; 49:1431-9.
 31. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34:453-68.
 32. Brodie MJ, Elder AT, Kwan P. Epilepsy in later life. *Lancet neurology* 2009; 8: 1019-30.
 33. Holmes, Thomas R. Browne, Gregory L. *Handbook of epilepsy* (4th ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. p. 7, 2008.

34. McHugh JC, Delanty N. Epidemiology and classification of epilepsy: gender comparisons. *Int Rev Neurobiol* 2008; 83:11-26.
35. Newton, CR. Epilepsy in poor regions of the world. *Lancet* 2012; 380: 1193–201.
36. Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Brodie MJ. Mortality in epilepsy. *Epilepsy Behavior* 2007; 10: 363–76.
37. Shorvon SD, Perucca E, Jerome Engel, Jr. *The treatment of epilepsy* (3rd ed.). Chichester, UK: Wiley-Blackwell. p. 28, 2009.
38. Banerjee PN, Filippi D, Hauser WA. The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. *Epilepsy Res* 2009; 85: 31–45.
39. Berkovic SF, Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S. Human epilepsies: interaction of genetic and acquired factors. *Trends Neurosci* 2006; 29: 391–7.
40. Bhalla D, Godet B, Druet-Cabanac M, Preux PM. Etiologies of epilepsy: a comprehensive review. *Expert Rev Neurother* 2011; 11: 861–76.
41. Hadjipanayis A, Hadjichristodoulou C, Youroukos S. Epilepsy in patients with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology* 1997; 39: 659–63.
42. Pandolfo, M. Genetics of epilepsy. *Semin Neurol* 2011; 31: 506–18.
43. Balamurugan E, Aggarwal M, Lamba A, et al. Perceived trigger factors of seizures in persons with epilepsy. *Seizure* 2013; 22:743-7.
44. Wyllie's treatment of epilepsy: principles and practice. (5th ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. 2010.
45. Koul R, Razdan S, Motta A. Prevalence and pattern of epilepsy in rural Kashmir, India. *Epilepsia* 1988; 29:116–22.
46. Mohammadi MR, Ghanizadeh A, Davidian H, et al. Prevalence of epilepsy and comorbidity of psychiatric disorders in Iran. *Seizure* 2006; 15:476-82.
47. Sayehmiri K, Tavan H, Sayehmiri F, et al. Prevalence of epilepsy in Iran: a meta-analysis and systematic review. *Iran J Child Neurol* 2014; 8:9-17.
۴۸. فیض‌الهزاده ح، یغمایی ف. بررسی میزان شیوع صرع در کودکان بستری در بیمارستان کودکان تبریز ۱۳۸۸. دوماهنامه دانشکده پرستاری و مامایی ارومیه ۱۳۹۰، دوره نهم، شماره دوم، ص ۹۷-۱۰۱.
۴۹. نجواک س، حقیقت ح، رضایی م. شیوع و پایش صرع در کودکان عقب‌مانده ذهنی شهر تهران (۱۳۸۱) بهبود، ۱۳۸۳، سال هشتم، شماره سوم ص ۳۴-۴۲.
50. Asadi-Pooya AA. Epilepsy and consanguinity in Shiraz, Iran. *Eur J Paediatr Neurol* 2005; 9:383-6.
۵۱. قره‌گزلی ک، معراج محمدی م، رسولی ز، رضانی ا. بررسی اپیدمیولوژیک صرع و عقب‌ماندگی ذهنی در شهرستان ماهشهر. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اهواز، ۱۳۷۶، شماره ۲۲، ص ۳۶-۳۹.
۵۲. صدرالدینی ع، پاشاپورع. بررسی شیوع صرع در دانش‌آموزان مدارس ابتدایی شهر تبریز در سال ۷۶-۱۳۷۵. مجله پزشکی ارومیه، ۱۳۷۷، دوره ۹، زمستان، شماره ۴، ص ۲۲۸-۲۳۴.
53. Motamedi M, Sahraian M, Moshirzadeh S. A Cross Sectional Study Evaluating Perceived Impact of Epilepsy on Aspects of Life. *Zahedan J Res Med Sci* 2012; 14: 33-36.
54. Hauser WA, Rich SS, Annegers JP, Anderson VL. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure: and extended follow – up. *Neurology* 1990; 40: 1163-70.
55. Eadie, MJ. Shortcomings in the current treatment of epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2012; 12: 1419–27.
56. Bergey, GK. Neurostimulation in the treatment of epilepsy. *Experimental neurology* 2013; 244: 87–95.
57. Levy, RG, Cooper PN, Giri P. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3: CD001903.

میگرن و سایر سردردها

دکتر محسن جانقربانی، دکتر ناهید بلادی مقدم

سردرد که به آن cephalalgia نیز می‌گویند عبارت است از درد در هر جای سر یا گردن که بصورت میگرن، سردرد نوع تنشی و سردرد خوشه‌ای روی دهد. منشا سردرد، بافت‌ها و ساختمان‌های اطراف جمجمه و مغز می‌باشد. خود مغز نسبت به درد حساس نیست زیرا گیرنده‌های درد ندارد. سردرد مکرر می‌تواند روی روابط و شغل اثرگذار باشد. در افرادی که سردرد شدید دارند احتمال افزایش خطر ابتلا به افسردگی نیز وجود دارد (۱). سردرد می‌تواند ناشی از خستگی، محرومیت از خواب، استرس، اثرات داروها، عفونت‌های ویروسی، سرماخوردگی، آسیب به سر، خوردن و اشامیدن سریع غذاها و نوشابه‌های خیلی سرد، یا مشکلات ناشی از دندان یا سینوس‌ها باشد. حدود نیمی از بزرگسالان در سال سردرد را تجربه می‌کنند (۱). بیش از ۲۰۰ نوع سردرد وجود دارد که برخی بی‌آزار و برخی کشنده هستند. سردرد نوع تنشی و پس از آن میگرن شایع‌ترین نوع سردرد هستند. در آمریکا ۸۰٪ زنان و ۶۵٪ مردان سابقه سردرد را گزارش کرده‌اند. آثار بهداشتی عمده سردرد شامل محدودیت فعالیت به علت سردردهای مکرر و شدید، ناتوانی ناشی از سردرد‌های شدید و مزمن و هزینه‌های پزشکی و ناتوانی‌های همراه با آن است.

