

## بررسی عوامل خطر Multiple Sclerosis اطفال در استان اصفهان: با تمرکز ویژه بر نقش بلوغ

مسعود اعتمادی فر<sup>۱</sup>، پدram معینی<sup>۲</sup>، ساناز معصومی<sup>۳</sup>، امین باقری قلعه سلیمی<sup>۴</sup>،  
علی علوی<sup>۴</sup>، محبوبه فریدن اصفهانی<sup>۴</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** تاکنون مطالعه‌ی جامعی در زمینه‌ی عوامل خطر بیماری Multiple sclerosis (MS) اطفال صورت نگرفته است. همچنین، سن بلوغ و زمان حیاتی برخورد با عوامل خطر محیطی نیز در جمعیت MS بزرگسال و اطفال بررسی نشده است.

**روش‌ها:** در مطالعه‌ی مورد-شاهدی حاضر، ۹۷ بیمار مبتلا به MS اطفال و ۹۷ فرد عادی هم‌سن و هم‌جنس (گروه شاهد) مشارکت نمودند. اطلاعات سن بلوغ، عوامل خطر مادر در دوران بارداری و عوامل خطر محیطی نمونه‌ها طی مصاحبه‌ی رو در رو جمع‌آوری گردید.

**یافته‌ها:** بر اساس مدل Logistic regression، هر سال کاهش در سن شروع بلوغ در خانم‌ها و آقایان، به ترتیب با افزایش ۱/۷۶۶ و ۲/۲۵۰ برابری خطر ابتلا به MS اطفال همراه بود. کودکانی که در دوران بارداری در معرض دود سیگار بودند و کودکانی که والدین سیگاری داشتند، به ترتیب ۲/۳۳ ( $P < ۰/۰۱۰$ ) و ۲/۸۸ ( $P < ۰/۰۰۶$ ) برابر بیشتر خطر ابتلا به MS را نشان دادند. به ازای هر یک ساعتی که فرد کمتر در معرض نور خورشید قرار داشت، ۲/۰۰۷ برابر خطر ابتلا به MS اطفال در او افزایش یافت ( $P < ۰/۰۰۱$ ).

**نتیجه‌گیری:** در معرض دود سیگار بودن مادر در دوران بارداری، داشتن والدین سیگاری، سابقه‌ی ابتلا به سرخجه و انجام عمل جراحی آپاندکتومی، از جمله عوامل خطر ابتلا به MS اطفال می‌باشد. مطالعات آینده باید در جهت یافتن ارتباط بین غده‌ی هیپوفیز، بلوغ، نقش سیگار، نور خورشید و سایر عوامل خطر محیطی با ابتلا به بیماری MS طراحی شوند.

**واژگان کلیدی:** Multiple sclerosis، اطفال، عوامل خطر، بلوغ، سیگار کشیدن

**ارجاع:** اعتمادی فر مسعود، معینی پدram، معصومی ساناز، باقری قلعه سلیمی امین، علوی علی، فریدن اصفهانی محبوبه. بررسی عوامل خطر Multiple Sclerosis اطفال در استان اصفهان: با تمرکز ویژه بر نقش بلوغ. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۲۴): ۳۳۹-۳۳۵

MS اطفال، ۵-۳ درصد جمعیت کل ابتلا به MS را تشکیل می‌دهد. بروز این بیماری قبل از بلوغ پدیده‌ی نادری است که می‌تواند نشانه‌ی بسیار مهمی از نقش هورمون‌ها و تغییرات ایمونولوژیک بعد از بلوغ باشد (۴). مطالعاتی که بر روی مهاجرت از مناطق کم‌خطر به پرخطر قبل از سن ۱۵ سالگی و افزایش خطر ابتلا به MS صورت گرفت، نشان داد که زمان قرار گرفتن در معرض عوامل خطر، اهمیت بسیار زیادی دارد (۵). از این‌رو، در مطالعه‌ی مورد-شاهدی حاضر، برای اولین بار نقش بلوغ و همه‌ی عوامل خطر محیطی شناخته شده در جمعیت MS اطفال بررسی شد. علاوه بر این، برای اولین بار زمان مؤثر در برخورد با عوامل خطر و ایجاد بیماری