اختلال‌های سردرد شامل حالت‌هایی است که با حمله‌های عود سردرد و علائم همراه آن مشخص می‌شود (۲). هر نوع سردردی که ۱۵ روز یا بیشتر در ماه روی دهد و برای بیش از سه ماه ادامه داشته باشد سردرد مزمن می‌باشد. سردردها به سه دسته اولیه، ثانویه و نورالژی‌ها، درد صورت و سایر سردردها تقسیم می‌شوند. اختلال‌های ثانویه یک علت مشخص دارند، نظیر عفونت، اختلال‌های عروقی، ضربه مغزی، خونریزی و تومور مغزی. سردردهای ثانویه می‌توانند بی‌آزار یا خطرناک باشند. اختلال‌های سردرد اولیه علت مشخصی ندارند و خوش‌خیم هستند (۳). برای مثال میگرن نوعی سردرد اولیه است. ۹۰٪ سردردها اولیه هستند (۴). سردردهای مزمن اولیه به دو دسته با دوره کوتاه‌تر (کمتر از ۴ ساعت) و با دوره طولانی‌تر تقسیم می‌شوند (۵). سردردهای با دوره طولانی شامل سردرد نوع تنشی و میگرن می‌باشد. از اختلال‌های سردرد اولیه، سردرد نوع تنشی شایع‌ترین است، ولی میگرن در بین بیمارانی که دنبال مراقبت پزشکی برای سردرد می‌روند، شایع است. حدود ۱۸٪-۱۲٪ مردم جهان میگرن دارند (۶). میگرن بطور مشخص با سردرد نبض دار، حالت تهوع و حساسیت به نور و صدا مشخص می‌شود و بطور معمول یک‌طرفه است. سردرد نوع تنشی بطور معمول نبض دار نیست و با فشار در دو طرف سر مشخص می‌شود. تلاش برای بهبود تشخیص و درمان اختلال‌های سردرد باید با مطالعه‌های اپیدمیولوژی شروع شود که بار اضافی ناشی از سردرد را شرح می‌دهد و به توصیف دامنه و توزیع آن کمک می‌کند. از این مطالعات می‌توان برای شناسایی افرادی استفاده کرد که در بیشترین خطر ابتلاء به انواع سردرد هستند و شامل مبتلایان به میگرن می‌شود که به مراقبت پزشکی نیاز دارند.

از سال ۱۹۶۲ برای طبقه بندی انواع سردرد تلاش های زیادی شده است (۷). ولی هیچکدام از این روشهای طبقه بندی باعث تعریف یکسانی نشده که بتوان به سادگی در مطالعه های اپیدمیولوژی استفاده کرد. تعریف مورد سردرد، یعنی اینکه چگونه تعریف کنیم که چه کسی سردرد دارد و چه کسی سردرد ندارد مشکل است. زیرا بطور معمول تشخیص سردرد براساس تجربه های ذهنی است، بدون اینکه هیچگونه نشانگر یا نشانه هایی داشته باشد. در بیشتر مطالعه های اپیدمیولوژی از سال ۱۹۸۸ برای تعریف انواع سردردها از معیارهای طبقه بندی بین المللی اختلال های سردرد^۱ استفاده می شود (۲). این طبقه بندی معیارهای خاصی را برای تعریف سردرد فراهم می کند که قسمتی از آن براساس نظر خبرگان و قسمتی براساس مطالعه های منظم بر روی پایایی و روایی آنها است. معرفی این معیارها برای طبقه بندی اختلال های سردرد مبنایی برای مطالعه های اپیدمیولوژی سردرد ایجاد کرد که در مطالعه های قبلی وجود نداشت و امکان مقایسه معنی دار بین مطالعه ها را فراهم نمود. گرچه معرفی معیارهای تشخیصی استاندارد امکان مطالعه مبتنی بر جمعیت اختلال های سردرد را فراهم نمود، ولی روشی که این معیارها تفسیر می شوند یا از آنها استفاده می شود بین مطالعه های مختلف متفاوت است. برای مثال بسیاری از افراد بیش از یک نوع سردرد دارند، که بیشتر اوقات از نوع میگرن یا سردرد نوع تنشی است. در طبقه بندی بین المللی اختلال های سردرد لازم است هر مورد سردرد در همان فردی روی دهد که برای وی تشخیص مجزا داده شده است و علل ثانویه سردرد نیز رد شود. در مطالعه های مبتنی بر جمعیت با موضوع انواع متعدد سردرد و سردرد ثانویه بطور متفاوت رفتار می شود. معیار طلایی برای تشخیص سردرد براساس مصاحبه و معاینه توسط متخصص مغز و اعصاب با استفاده از معیارهای تشخیصی ساختاری است. ولی این روش گران است (۸) و تنها در تعداد معدودی از مطالعه های مبتنی بر جمعیت، و بطور معمول با اصلاحاتی از آن استفاده شده است (۹-۱۶). تشخیص توسط خبرگان مزیت ارزیابی انواع سردردها و تشخیص سندرم سردرد نادر و نیز سردرد ثانویه را دارد (۱۷-۲۰). ولی وقتی هدف از مطالعه تنها تشخیص میگرن باشد، علل ثانویه سردرد در جمعیت شایع نمی باشد (۲۱) و انواع متعدد سردرد از اهمیت کمتری برخوردار است. وقتی هدف از مطالعه تنها تشخیص انواع شایع سردرد (مثل میگرن و سردرد نوع تنشی) باشد، ابزارهای غربالگری توسط مصاحبه گران غیر متخصص نیز می تواند صحیح باشد (۲۲). از آنجا که تشخیص سردرد در نهایت به گزارش فرد بستگی دارد، کیفیت یادآوری مهم است. یادآوری ممکن است در جهت جدیدترین و شدیدترین سردردها سوگرا باشد (۱۷). سرانجام، تعریف گروه شاهد به اندازه تعریف گروه مورد اهمیت دارد. بیشتر مردم گاهی سردرد را تجربه می کنند (۱۴). بنابراین، انتخاب گروه شاهدهی که سردرد نداشته باشد بنظر می رسد بهترین راهکار نباشد. زیرا در واقع سردرد نداشتن به نسبت نادر است. وقتی تلاش می شود گروه شاهدهی انتخاب شود که به نسبت سردرد نداشته باشد یا کم داشته باشد، موضوع یادآوری می تواند مشکل ساز باشد. در نتیجه در بیشتر مطالعه ها، سوء طبقه بندی افراد محتمل است.

در مطالعه های اپیدمیولوژی شایسته است اعتبار و روایی روش تشخیصی مشخص شود. بطور معمول این کار با انتخاب نمونه ای اتفاقی از موارد مثبت و منفی و مقایسه با معیار طلایی تشخیص توسط متخصص مغز و اعصاب

¹ *International Classification of Headache Disorders*

انجام می‌شود. با مقایسه موارد تشخیص داده شده در مطالعه با معیارهای طلایی، می‌توان حساسیت و ویژگی را محاسبه کرد. حساسیت و ویژگی تشخیص سردرد روی محاسبه میزان‌های بروز و شیوع بیماری موثر است. حتی اگر اعتبار پرسشنامه مورد استفاده تعیین شده باشد، تعیین اعتبار مجدد آن ضروری است، زیرا یک روش می‌تواند در نواحی یا کشورها یا زمان‌های مختلف معتبر نباشد. در مطالعه‌های اعتبار سنجی مختلف، بطور معمول میزان توافق بین مطالعه اصلی و مطالعه اعتبار سنجی بوسیله آماره کاپا تعیین می‌شود. برای مثال در مطالعه‌های مختلف برای تشخیص میگرن، مقدار کاپا بین تشخیص براساس مصاحبه بالینی و پرسشنامه به مقدار زیادی (از ۰/۲۲ تا ۰/۷۷) متفاوت بود (۲۳).

اپیدمیولوژی توصیفی

شیوع و بروز

سردرد برای بسیاری از بیماران تنها در مرحله خاصی از زندگی مشکل ساز است. به این دلیل، در بیشتر مطالعه‌های اپیدمیولوژی سردرد، از افراد راجع به سردردشان در یک دوره خاص، معمولاً سال گذشته، سوال می‌شود. شیوع سالانه، نسبتی از جمعیت را نشان می‌دهد که بیماری فعال داشته‌اند و مناسب‌تر از شیوع عمری است که برای محاسبه‌های اقتصادی استفاده می‌شود. بخاطر سوگرایی یادآوری، اطلاعات مربوط به شیوع عمری کمتر قابل اطمینان هستند. به تقریب ۶۴-۷۷٪ افراد یک موقعی در زندگی شان سردرد داشته‌اند. بطور متوسط هر سال ۵۳٪-۴۶ افراد سردرد را گزارش می‌کنند که بیشتر این سردردها خطرناک نیستند (۲۴). تنها حدود ۵٪-۱ افرادی که برای سردرد به مراکز مراقبت‌های اورژانس مراجعه می‌کنند علت جدی دارند (۲۵). میزان شیوع سالانه سردرد در اروپا بین ۲۹ تا ۷۷ درصد برآورد شده است (۲۶). این میزان در مردان بین ۱۹ و ۶۹ درصد و در زنان بین ۴۰ و ۸۳ درصد می‌باشد. مقدار میانگین شیوع برای دو جنس و تمام گروه‌های سنی کمتر از ۲۵ تا بیشتر از ۶۵ سال ۵۱٪ می‌باشد (مردان ۴۱٪، زنان ۵۸٪). شیوع میگرن در مردان بین ۲/۷ تا ۱۳ درصد با میانگین ۷/۵٪ و در زنان بین ۶/۹ تا ۲۵ درصد با میانگین ۱۶/۶٪ گزارش شده است. در اروپا شیوع عمری سردرد بین ۳۵ و ۹۶ درصد متغیر است. شیوع عمری میگرن بین ۱۲ تا ۲۷/۵ درصد می‌باشد. این میزان‌های شیوع در کودکان و نوجوانان و سالمندان تا حدودی کمتر است. بهر حال، سردرد اختلال بسیار شایعی است و به تقریب ۵۰٪ بزرگسالان را در یکسال مبتلا می‌کند. میزان‌های شیوع سردرد مزمن (سردرد مزمن شامل بیماری‌هایی است که بطور متوسط بیش از ۱۵ روز در ماه و بیش از سه ماه سردرد داشته باشند) در جمعیت عمومی بطور متوسط ۳ تا ۴ درصد است. شیوع در کودکان و نوجوانان کمتر است و حدود ۱ تا ۲ درصد می‌باشد. شیوع در سالمندان مشابه شیوع در جمعیت عمومی بزرگسالان است. شیوع انواع سردرد در مناطق جغرافیایی مختلف بسیار متفاوت است. این تغییرات در شیوع ممکن است ناشی از تغییرات در روش شناختی مطالعه‌های مختلف باشد. شیوع سردرد و میگرن در اروپا تا حدودی کمتر از آمریکای شمالی است ولی بیشتر از آسیا و آفریقا می‌باشد (۲۷). توان کاری ۷ تا ۱۵ درصد از جمعیت بخاطر سردرد کاهش می‌یابد یا ممکن است بعلت سردرد سرکار حاضر نشوند و تعداد روزهای کاری از دست رفته در سال به علت میگرن ۲ تا ۶ روز برآورد شده است (۲۸، ۲۹). در دو مطالعه مبتنی بر جمعیت در دانمارک و انگلستان ۱۵٪-۱۴٪ غیبت از

کار بخاطر سردرد گزارش شده است (۳۰، ۳۱). شواهد حاکی از آن است که افرادی که بیشترین سردردها و ناتوانی‌های مربوط به کار را دارند بیشترین کاهش در کیفیت زندگی ناشی از سردرد را نیز تجربه می‌کنند. دامنه شیوع میگرن در آسیا از ۸/۴٪ تا ۱۲/۷٪ می‌باشد. شیوع در زنان بین ۱۱/۳٪ تا ۱۴/۴٪ و در مردان بین ۳/۶٪ تا ۶/۷٪ گزارش شده است (۳۲).