## مقدمه

Multiple sclerosis (MS) نوعی بیماری مزمن سیستم اعصاب مرکزی می‌باشد که شیوع آن در سال‌های اخیر به طور چشمگیری در اصفهان افزایش پیدا کرده است (۱). اگرچه علت شیوع بالای این بیماری نامعلوم است، اما شواهد حاکی از نقش عوامل خطر محیطی به عنوان علل مهم این رویداد می‌باشد. مطالعات پیشین نشان داده‌اند که در معرض نور خورشید قرار گرفتن، ویتامین D، Epstein-Barr virus (EBV) و سیگار ممکن است از جمله عوامل خطر بیماری MS باشند. شایان ذکر است که این عوامل بیشتر در جمعیت بزرگسال بررسی شده‌اند و تاکنون ارتباط آن‌ها با MS اطفال گزارش نشده است (۲-۳).

۱- استاد، گروه مغز و اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دستیار، گروه مغز و اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دستیار، گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

(دوران بارداری مادر، قبل از بلوغ و بعد از بلوغ) گزارش گردید.

### روش‌ها

این پژوهش در سال ۱۳۹۳ در انجمن MS اصفهان انجام شد. بیمارانی که تشخیص قطعی MS سن زیر ۱۸ سال بر اساس McDonald criteria و یا معیارهای بین‌المللی MS اطفال دریافت کرده بودند (۶)، وارد مطالعه شدند. از هر بیمار درخواست شد که فردی هم‌سن و هم‌جنس از بین اقوام یا دوستان، جهت گروه شاهد معرفی نماید. بیمارانی که شاهد مناسب معرفی نمی‌کردند، رضایت به شرکت در مطالعه نداشتند و یا اطلاعات گذشته‌ی خود را به خاطر نمی‌آوردند، از مطالعه خارج شدند. بعد از مشخص شدن بیماران مبتلا به MS، اطلاعات دموگرافیک، فصل تولد، سابقه‌ی بیماری و سن شروع بیماری از پرونده‌ها استخراج شد. سایر اطلاعات نمونه‌ها مانند سن بلوغ، سبک زندگی، برخورد با عوامل محیطی، سابقه‌ی بیماری‌ها و جراحی‌های گذشته نیز طی مصاحبه با بیماران و گروه شاهد در حضور والدین آن‌ها جمع‌آوری شد.

سن بلوغ در خانم‌ها طبق اولین زمان قاعدگی و در آقایان طبق سن تغییر صدا و رویش موهای عانه تعیین گردید. سوابق پزشکی بیمار شامل انجام جراحی‌های قبلی (آپاندکتومی، تونسیلکتومی و ترمیم فتق) و ابتلا به

بیماری‌های عفونی (اوریون، سرخک، سرخچه و آبله‌مرغان) بود. از زمانی که افراد به طور متوسط در طول روز در معرض نور خورشید قرار دارند و مدت زمانی که قبل از بلوغ به طور روزانه در معرض نور خورشید بودند، پرسش شد. همچنین، اطلاعات در مورد سابقه‌ی خانوادگی MS، نحوه‌ی تولد (طبیعی یا سزارین)، سیگاری بودن والدین بیمار، در معرض دود سیگار بودن مادر در دوران بارداری و در معرض دود سیگار بودن قبل از بلوغ از طریق مصاحبه جمع‌آوری گردید.

ارتباط بین عوامل خطر مختلف و بیماری MS، با استفاده از مدل Logistic regression بررسی شد و میزان خطر با فاصله‌ی اطمینان برای همه‌ی متغیرها گزارش شد. در نهایت، داده‌ها در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (IBM Corporation, Armonk, NY) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.  $P < ۰/۰۵۰$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

در تحقیق حاضر، ۹۷ بیمار مبتلا به MS اطفال و ۹۷ فرد عادی هم‌سن و هم‌جنس (گروه شاهد) وارد مطالعه شدند. ویژگی‌های دموگرافیک و عوامل خطر مختلف گروه‌های مورد و شاهد در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱. خصوصیات دموگرافیک و عوامل خطر مختلف در گروه‌های مورد و شاهد