شیوع سالانه میگرن در کودکان بین ۳ (۱۱ تا ۱۴ ساله) تا ۱۰/۶ درصد (در کودکان ۵ تا ۱۵ ساله) می‌باشد. اخیراً در دو مطالعه شیوع میگرن کودکی در خاورمیانه گزارش شده است. یکی از این مطالعه‌ها در جنوب ایران انجام شده و یک نمونه تصادفی شامل ۱۸۶۸ دختر ۱۱ تا ۱۸ ساله را بررسی کرده است که ۵۰۷ نفر از آنها سردرد را گزارش کرده‌اند. شیوع میگرن ۶/۱٪ و سردرد نوع تنشی ۲۱/۱٪ بود (۳۳). در مطالعه دوم ۱۴۰۰۰ کودک سعودی کلاس ۱ تا ۹ بطور تصادفی انتخاب شدند. در این مطالعه شیوع سردرد ۴۹/۸٪ و شیوع میگرن ۷/۱٪ بود. شیوع تطبیق شده سنی میگرن در سن ۶ تا ۱۵ سال ۶/۲٪ بود (۳۴). دامنه برآوردهای شیوع میگرن بسیار گسترده است، که احتمالاً ناشی از روش شناسی مطالعه‌های مختلف است (۳۵-۳۷). در یک متاآنالیز شامل ۲۴ مطالعه نشان داده شد که به تقریب ۷۰٪ این تفاوت‌ها در شیوع میگرن در مطالعه‌های مختلف ناشی از توزیع سنی و جنسی و تعریف مورد نمونه‌های تحت مطالعه است (۳۸). شیوع میگرن قبل از بلوغ در پسران بیشتر از دختران است ولی با رسیدن به سن بلوغ، بروز و شیوع با سرعت بیشتری در دختران افزایش می‌یابد. شیوع میگرن در تمام دوران کودکی، اوایل بلوغ تا به تقریب ۴۰ سالگی افزایش می‌یابد و سپس شروع به کاهش می‌کند (۳۰). بطور کلی، شیوع میگرن در سن ۲۵ تا ۵۵ سالی که سن اوج تولید است، بیشترین است. فاصله بین حداکثر بروز در بلوغ و حداکثر شیوع در میانسالی حاکی از آن است که میگرن یک بیماری مزمن است.

در خصوص این که آیا شیوع میگرن در حال افزایش است یا خیر توافق وجود ندارد. مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها در آمریکا، افزایش شیوع میگرن را بین سال‌های ۱۹۸۱ و ۱۹۸۸ از ۲۵/۸ در هزار به ۴۱ در هزار یعنی ۶۰٪ افزایش گزارش کرد (۳۹). ولی ثبات شیوع در دهه گذشته در مطالعه‌های مختلف در ایالات متحده آمریکا از این نظریه که شیوع میگرن در حال افزایش است حمایت نمی‌کند (۳۹، ۴۰). این افزایش ظاهری (بجای واقعی) می‌تواند ناشی از مراجعه بیشتر و تشخیص بهتر باشد (۴۱). در آمریکا دامنه برآورد شیوع سالانه میگرن از ۳/۳ تا ۳۲/۶ درصد برای زنان و ۰/۷ تا ۱۶/۱٪ درصد برای مردان متغیر است (۳۹، ۴۰). در دو مطالعه بزرگ در آمریکا، شیوع میگرن در زنان حدود ۱۸٪ و در مردان ۶٪ بود (۳۹، ۴۰). در آمریکا شیوع عمری سردرد ۹۰٪ برای مردان و ۹۵٪ برای زنان است.

بروز میگرن در تعداد معدودی مطالعه بررسی شده است. یک روش برای برآورد بروز میگرن استفاده از سن شروع میگرن در مطالعه‌های شیوع است. استوارت و همکاران (۴۲) از این روش استفاده کردند و حداکثر بروز میگرن با aura را در دختران ۱۲ و ۱۳ سال ۱۴/۱ در هزار شخص - سال و میگرن بدون aura در سن ۱۴ و ۱۷ سال ۱۸/۹ در هزار شخص - سال یافتند. میگرن با aura در پسران چند سال زودتر روی می‌دهد، و بروز آن در حدود ۵ سالگی ۱۰ در ۱۰۰۰ شخص - سال و حداکثر بروز میگرن بدون aura بین ۱۰ و ۱۱ سالگی ۱۰ در ۱۰۰۰ شخص - سال است. موارد جدید میگرن در مردان پس از ۲۰ سالگی شایع نیست. از این داده‌ها می‌توان نتیجه‌گیری کرد

که میگرن در مردان زودتر از زنان شروع می‌شود و میگرن با aura نیز زودتر از میگرن بدون aura آغاز می‌گردد. در نمونه‌های تصادفی از جوانان (۲۱ تا ۳۰ سال)، بروز میگرن را برای مردان ۵ و برای زنان ۲۲ در ۱۰۰۰ شخص-سال یافتند که یافته‌های گروه استوارت را تایید می‌کند (۴۳). با این وجود در مطالعه دیگری با استفاده از نظام اتصال مدارک پزشکی، بروز پائین تری گزارش شده است (۴۴) که شاید به این دلیل باشد که بسیاری از مبتلایان به میگرن به پزشک مراجعه نکرده بودند یا برای آنها تشخیص میگرن داده نشده بود. در این مطالعه متوسط بروز سالانه ۲/۲ در ۱۰۰۰ شخص - سال (۲/۹ در زنان و ۱/۴ در مردان) بود. در مطالعه ای در دانمارک، بروز سالانه میگرن در افراد ۲۵ تا ۶۴ سال ۸ در ۱۰۰۰ (۱۵ در هزار برای زنان و ۳ در هزار برای مردان) برآورد شد (۴۵). در این مطالعه شیوع در زنان ۲۰ تا ۴۰ سال بیشترین بود (۲۰ در ۱۰۰۰).

در نمونه‌ای از جمعیت آمریکا، بروز سالانه سردرد مزمن در بزرگسالان ۱۸ تا ۶۵ ساله به تقریب ۳٪ بود (۴۶). این برآوردی از میزان بروز کلی سردرد مزمن است و بروز سردرد نوع تنش‌ی مزمن و میگرن مزمن ممکن است متفاوت باشد. سردردهای خوشه‌ای خیلی نادرند و حدود ۱-۳ در هزار نفر را در دنیا مبتلا می‌کنند. سردرد خوشه‌ای در مردان سه برابر بیش از زنان است (۶).

عوامل خطر

عواملی که در متون بالینی در رویداد میگرن مهم شمرده می‌شوند عبارتند از عوامل هورمونی نظیر قاعدگی، رژیم غذایی (مانند شراب قرمز، شکلات و نیتريت‌ها)، سابقه خانوادگی، تغییرهای فصلی، ناامیدی، استرس، آلرژی و سیگار کشیدن. ولی نقش این عوامل به عنوان عوامل خطر در مطالعه‌های اپیدمیولوژی بروشنی و با دلیل و مدرک ثابت نشده است. بسیاری از این عوامل ممکن است بجای عوامل سبب شناختی تنها محرک‌هایی برای سردردهای منفرد باشند. در متون بالینی یا اپیدمیولوژی عواملی شامل پرفشاری خون، شخصیت، هوش و فراست، وضع تأهل و صرع از عوامل خطر برای میگرن پیشنهاد شده است. استرس و افسردگی از عوامل خطر سردردهای نوع تنش‌ی می‌باشند (۲۷). هنوز رابطه بین وضع اقتصادی-اجتماعی و شیوع میگرن معلوم نیست. در برخی مطالعه‌ها بنظر می‌رسد میگرن با هوش و طبقه اجتماعی رابطه داشته باشد، ولی در مطالعه‌های دیگر این رابطه دیده نشده است. همچنین، مطالعه‌های اپیدمیولوژی در بزرگسالان از رابطه بین شغل و شیوع میگرن حمایت نکرده‌اند (۴۷). شیوع بالاتر میگرن در گروه‌های اقتصادی - اجتماعی پائین‌تر می‌تواند ناشی از شرایطی باشد که هم با درآمد و هم با میگرن رابطه دارند، نظیر رژیم غذایی نامناسب، مراقبت پزشکی نامناسب، و استرس. از سوی دیگر، مبتلایان به میگرن ممکن است بدین خاطر که میگرن، عملکرد تحصیلی و شغلی آنها مختل می‌کند و باعث از دست دادن درآمد می‌شود، درآمد کمتری داشته باشند. در برخی از مطالعه‌ها در اروپا و سایر نقاط جهان بنظر می‌رسد شیوع میگرن با طبقه اجتماعی رابطه نداشته باشد (۴۸، ۴۹) و ممکن است تحت تأثیر مشاوره پزشکی و دسترسی به مراقبت پزشکی در کشورهای مختلف باشد. شاید مبتلایان به میگرن که درآمد بیشتری دارند بیشتر از بیماران کم‌بضاعت به پزشک مراجعه می‌کنند و بیشتر احتمال دارد در مطالعه‌های مبتنی بر درمانگاه دیده شوند. رابطه بین میگرن و وضع اقتصادی - اجتماعی به بررسی بیشتر نیاز دارد.

عوامل خطر غیر قابل اصلاح سردرد مزمن

سن و جنس: سردرد مزمن حدود دو برابر در زنان بیشتر از مردان دیده می شود. شیوع سردرد مزمن حتی پس از سن یائسگی نیز در زنان بیشتر از مردان است. اطلاعات مربوط به سردرد مزمن در کودکان یا نوجوانان بر حسب جنس نادر است، ولی بنظر می رسد شیوع آن در دختران نوجوان بیش از پسران باشد.

وضع اقتصادی - اجتماعی: شیوع سردرد مزمن بطور معکوس با وضع اقتصادی - اجتماعی رابطه دارد. وضع اقتصادی - اجتماعی پائین تر نه تنها یک عامل خطر برای بروز یا شیوع سردرد مزمن است بلکه با پیش آگهی بد آن نیز همبستگی دارد (۲۷، ۵۰-۵۴).

وضع تأهل: در یک مطالعه آینده نگر در ایالات متحده آمریکا، افراد متأهل در آغاز مطالعه خطر کمتر سردرد مزمن و در پیگیری پیش آگهی بهتری داشتند (۴۶).

عوامل خطر قابل اصلاح سردرد مزمن

عوامل خطر بالقوه قابل اصلاح سردرد مزمن شامل چاقی، خرو پف کردن و مشکلات خواب، دردهای بیمارگونه همراه، آسیب به سر و گردن، رویدادهای مهم زندگی، سیگار کشیدن و احتمالاً مصرف کافئین است.

چاقی: در دو مطالعه در آمریکا، چاقی که بصورت شاخص توده بدنی بیشتر یا مساوی ۳۰ تعریف شده، پیشگویی کننده بروز سالانه یا شیوع سردرد مزمن بوده است (۵۵، ۴۶). در یکی از این مطالعات، چاقی به عنوان یک عامل خطر برای بروز سالانه سردرد مزمن پیشنهاد شده است (۴۶). در مطالعه دیگر نیز، افراد با وزن طبیعی در مقایسه با افراد چاق بطور معنی داری بیشتر از سردرد مزمن رنج می بردند (۵۵).

خرو پف: مبتلایان به سردرد مزمن بیشتر احتمال دارد که بطور عادی بیش از افراد شاهد غیر مبتلا، خرو پف کنند (۵۶). این همبستگی مستقل از نوع سردرد و عوامل شناخته شده مرتبط با خرو پف و آپنه خواب نظیر جنس مرد، چاقی، و افزایش سن است. این مطالعه و در مطالعه‌ای مبتنی بر جمعیت در هلند (۵۷)، مشکلات خواب بطور کلی با سردرد مزمن رابطه داشته است.

درد همراه: شواهدی وجود دارد که نشان می دهد، سردرد مزمن همراه با سایر سندرم‌های درد روی می دهد (۵۸). در مطالعه‌ای در نروژ احتمال مشکلات ماهیچه‌ای - اسکلتی در مبتلایان به سردرد مزمن، ۴ مرتبه بیشتر از گروه شاهد بود (۵۹). در مطالعه‌ای در ایالات متحده آمریکا، احتمال ابتلا به آرتریت در مبتلایان به سردرد مزمن که بیش از ۴۰ سال داشتند، بیشتر از گروه شاهد بود (۴۶). در مطالعه‌ای که در دانش آموزان کلاس سوم و چهارم فنلاند انجام شد احتمال وجود درد ماهیچه اسکلتی مداوم در مبتلایان به سردرد کودکی در مقایسه با کودکانی که سردرد نداشتند بیشتر بود (۶۰).

آسیب به سر و گردن: مطالعات معدودی به بررسی ارتباط سردرد مزمن پس از آسیب به سر و گردن پرداخته‌اند. در یک نمونه از مردم ایالات متحده آمریکا، ۲۰٪ موارد آسیب به سرو گردن، در همان سال یا سال قبل از شروع سردرد مزمن گزارش شده است (۶۱). رابطه بین آسیب به سر و گردن و سردرد مزمن در زنان نیز از نظر آماری

معنی‌دار بود (۶۲). یافته‌های متناقضی در خصوص سردرد مداوم ناشی از آسیب به سر و گردن در مطالعاتی که در میان سرنشینان وسایل نقلیه درگیر در تصادف (۶۳، ۶۴) و یا در بیماران ضربه مغزی که دچار بی‌هوشی شدند (۶۴، ۶۵) گزارش شده است. این یافته‌های متضاد می‌تواند تا حدودی ناشی از تفاوت در افراد تحت مطالعه، شدت یا نوع آسیب، و دوره پیگیری پس از آسیب و ایجاد سردرد باشد.