ویژگی	گروه مورد (۹۷)	گروه شاهد (۹۷ نفر)	نسبت خطر (فاصله اطمینان)	P
جنسیت	۲۰ مرد، ۷۷ زن	۲۰ مرد، ۷۷ زن	-	-
سابقه‌ی خانوادگی MS [تعداد (درصد)]	۱۸ (۱۸)	۱۶ (۱۶)	۰/۷۸ (۲/۵۵-۰/۲۴)	۰/۴۸۰
فصل تولد [تعداد (درصد)]				۰/۳۱۰
بهار	۳۴ (۳۵/۱)	۳۵ (۳۶/۱)	۱/۲۹ (۱/۸۶-۰/۸۱)	
تابستان	۱۹ (۱۹/۰)	۳۴ (۳۵/۱)		
پاییز	۱۷ (۱۷/۰)	۸ (۸/۰)		
زمستان	۲۷ (۲۷/۰)	۲۰ (۲۰/۰)		
سن بلوغ در خانم‌ها (سال) (میانگین ± انحراف معیار)	۱۲ ± ۱	۱۳ ± ۰	۱/۷۶ (۵/۱۲-۰/۶۰)	۰/۲۹۰
سن بلوغ در آقایان (سال) (میانگین ± انحراف معیار)	۱۴ ± ۰	۱۴ ± ۱	۲/۲۵ (۷/۹۷-۰/۶۳)	۰/۲۰۰
نحوه‌ی تولد [تعداد (درصد)]				۰/۱۱۰
طبیعی	۶۵ (۶۷/۰)	۷۵ (۷۷/۳)		
سزارین	۳۲ (۳۳/۰)	۲۲ (۲۲/۷)		
انجام جراحی‌های قبلی (درصد)				
تونسیلکتومی	۴/۲	۹/۳	۱/۴۰ (۳/۶۶-۰/۵۴)	۰/۴۸۰
آپاندکتومی	۱۳/۴	۲/۰	۰/۲۷ (۰/۷۹-۰/۰۹)	۰/۰۱۸
ترمیم فتق	۲/۰	۱/۰	۰/۴۴ (۳/۲۷-۰/۰۶)	۰/۴۲۰
ابتلا به بیماری‌های عفونی (درصد)				
سرخک	۲۶/۰	۷/۰	۰/۲۰ (۰/۵۱-۰/۰۹)	۰/۰۰۱
سرخچه	۹/۰	۳/۰	۰/۳۱ (۱/۱۸۲-۰/۰۸)	۰/۰۸۷
اوریون	۳۹/۱	۳۳/۰	۰/۷۲ (۱/۲۷-۰/۴۲)	۰/۲۲۸
آبله‌مرغان	۷۱/۱	۷۹/۳	۱/۳۸ (۲/۳۵-۰/۸۱)	۰/۲۳۰
والدین سیگاری (درصد)	۲۷/۸	۱۰/۳	۲/۸۸ (۶/۱۶-۱/۳۵)	۰/۰۰۶
در معرض دود سیگار بودن در طول بارداری (درصد)	۲۴/۷	۹/۳	۲/۶۶ (۵/۷۳-۱/۲۴)	۰/۰۱۲
در معرض دود سیگار بودن قبل از سن بلوغ (درصد)	۳۸/۱	۱۷/۵	۲/۳۳ (۴/۲۷-۱/۲۷)	۰/۰۰۶

MS: Multiple sclerosis

می‌باشند. اگرچه در مطالعه‌ی حاضر ارتباط معنی‌داری بین فصل تولد و خطر ابتلا به MS اطفال مشاهده نشد، اما تعداد بیمارانی که در بهار به دنیا آمده بودند، بیشتر از سایر فصول سال بود (۱۰).

در پژوهش حاضر، زایمان طبیعی با ۴۱ درصد کاهش خطر ابتلا به MS همراه بود. مطالعه‌ای که در هلند انجام شد، به این نتیجه دست یافت که هیچ خطری برای کسانی که سزارین می‌شوند، وجود ندارد (۱۱)؛ در حالی که مغزی و همکاران در مطالعه‌ی خود نشان دادند که سزارین با افزایش خطر ابتلا به MS همراه است (۱۲). علت این تناقضات را با فرضیه‌ی بهداشت توجیه کرده‌اند که برخورد نوزاد با فلور واژن و شاید هرپس ویروس حین زایمان، می‌تواند اثر بازدارنده داشته باشد.