رویدادهای زندگی: در مطالعه‌های بالینی و جمعیت‌های انتخابی، تغییرات زندگی بعنوان عامل مستعد کننده سردرد مزمن در نظر گرفته شده است (۶۶، ۶۷)، هر چند اطلاعات مبتنی بر جمعیت معدودند و بیشتر مطالعه‌ها مشخص نکرده‌اند رویدادهای زندگی قبل یا پس از رویداد سردرد مزمن بوده است (۶۸، ۶۹). در یک مطالعه، احتمال گزارش تغییرات عمده خاصی در زندگی در سال‌های نزدیک به رخداد سردرد مزمن در افراد مبتلا به سردرد مزمن در مقایسه با شاهد‌ها بیشتر بود (۴۵). رویدادهای زندگی مستعدکننده شامل جابجایی، مرگ دوستان یا اعضاء خانواده، تغییر در وضع تأهل، و رویدادهای فوق‌العاده استرس‌زا می‌باشند (۷۰). دو مطالعه مبتنی بر جمعیت دیگر، رویداد تغییرات زندگی را در مبتلایان به سردرد مزمن و شاهد‌ها مقایسه کرده‌اند. در یک مطالعه در تایوان، دانش‌آموزان نوجوان مبتلا به سردرد مزمن و غیر مبتلا راجع به وجود استرس‌های کودکی مصاحبه شدند (۶۷). یافته‌ها نشان داد که هم سوء استفاده فیزیکی و هم طلاق والدین در خانواده‌هایی که نوجوانان مبتلا به سردرد مزمن داشتند بیشتر از گروه شاهد بود. در یک مطالعه بزرگ در دانمارک (۶۸)، رویدادهای زندگی در سال‌های قبل از شروع مطالعه بین گروهی که در حال حاضر سردرد مزمن داشتند و گروه شاهد مقایسه گردید. نتایج نشان داد که هم رویدادهای عمده و هم رویدادهای جزئی زندگی در مبتلایان به سردرد مزمن شایعتر از گروه شاهد است.

مصرف کافئین: نقش کافئین رژیم غذایی یا دارویی بعنوان یک عامل تشدید کننده سردرد مزمن بویژه مورد نظر است، زیرا کافئین ماده‌ای است که در یک کار آزمایشی شاهده‌دار کورسازی شده نشان داده شده که پس از ترک باعث سردرد می‌شود (۷۰-۷۲). در یک مطالعه مورد - شاهده‌ی، رابطه بین مصرف زیاد کافئین و سردرد مزمن بررسی شد (۷۳). هر چند مصرف کافئین یک عامل خطر نبود، مصرف کافئین قبل از سردرد مزمن یک عامل خطر ضعیف محسوب شد. تحلیل‌های بعدی نشان داد که مصرف کافئین قبل از سردرد مزمن یک عامل خطر برای افراد زیر ۴۰ سال، زنان و افراد دارای سردرد مزمن دوره‌ای است. یافته‌های منفی (برای مصرف جاری کافئین) در یک مطالعه بزرگ در هلند (۵۷) گزارش شد. در این مطالعه رابطه سیگار کشیدن با سردرد مزمن نیز یافت شد (۵۷).

پیشگیری و کنترل

استرس مزمن سهم بسزایی در سبب شناسی سردرد نوع تنش‌ی دارد. اقدام‌های پیشگیری مناسب شامل کاهش یا حذف مواجهه‌های پراسترس است. سردردهای میگرنی مکرر را می‌توان بطور موفقیت آمیز با داروهای پیشگیری‌کننده مناسب کنترل نمود. سردردهای نوع تنش‌ی ناتوان‌کننده را می‌توان به بهترین نحو با درمان استرس و روش‌های پسیکوفیزیولوژیک درمان کرد. سردردهای ناتوان‌کننده ممکن است ناشی از تلاش‌های ناکافی در پیشگیری در سطح دوم باشد. چنین بیمارانی ممکن است برای رهایی از سردردهای مکرر به داروهای مسکن

نیاز داشته باشند. ولی مصرف مزمن و دراز مدت چنین داروهایی (بویژه همراه با آرام بخش ها) ممکن است ناتوانی را افزایش دهد. در تمام سردردهای مزمن همکاری بیمار (مانند گزارش مفصل روزانه سردرد) هم می تواند تشخیصی و هم درمانی باشد.

راهبردهای آینده در پژوهش و پیشگیری

برای اینکه در آینده مطالعه‌های اپیدمیولوژی قابل مقایسه باشند، مطالعات باید طبق استانداردهای به نسبت یکنواختی از نظر چارچوب زمانی (مثلاً شیوع سالانه)، گروه‌های سنی (برای مثال، افراد بیش از ۲۰ سال با فواصل سنی ۵ سال)، و گزارش فراوانی سردرد (تفسیر تعداد روزهای سردرد ساده‌تر از تعداد حمله‌های سردرد در ماه یا سال است) باشند. برای ارزیابی شدت سردرد، استفاده از مقیاسی شبیه آنچه در کار آزمایشی‌های دارو برای سردرد استفاده می‌شود، بنظر مناسب می‌رسد (۷۴). تصمیم‌گیری در باره این که از چه پرسشی جهت غربالگری سردرد استفاده شود، مشکل است. با پرسش‌های خنثی، افراد بیشتری از نظر ابتلا به سردرد شناسایی می‌شوند و داده‌های اضافی راجع به فراوانی، شدت و ناتوانی ناشی از سردرد لازم خواهد بود. اگر در پرسش‌های غربالگری، فراوانی با شدت سردرد نیز ذکر شود، شیوع سردرد کمتری بدست می‌آید. در نتیجه، پرسش‌های خنثی با داده‌های اضافی برای مشخص نمودن گروه‌های مورد نظر، مناسب‌تر بنظر می‌رسد. اعتبار و روایی داده‌هایی که از مطالعه‌های مبتنی بر پرسشنامه بدست می‌آیند باید با انتخاب نمونه‌ای تصادفی از افراد و مصاحبه و معاینه آنها توسط متخصص مغز و اعصاب (این روش بعنوان معیارطلایی تشخیص سردرد می‌باشد) تعیین شود. اگر هدف اصلی از مطالعه تشخیص صحیح سردرد است، تمام داده‌ها باید با روش معیار طلایی گردآوری شوند.