سیگار یکی دیگر از عوامل خطر شناخته شده‌ی ابتلا به بیماری MS می‌باشد. در مطالعه‌ی حاضر برای اولین بار نشان داده شد که اگر مادر در حین بارداری در معرض دود سیگار قرار بگیرد و یا اگر کودک قبل از بلوغ در معرض دود سیگار قرار داشته باشد، خطر ابتلا به MS اطفال افزایش می‌یابد. فقط یک تحقیق در زمینه‌ی اثر والدین سیگاری بر ایجاد MS اطفال انجام شده است (۱۳) که نتایج آن با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر مشابه بود. شاید مکانیسمی که باعث تأثیر سیگار بر ایجاد بیماری MS می‌شود، به اثر نوروپروتکتیو مواد تشکیل دهنده‌ی آن ارتباط داشته باشد. همچنین، وجود ژن HLA-A\*02 و عدم وجود ژن HLADRB\*15 که به عنوان ژن‌های مستعد کننده‌ی MS شناخته می‌شوند، در افراد سیگاری مشاهده شده است (۱۴). علاوه بر این، سیگار کشیدن با متابولیسم ملاتونین تداخل ایجاد می‌کند و باعث کاهش سطح آن می‌شود.

ارتباط نزدیک هورمون‌های غده‌ی هیپوفیز و بلوغ در مطالعات مختلف گزارش شده و این ارتباط در مطالعات نورورادیولوژی نیز اثبات گردیده است. پژوهش‌های مختلف بیان کرده‌اند که غده‌ی هیپوفیز بعد از بلوغ به سمت کلسیفیکاسیون می‌رود (۱۵). از طرف دیگر، کاهش ملاتونین باعث افزایش سرعت فرایند Pineal calcification (PC) می‌شود. همچنین، مطالعات نشان داده‌اند که سطح ملاتونین قبل از بلوغ کاهش پیدا می‌کند و تجویز ملاتونین به موش‌ها، بلوغ آن‌ها را به تأخیر می‌اندازد. لازم به ذکر است که PC در اسکن ۱۰۰ درصد بیماران مبتلا به MS مشهود است (۱۵).

اکنون سؤالی که از اطلاعات به دست آمده ایجاد می‌شود، این است که آیا مسیر مشترکی بین عوامل خطر محیطی، بلوغ زودرس و MS وجود دارد که آن‌ها را به هم مرتبط سازد؟

چنین به نظر می‌رسد که ردپای ملاتونین را می‌توان به عنوان هورمون تأثیرگذار در بیشتر مکانیسم‌هایی که باعث تأثیر عوامل خطر می‌شود، دنبال کرد. در واقع، سطح پایین ملاتونین می‌تواند یکی از

خطر ابتلا به MS اطفال در بیمارانی که در رحم مادر در معرض دود سیگار قرار داشتند، ۲/۳۳ برابر بیشتر از افراد عادی بود که این مقدار از نظر آماری معنی‌دار به دست آمد ( $P = 0/010$ ). زایمان طبیعی با ۴۱ درصد کاهش خطر ابتلا به MS اطفال همراه بود که این اختلاف تنها در مردان از نظر آماری معنی‌دار مشاهده شد ( $P = 0/049$ ).

نتایج مدل Logistic regression نشان داد که هر یک سال کاهش در سن شروع بلوغ، با افزایش ۱/۷۶۶ برابری خطر ابتلا به MS در زنان و ۲/۲۵۰ برابری خطر ابتلا در مردان همراه است. همچنین، در بررسی تأثیر نور خورشید بر بیماری MS اطفال، میزان خطر گزارش شده به طور آشکاری بیان کننده‌ی اثر محافظتی نور خورشید بر ایجاد این بیماری قبل از بلوغ می‌باشد؛ به طوری که به ازای هر یک ساعتی که فرد کمتر در معرض نور خورشید قرار داشت، ۲/۰۰۷ برابر خطر ابتلا به MS اطفال در او افزایش یافت ( $P < 0/001$ ).

بر اساس داده‌های جدول ۱، ابتلا به بیماری‌های عفونی (به جز سرخک) و انجام جراحی‌های دوران کودکی و بزرگسالی (به جز آپاندکتومی)، با خطر ابتلا به MS اطفال ارتباط معنی‌داری نداشت. کودکانی که والدین سیگاری داشتند و یا قبل از بلوغ در معرض دود سیگار اطرافیان قرار گرفته بودند، به ترتیب ۲/۳۳ و ۲/۸۸ برابر افزایش خطر ابتلا به MS اطفال را نشان دادند که این ارتباط از نظر آماری معنی‌دار بود.