منابع

1. Headache disorders Fact sheet N°277. October 2012. Retrieved 15 February 2016.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias, and facial pain. Second Edition. Cephalalgia 2004; 24: 1-160.
3. Lipton RB, Bigal ME, Steiner TJ, et al. The classification of the headaches. Neurology 2004; 63: 427-35.
4. Kunkel RS. Headache. Disease Management Project: Publications. Cleveland Clinic. Retrieved 2010-08-06.
5. Silberstein SD, Lipton RB. Chronic daily headache, including transformed migraine, chronic tension-type headache, and medication overuse. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, eds. Wolff's Headache, 7 ed. Oxford: Oxford University Press, 2001:247-282.
6. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Euro light project. Journal of Headache Pain 2010; 11: 289-99.
7. Ziegler DK. Epidemiology of migraine. In: Anderson DW (ed). Neuroepidemiology: A tribute to Bruce Schornberg. Boston. Mass: CRC Press 1991: 167-92.
8. Olesen J. Discussion summary. In: Olesen J, ed. Frontiers in Headache Research: Headache Classification and Epidemiology, 4th ed. New York: Raven Press; 1994:227-228.

9. Arregui A, Cabrera J, Leon-Velarde F, et al. High prevalence of migraine in a high-altitude population. *Neurology* 1991; 41:1668–9.
10. Barea LM, Tannhauser M, Rotta NT. An epidemiologic study of headache among children and adolescents of southern Brazil. *Cephalalgia* 1996; 16:545–9.
11. Cruz ME, Cruz I, Preux PM, et al. Headache and cysticercosis in Ecuador, South America. *Headache* 1995; 35:93–7.
12. Franceschi M, Colombo B, Rossi P, et al. Headache in a population based elderly cohort. An ancillary study to the Italian Longitudinal Study of Aging (ILSA). *Headache* 1997; 37:79–82.
13. Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. *Neurology* 1999; 53:537–42.
14. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, et al. Epidemiology of headache in a general population—a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44:1147–57.
15. Sjaastad O, Batnes J, Haugen S. The Vaga Study: an outline of the design. *Cephalalgia* 1999; 19:24–30.
16. Tekle Haimanot R, Seraw B, Forsgren L, et al. Migraine, chronic tension-type headache, and cluster headache in an Ethiopian rural community. *Cephalalgia* 1995; 15:482–8.
17. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 1995; 49:45–68.
18. Sjaastad O, Bakkeiteig LS. Exertional headache. I. Vaga study of headache epidemiology. *Cephalalgia* 2002; 22:784–90.
19. Sjaastad O, Bakkeiteig LS. Caffeine-withdrawal headache. The Vaga study of headache epidemiology. *Cephalalgia* 2004; 24:241–9.
20. Sjaastad O, Pettersen H, Bakkeiteig LS. The Vaga study of headache epidemiology II. Jobs: clinical manifestations. *Acta Neurol Scand* 2002; 105:25–31.
21. Rasmussen BK, Olesen J. Symptomatic and nonsymptomatic headaches in a general population. *Neurology* 1992; 42:1225–31.
22. Stewart WF, Lipton RB, Liberman J. Variation in migraine prevalence by race. *Neurology* 1996; 47:52–9.
23. Hagen K, Zwart JA, Vatten L, et al. Prevalence of migraine and non-migrainous headache—head-HUNT, a large population-based study. *Cephalalgia* 2000; 20:900–6.
24. Manzoni, GC, Stovner, LJ. Epidemiology of headache. *Handbook of Clinical Neurology*. *Handbook of Clinical Neurology* 2010; 97: 3–22.
25. Mattu, A, Goyal, D, Barrett JW, et al. *Emergency medicine: Avoiding the pitfalls and improving the outcomes*. Malden, MA: Blackwell / BMJ Books. p. 39; 2007.
26. Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K, et al. Epidemiology of headache in Europe. *Eur J Neurol* 2006; 13:333-45.
27. Scher AI, Stewart WF, Lipton RB. Migraine and headache: a meta-analytic approach. In: Crombie IK, ed. *Epidemiology of Pain*. Seattle, WA: IASP Press, 1983; pp. 159–170.
28. Steiner TJ, Scher AI, Stewart WF, et al. The prevalence and disability burden of adult migraine in England and their relationships to age, gender and ethnicity. *Cephalalgia* 2003; 23: 519–27.
29. Michel P, Dartigues JF, Duru G, et al. Incremental absenteeism due to headaches in migraine: results from the Mig-Access French national cohort. *Cephalalgia* 1999; 19: 503–10.
30. Rasmussen BK, Jensen R, Olesen J. Impact of headache on sickness absence and utilisation of medical services: a Danish population study. *Journal of Epidemiology and Community Health* 1992; 46: 443–446
31. Boardman HF, Thomas E, Croft PR, Millson DS. Epidemiology of headache in an English district. *Cephalalgia* 2003; 23: 129–37.
32. Wang SJ. Epidemiology of migraine and other types of headache in Asia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003; 3:104-8.