## بحث

شیوع جهانی و بی‌سابقه‌ی بیماری MS در سال‌های اخیر، نمی‌تواند تنها با تغییرات ژنتیکی در جامعه توجیه شود. بر این اساس، شناخت عوامل خطر قابل تغییر و دانش در مورد زمان حیاتی تأثیرگذاری این عوامل بر بیماری MS، به طور چشمگیری می‌تواند استراتژی‌های پیشگیری از آن را تغییر دهد.

تاکنون پژوهش‌های اندکی در زمینه‌ی عوامل خطر MS اطفال در دنیا انجام شده است. در مطالعه‌ی حاضر مشخص گردید که سن پایین قاعدگی، باعث افزایش خطر ابتلا به MS اطفال خواهد شد؛ در حالی که ارتباط معنی‌داری بین سن بلوغ مردان و خطر ابتلا به MS اطفال یافت نشد. اگرچه بیشتر تحقیقات صورت گرفته در زمینه‌ی MS بزرگسالان انجام شده است (۷-۸)، اما به نظر می‌رسد با یافته‌های مطالعه حاضر مشابه باشد.

به‌تازگی نتایج تحقیقات نشان داده است که عوامل خطر مربوط به دوران بارداری مادر، می‌تواند نقش بسیار مهمی در ابتلا به بیماری MS ایفا کند (۹). یکی از این عوامل خطر، فصل تولد است. نوزادانی که فصل تابستان و بهار به دنیا می‌آیند، بیشتر مستعد ابتلا به MS

ویتامین D، یکی دیگر از عوامل خطر مهم بیماری MS به شمار می‌رود که باید در مطالعات آینده میان جمعیت MS اطفال بررسی گردد.

### تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر برگرفته از پایان‌نامه‌ی مقطع دکتری حرفه‌ای با شماره‌ی ۳۹۴۷۴۸ می‌باشد که با حمایت‌های مادی و معنوی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شد.

عوامل خطری باشد که از آن چشم‌پوشی شده است و مطالعات آینده باید اثر این هورمون را به عنوان عامل خطر مستقل بررسی نمایند. در مطالعه‌ی مورد-شاهدی حاضر، برای اولین بار مشخص گردید که خطر بروز اولین حمله‌ی MS در کودکی با سن پایین قاعدگی، والدین سیگاری، در معرض دود سیگار بودن مادر در دوران بارداری، مدت زمان کوتاه در معرض نور خورشید قرار داشتن در دوران قبل از بلوغ، انجام عمل جراحی آپاندکتومی و ابتلا به سرخچه قبل از بلوغ در ارتباط است. مطالعات آینده باید با حجم نمونه‌ی بیشتر و در کشورهای مختلف انجام شود. همچنین، سطح سرمی