33. Ayatollahi SM, Moradi F, Ayatollahi SA. Prevalences of migraine and tension-type headache in adolescent girls of Shiraz (southern Iran). *Headache* 2002; 42: 287-90.
34. Al Jumah M, Awada A, Al Azzam S. Headache syndromes amongst schoolchildren in Riyadh, Saudi Arabia. *Headache* 2002; 42: 281-6.
35. Scher AI, Stewart WF, Lipton RB. Migraine and headache a meta-analytic approach. Crombie I.K. *Epidemiology of Pain* 1999 Seattle, WA: IASP Press: pp 159-170.
36. Lipton RB, Stewart WF. Prevalence and impact of migraine. *Neurol Clin* 1997; 15: 1-13.
37. Lipton RB, Bigal ME, Scher AI, Stewart WF. The global burden of migraine. *Journal of Headache Pain* 2003; 4: S3-S11.
38. Stewart WF, Simon D, Shechter A, Lipton RB. Population variation in migraine prevalence a meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 269-80.
39. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. *JAMA* 1992; 267: 64-9.
40. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, et al. Prevalence and burden of migraine in the United States data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41: 646-57.
41. Lipton RB, Stewart WF, Simon D. Medical consultation for migraine results from the American Migraine Study. *Headache* 1998; 38: 87-96.
42. Stewart WF, Linet MS, Celentano DD, et al. Age- and sex-specific incidence rates of migraine with and without visual aura. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 1111-20.
43. Breslau N, Davis GC, Schultz LR, Peterson EL. Joint 1994 Wolff Award Presentation. Migraine and major depression: a longitudinal study. *Headache* 1994; 34: 387-93.
44. Stang PE, Yanagihara T, Swanson JW. Incidence of migraine headaches a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 1992; 42: 1657-62.
45. Lyngberg A, Jensen R, Rasmussen BK, Jorgensen T. Incidence of migraine in a Danish population-based follow-up study. [abstract] *Cephalalgia* 2003; 23: 596.
46. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 2003; 106:81-9.
47. Waters WE. Migraine intelligence, social class, and familial prevalence. *BMJ* 1971; 2: 77-81.
48. Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort the GEM Study. *Neurology* 1999; 53: 537-42.
49. Steiner TJ, Scher AI, Stewart WF, et al. The prevalence and disability burden of adult migraine in England and their relationships to age, gender and ethnicity. *Cephalalgia* 2003; 23: 519-27.
50. Lu SR, Fuh JL, Chen WT, et al. Chronic daily headache in Taipei, Taiwan: prevalence, follow-up and outcome predictors. *Cephalalgia* 2001; 21:980-6.
51. Scher AI, Stewart WF, Liberman J, Lipton RB. Wolff Award 1998. Prevalence of frequent headache in a population sample. *Headache* 1998; 38:497-506.
52. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, et al. Chronic daily headache in Chinese elderly: Prevalence, risk factors, and biannual follow-up. *Neurology* 2000; 54:314-9.
53. Hagen K, Vatten L, Stovner LJ, et al. Low socio-economic status is associated with increased risk of frequent headache: a prospective study of 22718 adults in Norway. *Cephalalgia* 2002; 22:672-9.
54. Wiendels NJ, van Haestregt A, Neven AK, et al. Chronic frequent headache in the general population: comorbidity and quality of life. *Cephalalgia* 2006; 26:1443-50.
55. Bigal ME, Lipton RB. Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache. *Neurology* 2006; 67:252-7.
56. Scher AI, Lipton RB, Stewart WF. Habitual snoring as a risk factor for chronic daily headache. *Neurology* 2003; 60:1366.
57. Wiendels NJ, Neven AK, Rosendaal FR, et al. Chronic frequent headache in the general population: prevalence and associated factors. *Cephalalgia* 2006; 26:1434-42.

58. Scher AI, Stewart WF, Lipton RB. The comorbidity of headache with other pain syndromes. *Headache* 2006; 46:1416-23.
59. Hagen K, Einarsen C, Zwart JA, et al. The co-occurrence of headache and musculoskeletal symptoms amongst 51 050 adults in Norway. *Eur J Neurol* 2002; 9:527-33.
60. El Metwally A, Salminen JJ, Auvinen A, et al. Prognosis of non-specific musculoskeletal pain in preadolescents: a prospective 4-year follow-up study till adolescence. *Pain* 2004; 110:550-9.
61. Couch JR, Lipton RB, Stewart WF, Scher AI. Head or neck injury increases the risk of chronic daily headache: A population-based study. *Neurology* 2007; 69:1169-77.
62. Obelieniene D, Bovim G, Schrader H, et al. Headache after whiplash: a historical cohort study outside the medico-legal context. *Cephalalgia* 1998; 18: 559-64.
63. Schrader H, Stovner LJ, Obelieniene D, et al. Examination of the diagnostic validity of 'headache attributed to whiplash injury': a controlled, prospective study. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1226-32.
64. Mickeviciene D, Schrader H, Obelieniene D, et al. A controlled prospective inception cohort study on the post-concussion syndrome outside the medicolegal context. *Eur J Neurol* 2004;11:411-9.
65. Jensen J. Life events in neurological patients with headache and low back pain (in relation to diagnosis and persistence of pain). *Pain* 1988; 32:47-53.
66. Tietjen GE, Brandes JL, Digre KB, et al. History of childhood maltreatment is associated with comorbid depression in women with migraine. *Neurology* 2007; 69:959-968.
67. Juang KD, Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Chen YS. Association between adolescent chronic daily headache and childhood adversity: a community-based study. *Cephalalgia* 2004; 24:54-9.
68. Passchier J, Schouten J, van der DJ, Van Romunde LK. The association of frequent headaches with personality and life events. *Headache* 1991; 31:116-21.
69. Stewart WF, Scher AI, Lipton RB. The Frequent Headache Epidemiology study (FrHE): Stressful life events and risk of chronic daily headache. *Neurology* 2001; 56:A138-9.
70. Dews PB, Curtis GL, Hanford KJ, O'Brien CP. The frequency of caffeine withdrawal in a population-based survey and in a controlled, blinded pilot experiment. *J Clin Pharmacol* 1999; 39:1221-32.
71. Silverman K, Evans SM, Strain EC, Griffiths RR. Withdrawal syndrome after the double-blind cessation of caffeine consumption. *N Engl J Med* 1992; 327:1109-14.
72. Scher AI, Stewart WF, Lipton RB. Caffeine as a risk factor for chronic daily headache: A population-based study. *Neurology* 2004; 63:2022-7.
73. Silberstein S, Olesen J, Bousser MG, et al. The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition (ICHD-II)-revision of criteria for 8.2 Medication-overuse headaches. *Cephalalgia* 2005; 25:460-5.
74. Anonymous (International Headache Society Committee on Clinical Trials I Migraine. Guidelines for controlled trials for drugs in migraine. *Cephalalgia* 1991; 11: 1-12.

EPIDEMIOLOGY AND CONTROL OF COMMON DISEASES IN IRAN

4th Edition



Fereidoun Azizi, M.D

Hossein Hatami, M.D

Mohsen Janghorbani, Ph.D

*Research Institute for Endocrine Sciences
Shahid Beheshti University of Medical Sciences*



ISBN 978-600-209-248-9



9 786002 092489