### References

1. Etemadifar M, Abtahi SH, Akbari M, Murray RT, Ramagopalan SV, Fereidan-Esfahani M. Multiple sclerosis in Isfahan, Iran: an update. *Mult Scler* 2014; 20(8): 1145-7.
2. Alonso A, Cook SD, Maghzi AH, Divani AA. A case-control study of risk factors for multiple sclerosis in Iran. *Mult Scler* 2011; 17(5): 550-5.
3. Fereidan-Esfahani M, Ramagopalan SV, Etemadifar M, Sadri S, Abtahi SH. Vitamin D: shining a light on clinical and sex specific effects in multiple sclerosis? *Int J Prev Med* 2013; 4(5): 499-500.
4. Etemadifar M, Nourian SM, Nourian N, Abtahi SH, Sayahi F, Saraf Z, et al. Early-onset multiple sclerosis in Isfahan, Iran: Report of the demographic and clinical features of 221 patients. *J Child Neurol* 2016; 31(7): 932-7.
5. Etemadifar M, Sajjadi S, Nasr Z, Firoozeei TS, Abtahi SH, Akbari M, et al. Epidemiology of multiple sclerosis in Iran: a systematic review. *Eur Neurol* 2013; 70(5-6): 356-63.
6. Chitnis T, Tenenbaum S, Banwell B, Krupp L, Pohl D, Rostasy K, et al. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18(1): 116-27.
7. Ramagopalan SV, Valdar W, Criscuoli M, DeLuca GC, Dymont DA, Orton SM, et al. Age of puberty and the risk of multiple sclerosis: a population based study. *Eur J Neurol* 2009; 16(3): 342-7.
8. Lulu S, Graves J, Waubant E. Menarche increases relapse risk in pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016; 22(2): 193-200.
9. Graves JS. Is Season of Birth Important for Multiple Sclerosis Risk? *JAMA Neurol* 2016; 73(8): 912-3.
10. Fiddes B, Wason J, Kempainen A, Ban M, Compston A, Sawcer S. Confounding underlies the apparent month of birth effect in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 73(6): 714-20.
11. Nielsen NM, Bager P, Stenager E, Pedersen BV, Koch-Henriksen N, Hjalgrim H, et al. Cesarean section and offspring's risk of multiple sclerosis: a Danish nationwide cohort study. *Mult Scler* 2013; 19(11): 1473-7.
12. Maghzi AH, Etemadifar M, Heshmat-Ghahdarjani K, Nonahal S, Minagar A, Moradi V. Cesarean delivery may increase the risk of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18(4): 468-71.
13. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, Suissa S. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain* 2007; 130(Pt 10): 2589-95.
14. Simon KC, van der Mei IA, Munger KL, Ponsonby A, Dickinson J, Dwyer T, et al. Combined effects of smoking, anti-EBNA antibodies, and HLA-DRB1\*1501 on multiple sclerosis risk. *Neurology* 2010; 74(17): 1365-71.
15. Sandyk R. Multiple sclerosis: the role of puberty and the pineal gland in its pathogenesis. *Int J Neurosci* 1993; 68(3-4): 209-25.

## A Case-Control Study on Risk Factors in Pediatric Multiple Sclerosis Population, Isfahan Province, Iran: Highlighting the Role of Puberty

Masoud Etemadifar<sup>1</sup>, Pedram Moeini<sup>2</sup>, Sanaz Masoumi<sup>2</sup>, Amin Bagheri-Ghalehsalimi<sup>3</sup>,  
Ali Alavi<sup>4</sup>, Mahboobeh Fereidan-Esfahani<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** There is no a comprehensive study on early-onset multiple sclerosis (EOMS) population on the role of well-known MS risk factors. Moreover, age at puberty and the critical window exposure to environmental risk factors is never investigated in neither adult nor pediatric MS population.

**Methods:** A case-control study, including 97 patients with early-onset MS and 97 matched controls, was conducted in Isfahan Multiple Sclerosis Society. Information on age at puberty, gestational risk factors, environmental exposures, and past medical history was obtained from medical charts and interviews.

**Findings:** In logistic regression model, every year of decreasing in pubertal onset in females and males was associated with 1.766 and 2.250 folds increase in risk of early-onset MS, respectively. In utero exposure to cigarette smoking was significantly associated with 2.33 ( $P = 0.010$ ), and having smoker parents or passive smokers before puberty had 2.88 ( $P = 0.006$ ) fold in risk of early-onset MS. One hour less daily sun exposure increased the risk of early-onset MS as 2.007 folds ( $P < 0.001$ ) after adjustment for age and sex.

**Conclusion:** In utero and parental exposure to smoking as well as history of measles and appendectomy are risk factors for early-onset MS. Future studies should shed more light on the true interaction between pineal gland, gender, smoking, sunlight and other environmental and genetic risk factors in adult and pediatric MS population.

**Keywords:** Multiple sclerosis, Early-onset, Pediatric, Risk factors, Puberty, Cigarette smoking

**Citation:** Etemadifar M, Moeini P, Masoumi S, Bagheri-Ghalehsalimi A, Alavi A, Fereidan-Esfahani M. A Case-Control Study on Risk Factors in Pediatric Multiple Sclerosis Population, Isfahan Province, Iran: Highlighting the Role of Puberty. J Isfahan Med Sch 2017; 35(424): 335-9.

1- Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Resident, Department of Neurology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Resident, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Student of Medicine, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Mahboobeh Fereidan-Esfahani, Email: mf.esfahani@yahoo.com